UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020 2020 TOU3 1640

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Anaïs CARNIO

le 8 octobre 2020

SOMNOLENCE DIURNE EXCESSIVE DANS LA MALADIE DE PARKINSON : PRÉVALENCE ET FACTEURS ASSOCIÉS

Directeur de thèse : Dr Fabienne ORY-MAGNE

JURY

Monsieur le Professeur Olivier RASCOL	Président
Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE	Assesseur
Madame le Professeur Agnès SOMMET	Assesseur
Madame le Docteur Fabienne ORY-MAGNE	Assesseur
Madame le Docteur Rachel DEBS	Suppléant
Madame le Docteur Margherita FABBRI	Membre invité

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

au 1er septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

Mme DUPOUY Julie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

15/10/ 2019

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Olivier Rascol, Président du jury, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Pharmacologie

Je vous remercie du très grand honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ce travail.
Veuillez y trouver l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Jérémie Pariente, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Neurologie

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.
Merci pour ton engagement dans la formation des internes de neurologie.
J'espère être à la hauteur de ton enseignement, que j'ai particulièrement apprécié lors de mes stages en Neurologie B8, tant au niveau professionnel qu'humain.

Madame le Professeur Agnès Sommet, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Pharmacologie

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et pour votre aide précieuse à son initiation.
Je vous prie d'y trouver le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Fabienne Ory-Magne, Praticien Hospitalier, Neurologie

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accompagnée avec bienveillance et pédagogie.
Ton dévouement et ton authenticité auprès des patients sont un exemple pour moi.
J'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble dans le futur.

Madame le Docteur Rachel Debs, Praticien Hospitalier, Neurologie

Je suis très heureuse de te compter parmi les membres de ce jury.
Cela a été une chance pour moi de pouvoir bénéficier de ton expertise et de ta bienveillance.

Madame le Docteur Margherita Fabbri, Praticien Hospitalier, Neurologie

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et j'en suis honorée.
Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés ces quelques mois.

A ceux qui ont permis que ce travail aboutisse,

Merci à l'ensemble des médecins et patients qui ont participé à la cohorte COPARK ainsi qu'à l'association France-Parkinson pour leur soutien.

Merci à M. Santiago Perez-Lloret, pour votre aide dans l'élaboration de ce travail. Merci pour vos réponses à mes nombreuses questions.

Merci à Mme Vanessa Rousseau pour votre aide précieuse et vos explications détaillées.

A ceux qui m'ont tant appris pendant mon internat,

Merci à tous les neurologues du CHU de Toulouse, pour leur pédagogie au quotidien et leur bienveillance à mon égard, dans les services, en consultation ou lors des gardes.

Merci en particulier aux chefs de clinique et assistants : à Cédric, Zoé, Marie B., Marie R., Florence, Jasmine et Vincent. Merci au Professeur Larrue et au Professeur Chollet. Merci à Fleur, au Dr Simonetta et Dr Brefel qui m'ont accueillie en consultation. Merci à l'équipe des soins intensifs de neurovasculaire, Pr Olivot, Dr Albucher, Alain, Lionel et Nicolas. Merci à Blandine, Pascal, Marie D., Jonathan Curot, Damien, Jonathan Ciron, Delphine, Luc, Agnès, Pr Pavy, Nathalie et Marianne.

Merci à mes anciens co-internes qui sont devenus chefs, les explorateurs Louis et Clémence L., Julie G., Camille et Meryl.

Merci aux équipes paramédicales des services de Neurologie B4, B5, B6, explos et B8 du CHU, infirmiers(ères), aide-soignant(e)s, psychologue, orthophonistes, diététiciens et neuropsychologues. Merci mille fois d'avoir rendu le quotidien plus joyeux et pour votre implication auprès des patients.

Merci à l'équipe de Neurologie de Cahors, Jean-Marc, Nadine, Anne, Nadia, Lumi, et toute l'équipe paramédicale évidemment, qui m'ont si bien accueillie pour mon premier stage. Je garde un excellent souvenir de mon semestre avec vous.

Merci au Pr Marque et à son équipe à Rangueil, et notamment Evelyne et Marie Belle, qui m'ont fait découvrir la MPR le temps d'un semestre, dans une ambiance si bienveillante.

Merci à l'équipe médicale du secteur 2 de l'Hôpital Marchant, Audrey, Pauline, Mathilde, Julie et Samuel pour leur accueil, leur enseignement et la patience dont ils ont fait preuve à mon égard.

A ma famille et mes amis,

A Vincent, pour ton infaillible soutien depuis toutes ces années et pour toutes celles à venir, merci pour tout ce que tu m'apportes.

A mes parents, que j'espère avoir rendus fiers. Je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes sœurs, Marie et Eva, j'ai manqué tellement de moments à vos côtés pendant ces longues années d'étude, nous n'avons plus qu'à les rattraper !
A Dan, pour ton optimisme et ton humour.

A Didier, pour ta bienveillance à mon égard. A Malika pour ta bonne humeur constante et ta patience.

A mes grands-parents, Bonne-Maman, pour ton soutien et tes prières, Bon-Papa, Nonna et Nonno, que je n'oublie pas.

A ma grande et belle famille Carnio et Petitfrère, sur qui j'ai la chance de pouvoir compter : à mes oncles et tantes, Lucie et Gino, Manu et Fabienne, Cathy, mes cousins et mes cousines, notamment Camille et Salomé, qui sont comme des sœurs. A Martin, Sabrina, Léo et Célia que j'ai eu le plaisir de retrouver à Toulouse. A mes petits-cousins et petites-cousines.

A la famille Claudel, Catherine, Patrick, Adeline, Adrien, Cécile, Sophie, Klaus, Matthias et Noé, merci de m'avoir accueillie parmi vous !

A la KKL de Nancy : Anna, car nous sommes amies depuis ce fameux jour de CE2, Pauline, dont la beauté a quand même inspiré le nom de Paulette, Anaïs B. quelle prochaine date importante allons-nous partager ?, Anaïs G. pour ton optimisme, Sylvie pour ta gentillesse et ta bienveillance, Marie pour ta bonne humeur constante, Camille pour tes rêveries, Manon pour tes moments de folie, Pinou pour tes analyses passionnantes, Jordan pour ta douceur et Pierre mon cystadénome séreux préféré. Ces années d'externat auraient été bien tristes sans vous et il est difficile de les résumer en quelques phrases. J'ai l'impression de ne jamais être partie à chaque retrouvaille. Ah et à Matthieu, mon retardataire préféré !
Aux « +1 » pour une KKL encore plus grande et belle.

A Jérôme, pour ces fous rires mémorables et à mes amis du lycée, Amélie, Charlie, Lise et Lucas, même si on ne se voit que trop peu, votre amitié m'est très chère et j'espère la faire durer encore longtemps !

A mes co-internes de neurologie, sur qui j'ai pu compter tout au long de mon internat. A Pierre, mon 1er et dernier co-interne, Anne ma force tranquille, Guillaume pour tes qualités d'écoute, Juliette pour tes Whats App vocaux, Julien et tes anecdotes croustillantes, Claire ma super collègue de DIU, Eve pour ta douceur. A Marine et Amandine, courage pour la dernière ligne droite ! A Antoine, Charlotte, Marie W., Kim, Mélanie, Clémence B., Fleur, Noémie, Laurène, Kylynne, Louise, Pauline, Apolline, Gabriel, Cécile, Alexis et Adèle.

A mes co-internes Covid, Loïc et Aurélie. A ma co-interne de MPR, Emmeline pour ta joie de vivre si communicative.

A tous les internes de mon 1er semestre à Cahors, et notamment Charlotte (et Grégoire !), Achille, Julie V., Anne-Sophie et Muriel pour nos soirées tisane.

Aux aveyronnais, Noé et Rémy.

Table des matières

Liste des abréviations

I. CONTEXTE ET ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES..... 1

A. Généralités sur la maladie de Parkinson..... 1

1. Epidémiologie..... 1
2. Physiopathologie..... 1
   a) Les corps de Lewy..... 1
   b) La dégénérescence des neurones dopaminergiques..... 2
   c) L'atteinte non dopaminergique..... 2
   d) L'hypothèse de Braak..... 2
3. Etiologie..... 4
4. Facteurs de risque..... 4
   a) Le vieillissement..... 4
   b) Facteurs de risque génétiques..... 4
   c) Facteurs de risque et facteurs protecteurs environnementaux..... 5
5. Signes cliniques..... 5
   a) Signes moteurs..... 5
   b) Signes non moteurs..... 6
   c) Critères diagnostiques..... 6
   d) Evolution de la maladie..... 7
6. Prise en charge..... 8
   a) Prise en charge médicamenteuse..... 8
   b) Prise en charge non médicamenteuse..... 10
   c) Prise en charge des troubles non moteurs..... 10

B. La somnolence diurne excessive..... 11

1. Généralités sur la veille et le sommeil..... 11
   a) Le sommeil..... 11
   b) La régulation veille/sommeil..... 11
2. La somnolence diurne excessive en population générale..... 14
   a) Epidémiologie..... 15
   b) Diagnostic et évaluation de la somnolence diurne excessive..... 15
   c) Facteurs associés à la somnolence en population générale..... 16
   d) Somnolence et âge..... 17
3. La somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson..... 18

a) Epidémiologie 19
b) Méthodes d'évaluation 19
c) Facteurs associés à la somnolence dans la maladie de Parkinson 19
d) Prise en charge 26
e) Synthèse des principaux articles ayant étudié la prévalence de la somnolence diurne et ses facteurs associés 27
II. ETUDE EXPERIMENTALE 35
A. Objectifs de l'étude 35
B. Plan expérimental 35
1. Population 35
2. Consentement 36
C. Méthodologie 36
1. Evaluation commune à tous les participants 36
2. Evaluation des patients parkinsoniens 37
3. Evaluation de la somnolence 38
4. Analyse statistique 39
D. Résultats 40
1. Sujets inclus 40
2. Caractéristiques cliniques et démographiques de la population 40
a) Patients 40
b) Contrôles 42
3. Comparaison des patients et des contrôles 43
4. Résultat principal : prévalence de la somnolence parmi les patients et les contrôles 45
5. Comparaison des patients parkinsoniens : les somnolents, les non somnolents et les sévèrement somnolents 46
a) Comparaison entre patients non somnolents et somnolents 50
b) Comparaison entre patients non somnolents et patients avec somnolence sévère 50
c) Régression logistique 51
E. Discussion 53
1. Population de l'étude 53
2. Résultat principal 53
a) Prévalence de la somnolence chez les patients et les contrôles 53
b) Prévalence de la somnolence sévère 55
c) Odds Ratio de la somnolence 55
3. Comparaison des patients et des contrôles 56

a) Signes non moteurs 56
b) Comorbidités et traitements 56
4. Facteurs associés à la somnolence diurne excessive : comparaison entre patients non somnolents, patients somnolents et patients avec somnolence sévère 58
5. Modèle de régression logistique en analyse uni- puis multivariée 63
6. Forces et limites de l'étude 64
7. Perspectives 67
F. Conclusion 68
III. ANNEXES 69
IV. BIBLIOGRAPHIE 95

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

BREF : Batterie Rapide d'Efficience Frontale

CES-D : Center for Epidemiological Studies Depression Scale

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies (10ème révision)

DDC : Dopa-Décarboxylase

EEG : Electro-encéphalogramme

FP-CIT : Fluoropropyl-Carbomethoxy-Iodophenyl-Tropane

FSS : Fatigue Severity Scale

HADS : Hospital Anxiety and Depression scale

IAH : Index d'Apnée-Hypopnée

ICOMT : Inhibiteurs de la Cathécol-O-Méthyl-Transférase

ICSD-III : International Classification of Sleep Disorders III

IMAO-B : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase de type B

IMC : Indice de Masse Corporelle

INRS : Institut National de la Recherche et de la Sécurité

LEDD : L-Dopa Equivalent Daily Dose, dose d'équivalent dopaminergique quotidienne

MCH : Melanin Concentrating Hormone

MDS : Movement Disorders Society

MMSE : Mini Mental State Examination

MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique

MPTP : 1-méthyl,-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

OR : Odds Ratio

PDQ-39 : Parkinson's Disease Questionnaire - 39 items

PDSS : Parkinson's Disease Sleep Scale

PSQI : Pittsburgh Sleep Questionnaire Index

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

SDE : Somnolence Diurne Excessive

SF36 : Short Form (36) Health Survey

SJSR : Syndrome des Jambes Sans Repos

SNpc : Substantia Nigra Pars Compacta

TCI : Troubles du Contrôle des Impulsions

TCSP : Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal

TILE : Test Itératif de Latence d'Endormissement

TME : Test de Maintien d'Eveil

UKPDSBB : United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

I. CONTEXTE ET ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

A. Généralités sur la maladie de Parkinson

En 1817, James Parkinson, médecin anglais, décrit pour la première fois six patients atteints d'une maladie qu'il appelle « paralysie agitante » [1]. Il explique alors avec beaucoup de précision les symptômes moteurs et non moteurs que nous connaissons aujourd'hui. En 1872, Jean-Martin Charcot, célèbre neurologue français, lui donne le nom de maladie de Parkinson [2].

1. Epidémiologie

La maladie de Parkinson idiopathique (**MPI**) est la deuxième pathologie neuro-évolutive la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer [3].

Selon le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire d'avril 2018, il y avait en France en 2015, 166 712 patients parkinsoniens. Sa prévalence est de 2,5 pour 1000 et augmente avec l'âge de manière continue entre 45 et 80 ans, pour atteindre un pic entre 85 et 89 ans, et diminuer ensuite. Parmi les patients atteints, 14% ont moins de 65 ans. Dans l'ensemble des pays industrialisés, la prévalence est estimée à 3 pour 1000 [4].

L'incidence est de 39 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an en France et de 14 pour 100 000 en moyenne dans les pays industrialisés [5]. Elle s'élève à 160 pour 100 000 au-delà de 65 ans [3]. Le nombre de patients atteints de la MPI devrait augmenter : on estime que 256 800 patients seront atteints en France en 2030 [6] et plus de 12 millions dans le monde à l'horizon 2040 [7].

Il existe une prédominance masculine modérée de 1,56 homme pour 1 femme [6].

2. Physiopathologie

a) Les corps de Lewy

La maladie de Parkinson appartient au groupe des synucléopathies, au même titre que l'atrophie multi-systématisée, la maladie à corps de Lewy et la *Pure Autonomic Failure* [8]. Ces pathologies se caractérisent par l'accumulation anormale d'alpha-synucléine dans les corps cellulaires des neurones atteints, constituant les corps de Lewy. Il s'agit d'agrégats intracytoplasmiques éosinophiliques constitués également de parkine, ubiquitine, synphiline, et de neurofilaments, favorisés par le stress oxydatif, la neuro-inflammation et la dysfonction mitochondriale [9,10].

b) La dégénérescence des neurones dopaminergiques

Il existe une perte neuronale des cellules dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta (SNpc), aboutissant à une dégénérescence de la voie nigro-striée, qui se projette dans le putamen, en particulier dans sa partie dorso-latérale. Lors de l'apparition des symptômes moteurs, la déplétion dopaminergique s'élève à 80% dans le putamen, ce qui correspond à la perte de 60% des neurones de la SNpc [9]. Le syndrome parkinsonien résulte de cette diminution de la transmission dopaminergique dans les voies directe et indirecte des régions motrices du striatum, à l'origine d'une inhibition GABAergique des projections thalamo-corticales [10].

Les neurones dopaminergiques mésolimbiques, qui se trouvent dans l'aire tegmentale ventrale, sont moins affectés et il y a en conséquence moins de déplétion dopaminergique dans le noyau caudé, où se projettent ces neurones [9].

c) L'atteinte non dopaminergique

La maladie de Parkinson n'atteint pas exclusivement le système dopaminergique. En effet, la neurodégénérescence et les corps de Lewy peuvent toucher les systèmes noradrénergique (locus coeruleus), sérotoninergique (noyau raphé) et cholinergique (noyau basal de Meynert, noyau moteur dorsal du vague), le cortex cérébral (en particulier le cortex cingulaire et entorhinal), les bulbes olfactifs et le système nerveux autonome [9].

d) L'hypothèse de Braak

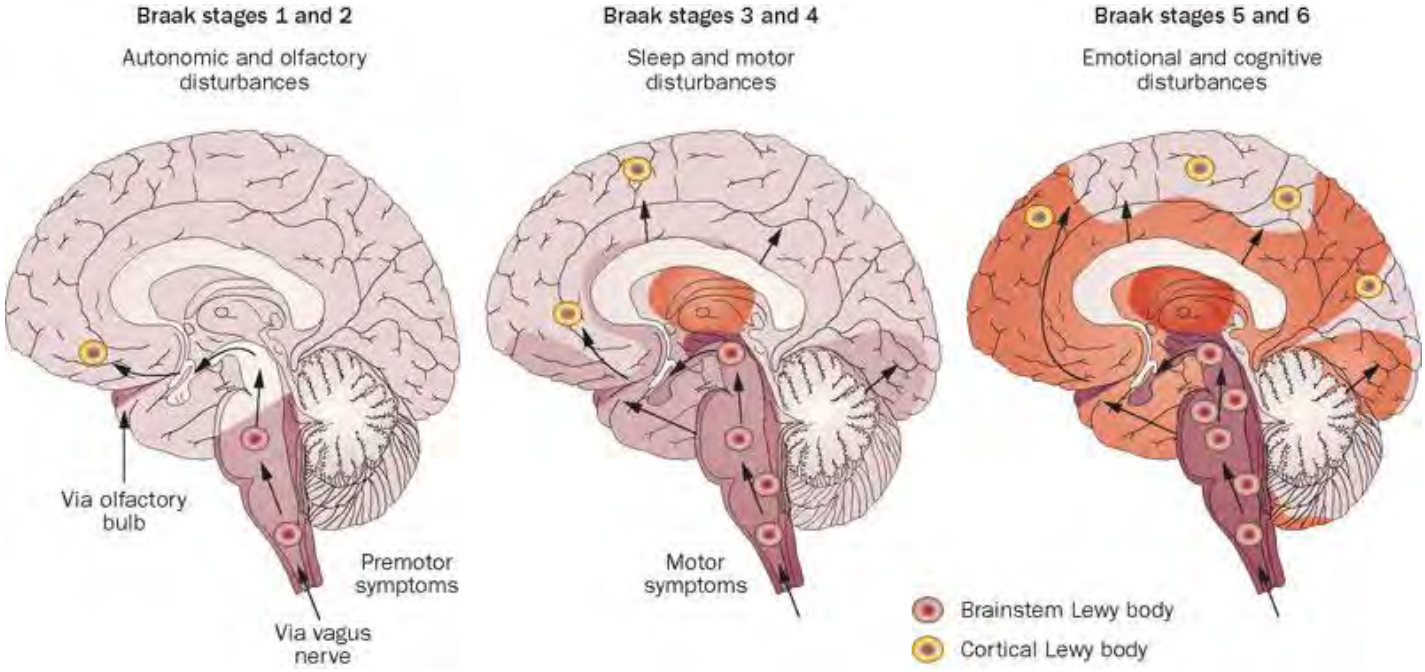
Braak a proposé en 2003, après des études anatomopathologiques de cerveaux de patients atteints de MPI, un modèle d'extension des corps de Lewy selon les stades de sévérité de la maladie. Il définit ainsi six stades avec une progression caudo-rostrale, du système nerveux périphérique (nerf vague, ganglions sympathiques, plexus cardiaque, système nerveux entérique, glandes salivaires, moelle épinière et nerfs cutanés) au cortex [11,12] (Cf figure 1). L'atteinte du système nerveux périphérique autonome et médullaire pourrait expliquer les symptômes non moteurs tels que la constipation, la dysphagie, les troubles génito-urinaires ou l'hypotension orthostatique [10].

L'hypothèse d'une propagation *prion-like* de proche en proche est confortée par le développement à long terme d'alpha-synucléine et de corps de Lewy dans les neurones dopaminergiques fœtaux greffés et initialement sains, chez des patients parkinsoniens [13,14].

Figure 1 : Stades de Braak, d'après Doty, 2012 [15]

- **Stade 1** : lésions dans les noyaux moteurs dorsaux des IX et Xème nerfs crâniens et/ou la formation réticulée intermédiaire.

- **Stade 2** : lésions du stade 1 **et** atteinte du noyau raphé caudal, du noyau réticulaire gigantocellulaire et du locus coeruleus.
- **Stade 3** : lésions du stade 2 **et** atteinte du mésencéphale et en particulier la pars compacta de la substance noire.
- **Stade 4** : lésions du stade 3 **et** atteinte du cortex trans-entorhinal et du CA2 de la Corne d'Ammon.
- **Stade 5** : lésions du stade 4 **et** atteinte du néocortex préfrontal et des aires associatives sensorielles.
- **Stade 6** : lésions du stade 5 **et** atteinte des aires primaires associatives et de l'aire prémotrice.



Cette hypothèse est débattue. Les travaux de Beach et collaborateurs vont à l'encontre de la théorie de Braak, puisque dans leur étude post-mortem, les bulbes olfactifs semblent être la première structure touchée du système nerveux, central comme périphérique, expliquant l'hyposmie très précoce [8]. De plus, aucune de leurs autopsies n'a montré une atteinte périphérique isolée, alors que selon Braak, il s'agirait de la première étape de la pathologie. Les études sur l'atteinte anatomopathologique intestinale montrent que sa sensibilité est imparfaite puisqu'on ne retrouve pas d'alpha-synucléine au niveau intestinal chez tous les patients parkinsoniens [16].

Le caractère non spécifique des corps de Lewy met également à mal cette théorie, puisqu'on peut en trouver dans d'autres pathologies neuro-évolutives ou encore chez des patients indemnes de toute maladie neuro-évolutive, que l'on a supposés en phase prodromale [9,12]. De plus, certaines formes génétiques monogéniques, et notamment avec la mutation Parkine, ne s'accompagnent pas de corps de Lewy [17].

3. Etiologie

L'étiologie de la MPI n'est finalement pas connue sauf pour 5 à 10% des patients présentant une forme monogénétique causale de maladie de Parkinson [17].

La mutation récessive Parkine identifiée en 1998, est associée à des formes juvéniles de maladie de Parkinson, avant 30 ans, de progression plus lente, avec des signes non moteurs moins sévères que la forme idiopathique, mais des troubles du contrôle des impulsions plus marqués [17].

Concernant les mutations autosomiques dominantes, la 1ère mutation identifiée a été la mutation A53T du gène de l'alpha-synucléine SNCA dans une famille italienne en 1997. Le phénotype associé à cette mutation correspond à des formes précoces et de progression rapide [17].

En 2004, le gène LRRK2 est identifié, également responsable d'une forme autosomique dominante. La mutation la plus fréquente de ce gène est la G2019S, particulièrement fréquente parmi les populations berbères ou juives ashkénazes. D'autres mutations LRRK2 ont ensuite été identifiées dans d'autres ethnies. Il semblerait que la forme G2019S soit associée à un phénotype akinéto-rigide prédominant, avec des signes non moteurs différents par rapport aux formes idiopathiques de maladie de Parkinson (dépression, troubles de la vision des couleurs et insomnie plus marqués, tandis que la somnolence est similaire) [18].

Il existe de nombreuses autres mutations rares, autosomiques dominantes (notamment VPS35) ou récessives (comme PINK1) [17].

4. Facteurs de risque

a) Le vieillissement

Le vieillissement est le plus grand facteur de risque de développer une MPI puisqu'il s'accompagne entre autres, d'un déclin des mécanismes protéolytiques protecteurs permettant l'élimination des agrégats d'alpha-synucléine, à l'origine de leur accumulation [10]. Le vieillissement normal est également responsable d'une diminution des neurones pigmentés de la SNpc d'environ 4,7% par décade chez un sujet sain, qui n'est cependant pas suffisante pour débuter la maladie, puisqu'elle est de 45% dans la première décade chez un patient atteint de maladie de Parkinson [19].

b) Facteurs de risque génétiques

A l'état hétérozygote, la mutation du gène de la GBA (Glucocérébrosidase A, responsable à l'état homozygote de la maladie de Gaucher), est un facteur de risque de développer une maladie de Parkinson. Son phénotype est plus sévère que la MPI avec une

évolution plus rapide, en particulier vers la démence [17]. La somnolence diurne excessive a été rapportée dans une méta-analyse comme plus fréquemment rencontrée en cas de mutation GBA [20].

c) Facteurs de risque et facteurs protecteurs environnementaux

Plusieurs études suggèrent que l'exposition aux pesticides est un facteur de risque de MPI, bien que les composants spécifiquement en cause ne soient pas certains [21]. La roténone, agissant sur le mécanisme mitochondrial ou le paraquat, responsable d'un stress oxydatif, seraient principalement en cause. En France, la maladie de Parkinson peut être reconnue en tant que maladie professionnelle depuis 2012, au titre du tableau 58 du Régime Agricole.

D'autres facteurs de risque sont décrits : les antécédents de traumatisme crânien, le mode de vie rural, l'usage de bêtabloquants, la consommation de produits laitiers et l'antécédent de mélanome. D'autres facteurs de risque restent plus controversés, comme la consommation de méthamphétamine, d'alcool, ou encore le diabète de type 2 [3].

Les facteurs protecteurs seraient le tabagisme, la consommation de caféine et l'usage d'AINS [3,12].

5. Signes cliniques

a) Signes moteurs

La triade du syndrome parkinsonien associe classiquement [22] :

- **Le tremblement de repos,** lent (entre 4 et 6Hz), unilatéral ou asymétrique, disparaissant lors du mouvement, pouvant toucher les quatre membres, les lèvres ou le menton mais épargnant le chef, et s'aggravant lors des émotions ou du calcul mental.
- **La rigidité de type plastique**, avec une raideur des membres ou de la nuque, cédant par à-coups en « roue dentée » et renforcée par la manœuvre de Froment.
- **L'akinésie**, qui est un trouble de l'exécution du mouvement, comprenant la bradykinésie (lenteur à l'exécution du mouvement) et l'hypokinésie (diminution de l'amplitude du mouvement).

L'akinésie peut toucher toute la gamme des actes moteurs avec progressivement une difficulté à réaliser les gestes rapides alternatifs, une micrographie, une marche à petits pas avec perte du ballant des bras, décomposition du demi-tour, difficulté au démarrage (*freezing*), pauvreté des mouvements spontanés (et notamment amimie), voix lente et monocorde. Ce ralentissement parfois majeur est source de difficultés dans la réalisation des gestes de la vie quotidienne et d'une perte d'autonomie progressive.

b) Signes non moteurs

Précédant parfois de plusieurs années les signes moteurs conduisant au diagnostic, les signes non moteurs de la maladie sont fréquents, complexes et variés. Ils altèrent bien souvent plus la qualité de vie des patients que les signes moteurs [23,24]. Il peut s'agir :

- **de symptômes neuropsychiatriques** : troubles anxieux, dépressifs, apathie, hallucinations, états délirants, confusions, illusions, troubles obsessionnels et troubles cognitifs allant jusqu'à la démence,
- **de troubles du sommeil** : nous y reviendrons avec plus de précisions mais ils comportent les troubles du comportement en sommeil paradoxal, la somnolence diurne excessive, l'insomnie, la nycturie, le syndrome des jambes sans repos, les mouvements périodiques du sommeil et les troubles respiratoires du sommeil,
- **de symptômes dysautonomiques** : d'ordre cardiovasculaire, génito-urinaire, troubles de la sudation et sécheresse oculaire,
- **de symptômes gastro-intestinaux** : constipation ou incontinence fécale, nausées, dysgueusie, dysphagie et hypersalivation,
- **de symptômes sensoriels** : douleurs (musculosquelettiques ou neuropathiques), troubles olfactifs, paresthésies et troubles de la vision (diplopie ou vision floue),
- **d'autres symptômes** : fatigue, séborrhée, perte ou prise de poids.

c) Critères diagnostiques

Le diagnostic certain d'une maladie de Parkinson n'étant possible que de manière post-mortem par l'étude anatomopathologique du cerveau, plusieurs critères diagnostiques ont été développés à partir des années 1990, pour aider les cliniciens à différencier une MPI d'un syndrome parkinsonien atypique.

En 2015, la Movement Disorders Society (MDS) a établi de nouveaux critères de la MPI pour la pratique clinique. Le diagnostic est soit « établi », soit « probable ». Le 1er critère essentiel est l'association d'une bradykinésie avec l'un des deux symptômes suivants : le tremblement de repos ou la rigidité. Puis pour porter le diagnostic, il existe des critères additionnels ou des critères d'exclusion [25] (Annexe 1).

<u>Diagnostic établi</u> :

- Absence de critère d'exclusion absolu,
- Au moins deux critères additionnels,
- Et pas de « drapeaux rouges ».

Diagnostic probable :

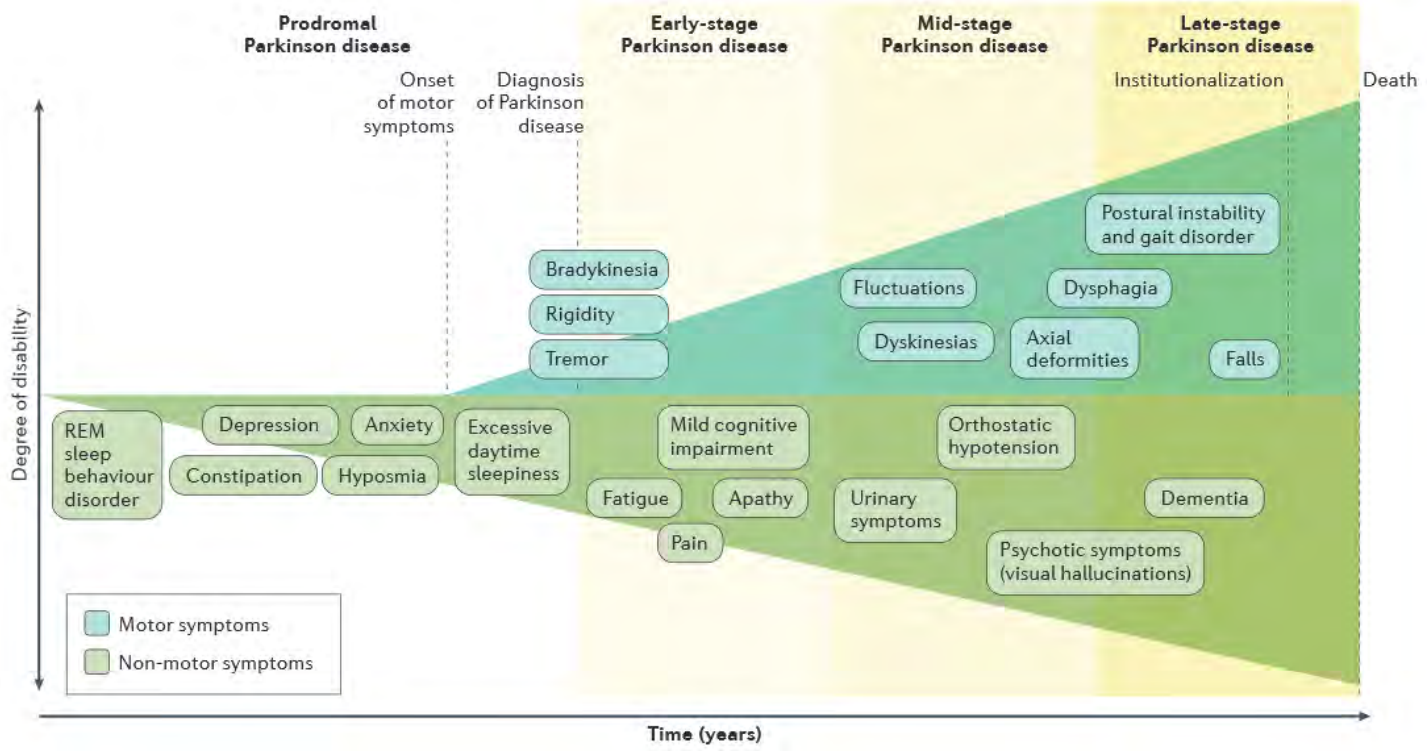
- Absence de critère d'exclusion absolu,
- Présence de drapeaux rouges contrebalancés par des critères additionnels : s'il existe un drapeau rouge, un critère additionnel est nécessaire, s'il existe deux drapeaux rouges, deux critères additionnels sont nécessaires. Il ne doit cependant pas exister plus de deux drapeaux rouges.

d) Evolution de la maladie

On estime que les signes prodromaux de la maladie tels que l'hyposmie, la constipation ou les troubles du comportement en sommeil paradoxal débutent plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années avant les premiers signes moteurs, qui permettent souvent de poser le diagnostic, typiquement à la fin de la 5ème décennie.

Une fois les premières lignes thérapeutiques débutées, il existe une phase de contrôle des symptômes moteurs, puis apparaissent les complications motrices de la lévodopa avec les fluctuations d'efficacité du traitement (akinésies de fin de dose, akinésie nocturne et matinale, imprévisibilité de la réponse et phénomènes « *on/off* ») et les dyskinésies.

Figure 2 : Evolution de la maladie de Parkinson : symptômes moteurs et non moteurs, d'après Poewe et al., 2017 [10]



Après plusieurs années d'évolution, le patient entre dans la phase de déclin moteur et cognitif. Ainsi, on note l'apparition des signes moteurs axiaux non dopa-sensibles : dysarthrie,

dysphagie, hypersialorrhée, troubles de la marche (*freezing* et festination) et troubles posturaux (attitude en triple flexion, camptocormie, syndrome de Pise).

Dans le domaine cognitif, le patient développe un syndrome dysexécutif évoluant vers une démence. La poursuite de certains traitements dopaminergiques peut engendrer des psychoses et hallucinations. Tout au long de l'évolution de la maladie, les signes non moteurs s'aggravent progressivement [10,12] (Cf figure 2).

6. Prise en charge

a) Prise en charge médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse de la MPI repose sur la compensation du déficit en dopamine et les stratégies dépendent de la forme clinique et du stade de la maladie.

(1) Traitements médicamenteux de première intention

La lévodopa ou L-Dopa

C'est le traitement le plus efficace des symptômes parkinsoniens à l'heure actuelle. La L-Dopa est un précurseur de la dopamine, transformée au niveau des neurones dopaminergiques par la dopa-décarboxylase (DDC). Elle est associée systématiquement à un inhibiteur périphérique de la DDC (qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique). Ses principaux effets secondaires sont : nausées, vomissements, hypotension orthostatique, hallucinations ou psychose dopaminergique. Avec l'évolution de la MPI, apparaissent les complications motrices de la L-Dopa, telles que les fluctuations d'efficacité et les dyskinésies induites [10,12].

Les agonistes dopaminergiques

Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques sans biotransformation préalable. Les agonistes dopaminergiques peuvent initialement être utilisés en monothérapie. Ils sont associés à un moindre risque de survenue de complications motrices [26]. Au stade des complications motrices, ils sont intéressants en association avec la L-Dopa car leur demi-vie est plus longue que celle de la L-Dopa [10] et permettent d'améliorer les akinésies de fin de dose ou l'akinésie nocturne [27].

Il existe deux types de récepteurs dopaminergiques : D1-like (récepteurs D1 et D5) et D2-like (récepteurs D2, D3 et D4). Les agonistes dopaminergiques sont séparés en deux groupes : les agonistes dérivés de l'ergot de seigle, de 1ère génération, à l'origine de plus d'effets indésirables car moins sélectifs des récepteurs D2-like, (ils ne sont quasiment plus utilisés en France) et les non dérivés de l'ergot de seigle, plus récents, et plus spécifiques des récepteurs D2 et D3 [28].

Les principaux effets indésirables des agonistes, sont les « attaques de sommeil » [28] et les troubles du contrôle des impulsions (TCI), par action sur les récepteurs dopaminergiques D3, à l'origine d'une hyperactivation du système de récompense. Les conséquences financières, personnelles, professionnelles peuvent être désastreuses et nécessitent de prévenir le patient et son entourage à l'initiation du traitement. La survenue de TCI est corrélée à la durée de traitement et à la dose d'agoniste [29].

Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase de type B (IMAO-B)

Les IMAO-B réduisent la dégradation de la L-Dopa en bloquant sélectivement et de manière irréversible la monoamine-oxydase-B (MAO-B) intra- et extraneuronale. Les IMAO-B, par leur effet symptomatique en monothérapie peuvent être utilisés en début de la maladie lorsque la gêne fonctionnelle est minime et en association avec la L-Dopa afin de prolonger l'efficacité de la L-Dopa au stade des fluctuations motrices [30].

Les Inhibiteurs de la Cathécol-O-Méthyl-Transférase (ICOMT)

Les ICOMT sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la COMT, enzyme du métabolisme à la fois de la dopamine et de la L-Dopa. Ils n'ont pas d'effet symptomatique en monothérapie mais, associés avec la L-Dopa, allongent significativement la durée de l'efficacité de la L-Dopa pour lutter contre les akinésies de fin de dose [31].

Les anticholinergiques

Peu prescrits en première intention du fait des effets indésirables parasympatholytiques (sécheresse de la bouche, rétention aiguë d'urine, constipation, tachycardie, mydriase avec cycloplégie et surtout confusion), les anticholinergiques restent utiles en pratique clinique pour les formes trémulantes de MPI [32].

L'amantadine, antagoniste des récepteurs glutamatergiques

L'amantadine exerce un effet symptomatique modéré sur l'akinésie et l'hypertonie de la maladie de Parkinson, mais diminue significativement la durée et la sévérité des dyskinésies au stade des complications motrices de la L-Dopa. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont la confusion et les hallucinations visuelles, liés aux propriétés dopaminergiques et anticholinergiques du médicament. Ces effets sont dose-dépendants [33].

(2) Traitements de seconde ligne

Ils permettent de limiter les complications motrices de la L-Dopa. On distingue :

- La **perfusion intra-duodénale continue de L-Dopa :** administrée à l'aide d'une sonde gastro-jéjunale et d'une pompe portable. Les complications restent celles de la L-Dopa et celles inhérentes à la mise en place sous endoscopie de la gastrostomie.
- La perfusion continue sous-cutanée d'**apomorphine** : il s'agit d'un agoniste dopaminergique, administré à l'aide d'une mini-pompe et dont les effets indésirables sont

les effets cutanés liés au mode d'administration et par ailleurs identiques à ceux des agonistes dopaminergiques.

- La **stimulation cérébrale profonde** (SCP) : elle est indiquée pour des patients rigoureusement sélectionnés [34,35]. Ses effets indésirables sont les risques liés à l'intervention neurochirurgicale (hémorragies et infection du matériel implanté) et la technique est délicate et peut engendrer des problèmes de positionnement de l'électrode. Des effets psychiatriques et comportementaux de la SCP sont également possibles [36,37]. D'autres sites de stimulation (globus pallidum interne et noyau ventro-intermédiaire médian du thalamus) sont possibles selon les indications.

b) Prise en charge non médicamenteuse

Comme dans toute pathologie neuro-évolutive, il est nécessaire dès le stade précoce de la maladie de maintenir une activité physique régulière. Une prise en charge multidisciplinaire doit s'organiser autour du patient avec kinésithérapie et orthophonie notamment. La stimulation cognitive du patient et la prise en charge psychologique sont fondamentales pour le patient comme pour son aidant [38]. L'éducation thérapeutique est également recommandée [39].

c) Prise en charge des troubles non moteurs

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique des symptômes non moteurs dans la MPI et leur prise en charge reste symptomatique et difficile. Il existe peu d'études de bonne qualité méthodologique [40] et les thérapeutiques sont souvent empiriques. Certains traitements sont utilisés pour :

- La psychose dopaminergique, dont le traitement de choix est la clozapine, antipsychotique de seconde génération, puis la quétiapine en seconde intention. Les autres neuroleptiques sont déconseillés car ils majorent le syndrome extrapyramidal. Il est nécessaire également de supprimer les éventuels traitements confusiogènes (anticholinergiques ou agonistes dopaminergiques) et ne maintenir que la lévodopa.
- Les troubles cognitifs : au stade de démence, on peut prescrire la rivastigmine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase [41,42].
- L'hypotension orthostatique, qui relève en première intention de mesures hygiéno-diététiques, et si nécessaire de midodrine voire de fludrocortisone.
- Les troubles urinaires : on peut prescrire, avec prudence, en cas d'impériosités mictionnelles, des anticholinergiques de type chlorure de trospium ou oxybutinine [42].
- Les troubles sévères du comportement en sommeil paradoxal, où les patients peuvent relever d'une prescription de clonazépam [38].

B. La somnolence diurne excessive

1. Généralités sur la veille et le sommeil

a) Le sommeil

Sur la base de caractéristiques comportementales et neurophysiologiques, on distingue trois états distincts de vigilance : l'éveil, caractérisant tous les moments conscients de notre vie, le sommeil lent et le sommeil paradoxal [43] qui constituent les différents stades du sommeil normal [44].

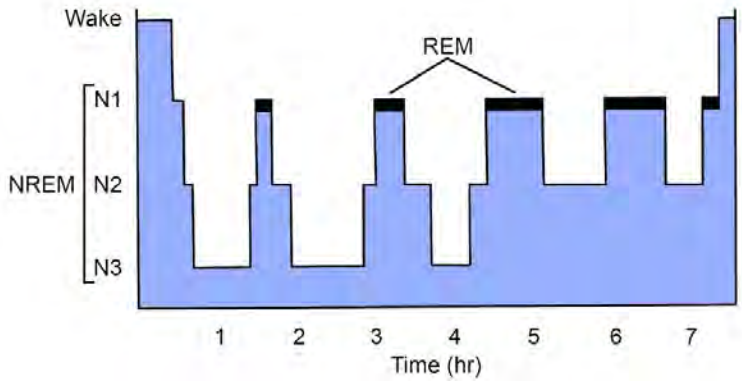
Le sommeil lent, est caractérisé par un ralentissement et une synchronisation de l'activité EEG. Il comporte trois stades ; le stade 1 (N1), et 2 (N2) appartenant au sommeil lent léger et le stade 3 (N3) appartenant au sommeil lent profond.

- Stade 1 (N1) : activité EEG thêta et mouvements oculaires lents ;
- Stade 2 (N2) : activité EEG thêta et grapho-éléments spécifiques (fuseaux du sommeil et complexes K) ;
- Stade 3 (N3) : activité EEG synchronisée lente de grande amplitude delta.

Le sommeil paradoxal ou Rapid Eye Movement sleep (REM sleep), est caractérisé par une activité EEG désynchronisée rapide, des mouvements oculaires rapides et une atonie musculaire.

La succession de sommeil lent léger, lent profond et sommeil paradoxal définit un cycle de sommeil dont la durée est d'environ 90 minutes. La proportion de sommeil paradoxal dans le cycle a tendance à augmenter en fin de nuit [44] (Cf figure 3).

Figure 3 : Cycles du sommeil, d'après Scammel et al., 2017 [45]



b) La régulation veille/sommeil

Au début du 20ème siècle, dans les suites d'une épidémie d'encéphalites virales responsables de troubles du sommeil, Constantin Von Economo a constaté l'existence de

lésions cérébrales différentes selon le type de trouble du sommeil. En cas d'insomnie, il a noté des lésions de la partie antérieure de l'hypothalamus et de l'aire pré-optique, alors qu'en cas d'hypersomnie, il s'agissait de lésions de la partie postérieure de l'hypothalamus et de la substance grise péri-aqueducale [46]. Quelques années plus tard, Moruzzi et Magoun, ont mis en évidence le système réticulé ascendant activateur, structure impliquée dans la veille, et formant un réseau dans le tronc cérébral activant ensuite le thalamus puis le cortex [47].

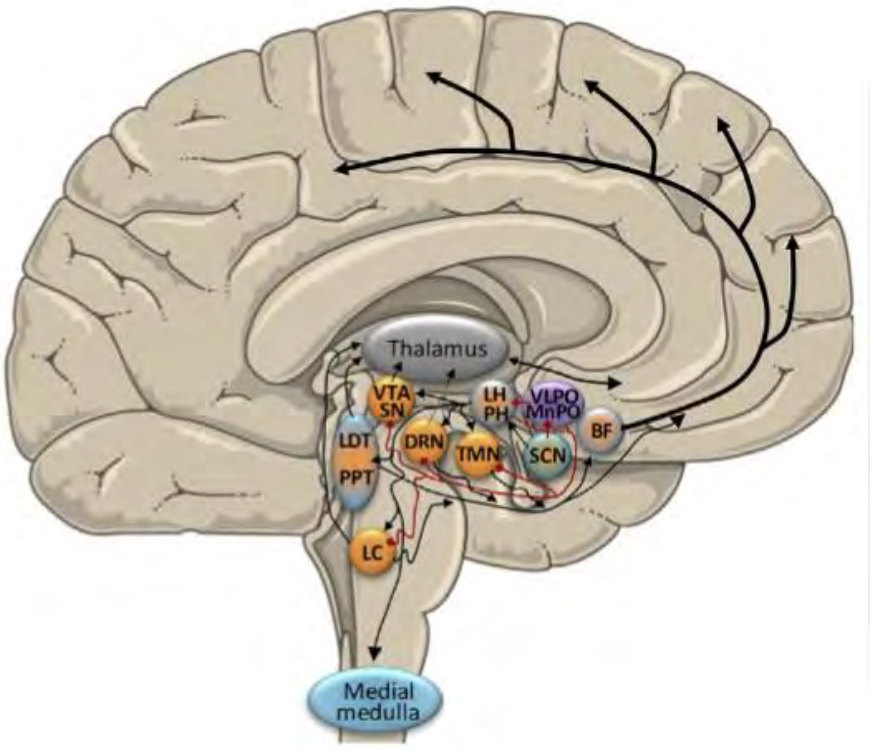
La physiologie de la régulation veille/sommeil reste complexe et imparfaitement connue. Elle met en jeu de nombreuses structures cérébrales, au centre de boucles de régulation activatrices et inhibitrices [43].

(1) Organisation structurale

De nombreuses structures cérébrales interviennent dans la régulation de la vigilance, représentées sur la figure 4. On distingue :

- **Les structures de la veille** : la formation réticulée ascendante activatrice [48], le locus coeruleus (LC), le noyau dorsal du raphé (DRN), l'aire tegmentale ventrale (VTA), la substance noire (SN) et le noyau tubéro-mamillaire (TMN).
- **Les structures du sommeil** : l'aire ventrolatérale pré-optique (VLPO) et l'aire médiane pré-optique (MnPO).
- **les structures régulant à la fois le sommeil et la veille** : le noyau tegmental latéro-dorsal (LDT), le noyau pédonculo-pontin (PPT), le prosencéphale basal (BF), l'hypothalamus latéral (LH), l'hypothalamus postérieur (PH) et le noyau supra-chiasmatique (SCN).

Figure 4 : Résumé simplifié de la régulation veille/sommeil, d'après Holst et Landolt, 2018 [43]



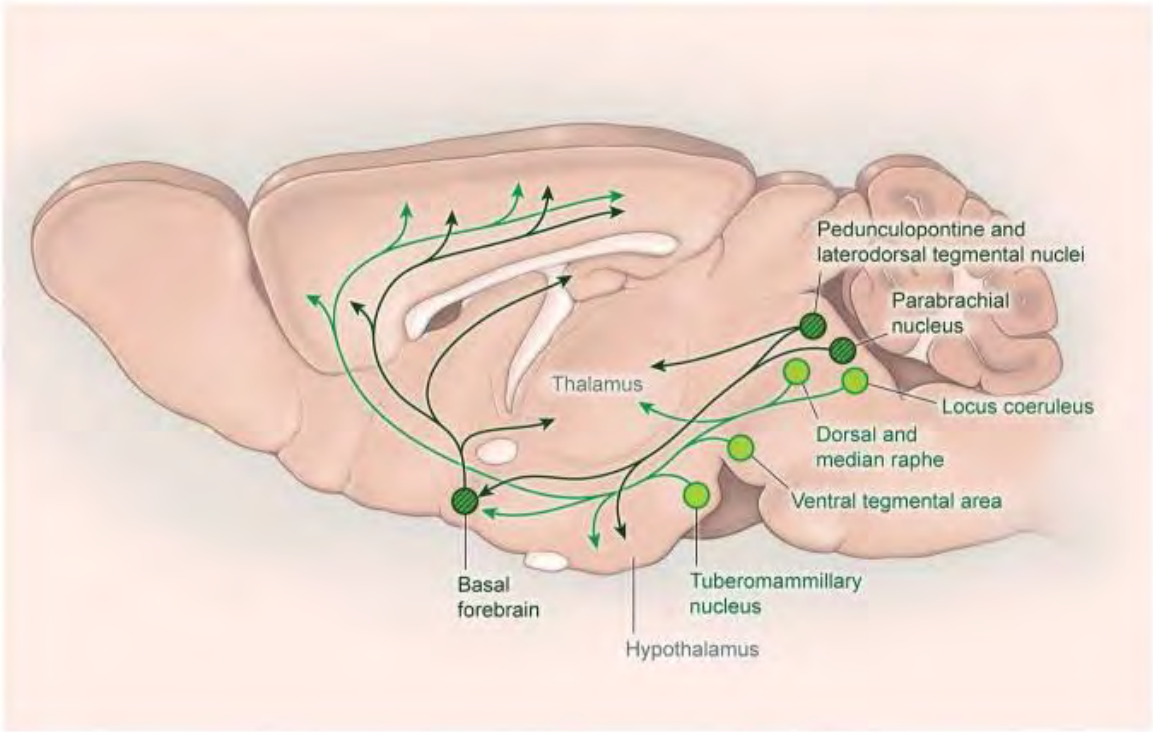
(2) Organisation fonctionnelle

Les voies de l'éveil se divisent en deux voies [43] (Cf figure 5) :

- la voie dorsale vers le thalamus (en vert foncé sur la figure 5) : elle est constituée par les neurones glutamatergiques de la formation réticulée ascendante activatrice mésencéphalique, pontique et bulbaire et par les neurones cholinergiques du noyau pédonculo-pontin et du noyau tegmental latéro-dorsal [45].
- la voie ventrale (en vert clair sur la figure 5) : elle reçoit des afférences du noyau tubéro-mamillaire, du locus coeruleus, du raphé dorsal, de la substance grise périaqueducale et envoie des efférences vers l'hypothalamus, le prosencéphale basal et le cortex [45].

Le prosencéphale basal (*basal forebrain*) est un relai important de ces voies, et se projette ensuite vers le thalamus et l'ensemble du cortex [43]. Quand ces systèmes de la veille sont inactifs, le réseau thalamo-cortical revient à son fonctionnement par défaut dans la bande de fréquence delta typique du sommeil lent [49].

Figure 5 : Voies de l'éveil : voie dorsale et voie ventrale, d'après Scammel et al, 2017 [45]



(3) Les neurotransmetteurs et neuropeptides impliqués

- **Pendant la veille** :

L'**acétylcholine**, sécrétée par le noyau pédonculo-pontin et le noyau tegmental latéro-dorsal, est primordiale dans le relai vers le thalamus et le cortex, notamment via sa sécrétion par le prosencéphale basal.

Les monoamines éveillantes sont sécrétées par les neurones monoaminergiques, incluant les neurones **noradrénergiques** du locus coeruleus, les neurones **sérotoninergiques** des noyaux dorsal et médian du raphé, les neurones **dopaminergiques** de l'aire tegmentale ventrale, de la substance noire et de la substance grise périaqueducale [51] et les neurones **histaminergiques** des noyaux tubéro-mamillaires [43,45].

De nombreux neuropeptides entrent en jeu dont **l'hypocrétine ou orexine**. Les neurones sécrétant l'hypocrétine se situent dans l'hypothalamus postérieur, en position latérale, et se projettent sur de nombreuses aires cérébrales dont le locus coeruleus, le noyau tubéro-mamillaire et le noyau dorsal du raphé. L'hypocrétine a un rôle dans le maintien de l'éveil [43]. La destruction auto-immune de ces cellules est responsable de la narcolepsie de type 1, pathologie qui entraîne une somnolence diurne excessive [45].

- **<u>Pendant le sommeil</u>** :

Les neurones GABAergiques de l'aire ventrolatérale pré-optique (VLPO) et de l'aire médiane pré-optique (MnPO) régulent les afférences inhibitrices du système réticulé ascendant activateur et favorisent le sommeil lent [43].

La Melanin Concentrating Hormone (MCH) est un neuropeptide, produit pendant le sommeil paradoxal par l'hypothalamus latéral, comme l'hypocrétine. Les neurones sécrétant de la MCH, projettent également dans les centres cholinergiques et monoaminergiques de l'éveil [52] comme les neurones sécrétant l'hypocrétine, mais avec un effet inhibiteur GABAergique [43].

La sécrétion de **mélatonine**, « hormone du sommeil », est contrôlée par le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, qui régule l'horloge interne de l'organisme. Celle-ci dépend notamment de la présence ou de l'absence de lumière détectée par les cellules rétiniennes, mais aussi de la température ou de la présence de nourriture. Ainsi, la concentration de mélatonine est plus importante pendant la nuit et elle peut favoriser la sécrétion d'adénosine. **L'adénosine** est un neuromodulateur qui augmente la pression de sommeil pendant la veille et diminue la tendance au sommeil en fin de nuit [43].

2. La somnolence diurne excessive en population générale

La somnolence est une diminution de l'éveil, qui peut être physiologique, mais qui devient pathologique lorsqu'elle est inappropriée en période de veille, pendant la majeure partie de la journée et lorsqu'elle entraîne une gêne pour le sujet [53]. En effet, outre son risque d'accidents, la somnolence diurne excessive (**SDE**) interfère avec les activités quotidiennes, sociales, professionnelles et familiales [54]. La SDE est différente de la dépression ou de la fatigue, même si elles peuvent être associées [55].

a) Epidémiologie

La prévalence de la SDE est variable selon la méthodologie utilisée, les critères diagnostiques retenus et les populations étudiées. Evaluée par l'interrogatoire, elle varie de 5,5 à 20,6% [56]. Avec le score d'Epworth (diagnostic de somnolence excessive retenu si score ≥ 11), la prévalence est comprise entre 8,9% et 32,9% [57–60].

Par exemple, selon une étude française réalisée sur 1012 personnes âgées de 18 à 60 ans, 19% des sujets avaient un score d'Epworth supérieur ou égal à 11 correspondant à une somnolence excessive [56]. Dans une population de plus de 65 ans (étude française comptant 2184 sujets et utilisant le même seuil de significativité au score d'Epworth), la prévalence était de 12% chez les hommes et 6% chez les femmes.

b) Diagnostic et évaluation de la somnolence diurne excessive

Il existe divers scores et échelles pour évaluer la SDE [55]:

- L'échelle visuelle analogique (EVA) est un outil simple d'évaluation de la somnolence (de 0 « frais et dispo » à 10 « très somnolent »).
- L'échelle de somnolence de Stanford (SSS, *Stanford Sleepiness Scale*) comprend 8 propositions de « endormi » à « très bien éveillé » parmi lesquelles le patient choisit celle correspondant à son ressenti actuel.
- L'échelle de somnolence du Karolinska comprend 5 items, de « très somnolent » à « très éveillé ».
- Le score d'Epworth permet une autoévaluation de la somnolence comportementale survenue dans le mois qui précède. Elle apprécie la fréquence des endormissements dans 8 circonstances différentes. Chaque question est cotée de 0 à 3, le score total est donc compris entre 0 et 24 (score normal $\leq$ 9 ou 10 selon les études).
- Le Pittsburgh Sleep Questionnaire Index (PSQI) comprend 19 questions d'auto-évaluation se combinant pour donner 7 composantes du score global (qualité subjective du sommeil, latence du sommeil, durée du sommeil, efficacité habituelle du sommeil, troubles du sommeil, utilisation d'un médicament du sommeil et mauvaise forme durant la journée). Seule la question 8 évalue spécifiquement la somnolence : « au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous eu des difficultés à rester éveillé pendant que vous conduisiez, preniez vos repas ou étiez occupé dans une activité sociale ? ».

Ces échelles ont pour avantages d'être rapides à réaliser et utilisables par des médecins non spécialistes du sommeil. Toutefois, l'échelle d'Epworth par exemple est parfois faiblement corrélée avec les tests objectifs réalisés en laboratoire [55]. Bien que moins facilement réalisables que les questionnaires en pratique clinique de routine, les évaluations polysomnographiques, permettent une évaluation objective du sommeil et de la somnolence diurne excessive.

Dans la narcolepsie notamment, le gold standard repose sur les **tests itératifs de latence à l'endormissement** (**TILE**). Le TILE sert à mesurer la tendance diurne à s'endormir en condition de laboratoire de sommeil, à horaires fixes, et à rechercher la présence d'endormissements anormaux en sommeil paradoxal. Le sujet est allongé, en tenue confortable, lumières éteintes et est autorisé à s'endormir. La latence d'endormissement est mesurée au moyen des tracés EEG, durant 20 minutes maximum. Si le sujet s'endort, il est réveillé au bout de 15 minutes. Quatre à cinq tests sont ainsi réalisés toutes les 2 heures. Une latence moyenne d'endormissement inférieure à 8 minutes est anormale (sensibilité 94,5%, spécificité 73,3%), une latence inférieure à 5 minutes est franchement pathologique. La présence de sommeil paradoxal à plus d'un test est anormale [61].

Lors du **test de maintien d'éveil** (**TME**) au contraire, le sujet doit résister au sommeil dans des conditions propices à l'endormissement. Si le sujet ne s'endort pas, le test dure 40 minutes. S'il s'endort, le test est arrêté dès l'apparition d'un sommeil sans équivoque, défini comme 3 époques consécutives de stade 1 ou une époque d'un autre stade (stade 2, 3 ou sommeil paradoxal). Une époque est d'une durée de 30 secondes. Il est réalisé 4 TME en une journée. On considère qu'une latence d'endormissement inférieure à 8 minutes est anormale et qu'aucun endormissement pendant les 4 tests reflète une capacité optimale à rester éveillé [61].

L'**actimétrie** pendant une à trois semaines peut également être un outil diagnostique [62], en déterminant le rythme repos/activité d'un sujet, avec des indications sur le rythme veille/sommeil, à l'aide d'un enregistreur de mouvements, le plus souvent au poignet [61].

c) Facteurs associés à la somnolence en population générale

(1) Données démographiques et hygiène de vie

Il pourrait exister un lien avec le genre ; les hommes seraient plus somnolents que les femmes selon certaines études [58,63] mais cette association est débattue [64].

Concernant le mode de vie, une durée de sommeil plus courte est un facteur associé à la SDE selon certaines études [63,54,59]. Un temps de trajet quotidien plus long et le fait de travailler en horaires décalés sont des facteurs associés à la SDE dans l'enquête de l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance en 2011 [56].

(2) Les comorbidités associées à la somnolence diurne excessive

On peut classer ces comorbidités en différents groupes :

- **Pathologies générales** : si l'on ne prend pas en compte l'hypersomnie en lien avec la narcolepsie, il existe une association entre certaines comorbidités et la SDE, telles que le

diabète et le tabagisme [64], le reflux gastro-œsophagien, les douleurs chroniques, les pathologies cardiaques, les dyslipidémies, les cancers [54] et le surpoids [65] pour lequel il existe probablement un biais du fait de l'association avec le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS).

- **Pathologies respiratoires du sommeil** : SAOS, syndrome d'apnées centrales, et hypoventilation nocturne peuvent être à l'origine d'une SDE même si les données de la littérature les plus nombreuses concernent le SAOS [66].
- **Pathologies neurologiques** : la somnolence est plus fréquente dans l'épilepsie, les céphalées chroniques, la maladie d'Alzheimer, les dystrophies myotoniques, la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson [67]. La SDE est associée à une augmentation du risque de déclin cognitif [68,69].
- **Pathologies psychiatriques** : les symptômes dépressifs [63,64] et les antécédents d'épisodes maniaques et hypomaniaques sont significativement associés à une augmentation de la fréquence de la SDE [63]. De plus, la SDE sévère est plus fréquente en cas de troubles bipolaires, de troubles anxieux et de dépendance à l'alcool [54]. Inversement, la SDE est un facteur de risque de développer une dépression [70].
- **Troubles du sommeil** : l'insomnie et le syndrome des jambes sans repos (SJSR) sont associés à une prévalence plus élevée de somnolence [54].

(3) Les facteurs iatrogènes

De nombreux traitement peuvent être responsables d'une somnolence. Ont été cités dans une revue de la littérature [71] :

- les antidépresseurs (en particulier la mirtazapine et les tricycliques) [54] ;
- les neuroleptiques, que ce soit de 1ère génération (chlorpromazine, thioridazine et halopéridol) ou de 2nde génération (clozapine, risperidone, olanzapine) ;
- les antiépileptiques : de nombreux antiépileptiques sont responsables d'un effet sédatif, notamment les traitements GABAergiques et le valproate de sodium. Le lévétiracétam et le topiramate ont été incriminés dans certaines études, mais cela reste débattu ;
- les antalgiques et notamment les opioïdes ;
- les antihistaminiques, notamment ceux de 1ère génération ;
- les traitements antiparkinsoniens.

d) Somnolence et âge

Il semble exister deux pics de SDE au cours de la vie avec une courbe en U. La prévalence de SDE est ainsi plus élevée chez les moins de 30 ans, mais aussi chez les plus de 75 ans (étude portant sur 16 583 sujets américains de 20 à 100 ans, interrogés sur leur plainte de somnolence) [64].

L'existence d'une dette de sommeil plus marquée chez les sujets jeunes du fait des contraintes sociales, familiales et professionnelles, pourrait être à l'origine de la SDE dans cette tranche d'âge [58,59].

Chez les personnes âgées, plusieurs mécanismes seraient en cause :

(i) La modification de l'architecture du sommeil liée à l'âge, puisqu'avec le vieillissement, le temps de sommeil total décline de 10 minutes environ par décade et le nombre d'éveils nocturnes se majore. La composition du sommeil se modifie ; la proportion de sommeil lent léger augmente tandis que la proportion de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal diminue. Cependant, elle ne peut à elle seule expliquer la SDE et ne constituerait qu'un facteur favorisant. En effet, le niveau de vigilance diurne est normal chez les personnes âgées sans comorbidités [60].

(ii) La modification des rythmes de vie, car les personnes âgées présentent fréquemment un syndrome d'avance de phase, et s'endorment en moyenne 1h plus tôt que les personnes plus jeunes. Mais elles se réveillent également 1,3h plus tôt, ce qui correspond au nadir de la sécrétion de mélatonine. Cela est renforcé en cas d'exposition à la lumière matinale, mais au contraire, peut être perturbé en cas de diminution d'exposition à cette lumière naturelle, si le sujet présente des troubles cognitifs ou s'il est institutionnalisé par exemple [60].

(iii) Une somnolence excessive doit être un signal d'alerte d'une éventuelle pathologie sous-jacente. Parmi les comorbidités associées à un risque de SDE chez les personnes âgées, on peut retenir les causes iatrogènes, les troubles du sommeil ou les troubles de l'humeur. La SDE est souvent multifactorielle. Ses conséquences dans la population âgée sont néfastes puisque la SDE est associée à un risque accru de déclin cognitif, majore le risque de chute et de perte d'autonomie [60].

3. La somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson

Nous rappelons que la somnolence est l'incapacité à rester éveillé dans des situations passives voire parfois dans des situations actives, interférant avec les activités sociales, familiales ou professionnelles [72]. Il s'agit de l'un des symptômes non moteurs les plus fréquents avec l'humeur dépressive, la fatigue et la constipation [73]. Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie des patients parkinsoniens [74,75].

La somnolence est fréquemment associée dans les études aux « attaques de sommeil », qui correspondent à un endormissement soudain, non précédé de somnolence, survenant sans prévenir [76–79]. Pour certains, les attaques de sommeil et la SDE seraient liées au même mécanisme physiopathologique, ce qui explique l'absence de distinction entre les deux dans certaines études [78].

a) Epidémiologie

La prévalence de la somnolence dans la MPI est très variable selon la méthodologie utilisée, le type de population étudiée et les critères diagnostiques employés pour définir la somnolence. En effet, elle varie de **20% à 60%** selon les études [80–88]. Par exemple, dans une étude cas-témoins, 76% des patients contre 47% des contrôles se sentaient somnolents alors qu'évaluée par le score d'Epworth ≥ 10, la prévalence de la SDE était de 40,6% chez les patients et 19% chez les contrôles [89].

Il y a de plus potentiellement un chevauchement entre les symptômes de somnolence, d'apathie, de fatigue et de dépression dans la MPI [72]. L'apathie est une perte de motivation et d'intérêt, conduisant à de l'indifférence et est présente chez environ 60% des patients parkinsoniens [90]. La fatigue, définie comme un épuisement ou un manque d'énergie, est distincte de la somnolence, et peut atteindre environ 50% des patients parkinsoniens.

b) Méthodes d'évaluation

La somnolence dans la MPI a été évaluée de nombreuses façons avec :

- des échelles génériques (Cf paragraphe I, B, 2, b),
- des échelles spécifiques d'évaluation du sommeil dans la maladie de Parkinson, dans lesquelles des sous-scores concernent la somnolence diurne, comme la Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) ou encore le SCOPA-SLEEP score (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-SLEEP) [91,92],
- des tests polysomnographiques.

c) Facteurs associés à la somnolence dans la maladie de Parkinson

(1) Facteurs démographiques

On retrouve dans certaines études, comme parfois dans la population générale [58,63], une prépondérance masculine chez les patients somnolents [81,84,93–96].

L'âge est également significativement associé à la SDE dans certaines études [80,82,84,86,94,96]. L'âge de diagnostic est en revanche débattu. Pour certaines équipes, l'âge jeune au diagnostic est associé à un plus grand risque de SDE [80,82,95], tandis que d'autres montrent le contraire [86,96].

(2) Le processus neurodégénératif

Le processus neurodégénératif à l'origine de la MPI pourrait être impliqué dans la survenue de la SDE chez les patients parkinsoniens. Plusieurs types d'arguments viennent étayer cette hypothèse :

Arguments physiopathologiques : (i) Le dépôt progressif des agrégats d'alpha-synucléine dans certaines zones du tronc cérébral (stades 3 et 4 de Braak) et en particulier dans les centres régulateurs du sommeil, pourrait expliquer la survenue précoce, voire prodromale de la SDE dans la MPI [97] (Cf figure 6).

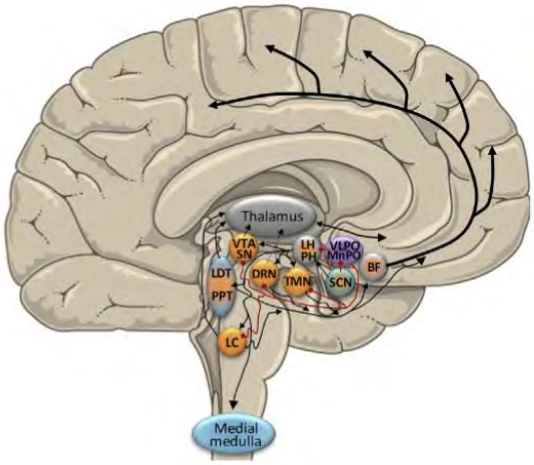
Comparativement à des sujets sains, il existe chez les patients parkinsoniens une perte neuronale dans l'ensemble des noyaux du tronc cérébral impliqués dans l'éveil. Ces études montrent aussi une diminution de la synthèse des neuromédiateurs (dopamine, noradrénaline, acétylcholine, orexine et sérotonine) par ces noyaux (Cf figure 6) [97].

L'atteinte dopaminergique notamment, au niveau de la substance grise périaqueducale, jouerait un rôle dans la SDE, en perturbant la régulation des cycles veille-sommeil [95]. La diminution de synthèse des autres monoamines éveillantes et de l'orexine diminuerait les capacités de maintien de l'éveil [43,45]. La diminution du taux d'orexine dans le liquide cérébro-spinal des patients parkinsoniens n'est cependant pas constante dans la littérature [98].

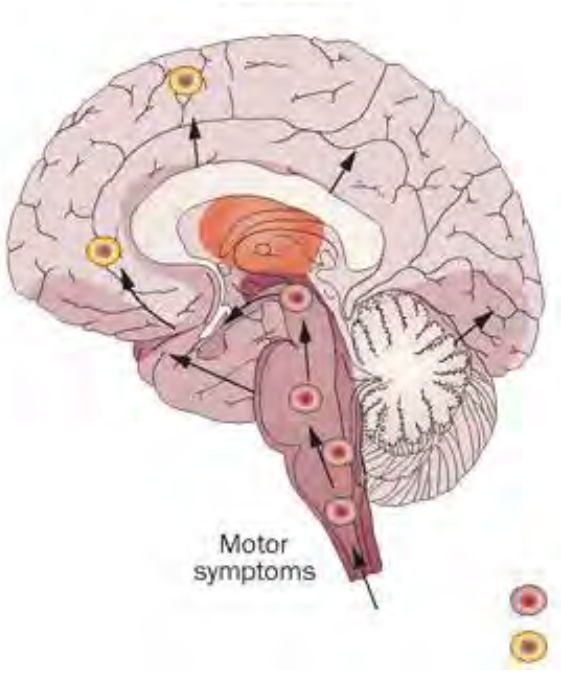
Figure 6 : Atteinte des noyaux et neurotransmetteurs impliqués dans la régulation veille/sommeil dans la maladie de Parkinson (d'après Arnulf et Leu-Semenescu [97])

Noyaux	Neurotransmetteurs	Perte cellulaire cérébrale dans la MPI (%)
Locus coeruleus	Noradrénaline	40-50%
Raphé médian	Sérotonine	20-40%
Substance grise péri-aqueducale ventrale	Dopamine	9%
Noyau pédonculo-pontin	Acétylcholine	57%
Noyau tubéro-mamillaire	Histamine	Pas de modification de l'activité enzymatique
Hypothalamus latéral	Orexine	23-62%
Prosencéphale basal	Acétylcholine	32-93%

Structures intervenant dans la régulation veille/sommeil, d'après Holst et Landolt, 2018 [42]



Stades 3 et 4 de Braak, d'après Doty, 2012 [14]



(ii) De plus, on observe une dégénérescence des voies thalamo-corticales [72] dont l'atteinte entraîne par défaut le passage dans la bande de fréquence delta typique du sommeil lent [49].

(iii) Il pourrait exister une anomalie de clairance d'autres protéines, qui s'accumuleraient dans le tronc cérébral et le liquide cérébro-spinal des patients parkinsoniens somnolents. Si l'on fait un parallèle avec l'amyloïdopathie, le sommeil est le moment privilégié de la clairance de l'Aβ42. Les troubles du sommeil favoriseraient donc l'accumulation anormale de l'Aβ42 [99,100]. La SDE pourrait ainsi entraîner le dépôt de peptides β-amyloïdes [101], par surcharge synaptique ou surcharge d'un réseau (en particulier le *default mode network*), à l'origine d'un stress oxydatif synaptique et d'une mort neuronale accrue. Cette hypothèse reste cependant à prouver.

Arguments cliniques :

(i) La SDE serait un facteur de risque de développer une MPI chez des sujets sains (étude de cohorte sur 3078 hommes sans pathologie neuro-évolutive, âgés de 71 à 93 ans) [102].

(ii) Au stade initial de la MPI, chez des patients parkinsoniens naïfs de traitement, la SDE est déjà plus fréquente que chez les contrôles [103]. Cela illustre la survenue prodromale et précoce de la SDE dans l'évolution de la MPI. Il existe vraisemblablement d'autres facteurs expliquant la somnolence, car dans le suivi longitudinal d'une cohorte de patients parkinsoniens, on note une augmentation de l'incidence de la somnolence de 5,6% initialement, à 44,9% à 8 ans de suivi [94].

(iii) Dans certaines études, la SDE est significativement plus fréquente chez les patients présentant une MPI évoluée, si l'on considère le score UPDRS [80,95,96], le stade de Hoehn and Yahr [84,93,94,96,104], la durée d'évolution [84,93,94,96], ou l'échelle de Schwab et England [81,105]. Il a été montré que la SDE était plus marquée chez les patients parkinsoniens avec démence que sans démence [98].

Arguments paracliniques : On note une corrélation entre la sévérité de la dénervation dopaminergique nigrostriatale évaluée par un SPECT au FP-CIT et la fréquence de survenue de la SDE (étude sur 21 patients, au stade 2 de Hoehn et Yahr, évalués par le score d'Epworth) [106].

Toutes ces données sont en faveur d'une corrélation entre l'évolution de la MPI, la progression de la dénervation dopaminergique, la mort neuronale et la somnolence diurne excessive.

(3) Les traitements dopaminergiques

En plus du processus neurodégénératif, d'autres facteurs doivent être également abordés, et en particulier le rôle des traitements dopaminergiques. L'effet sédatif des traitements dopaminergiques est connu depuis longtemps. Il constitue un effet indésirable décrit, en particulier des agonistes dopaminergiques [107,108]. **De nombreuses études ont**

montré la corrélation significative entre la prise d'agonistes dopaminergiques [87,93,94], de L-Dopa [86] ou la dose quotidienne de traitements dopaminergiques [81,82,84,109,104,105] et la survenue de SDE.

(i) Rôle des traitements antiparkinsoniens : Le rôle des traitements dopaminergiques dans la survenue de la somnolence dans la MPI est suggéré par des études de cohorte, qui ont évalué la SDE, avant et après l'introduction des traitements dopaminergiques. Le score d'Epworth à l'inclusion de 423 patients parkinsoniens et 196 contrôles était comparable entre les 2 groupes. Après 3 ans de suivi et de traitements dopaminergiques, les patients étaient significativement plus somnolents que les contrôles [105]. Les résultats de cette étude sont corroborés par Kaynak et al. en 2005, qui a étudié la somnolence en polysomnographie à l'aide de la latence d'endormissement chez 15 patients parkinsoniens *de novo* avant et après traitement. Alors que les patients non traités n'étaient pas somnolents, tant sur les mesures subjectives qu'objectives, l'introduction d'un traitement dopaminergique entraînait l'augmentation subjective et objective de la SDE [110].

(ii) Effet de classe des traitements antiparkinsoniens : Il semble que la monothérapie par L-Dopa confère le moins de risque de somnolence, tandis que l'association de L-Dopa et d'agoniste dopaminergique présente le plus haut risque [111]. Dans une autre étude, le risque de présenter un épisode d'attaque de sommeil est 2,8 fois plus élevé chez les patients recevant un agoniste dopaminergique [112].

(iii) Effet de la dose : Les patients prenant plus de 867,5 mg d'équivalent dopaminergique quotidien sont 4 fois plus somnolents que ceux recevant des doses plus faibles [113]. Il existe un effet dose-dépendant pour le risque de SDE avec certains agonistes dopaminergiques (pramipexole, pergolide et ropinirole) [112].

(iv) Hypothèses physiopathologiques : Les traitements dopaminergiques peuvent modifier l'architecture du sommeil, déjà altérée chez les patients parkinsoniens. Ils peuvent en particulier majorer la latence de sommeil paradoxal ou le supprimer [114]. La L-Dopa peut bloquer le rebond de sommeil paradoxal physiologique après une privation de sommeil [114] et avancer le pic nocturne de mélatonine [115].

Mais la pharmacologie des traitements est complexe : l'effet d'un agoniste dopaminergique sera différent selon la dose administrée, avec un effet biphasique. La stimulation présynaptique aura un effet sédatif à faible dose, tandis qu'une stimulation post synaptique à haute dose aura un effet éveillant [97].

Cependant, il semble difficile de différencier le rôle des traitements dopaminergiques de celui de l'histoire naturelle de la MPI dans la survenue de la SDE. Gjerstad et collaborateurs, suggèrent que la SDE serait multifactorielle, à la fois liée aux traitements et à la pathologie elle-même, mais trouvent que la prévalence de la somnolence est presque aussi élevée parmi les patients qui n'ont jamais eu d'agonistes dopaminergiques que parmi ceux qui en prenaient, mettant en avant le rôle prépondérant de la MPI en elle-même [94].

(4) Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil observés dans la MPI pourraient également participer à la SDE des patients [84,86,96,105,116]. Ils sont fréquents et peuvent concerner jusqu'à 81% des patients parkinsoniens [114].

- Modification de l'architecture du sommeil :

Son implication dans le SDE des patients parkinsoniens est débattue. Les études polysomnographiques montrent que ces patients ont un temps de sommeil significativement plus court et moins efficace que les contrôles, avec une durée de sommeil paradoxal plus courte [98,117]. Cependant, **il ne semble pas forcément exister de corrélation directe entre la SDE et la quantité/qualité du sommeil des nuits précédant l'évaluation en polysomnographie** [118]. De plus, l'amélioration de l'architecture du sommeil ne diminue pas la somnolence diurne [119].

- Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) :

Ils font partie des parasomnies et sont expliqués par la perte de l'atonie des muscles squelettiques normalement constatée lors du sommeil paradoxal. Ainsi, les patients présentent des comportements moteurs complexes et « vivent leurs rêves » de manière parfois très agitée et violente [53]. Ils peuvent être sources de mises en danger pour les patients et leurs partenaires [120]. Les TCSP concerneraient 39 à 46% des patients parkinsoniens lors d'études polysomnographiques [85].

Les TCSP sont associés à un risque de développer une synucléopathie de 33,1% à 5 ans et 90,4% à 14 ans [121]. Les TCSP dans la MPI seraient associés à un âge de début de la MPI précoce et à une forme plus sévère [85]. Ils surviendraient plutôt en début de maladie et auraient tendance à diminuer en fréquence et en sévérité au cours de l'évolution [122].
Des études ont montré que **les patients parkinsoniens somnolents ont plus fréquemment des TCSP que les patients non somnolents** [96,105,123], et que les patients parkinsoniens avec TCSP étaient plus somnolents que ceux sans TCSP [124]. La somnolence diurne excessive associée aux TCSP idiopathiques est par ailleurs un facteur prédictif de conversion plus rapide vers une pathologie neuro-évolutive [125].

- L'insomnie :

L'insomnie peut être un trouble de l'endormissement, un trouble du maintien du sommeil, la fragmentation du sommeil, un réveil précoce impliquant des éveils nocturnes prolongés et/ou une quantité de sommeil insuffisante [53]. Elle est fréquente dans la MPI, atteignant jusqu'à 83% des patients [126].

Plus fréquemment rapportée par les patients atteints d'une MPI que dans la population générale [127], l'insomnie dans la MPI peut être multifactorielle : réapparition nocturne de symptômes hypodopaminergiques, telles que les dystonies ou les douleurs [128], troubles

psychiatriques (anxiété, attaques de panique, hallucinations nocturnes), ou encore nycturie [85]. **L'insomnie est associée significativement à la SDE** [104].

- Les mouvements périodiques du sommeil et syndrome des jambes sans repos :

Selon l'International Classification of Sleep Disorders III (ICSD-III), les mouvements périodiques au cours du sommeil sont des mouvements des membres, perturbant de manière significative le sommeil. Ils correspondent à des mouvements répétitifs et stéréotypés associés à un bref allégement du sommeil ou un micro-éveil. La répétition de ces micro-éveils peut conduire à une fragmentation du sommeil et empêcher la survenue du sommeil lent profond, à l'origine d'une déstructuration du sommeil [85]. Ils ne sont cependant pas associés significativement à la SDE dans les études polysomnographiques [83,104,109].

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est caractérisé par un besoin impérieux de bouger les jambes du fait de sensations désagréables dans les membres inférieurs au repos. Il survient le soir avant l'endormissement ou au cours des éveils nocturnes et est amélioré par le mouvement. La prévalence du SJSR serait de 3 à 21,3% chez les patients parkinsoniens contre 0,5% chez les sujets contrôles [85]. Le SJSR interfère avec le sommeil en empêchant l'endormissement et en fragmentant le sommeil [129]. **Les patients parkinsoniens avec SJSR se plaignent plus souvent de somnolence diurne excessive** [130].

- Troubles du rythme circadien :

Le rythme biologique d'environ 24h est régulé par le rythme circadien endogène, qui influence de nombreuses fonctions comportementales et biologiques [85]. La perturbation de la sécrétion de mélatonine chez les patients parkinsoniens, est significativement plus marquée en cas de somnolence [131].

- Les troubles respiratoires du sommeil :

Le SAOS est une autre cause de fragmentation du sommeil. Sa prévalence dans la MPI varie de 14,5 à 22,4%, ce qui est comparable avec la prévalence en population générale [68]. Il est traité de la même manière que dans la population générale, l'appareillage nocturne par pression positive continue étant plutôt bien toléré par les patients à condition que le masque nasal soit bien adapté [132].

Les patients parkinsoniens somnolents ne présentent pas significativement plus de SAOS que les patients non somnolents**. Le SAOS ne semble pas être au premier plan dans la survenue de la SDE dans la MPI** [133].

- La nycturie :

La nycturie désigne la nécessité de se réveiller une ou plusieurs fois au cours de la nuit pour uriner, à l'origine d'une fragmentation du sommeil. Elle est extrêmement fréquente dans la MPI, concernant 78 à 86% des patients [72], et particulièrement les patients masculins les plus âgés [103,134].

La nycturie peut être expliquée par la réduction de la capacité fonctionnelle de la vessie, du fait d'une réduction de la compliance vésicale, par l'hyperactivité détrusorienne ou par sa vidange incomplète**. Il est cependant difficile de déterminer si la nycturie a un rôle dans la survenue de la SDE dans la MPI** [135].

(5) Les troubles psychiatriques

Parmi les troubles psychiatriques dans la MPI, les troubles anxio-dépressifs [82,84,86,96,104,105,116,136] **ou psychotiques** [84,87,94] **seraient associés à une prévalence plus élevée de SDE.**

Il existe une corrélation positive mais faible entre la fréquence de la dépression et la SDE dans la MPI [137]. Cependant, si cette association est significative lorsque la SDE est évaluée de manière subjective, elle disparait en cas d'évaluation objective de la somnolence. La moitié des études rapportent une dépression plus sévère en cas de SDE [137].

De la même manière, même si les études sur le lien entre anxiété et SDE sont plus rares, il existe une corrélation faiblement positive entre anxiété et SDE mesurée de manière subjective. Cette corrélation n'est plus observée en cas d'évaluation objective de la SDE ou si l'on ne prend pas en compte une dépression associée [137].

On note toutefois un biais majeur dans l'interprétation de ces études car 65% d'entre elles ne mentionnaient pas la prise de traitement anxiolytique ou antidépresseur [137].

On peut cependant expliquer le lien entre anxiété et SDE par la dénervation dopaminergique limbique et amygdalienne. En effet, l'amygdale est impliquée dans les processus de peur, d'attention et d'anxiété, et est aussi très active pendant le sommeil paradoxal. Elle reçoit des afférences dopaminergiques inhibitrices de l'aire tegmentale ventrale et de la pars compacta dorsale. La dénervation dopaminergique striatale et limbique pourrait lever l'inhibition sur l'amygdale et être responsable à la fois d'une anxiété majeure et de troubles du sommeil [136].

Les troubles psychotiques peuvent quant à eux être le reflet de l'évolution vers la démence parkinsonienne [98] ou favorisés par la prescription d'agonistes dopaminergiques pouvant provoquer de la somnolence et des hallucinations. Les hallucinations et la somnolence pourraient également être liées par leur physiopathologie, du fait de l'atteinte du tronc cérébral avec possible dysfonction des structures oculomotrices, à l'origine des illusions de mouvements et passages [138].

(6) La dysautonomie

La dysautonomie pourrait participer à la somnolence [82,84,105]. Dans une étude, 70% des patients parkinsoniens avec dysautonomie ont rapporté des attaques de sommeil contre seulement 17,8% des patients sans dysautonomie (Odds Ratio = 10,8) [108].

d) Prise en charge

La prise en charge de la SDE dans la MPI demeure complexe, d'une part car les mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent insuffisamment compris et hétérogènes, et d'autre part parce que l'arsenal thérapeutique est actuellement limité.
La prise en charge de la SDE doit être adaptée à chaque patient ; selon la *European Federation of Neurological Societies and Movement Disorder Society - European Section*, la prise en charge repose en premier lieu sur la reconnaissance des patients somnolents, le rappel des règles hygiéno-diététiques du sommeil et la contre-indication de la conduite automobile si nécessaire. Il est recommandé également de prendre en charge la réapparition des symptômes hypo-dopaminergiques nocturnes. L'éviction des traitements psychotropes aggravant la somnolence et la diminution du traitement dopaminergique, notamment des agonistes dopaminergiques sont conseillées [139]. Il faut également dépister et traiter les autres troubles du sommeil associés, qui nécessitent parfois un traitement dopaminergique au coucher, éventuellement la sélégiline, l'amantadine ou l'entacapone, qui ne sont pas inducteurs de somnolence [62].

Prise en charge non médicamenteuse : une étude randomisée, contrôlée contre placebo, a confirmé l'amélioration transitoire de la SDE évaluée par le score d'Epworth après **luminothérapie** bi-quotidienne pendant 14 jours sur une cohorte de 31 patients [140]. De plus amples travaux sont cependant nécessaires pour connaître le temps optimal d'exposition et sa dose. Une étude randomisée en double aveugle sur 23 patients parkinsoniens, testant la **tDCS** (Transcranial Direct Current Stimulation) en association avec les traitements dopaminergiques habituels, a montré un effet significatif sur la fatigue mais pas d'effet sur la somnolence, évaluée par le score d'Epworth [141].

Prise en charge médicamenteuse :

- Postuma et collaborateurs ont réalisé une étude randomisée, contre placebo, d'évaluation de la somnolence diurne excessive après administration de **caféine**, où l'amélioration du score d'Epworth était modeste mais significative, seulement en analyse per protocole et pas en intention de traiter [142].
- Le **modafinil**, traitement psychostimulant utilisé dans la narcolepsie ou l'hypersomnie idiopathique, semble avoir des effets positifs sur la SDE, évaluée par le score d'Epworth, chez les patients parkinsoniens, contre placebo [143,144] . Cet effet reste controversé car il n'a pas été retrouvé par d'autres études [145]. Le mécanisme d'action serait l'amélioration de la transmission dopaminergique provoquant l'éveil, mais il reste incertain. Les patients sous modafinil semblent en fait signaler une amélioration de la perception de leur somnolence sans amélioration objective [146]. Les preuves sur l'utilité du modafinil sont pour le moment « insuffisantes » selon la MDS [40].
- L'**oxybate de sodium**, autre traitement utilisé dans la narcolepsie-cataplexie, a été étudié dans la MPI : dans une étude ouverte de 30 patients somnolents d'après le score d'Epworth, Ondo et collaborateurs ont montré, qu'au bout de 56 jours de traitement, le

score d'Epworth, le PSQI et la Fatigue Severity Scale (FSS) étaient significativement améliorés. Comme dans la narcolepsie, le mécanisme d'action pourrait être l'augmentation du sommeil lent, l'amélioration de la fragmentation du sommeil, ou encore le rebond de vigilance le matin lorsque l'oxybate de sodium est éliminé de l'organisme, sa demi-vie étant très courte [147]. Une étude sur 12 patients parkinsoniens somnolents (dont l'Epworth > 10) contrôlée, randomisée, en double aveugle, oxybate de sodium contre placebo, a montré une amélioration significative de 2,9 minutes au TILE et une amélioration de 4,2 points au score d'Epworth [148].

- Le **méthylphénidate**, dérivé amphétaminique, augmente la libération et inhibe la recapture des catécholamines, en particulier la dopamine et la noradrénaline. Une étude ouverte a rapporté l'efficacité du méthylphénidate sur la réduction du score d'Epworth après 3 mois [149]. Les preuves sont toutefois insuffisantes pour son utilisation en pratique clinique [62].
- De plus amples études sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de l'**istradefylline**, un antagoniste sélectif du récepteur de l'adénosine A2A et de l'**atomoxétine**, un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline [62].

e) Synthèse des principaux articles ayant étudié la prévalence de la somnolence diurne et ses facteurs associés

Nous présentons ici une synthèse des principales études de cohorte et cas-témoins, ayant étudié les facteurs associés au risque de SDE dans la MPI (Cf tableau 1).

Tableau 1 : Synthèse des principaux articles ayant étudié la prévalence de la SDE et ses facteurs associés

Auteur, Année, Revue N sujets	Evaluation somnolence	Prévalence somnolence	Facteurs prédictifs	Remarques
Etudes de cohorte transversales				
Ondo, 2001, Neurology N = 303	Epworth ≥ 11	**50,2%**	- durée d'évolution de la maladie - sexe masculin - usage d'un agoniste dopaminergique (AD) - Hoehn & Yahr (H&Y)	- étude monocentrique (centre de référence) - évaluation de la durée de la maladie, l'âge, H&Y, sexe, démence, usage de L-Dopa et d'AD, antécédent de thalamotomie, pallidotomie ou SCP, évaluation TCSP et SJSR - à noter : patients avec MPI plutôt sévères
Arnulf, 2002, Neurology N = 54	TILE : pathologique si < 5 minutes	**50%**	- faible corrélation positive de la latence moyenne d'endormissement avec dose quotidienne de L-Dopa	- étude monocentrique (centre de référence) - patients sélectionnés car **plainte de somnolence** - pas de corrélation entre la latence moyenne d'endormissement et l'âge, la durée d'évolution, le MMSE, le H&Y, UPDRS III - pas de corrélation avec le temps de sommeil total, index d'éveils, le sommeil lent, le pourcentage et durée de SP, IAH, index de MPS en PSG - pas de corrélation entre latence moyenne d'endormissement et dose quotidienne d'AD ou LEDD
Monaca, 2006, Sleep Medicine N = 222	Epworth ≥ 11	**43,2%**	- ronflements et apnées signalés par conjoint	- étude monocentrique (centre de référence) - mesure de la **latence moyenne d'endormissement au TILE pour 36 patients** - pas de corrélation avec le stade de la MPI, les traitements dopaminergiques, la qualité du sommeil évaluée en PSG, pas de corrélation entre IAH et latence moyenne d'endormissement - corrélation entre latence moyenne d'endormissement et score d'Epworth
Ghorayeb, 2007, Movement Disorders N = 1625	Epworth ≥ 10	**29%**	- sexe masculin - S&E plus altéré - LEDD	- étude monocentrique, patients recrutés par des neurologues hospitaliers ou libéraux - exclusion si MMSE < 24, S&E < 50%, H&Y > 4 - évaluation S&E, H&Y, MMSE, LEDD, durée et combinaisons des traitements dopaminergiques (AD seul, AD+L-Dopa, L-dopa seule)

Auteur, Année, Revue N sujets	Evaluation somnolence	Prévalence somnolence	Facteurs prédictifs	Remarques
Etudes de cohorte transversales (suite)				
Cochen de Cock, 2014, Plos One N = 134	Epworth ≥ 10 TILE : pathologique si < 8 min	Epworth : **46,2%** TILE : **13,4%**	<u>Avec score d'Epworth</u> : - IMC plus élevé - plainte douloureuse <u>Avec TILE</u> : - IMC plus élevé - IAH plus élevé	- étude monocentrique (centre de référence) - évaluation UPDRS III, H&Y, insomnie, dépression, troubles cognitifs, douleur, traitements dopaminergiques et psychotropes, troubles du sommeil - faible corrélation entre latence moyenne d'endormissement et score d'Epworth
Zhu, 2016, Parkinsonism and Related Disorders N = 413	SCOPA-SLEEP-Daytime sleepiness section ≥ 5	**43%**	- âge avancé - durée d'évolution plus longue - H&Y plus élevé - phénotype PIGD - troubles cognitifs et présence d'hallucinations - symptômes dépressifs - troubles du sommeil nocturnes - LEDD et dose d'AD	- étude monocentrique, patients recrutés par des neurologues hospitaliers, **visites à domicile si nécessaire** - évaluation par SCOPA-SPES, -COG, -PC, -AUT, -SLEEP et BDI
Sobreira-Neto, 2019, Neurological Research N = 88	Epworth ≥ 10	**55,6%**	- troubles anxieux et psychotiques - usage d'un AD	- étude monocentrique (centre de référence) - évaluation PDQ-39, SJSR et troubles du sommeil par PSG (pas de TILE), PSQI et par un spécialiste du sommeil, évaluation cognitive et psychiatrique selon DSM IV

Auteur, Année, Revue N sujets	Evaluation somnolence	Prévalence somnolence	Facteurs prédictifs	Remarques
Etudes de cohorte transversales (suite)				
Junho, 2018, Journal of Clinical Neurology N = 85	Epworth ≥ 11	**40%**	Analyse univariée : - âge plus élevé - âge au diagnostic plus tardif - SJSR - S&E altéré - scores UPDRS I et II élevés - symptômes anxieux et dépressifs (BDI, HAM-A et HAM-D) - score altéré au PDSS Analyse régression logistique : - âge plus élevé - usage de L-Dopa - score altéré au PDSS	- étude monocentrique (centre de référence) - évaluations des troubles du sommeil par le PDSS et non par PSG - évaluation cognitive et symptômes anxiodépressifs, évaluation des traitements dopaminergiques
Xiang, 2019, Frontiers in Neurology N = 1221	Epworth ≥ 10	**34,1%**	Analyse univariée : - âge élevé - âge au diagnostic tardif - durée d'évolution - scores plus sévères aux H&Y et UPDRS I, II et III - signes non moteurs : troubles urinaires, cardiovasculaires, TCSP, constipation, hyposmie, dépression et score plus bas au MMSE Régression logistique : - sexe masculin - âge avancé - altération cognitive - troubles du sommeils associés à la MPI - TCSP - altération qualité de vie	- étude monocentrique (centre de référence) - exclusion si MMS < 24 - évaluation des traitements dopaminergiques, du phénotype tremblant ou PIGD, évaluation cognitive et autres symptômes non moteurs (urinaires et cardio-vasculaires), TCSP, HAM-D, PDQ-39, PDSS - pas de corrélation avec traitements dopaminergiques mais noter que **LEDD peu élevés** dans cette étude

Auteur, Année, Revue N sujets	Evaluation somnolence	Prévalence somnolence	Facteurs prédictifs	Remarques
Etudes de cohorte longitudinales				
Gjerstad, 2006, Neurology N_{1993} = 232 N_{1997} = 138 N_{2001} = 89	Stavanger Sleepiness questionnaire + Epworth en 2001 ≥ 11	**5.6%** **22.5%** **44.9%** (idem Epworth en 2001)	Analyse univariée : - sévérité du syndrome parkinsonien (H&Y et UPDRS III) - troubles cognitifs (MMSE) - présence d'hallucinations - âge avancé - durée d'évolution Selon modèle de régression logistique incluant tous les patients : - âge avancé - sexe masculin - usage d'AD à l'inclusion Selon seconde analyse sans prendre en compte les patients avec AD : - H&Y	- étude monocentrique (centre de référence) - évaluation clinique (UPDRS, H&Y), évaluation des troubles cognitifs, de la dépression, du phénotype (PIGD ou tremblant), des traitements dopaminergiques et des troubles du sommeil - patients **non *de novo*** à l'inclusion
Amara, 2017, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry N_0 = 423 $N_{1\ an}$ = 397 $N_{2\ ans}$ = 378 $N_{3\ ans}$ = 204	Epworth ≥ 10	**15,6%** à l'inclusion **27%** à 3 ans	- UPDRS I et II - S&E, à 2 et 3 ans seulement - phénotype PIGD - dépression - dysautonomie - anxiété - TCSP - LEDD, à 2 et 3 ans - usage de sédatifs à 3 ans - dénervation dopaminergique présynaptique plus marquée au DAT-scan à 1 et 2 ans, non disponible à 3 ans	- étude multicentrique internationale (Parkinson's progression markers initiative) - **patients naïfs de traitement**, **diagnostic < 2 ans** - évaluation des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dysautonomie, évaluation cognitive, de la dénervation dopaminergique au DAT-scan, marqueurs dans le LCS (pour l'instant seulement disponible à l'évaluation à 1 an) - marqueurs du LCS non significatifs - LEDD des AD non significatif, mais **relativement bas** - mise au point d'un modèle prédictif de l'incidence de la SDE

Höglund, 2019, Parkinson's Disease N_0 = 30 $N_{10\ ans}$ = 17	Epworth ≥ 11	**50%** **41%**	- phénotype PIGD - PSQI (sous-score qualité du sommeil) - MADRS-S depression score - HADS-A	- étude monocentrique (centre de référence) - patients **< 65 ans** à l'inclusion - suivi longitudinal de 10 ans : seulement 17 patients/30 à 10 ans - évaluation traitements dopaminergiques, PSQI, dépression et anxiété, fatigue, UPDRS I, II, II, et IV, pas d'évaluation cognitive
Auteur, Année, Revue N = patients C = contrôles	**Evaluation somnolence**	**Prévalence somnolence N = patients C = contrôles**	**Facteurs prédictifs**	**Remarques**
Etudes cas-témoins				
Tan, 2002, Neurology N = 201 C = 214	Epworth ≥ 10	N = **19.9%** C = 9.8%	Pas d'étude des facteurs prédictifs de somnolence	- étude monocentrique (centre de référence) - appariement sur âge et sexe
Kumar, 2003, Sleep Medicine N = 149 C = 115	Epworth ≥ 8	N = **21%** C = 3%	- âge plus avancé - âge de diagnostic plus tardif - score UPDRS total et moteur (III)	- étude monocentrique (centre de référence) - appariement sur l'âge - contrôles = soignants, aidants
Brodsky, 2003, Movement Disorders N = 101 C = 100	Epworth ≥ 10	N = **40,6%** C = 19%	Pas d'étude des facteurs prédictifs de somnolence	- étude monocentrique (centre de référence) - contrôles = aidants ou conjoints
Wegelin, 2005, Parkinsonism and Related Disorders N = 22 C = 16	Epworth ≥ 11	N = **59%** C = 31%	- score total au Depression Anxiety Stress Scale et surtout sous-score sur l'anxiété	- étude monocentrique (centre de référence) - appariement sur l'âge - pas de corrélation avec les traitements dopaminergiques et la cognition mais sélection de patients avec MMSE ≥ 24 - pas d'évaluation motrice ni des troubles du sommeil

Auteur, Année, Revue N = patients C = contrôles	Evaluation somnolence	Prévalence somnolence N = patients C = contrôles	Facteurs prédictifs	Remarques
Etudes cas-témoins (suite)				
Shpirer, 2006, Movement Disorders N = 46 C = 30	Epworth ≥ 11	N = **50%**	Pas d'association significative Pas de corrélation entre latence moyenne d'endormissement et score d'Epworth	- étude monocentrique (centre de référence) - contrôles = entourage des patients - évaluation PSG et TILE - pas de corrélation entre le stade de la MPI, la durée d'évolution, la présence d'une démence ou d'une dépression, pas de différence sur les données de la PSG
Verbaan, 2008, Movement Disorders N = 419 C = 150	SCOPA-SLEEP	N = **43%** C = 10%	- âge élevé - âge ≤ 50 ans au diagnostic MPI - doses d'équivalent dopaminergique d'AD élevées - MPI sévère (H&Y) - troubles dysautonomiques (SCOPA-AUT) - dyskinésies moindres (SPES-SCOPA) - troubles psychiatriques (modified PPRS)	- étude monocentrique, centre de référence en majorité - appariement par âge et sexe - contrôles = personnel hospitalier ou connaissances des patients (hors conjoints) - patients avec SDE, sans troubles du sommeil = plus âgés, âge de diagnostic > 50 ans, MPI plus sévère - à noter : âge moyen de diagnostic = 50,6 ans
Yong, 2011, Plos One N = 56 C = 68	Epworth ≥ 10 TILE pathologique si < 8 min	<u>Epworth</u> : N = **41,1%** C = 19,1% <u>TILE</u> : N = **23,6%** C = 39,4%	- H&Y - UPDRS III - LEDD - Beck Depression Inventory, seul facteur associé après analyse multivariée - Insomnia Severity Index	- étude monocentrique (centre de référence) - contrôles appariés par âge et sexe = volontaires sains - évaluation IMC et comorbidités, PSG - pas de différence significative entre patients et contrôles avec la latence moyenne d'endormissement, à noter que les contrôles présentaient plus souvent un SAOS que les patients

Auteur, Année, Revue N = patients C = contrôles	Evaluation somnolence	Prévalence somnolence N = patients C = contrôles	Facteurs prédictifs	Remarques
Etudes cas-témoins (suite)				
Simuni, 2015, Movement Disorders N = 423 C = 196	Epworth ≥ 10	N = **15,6%** C = 12,3%	- UPDRS I et II - dépression - dysautonomie - anxiété - TCSP - diminution A-β et P/-Tau/T-Tau dans le LCS <u>Analyse multivariée</u> : - dépression - dysautonomie	- étude multicentrique (cohorte Parkinson's progression markers initiative) - **patients de novo naïfs de traitement** - volontaires sains appariés (> 30 ans) - pas de différence significative de la SDE entre patients et contrôles à l'inclusion - évaluation des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dysautonomie, évaluation cognitive, de la dénervation dopaminergique au DAT-scan, marqueurs dans le LCS
Suzuki, 2017, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry N = 436 C = 401	Epworth ≥ 10	N = **37,8%** C = 15,5%	- phénotype PIGD - sexe masculin - scores UPDRS II et IV - âge de diagnostic précoce (< 55 ans) <u>Régression logistique</u> : - sexe masculin - UPDRS II et III - hallucinations	- étude multicentrique, centres de référence - contrôles appariés par âge et sexe = entourage patients ou personnel hospitalier - but de l'étude : déterminer quel phénotype de MPI est associé aux différents troubles du sommeil. - **pas d'évaluation en PSG** - phénotype PIGD prédominant chez les patients avec SDE

AD : agoniste dopaminergique ; **BDI** : Beck Depression Inventory ; **DSM IV** : Diagnostic and Statistical manual of mental disorders IV ; **HAD-A** : Hospital Anxiety and Depression Scale ; **HAM-A** : Hamilton Anxiety Rating Scale ; **HAM-D** : Hamilton Rating Scale for Depression ; **H&Y** : Hoehn & Yahr ; **IAH** : Index d'apnée hypopnée ; **IMC** : Indice de masse corporelle ; **LCS** : liquide cérébrospinal ; **LEDD** : Levodopa Equivalent daily dose ; **MADRS-S** : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale-Self ; **MMSE** : Mini Mental State Examination ; **MPI** : maladie de Parkinson idiopathique ; **MPS** : Mouvements périodiques du sommeil ; **PDSS** : Parkinson's Disease Sleep Scale ; **PDQ-39** : Parkinson's disease questionnaire 39 items ; **PIGD** : Postural and Instability Gait Disorders ; **PPRS** : Parkinson psychosis Rating Scale ; **PSG** : polysomnographie ; **PSQI** : Pittsburgh Sleep Quality Index ; **SAOS** : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; **SCOPA-AUT** : Scales for Outcomes in Parkinson's Disease autonomic domain ; **SCOPA-COG** : cognitive function ; **SCOPA-PC** : psychotic symptoms ; **SCOPA-SPES** : Short Parkinson's Evaluation Scale ; **SCP** : Stimulation cérébrale profonde ; **SDE** : somnolence diurne excessive ; **S&E** : Schwab et England ; **SJSR** : syndrome des jambes sans repos ; **SP** : sommeil paradoxal ; **TCSP** : troubles du comportement en sommeil paradoxal ; **TILE** : test itératif de latence d'endormissement ; **UPDRS** : Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

II. ETUDE EXPERIMENTALE

La prévalence de la somnolence chez les patients parkinsoniens est variable dans la littérature selon les populations étudiées et les critères diagnostiques de somnolence utilisés. Ses mécanismes restent mal compris et probablement multifactoriels.

A. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de **comparer la prévalence de la somnolence diurne excessive entre des patients parkinsoniens et des sujets contrôles**.

L'objectif secondaire de l'étude consistait à **déterminer les facteurs associés à la somnolence**, dans la maladie de Parkinson, en comparant les caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques entre patients parkinsoniens non somnolents et somnolents et entre patients parkinsoniens non somnolents et avec somnolence sévère.

B. Plan expérimental

1. Population

Notre étude est une **étude transversale** de la cohorte COPARK, incluant tous les patients dont la somnolence a été évaluée à l'inclusion, entre janvier 2004 et septembre 2010, par le score d'Epworth, soit 562 patients.

La cohorte COPARK a été initiée pour améliorer les connaissances sur l'histoire naturelle de la MPI et en particulier des symptômes non moteurs, à partir de la méthodologie de l'étude DoPaMip (Douleur et Maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées).

Elle est constituée au total de 683 patients recrutés prospectivement, pour moitié par des neurologues de Centres Experts Parkinson français et pour l'autre moitié par des neurologues exerçant en structures hospitalières (publiques ou privées) ou en cabinets libéraux dans quatre régions françaises (anciennes régions Midi-Pyrénées, Aquitaine, Pays de la Loire et Nord-Pas-de-Calais).

- Dans cette cohorte, **les patients** étaient tous inclus au moment d'une consultation . Tous avaient un diagnostic de MPI selon les critères diagnostiques de l'UKPDSBB (Cf Annexe 2). Ils étaient exclus si leur score au Mini Mental State Examination (MMSE) était inférieur à 24, s'ils avaient bénéficié d'un traitement de 2nde ligne (stimulation cérébrale profonde, pompe d'apomorphine ou perfusion intra-duodénale de lévodopa), si leur espérance de vie était limitée à court terme, s'ils présentaient un syndrome parkinsonien secondaire ou atypique et s'ils n'étaient pas en mesure de comprendre et de remplir les questionnaires.

- **Les sujets contrôles** ont été recrutés lors de consultations médicales pour une cause non neurologique ou neurologique autre qu'un syndrome parkinsonien auprès de médecins généralistes, dans les mêmes régions et lors de la même période. Leur MMSE était supérieur ou égal à 24 et ils devaient être capables de remplir les questionnaires. **Les contrôles étaient appariés en âge et sexe aux patients**.

Tous les patients et les contrôles ont été évalués de façon standardisée avec des scores et des échelles validés.

2. Consentement

Tous les participants ont donné leur consentement écrit. Le protocole a été approuvé par les institutions locales et les autorités françaises de régulation incluant le comité de protection des données. L'étude a été menée en accord avec les recommandations de bonne pratique de l'Association Française des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF) et la déclaration d'Helsinki.

C. Méthodologie

1. Evaluation commune à tous les participants

Nous avons recueilli les caractéristiques cliniques suivantes :

- l'âge,
- le sexe,
- la situation familiale,
- l'activité professionnelle,
- les traitements selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) de l'Organisation Mondiale de la Santé [150],
- les comorbidités selon la Classification Internationale des Maladies 10ème version (CIM 10) [151].

Les échelles suivantes ont été réalisées :

- La **Hospital Anxiety and Depression scale (HADs)** [152] : c'est un auto-questionnaire comprenant 14 items, 7 pour évaluer l'anxiété (HADS-A) et 7 pour la dépression (HADS-D). Le patient doit noter dans quelle mesure il est d'accord avec chaque proposition de 0 à 3. La symptomatologie anxieuse ou dépressive est certaine si le score est ≥ 11 et nous avons utilisé ce seuil pour obtenir une variable qualitative. C'est une échelle suggérée par la Movement Disorders Society (MDS) [153] (Cf Annexe 3).
- Le **Pittsburgh Sleep Questionnaire Index (PSQI)** [154] : c'est un questionnaire de 19 questions d'auto-évaluation, qui se combinent pour donner 7 composantes du score global (qualité subjective du sommeil, latence du sommeil, durée du sommeil, efficacité

du sommeil, troubles du sommeil, usage de médicaments pour le sommeil et troubles diurnes), chaque composante recevant un score de 0 à 3. Le score total va de 0 à 21, 0 indiquant qu'il n'y aucune difficulté tandis que 21 indique des difficultés majeures. Nous avons utilisé le seuil > 5 pour déterminer le nombre de patients avec une mauvaise qualité du sommeil, comme dans d'autres études [155] et l'exprimer en variable qualitative. Ce score est, malgré son caractère non spécifique de la MPI, recommandé par la MDS [156] (Cf Annexe 4).

- Le **SCOPA-AUT** : c'est un questionnaire de 23 questions, combinées en 6 sous-scores pour évaluer la dysautonomie (fonctionnements gastro-intestinal, urinaire, cardio-vasculaire, pupillaire, sexuel et thermorégulation), validé dans la MPI [157]. Le patient doit noter de 0 (jamais) à 3 (souvent) chaque item. Le score total varie de 0 à 69, 0 correspondant à aucune dysautonomie, et 69 à une dysautonomie maximale, sans seuil défini (Cf Annexe 5).
- Le **score de qualité de vie SF36** : c'est un questionnaire de 11 questions mesurant la perception de la santé, non spécifique de la maladie de Parkinson. Les résultats sont transformés en scores exprimés sur une échelle de 0 à 100, de sorte que l'état de santé subjectif minimal potentiel soit 0 et l'état de santé subjectif maximal potentiel soit 100. Malgré quelques limites [158], ce score est recommandé dans la MPI par la MDS [159] (Cf Annexe 6).
- **L'inventaire apathie patient et aidant** : c'est un questionnaire, dont il existe deux versions, soit adressée à l'accompagnant, soit au patient. Il comporte 3 catégories, perte d'initiative, perte d'intérêt et émoussement affectif. Le score total va de 0 (pas d'apathie) à 36 (très apathique). Il est utilisé dans la MPI [160] (Cf Annexe 7).
- Les tests d'évaluation cognitive : **Mini Mental State Examination (MMSE)** dont le score va de 0 à 30 et la **Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF)** dont le score va de 0 à 18. Le MMSE est une échelle globale, peu rentable dans la MPI pour détecter les difficultés neurocognitives, car elle n'évalue pas les fonctions exécutives, mieux évaluées par la BREF [161] (Cf Annexes 8 et 9 respectivement).
- La **Fatigue Severity Scale (FSS)** [162] : c'est un auto-questionnaire évaluant la fatigue en 9 propositions que le patient doit noter de 1 (pas du tout d'accord) à 7 (tout à fait d'accord). Le score minimal est à 9 (pas de fatigue) et le maximal à 63 (fatigue extrême). Nous avons utilisé le score moyen par question > 4 pour définir un haut niveau de fatigue et obtenir une donnée qualitative. La FSS est recommandée dans la MPI par la MDS [163] (Cf Annexe 10).

2. Evaluation des patients parkinsoniens

En plus de ces paramètres, ont été évalués pour chaque patient parkinsonien :

- l'âge de diagnostic ;
- la durée d'évolution de la MPI ;
- la prise de traitements dopaminergiques, exprimée sous forme qualitative (type de traitement reçu : L-Dopa, agonistes dopaminergiques, amantadine, anticholinergiques,

IMAO-B, ICOMT), et sous forme quantitative (équivalent dopaminergique quotidien total, équivalent dopaminergique des traitements autres que la L-Dopa et le nombre de prises quotidiennes de L-Dopa). L'équivalent dopaminergique quotidien ou LEDD consiste à convertir sous une même unité tous les traitements dopaminergiques au prorata de leur dose. Il existe une formule pour chaque classe de traitement antiparkinsonien, permettant de calculer le LEDD de chaque molécule. Le LEDD total est la somme des LEDD de tous les traitements antiparkinsoniens pris par le patient [164] ;

- les **sous-scores I** (état mental, comportemental et thymique, maximum de 16), **II** (activités de la vie quotidienne, maximum de 52) et **III** (examen moteur, maximum de 108) du score **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), évalué en *On.*** Il s'agit d'un score global de sévérité de la MPI largement utilisé et établi par la MDS, comprenant 4 parties, état mental, comportemental et thymique, activités de la vie quotidienne, examen moteur et complications du traitement [165]. Plus le score est élevé, plus la MPI est sévère (Cf Annexe 11) ;
- la présence d'**hallucinations**, définie par un score ≥ 2 à la question 2 de l'UPDRS I (maximum 4) ;
- le stade de **Hoehn and Yahr** : il s'agit d'une évaluation du stade de sévérité de la MPI, de 1 à 5, 5 étant le plus sévère. Il est évalué en *On* [166] (Cf Annexe 12) ;
- le **Parkinson's Disease Questionnaire – 39 items (PDQ-39)** [167] : il s'agit d'un questionnaire spécifique et validé permettant d'évaluer la qualité de vie des patients parkinsoniens. Il comprend 39 questions, regroupées en 8 domaines (mobilité, activités de la vie quotidienne, bien-être émotionnel, stigmatisation, soutien social, cognition, communication, inconfort corporel). Le patient doit noter chaque proposition de 0 « jamais » à 4 « toujours ». Chaque sous-score et le score total sont exprimés en pourcentage, 0 représentant la santé idéale, 100 la pire. Ce score est recommandé dans la MPI par la MDS [159] (Cf Annexe 13).

3. Evaluation de la somnolence

La somnolence diurne excessive a été évaluée par le score d'Epworth [168] : il s'agit d'un auto-questionnaire étudiant 8 situations que le sujet doit noter de 0 « aucune chance de s'endormir » à 3 « forte chance de s'endormir ». Le score global varie entre 0 (pas de somnolence) à 24 (somnolence maximale).

On parle de somnolence diurne excessive en cas de score d'Epworth supérieur ou égal à 11. La somnolence est sévère si le score est supérieur ou égal à 16 (Cf Annexe 14). Le score d'Epworth est recommandé dans la MPI par la MDS Sleep Scale Task Force [156] et largement utilisé dans les études les plus récentes portant sur la SDE [92,169].

4. Analyse statistique

Afin d'appréhender les patients de notre étude, une analyse descriptive a été réalisée. Les caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques ont été présentées en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives et en moyennes, écarts-types et étendues pour les variables quantitatives.

Pour répondre à l'objectif principal, des comparaisons des caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques entre le groupe des patients parkinsoniens et celui des témoins ont été effectuées. Puis, pour l'objectif secondaire, des comparaisons ont été effectuées entre les somnolents (score d'Epworth ≥ 11) et les non somnolents (score d'Epworth < 11) au sein du groupe de patients. Enfin, nous avons distingué parmi les patients, ceux avec somnolence sévère (score d'Epworth ≥ 16). Le groupe de somnolents sévères a été comparé aux non somnolents.

Pour réaliser ces comparaisons, nous avons utilisé le test du Chi2 pour les variables qualitatives ou le test de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5 et le test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Dans un second temps, afin de déterminer les facteurs associés à la somnolence chez les patients parkinsoniens, une analyse de régression logistique a été réalisée. Afin de réaliser cette analyse, tous les patients qui avaient au moins une donnée manquante sur l'ensemble des facteurs que nous avons choisi de tester ont été exclus (les scores au PDQ-39, à l'UPDRS I, II et III, au SF36 santé mentale et physique, au MMSE, à la BREF, à la SCOPA-AUT, à l'inventaire apathie, le score ≥ 11 à l'HADS-A et HADS-D, l'âge de diagnostic, l'âge, la durée d'évolution, le score ≥ 5 à la FSS, le score ≥ 6 au PSQI, le LEDD et la présence d'un agoniste dopaminergique). Si un facteur réduisait considérablement la taille de l'échantillon sur lequel établir l'analyse, nous avons choisi de l'écarter.

Pour commencer, tous les facteurs ont été testés un à un dans un modèle appelé univarié. Ensuite, tous les facteurs ayant une *p-value* inférieure à 20% en univarié ont été inclus dans un modèle appelé multivarié. Pour obtenir le modèle final, c'est-à-dire ne comprenant que les facteurs significativement associés à la somnolence à un seuil de 5%, la méthode de sélection stepwise (pas à pas) a été utilisée. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de significativité a été fixé à 0,05. L'ensemble des analyses a été réalisé avec SAS® version 9.4 (SAS Institute : Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

D. Résultats

1. Sujets inclus

Sur les 683 patients de la cohorte COPARK, 562 ont été inclus dans l'étude, 121 ont été exclus du fait de données manquantes sur le score d'Epworth. Cette échelle a été intégrée à l'évaluation des patients un peu après le début de la constitution de la cohorte ce qui explique l'importance des données manquantes. 147 sujets contrôles ont été appariés selon l'âge et le sexe.

2. Caractéristiques cliniques et démographiques de la population

a) Patients

Les caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques des 562 patients de l'étude sont résumées dans le tableau 2. Les comorbidités sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques des patients

Caractéristiques des patients		N = 562	Min - Max
Démographiques	**Sexe,** nombre H/F (% d'hommes)	328/234 (58,4%)	—
	Âge en année, moyenne (écart-type)	68,1 (9,9)	27,0 - 92,3
	Situation familiale, n (%) Seul En famille Maison de retraite Non renseigné	 89 (15,9%) 457 (81,3%) 12 (2,1%) 4 (0,7%)	—
	Situation professionnelle, n (%) Actif Retraité Autre Non renseigné	 52 (9,25%) 440 (78,3%) 68 (12,1%) 2 (0,35%)	—
Cliniques	**Âge au diagnostic,** moyenne (écart-type), années	60,9 (10,7)	19,0 - 90,8
	Durée évolution, moyenne (écart-type), années	7,2 (5,0)	0 - 39,0
	MMSE, moyenne (écart type)	28,4 (1,8)	24 - 30
	BREF, moyenne (écart type)	15,9 (2,6)	5 - 18
	Hallucinations, n (%)	44 (7,8%)	—
UPDRS	**UPDRS I** (score/16), moyenne (écart-type) **UPDRS II** (score/52), moyenne (écart-type) **UPDRS III** (score/56), moyenne (écart-type)	2,5 (2,1) 10,1 (6,4) 19,6 (11,2)	0 - 11 0 - 36 0 - 64
	Hoehn & Yahr *On*, moyenne (écart-type)	2,3 (0,7)	0 - 5

Caractéristiques des patients (suite)		N = 562	Min - Max
Traitements dopaminergiques	**L-Dopa,** n (%)	467 (83,1%)	—
	Nombre de prises/j, moyenne (écart-type)	3,4 (2,0)	0 - 9
	LEDD, mg/j	662,3 (461,8)	0 - 2793,3
	Equiv. dopaminergique autre que L-Dopa, mg/j	86,4 (103,2)	0 - 1100
	Agonistes dopaminergiques, n (%)	398 (70,8%)	—
	Anticholinergiques, n (%)	31 (5,5%)	—
	Amantadine, n (%)	62 (11,0%)	—
	IMAO-B, n (%)	60 (10,7%)	—
	ICOMT, n (%)	139 (24,7%)	—
Traitements autres	**Antidiabétiques,** n (%)	29 (5,2%)	—
	Antiarythmiques, n (%)	57 (10,1%)	—
	Anti-hypertenseurs, n (%)	244 (43,4%)	—
	Antalgiques, n (%)	165 (29,4%)	—
	Antiépileptiques, n (%)	37 (6,6%)	—
	Antipsychotiques, n (%)	12 (2,1%)	—
	Anxiolytiques, n (%)	76 (13,5%)	—
	Hypnotiques, n (%)	44 (7,8%)	—
	Anticholinestérasiques, n (%)	11 (2,0%)	—
	Antihistaminiques, n (%)	7 (1,2%)	—
	Antidépresseurs, n (%)	109 (19,4%)	—
Echelles	**Epworth,** score moyen (écart-type)	9,4 (5,5)	0 - 24
	FSS score ≥ 5, n (%)	192 (34,2%)	—
	Inventaire Apathie, score moyen (écart-type)	5,1 (6,4)	0 - 29
	PSQI score total ≥ 6, n (%)	311 (55,3%)	—
	SCOPA-AUT total, score moyen (écart -type)	15,5 (9,0)	0 - 44
	HADS anxiété ≥ 11, n (%) **HADS dépression ≥ 11**, n (%)	126 (22,4%) 77 (13,7%)	—
	SF36 santé physique, score moyen (écart-type) **SF36 santé mentale**, score moyen (écart-type)	53,1 (21,2) 58,0 (20,5)	6 - 96 2 - 96
	PDQ39, score moyen (écart-type)	27,1 (18,2)	0 - 87,2

FSS : Fatigue Severity Scale ; **HADS** : Hospital Anxiety and Depression scale ; **PDQ-39** : Parkinson's Disease Questionnaire – 39 items ; **PSQI** : Pittsburg Sleep Questionnaire Index ; **SCOPA-AUT** : Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction ; **SF36** : Short Form (36) Health Survey

b) Contrôles

Les caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques des 147 contrôles sont résumées dans le tableau 3. Les comorbidités sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques des contrôles

Caractéristiques des contrôles		N = 147	Min - Max
Démographiques	**Sexe,** nombre H/F (% d'hommes)	79/68 (53,7%)	—
	Âge, moyenne (écart-type), années	68,6 (10,0)	40,8 - 90,6
	Situation familiale, n (%) Seul En famille Maison de retraite Non renseigné	 38 (25,9%) 109 (74,1%) — —	—
	Situation professionnelle, n (%) Actif Retraité Autre Non renseigné	 28 (19,0%) 112 (76,2%) 7 (4,8%) —	—
Cliniques	**MMSE,** moyenne (écart type)	28,9 (1,4)	25 - 30
	BREF, moyenne (écart type)	17,1 (1,6)	10 - 18
Traitements autres	**Antidiabétiques,** n (%)	18 (12,2%)	—
	Antiarythmiques, n (%)	11 (7,5%)	—
	Anti-hypertenseurs, n (%)	105 (71,4%)	—
	Antalgiques, n (%)	48 (32,7%)	—
	Antiépileptiques, n (%)	6 (4,1%)	—
	Antipsychotiques, n (%)	3 (2,0%)	—
	Anxiolytiques, n (%)	15 (10,2%)	—
	Hypnotiques, n (%)	15 (10,2%)	—
	Anticholinestérasiques, n (%)	—	—
	Antihistaminiques, n (%)	7 (4,8%)	—
	Antidépresseurs, n (%)	12 (8,2%)	—
Scores et échelles	**Epworth,** score moyen (écart-type)	5,3 (3,7)	0 - 18
	FSS score ≥ 5, n (%)	13 (8,8%)	—
	Inventaire Apathie, score moyen (écart-type)	0,2 (0,7)	0 - 3
	PSQI score total ≥ 6, n (%)	48 (32,7%)	—
	SCOPA-AUT total, score moyen (écart -type)	8,0 (6,4)	0 - 42
	HADS anxiété ≥ 11, n (%) **HADS dépression ≥ 11**, n (%)	21 (14,3%) 2 (1,4%)	—
	SF36 santé physique, score moyen (écart-type) **SF36 santé mentale**, score moyen (écart-type)	75,1 (16,6) 77,4 (13,9)	21 - 99 15 - 98

FSS : Fatigue Severity Scale ; **HADS** : Hospital Anxiety and Depression scale ; **PSQI** : Pittsburg Sleep Questionnaire Index ; **SCOPA-AUT** : Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction ; **SF36** : Short Form (36) Health Survey

3. Comparaison des patients et des contrôles

Il existe une différence significative entre les patients et les contrôles pour tous les paramètres étudiés (Cf tableau 4), à l'exception de l'âge et du sexe qui étaient les critères d'appariement.

- Les patients parkinsoniens vivent significativement moins souvent seuls (15,9% vs 25,9%, $p < 0,01$) et sont moins actifs professionnellement (9,3% vs 19%, $p < 0,01$) que les contrôles.
- Il y a significativement plus de patients parkinsoniens fatigués (34,2% vs 8,8%, $p < 0,01$), anxieux (22,4% vs 14,3%, $p = 0,03$), déprimés (13,7% vs 1,4%, $p < 0,01$), et présentant des troubles du sommeil (55,3% vs 32,7%, $p < 0,01$) que de contrôles. Les scores d'apathie (5,1 ± 6,4 vs 0,2 ± 0,7, $p < 0,01$) et de dysautonomie (15,5 ± 9 vs 8 ± 6,4, $p < 0,01$) sont significativement plus élevés chez les patients parkinsoniens que chez les contrôles.
- Bien qu'en moyenne les scores des patients au MMSE et à la BREF soient dans la norme, ils sont significativement plus altérés que ceux des contrôles, $p < 0,01$.
- La qualité de vie selon le SF36 est subjectivement moins bonne pour les patients que pour les contrôles (53,1 contre 75,1 pour la santé physique, et 58,0 contre 77,4 pour la santé mentale, $p < 0,01$), un score de 0 correspondant à l'état de santé subjectif minimal potentiel et 100 l'état de santé subjectif maximal potentiel.

Il existe des différences statistiquement significatives entre les traitements pris par les patients et les contrôles (Cf Tableau 4) :

- Les patients parkinsoniens prennent moins fréquemment des anti-hypertenseurs (43,4% contre 71,4%, $p < 0,01$), des traitements antidiabétiques (5,2% contre 12,2%, $p < 0,01$) et des antihistaminiques (1,2% contre 4,8%, $p = 0,01$) que les sujets contrôles.
- Les patients parkinsoniens prennent plus souvent que les contrôles un traitement antidépresseur (19,4% contre 8,2%, $p < 0,01$).

Dans un souci de simplification des résultats des comorbidités, toutes les catégories de pathologies ne concernant pas plus de 10% des participants ont été rassemblées dans la catégorie « Autres » (c'est-à-dire maladies infectieuses, hématologie, tumeurs, maladies de l'œil, de l'oreille, de l'appareil respiratoire, de la peau, grossesse, accouchement et puerpéralité, affections de la période périnatale et lésions traumatiques). Concernant la comparaison des comorbidités entre patients parkinsoniens et sujets contrôles (Cf Tableau 4) :

- Les troubles mentaux et les troubles du comportement sont significativement plus fréquents parmi la population de patients parkinsoniens que chez les sujets contrôles (25,4% contre 12,9%, $p < 0,01$), tout comme les maladies de l'appareil digestif (23,3% contre 15,0%, $p = 0,03$).
- Plus de patients parkinsoniens entrent dans la catégorie « autres » de la CIM 10 que les contrôles (40,4% contre 28,6%, $p < 0,01$).

Tableau 4 : Comparaisons démographiques, cliniques, thérapeutiques et des comorbidités entre patients et contrôles

Comparaison patients/contrôles		Patients N = 562	Contrôles N = 147	p
Démographiques	**Sexe,** nombre H (% d'hommes)	328 (58,4%)	79 (53,7%)	0,31
	Âge, moyenne (écart-type), années	68,1 (9,9)	68,6 (10,0)	0,79
	Min – Max	27,0 - 92,3	40,8 - 90,6	
	Situation familiale, n (%)			
	Seul	89 (15,9%)	38 (25,9%)	**< 0,01**
	En famille	457 (81,3%)	109 (74,1%)	**0,04**
	Maison de retraite	12 (2,1%)	—	0,08
	Non renseigné	4 (0,7%)	—	
	Situation professionnelle, n (%)			
	Actif	52 (9,3%)	28 (19,0%)	**< 0,01**
	Retraité	440 (78,3%)	112 (76,2%)	0,58
	Autre	68 (12,1%)	7 (4,8%)	**< 0,01**
	Non renseigné	2 (0,35%)	—	
Cliniques	**MMSE,** moyenne (écart type)	28,4 (1,8)	28,9 (1,4)	**< 0,01**
	Min – Max	24 - 30	25 - 30	
	BREF, moyenne (écart type)	15,9 (2,6)	17,1 (1,6)	**< 0,01**
	Min – Max	5 - 18	10 - 18	
Traitements autres	**Antidiabétiques,** n (%)	29 (5,2%)	18 (12,2%)	**< 0,01**
	Antiarythmiques, n (%)	57 (10,1%)	11 (7,5%)	0,33
	Anti-hypertenseurs, n (%)	244 (43,4%)	105 (71,4%)	**< 0,01**
	Antalgiques, n (%)	165 (29,4%)	48 (32,7%)	0,44
	Antiépileptiques, n (%)	37 (6,6%)	6 (4,1%)	0,26
	Antipsychotiques, n (%)	12 (2,1%)	3 (2,0%)	1
	Anxiolytiques, n (%)	76 (13,5%)	15 (10,2%)	0,28
	Hypnotiques, n (%)	44 (7,8%)	15 (10,2%)	0,35
	Anticholinestérasiques, n (%)	11 (2,0%)	—	0,13
	Antihistaminiques, n (%)	7 (1,2%)	7 (4,8%)	**0,01**
	Antidépresseurs, n (%)	109 (19,4%)	12 (8,2%)	**< 0,01**
Scores et échelles	**Epworth,** score moyen (écart-type)	9,4 (5,5)	5,3 (3,7)	**< 0,01**
	Min – Max	0 - 24	0 - 18	
	FSS score ≥ 5, n (%)	192 (34,2%)	13 (8,8%)	**< 0,01**
	Inventaire Apathie, moy. (écart-type)	5,1 (6,4)	0,2 (0,7)	**< 0,01**
	Min – Max	0 - 29	0 - 3	
	PSQI score total ≥ 6, n (%)	311 (55,3%)	48 (32,7%)	**< 0,01**
	SCOPA-AUT total, moy. (écart-type)	15,5 (9,0)	8,0 (6,4)	**< 0,01**
	Min – Max	0 - 44	0 - 42	
	HADS anxiété ≥ 11, n (%)	126 (22,4%)	21 (14,3%)	**0,03**
	HADS dépression ≥ 11, n (%)	77 (13,7%)	2 (1,4%)	**< 0,01**
	SF36 santé physique, moy. (écart-type)	53,1 (21,2)	75,1 (16,6)	**< 0,01**
	Min – Max	6 - 96	21 - 99	
	SF36 santé mentale, moy. (écart-type)	58,0 (20,4)	77,4 (13,9)	**< 0,01**
	Min – Max	2-96	15 - 98	

Comparaison patients/contrôles (suite)		Patients N = 562	Contrôles N = 147	p
Comorbidités	Douleur chronique	313 (55,7%)	73 (49,7%)	0,16
	Endocrinologie	183 (32,6%)	59 (40,1%)	0,08
	Troubles mentaux et du comportement	143 (25,4%)	19 (12,9%)	**< 0,01**
	Maladies du système nerveux	116 (20,6%)	21 (14,3%)	0,08
	Maladies de l'appareil circulatoire	229 (40,7%)	65 (44,2%)	0,45
	Maladies de l'appareil digestif	131 (23,3%)	22 (15,0%)	**0,03**
	Maladies du système ostéoarticulaire	156 (27,8%)	33 (22,4%)	0,19
	Maladies de l'appareil génito-urinaire	71 (12,6%)	19 (12,9%)	0,92
	Autres	227 (40,4%)	42 (28,6%)	**< 0,01**

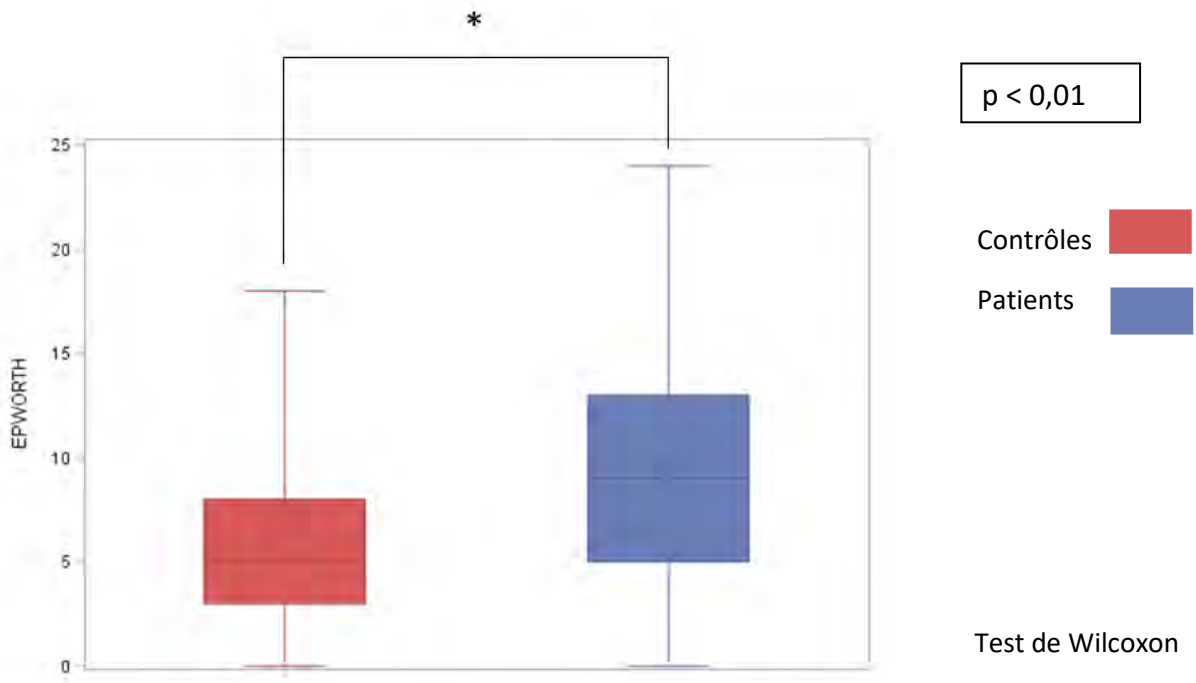
FSS : Fatigue Severity Scale ; **HADS** : Hospital Anxiety and Depression scale ; **PDQ-39** : Parkinson's Disease Questionnaire – 39 items ; **PSQI** : Pittsburg Sleep Questionnaire Index ; **SCOPA-AUT** : Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction ; **SF36** : Short Form (36) Health Survey

Test du Chi2 ou test de Fisher en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5, pour les variables qualitatives. Test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

4. Résultat principal : prévalence de la somnolence parmi les patients et les contrôles

Le score d'Epworth est significativement plus élevé chez les patients parkinsoniens que chez les contrôles (9,4 ± 5,5 contre 5,3 ± 3,7, p < 0,01) (Cf figure 7).

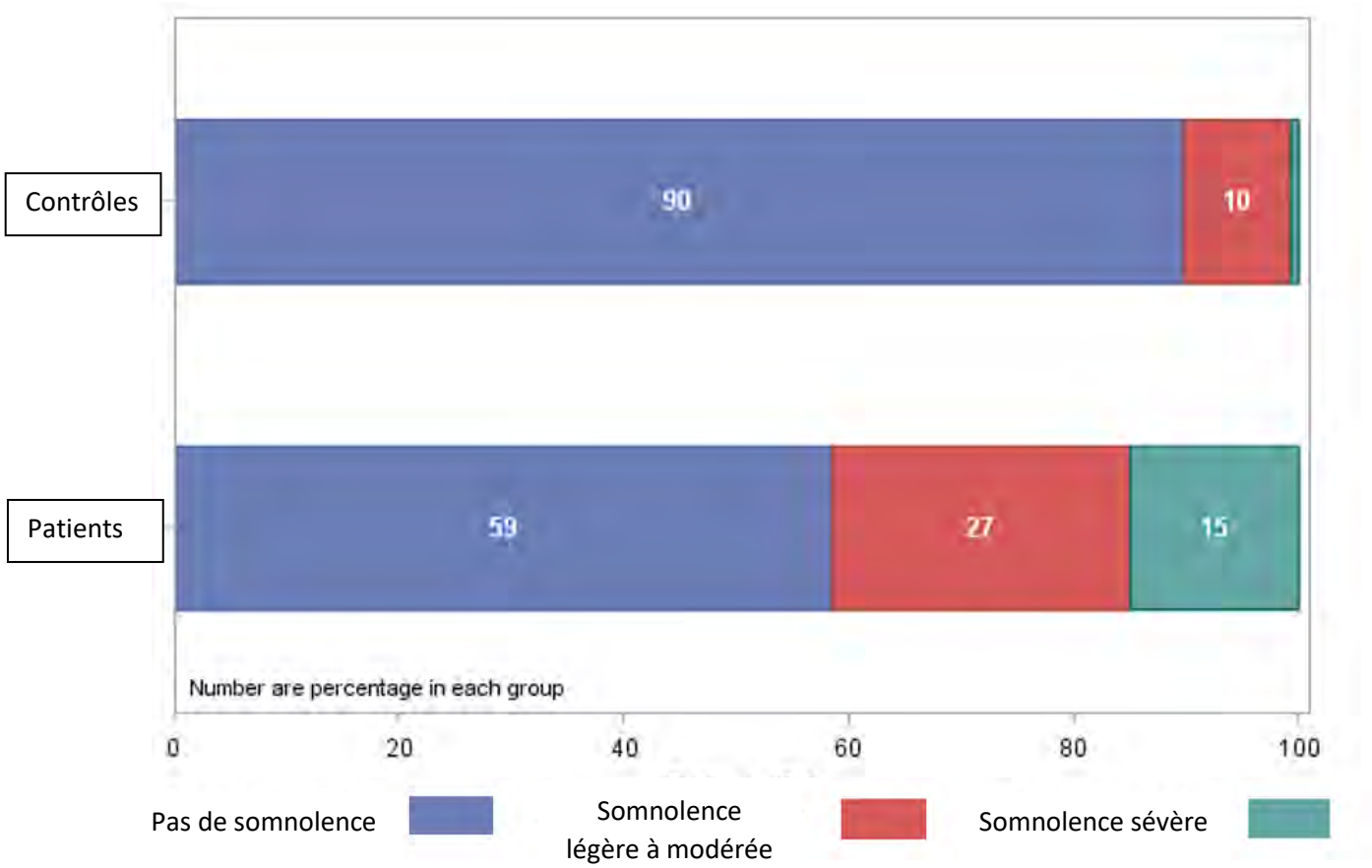
Figure 7 : Répartition du score d'Epworth parmi les patients et les contrôles (médiane, interquartiles, valeurs extrêmes)



Le pourcentage de sujets somnolents (Epworth ≥ 11), est significativement plus élevé chez les patients parkinsoniens que chez les contrôles (41,5% contre 10,2%, p < 0,01). De plus, concernant la somnolence sévère, le pourcentage de patients parkinsoniens avec un score d'Epworth ≥ 16 est significativement plus élevé que le pourcentage de sujets contrôles (15,0% versus 0,7%, p < 0,01) (Cf Figure 8).

L'Odds Ratio du risque de somnolence chez les patients parkinsoniens est de 6,2 [3,6 – 10,9].

Figure 8 : Répartition de la somnolence et de sa sévérité chez les patients et les contrôles (%)



5. Comparaison des patients parkinsoniens : les somnolents, les non somnolents et les sévèrement somnolents

Nous avons cherché à identifier les différences entre patients parkinsoniens non somnolents (NS), somnolents (S_{tot}, comprenant ceux avec somnolence légère, modérée et sévère) et avec somnolence sévère (SS). Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Comparaison des patients non somnolents (NS), somnolents (S_{tot}) et somnolence sévère (SS)

Caractéristiques	Non somnolents (NS) N = 329	Somnolents (S_{tot}) N = 233	Sévèrement somnolents (SS) N = 84	Comparaison NS / S_{tot} p	Comparaison NS / SS p
Sexe, N hommes (% d'hommes)	181 (55,0%)	147 (63,1%)	54 (64,3%)	0,06	0,13
Âge, (années) Moyenne (écart-type) Min – Max	68,6 (10,0) 26,9 - 88,2	67,4 (9,9) 41,3 - 92,3	67,6 (9,3) 47,4 - 86,7	0,08	0,27
Situation familiale, n (%) Seul En famille Maison de retraite Non renseigné	62 (18,85%) 255 (77,5%) 10 (3,05%) 2 (0,6%)	27 (11,6%) 202 (86,7%) 2 (0,85%) 2 (0,85%)	9 (10,7%) 74 (88,1%) 1 (1,2%) —	**0,02** **< 0,01** 0,08	0,08 **0,03** 0,70
Situation professionnelle, n (%) Actif Retraité Autre Non renseigné	30 (9,1%) 262 (79,65%) 36 (10,95%) 1 (0,3%)	22 (9,45%) 178 (76,4%) 32 (13,7%) 1 (0,45%)	12 (14,3%) 63 (75,0%) 9 (10,7%) —	0,90 0,37 0,31	0,16 0,35 0,95
Âge au diagnostic, années Moyenne (écart-type) Min – Max	61,8 (10,7) 19 - 85,1	59,3 (10,5) 33,7 - 90,8	59,1 (9,9) 33,7 - 81,1	**< 0,01**	**0,02**
Durée d'évolution, années Moyenne (écart-type), Min – Max	6,8 (4,8) 0 - 29,6	7,9 (5,3) 0 - 39	8,5 (5,7) 1,2 - 39,0	**< 0,01**	**< 0,01**
Hallucinations, n (%)	17 (5,2%)	27 (11,6%)	15 (17,9%)	**< 0,01**	**< 0,01**
MMSE, moyenne (écart-type) Min – Max	28,3 (1,8) 24 - 30	28,5 (1,7) 24 - 30	28,7 (1,7) 24 - 30	0,28	0,08
BREF, moyenne (écart-type) Min – Max	15,8 (2,6) 5 - 18	16,0 (2,7) 5 - 18	16,2 (2,4) 7 - 18	0,29	0,36

Caractéristiques	Non somnolents (NS) N = 329	Somnolents (S_{tot}) N = 233	Sévèrement somnolents (SS) N = 84	Comparaison NS / S_{tot} p	Comparaison NS / SS p
UPDRS I, moyenne (écart-type) Min – Max	2,1 (1,9) 0 - 11	2,9 (2,2) 0 - 10	3,3 (2,1) 0 – 10	**< 0,01**	**< 0,01**
UPDRS II, moyenne (écart-type) Min – Max	9,3 (6,3) 0 - 36	11,3 (6,5) 0 - 32	12,0 (6,4) 0 - 32	**< 0,01**	**< 0,01**
UPDRS III, moyenne (écart-type) Min – Max	18,8 (11,3) 0 - 58	20,6 (10,9) 3 - 64	21,9 (11,9) 4 - 64	**0,04**	**0,03**
Hoehn & Yahr *On*, moyenne (écart-type) Min – Max	2,2 (0,7) 0 - 5	2,3 (0,7) 1 - 4	2,4 (0,7) 1 - 4	0,14	**0,04**
LEDD total, mg/j Min – Max	651,3 (477,8) 0 - 2793,3	677,8 (438,9) 0 - 2343,8	750,1 (435,3) 40 - 2028,8	0,22	**0,03**
Equiv. dopaminergique autre que L-Dopa, mg/j Min – Max	80,6 (97,8) 0 - 700	94,7 (110,2) 0 - 1100	110,2 (152,6) 0 - 1100	**0,02**	0,05
L-Dopa, N (%)	276 (83,4%)	191 (82,0%)	75 (89,3%)	0,55	0,22
Agonistes dopaminergiques, N (%)	222 (67,5%)	176 (75,5%)	68 (81,0%)	**0,04**	**0,02**

Patients	Non somnolents (NS) N = 329	Somnolents (S_{tot}) N = 233	Sévèrement somnolents (SS) N = 84	Comparaison NS / S_{tot} p	Comparaison NS / SS p
Score d'Epworth, moyenne (écart-type) Min – Max	 5,6 (3,0) 0 - 10	 14,7 (3,3) 11 - 24	 18,5 (2,1) 16 - 24	**< 0,01**	**< 0,01**
Echelle de fatigue (FSS) score ≥ 5, N (%)	 99 (30,1%)	 93 (39,9%)	 39 (46,4%)	**0,02**	**< 0,01**
Score inventaire Apathie, moyenne (écart-type) Min – Max	 3,9 (5,7) 0 - 29	 6,5 (6,8) 0 - 27	 6,8 (6,6) 0 - 20	**< 0,01**	**< 0,01**
PSQI score total ≥ 6, N (%)	 182 (55,3%)	 129 (55,4%)	 48 (57,1%)	0,74	0,52
SCOPA-AUT score total, moyenne (écart-type) Min – Max	 13,8 (8,7) 0 - 42	 17,9 (8,8) 0 - 44	 19,2 (9,1) 0 - 44	**< 0,01**	**< 0,01**
Echelle HADS, n (%) Score HADS anxiété ≥ 11 Score HADS dépression ≥ 11	 64 (19,5%) 32 (9,7%)	 62 (26,6%) 45 (19,3%)	 22 (26,2%) 22 (26,2%)	 **0,03** **< 0,01**	 0,14 **< 0,01**
Score SF36, score de 100 à 0 SF36 santé physique, moyenne (écart-type) Min – Max SF36 santé mentale, moyenne (écart-type) Min – Max	 56,0 (21,8) 6 - 96 60,5 (20,3) 10 - 95	 48,8 (19,4) 9 - 96 54,4 (20,2) 2 - 96	 46,4 (17,7) 11 - 78 53,4 (20,7) 2 - 96	 **< 0,01** **< 0,01**	 **< 0,01** **< 0,01**
Score PDQ-39, score de 0 à 100 Moyenne (écart-type) Min – Max	 24,7 (15,6) 0 - 87,2	 30,6 (15,7) 2,6 - 74,4	 33,0 (15,5) 8,3 - 74,4	**< 0,01**	**< 0,01**

Test du Chi 2 pour les variables qualitatives, test de Fisher si effectifs insuffisants. Test de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

FSS : Fatigue Severity Scale ; **HADS** : Hospital Anxiety and Depression scale ; **PDQ-39** : Parkinson's Disease Questionnaire - 39 items ; **PSQI** : Pittsburg Sleep Questionnaire Index ; **SCOPA-AUT** : Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction ; **SF36** : Short Form (36) Health Survey

a) Comparaison entre patients non somnolents et somnolents

Les différences entre patients non somnolents et somnolents sont présentées dans le tableau 5.

Les patients parkinsoniens somnolents sont significativement différents des patients non somnolents en ce qui concerne :

- leur âge au diagnostic (59,3 ans vs 61,8 ans, $p < 0,01$),
- la durée d'évolution (7,9 ans vs 6,8 ans , $p < 0,01$),
- la présence d'hallucinations (11,6% vs 5,2%, $p < 0,01$),
- les scores d'état mental, comportemental et thymique, de retentissement sur la vie quotidienne et de handicap moteur (UPDRS I : 2,9 vs 2,1, $p < 0,01$, UPDRS II : 11,3 vs 9,3, $p < 0,01$, UPDRS III : 20,6 vs 18,8, $p = 0,04$),
- la dose d'équivalent dopaminergique autre que traitement par L-Dopa (94,7 mg/j vs 80,6 mg/j, $p = 0,02$) et le pourcentage de patients traités par agonistes dopaminergiques (75,5% vs 67,5%, $p = 0,04$),
- le pourcentage de patients fatigués (39,9% vs 30,1%, $p = 0,02$),
- le score d'apathie (6,5 vs 3,9, $p < 0,01$),
- le score de dysautonomie (17,9 vs 13,8, $p < 0,01$),
- le nombre de patients anxieux ou déprimés (respectivement 26,6% vs 19,5%, $p = 0,03$ et 19,3% vs 9,7%, $p < 0,01$),
- l'altération de la qualité de vie, que ce soit avec une échelle non spécifique (SF36 santé physique : 48,8 vs 56,0, $p < 0,01$ et santé mentale : 54,4 vs 60,5, $p < 0,01$, 100 étant l'état de santé idéal) ou spécifique de la MPI (PDQ-39 : 30,6 vs 24,7, $p < 0,01$, 0 étant l'état de santé idéal).

Nous avons choisi de ne pas présenter dans le tableau 5 les autres données, mais nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients somnolents et non somnolents **en ce qui concerne les traitements autres que dopaminergiques**, y compris antiépileptiques, antipsychotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques ou antihistaminiques.

En ce qui concerne les comorbidités, il n'y a aucune différence significative entre patients somnolents et non somnolents.

b) Comparaison entre patients non somnolents et patients avec somnolence sévère

De même, les différences entre patients non somnolents et sévèrement somnolents sont présentées dans le tableau 5.

Les patients parkinsoniens avec somnolence sévère sont significativement différents des patients non somnolents en ce qui concerne :

- leur âge au diagnostic (59,1 ans vs 61,8 ans, p = 0,02),
- la durée d'évolution (8,5 ans vs 6,8 ans , p < 0,01),
- la présence d'hallucinations (17,9% vs 5,2%, p < 0,01),
- les scores d'altération cognitive, de retentissement sur la vie quotidienne et de handicap moteur (UPDRS I : 3,3 vs 2,1, p < 0,01, UPDRS II : 12,0 vs 9,3, p < 0,01, UPDRS III : 21,9 vs 18,8, p = 0,03, stade de Hoehn et Yahr : 2,4 vs 2,2, p = 0,04),
- le LEDD total (750,1 mg/j vs 651,3 mg/j, p = 0,03) et le pourcentage de patients traités par agonistes dopaminergiques (81,0% vs 67,5%, p = 0,02),
- le pourcentage de patients fatigués (46,4% vs 30,1%, p < 0,01),
- le score d'apathie (6,8 vs 3,9, p < 0,01),
- le score de dysautonomie (19,2 vs 13,8, p < 0,01),
- le nombre de patients déprimés (26,2% vs 9,7%, p < 0,01),
- l'altération de la qualité de vie, que ce soit avec une échelle non spécifique (SF36 santé physique : 46,4 vs 56,0, p < 0,01 et santé mentale : 53,4 vs 60,5, p < 0,01, 100 étant l'état de santé idéal) ou spécifique de la MPI (PDQ-39 : 33,0 vs 24,7, p < 0,01, 0 étant l'état de santé idéal).

Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre patients non somnolents et avec somnolence sévère **en ce qui concerne les traitements autres que dopaminergiques.**

En termes de comorbidités, il n'y a aucune différence significative entre patients SS et NS.

c) Régression logistique

L'analyse de régression logistique en modèle univarié puis multivarié, pour déterminer les facteurs associés à la SDE, est représentée dans le tableau 6.

Elle a été réalisée sur 440 patients du fait de données manquantes.

L'inventaire apathie, le score à la BREF et le score SCOPA-AUT total n'ont pas été inclus dans ce modèle car ils réduisaient davantage l'effectif de patients. Nous avons à défaut du SCOPA-AUT inclus le sous-score de la SCOPA-AUT concernant le domaine cardio-vasculaire, ce qui semble le plus pertinent pour représenter la dysautonomie.

L'analyse de régression logistique montre que le score total au **PDQ-39** (Odds Ratio [OR] = 1,16 ; intervalle de confiance de 95% (IC) [1,05-1,28], p < 0,01), le score **UPDRS I** (1,15 [1,03 – 1,30], p = 0,02), le **MMSE** (1,21 [1,07-1,38], p < 0,01) et la présence d'un **agoniste dopaminergique** (1,7 [1,07-2,67], p = 0,03) sont associés significativement à la somnolence chez les patients parkinsoniens.

Tableau 6 : analyse de régression logistique – modèle univarié et multivarié

Facteurs	Modèle univarié				Modèle multivarié			
	Odds Ratio	Intervalle de confiance		P	Odds Ratio	Intervalle de confiance		p
PDQ-39	1.187	1.093	1.291	**<.0001**	1.158	1.054	1.275	**0.0025**
UPDRS II	1.061	1.028	1.097	**0.0003**	ns	ns	ns	ns
UPDRS I	1.176	1.066	1.3	**0.0014**	1.153	1.027	1.299	**0.0169**
SF36 (santé mentale)	0.985	0.975	0.994	**0.0019**	ns	ns	ns	ns
SF36 (santé physique)	0.986	0.977	0.995	**0.0025**	ns	ns	ns	ns
MMSE	1.143	1.018	1.288	**0.0259**	1.208	1.066	1.375	**0.0036**
HADS-D (score ≥ 11)	1.941	1.074	3.534	**0.0283**	ns	ns	ns	ns
SCOPA-AUT (score CV)	1.173	1.013	1.362	**0.0336**	ns	ns	ns	ns
UPDRS III	1.019	1.002	1.038	**0.0339**	ns	ns	ns	ns
Age de diagnostic	0.984	0.966	1.002	0.0768	ns	ns	ns	ns
Fatigue (FSS ≥ 5)	1.421	0.949	2.127	0.0876	ns	ns	ns	ns
Usage AD	1.425	0.928	2.212	0.1089	1.673	1.061	2.673	**0.0288**
HADS-A (score ≥ 11)	1.445	0.904	2.305	0.1224	ns	ns	ns	ns
Durée d'évolution	1.027	0.987	1.068	0.1882	ns	ns	ns	ns
Age	0.988	0.969	1.007	0.2082	x	x	x	x
PSQI (≥ 6)	1.071	0.727	1.582	0.7277	x	x	x	x
LEDD	1.005	0.964	1.047	0.8038	x	x	x	x

AD : agoniste dopaminergique ; **FSS** : Fatigue Severity Scale ; **HADS-A et D** : Hospital Anxiety and Depression scale sous score anxiété (HADS-A) et dépression (HADS-D) ; **ns** : non significatif ; **PDQ-39** : Parkinson's Disease Questionnaire - 39 items ; **PSQI** : Pittsburg Sleep Questionnaire Index ; **SCOPA-AUT score CV** : sous-score cardio-vasculaire de Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction ; **SF36** : Short Form (36) Health Survey.

E. Discussion

1. Population de l'étude

L'âge moyen des patients (68,1 ans) est plus élevé que dans certaines séries ayant étudié la somnolence dans la maladie de Parkinson [80,82,86,104,116,123,170]. Par exemple, Kumar et al. ont inclus des patients de 58 ± 10,5 ans [80]. Une telle différence d'âge peut s'expliquer par le fait que la moitié des patients de notre étude provient du suivi en centre non expert. Dans notre expérience, il s'agit en général de patients plus âgés, alors que dans les études auxquelles nous faisons référence, l'ensemble des patients provient de centres tertiaires. Ils sont généralement sélectionnés, plus jeunes et plus sévères. Une autre explication pourrait être que l'âge moyen des populations étudiées varie selon le stade de la MPI des patients : les études incluant les patients les plus jeunes s'intéressent soit à des patients de novo, naïfs de traitement, pour déterminer le lien entre SDE et traitements dopaminergiques [123], soit sélectionnent des patients en début de maladie pour réaliser un suivi prospectif [116]. A l'inverse, dans d'autres études [94,136], les patients étaient en moyenne plus âgés, comme par exemple dans l'étude de Wegelin et al. dont les patients avaient en moyenne 73 ± 1,5 ans [136].

Notre population est constituée de 58,4% d'hommes chez les patients et 53,7% chez les contrôles. La discrète prédominance masculine est concordante non seulement avec les données épidémiologiques [6], mais également avec les autres études sur la somnolence [86,104,123].

2. Résultat principal

a) Prévalence de la somnolence chez les patients et les contrôles

Nous constatons dans notre étude que **la prévalence de la somnolence diurne excessive, définie par un score d'Epworth ≥ à 11, est significativement plus élevée chez les patients parkinsoniens que chez les contrôles, appariés en âge et en sexe (41,5% contre 10,2%, p < 0,01)**.

Ces résultats sont cohérents avec ceux des autres études contrôlées, dont les patients étaient déjà traités et dont la somnolence était évaluée de façon subjective [82,89,95,104,117]. Dans ces études contrôlées, la prévalence varie de façon très large de 15,6 [123] à 59% [136]. Dans une étude contrôlée se rapprochant méthodologiquement de notre étude (choix du score d'Epworth ≥ 10, contre ≥ 11 dans notre étude), et aussi en termes de nombre de patients inclus (même si discrètement inférieur, 436 patients inclus contre 562 dans notre étude), Suzuki et collaborateurs [95] retrouvent une prévalence de la somnolence de 37,8% chez les patients et 15,5% chez les contrôles (p < 0,0001).

Pour expliquer une telle variation de cette prévalence, il faut considérer les caractéristiques des populations étudiées. Parmi les deux études montrant une faible prévalence de la SDE [170], citons Simuni et collaborateurs [123] qui rapportent la prévalence de la SDE la plus basse. Ils retrouvent dans cette étude contrôlée de méthodologie similaire à la nôtre (somnolence évaluée par le score d'Epworth ≥ 10, 423 patients inclus et 196 sujets contrôles), une prévalence de la SDE de seulement 15,6% pour les patients versus 12% pour les contrôles, la différence n'étant pas significative entre les deux groupes, p = 0,28. Cela peut s'expliquer, non seulement par la différence d'âge des patients inclus entre les 2 études : leurs patients sont en moyenne plus jeunes (61,7 ± 9,7 ans) que ceux que nous avons inclus (68,1 ± 9,9 ans), mais aussi probablement par un stade différent de maladie entre les deux populations étudiées. Leurs patients étaient inclus moins de deux ans après le diagnostic de leur MPI.

Inversement, la prévalence de la SDE est élevée dans l'étude de Wegelin et collaborateurs, où elle atteint 59%, mais l'âge moyen des patients était de 73 ans [136].

On peut observer également que le seuil du score d'Epworth, qu'il soit supérieur ou égal à 10 ou à 11, permet d'obtenir des pourcentages de patients parkinsoniens somnolents similaires.

Les autres méthodes d'évaluation subjective de la somnolence permettent également d'obtenir des résultats similaires. En effet, la prévalence de la SDE évaluée par la SCOPA-SLEEP est retrouvée à 43% parmi les patients parkinsoniens et 10% parmi les contrôles (p < 0,001) dans une étude portant sur 419 patients et 150 contrôles [82].

Evaluée de façon objective par la polysomnographie, la prévalence de la SDE semble être répartie dans le même ordre de grandeur que lorsqu'elle est subjectivement évaluée, de 13,4% [83] à 50% [109]. En revanche, selon la méthode d'évaluation objective (polysomnographie) ou subjective, les résultats peuvent ne pas être concordants au sein d'une même population de patients parkinsoniens. Par exemple, évalués par la latence moyenne d'endormissement au TILE (somnolence si < 8 min), 13,4% des patients sont qualifiés de somnolents alors qu'ils sont 46,2% avec le score d'Epworth, parmi la même population de 134 patients parkinsoniens [83]. Une autre étude comparant la SDE de patients parkinsoniens et de contrôles au TILE ne montre pas de différence significative entre patients et contrôles (23,6% vs 39,4%, p = 0,21), tandis que la différence devient significative avec le score d'Epworth parmi ces mêmes sujets (41,1% chez les patients vs 19,1% chez les contrôles, p = 0,01) [104].

Il faut signaler toutefois que le nombre de patients évalués en polysomnographie reste toujours limité pour des raisons de faisabilité et de coûts. On peut se demander s'il existe un problème de manque de puissance dans les études polysomnographiques. Celle qui inclut le plus grand nombre de patients en polysomnographie en compte 134 [83] contre 1625 dans l'étude utilisant le score d'Epworth avec le plus grand nombre de patients [171]. L'hypothèse d'un manque de spécificité du score d'Epworth peut également être soulevée chez les patients parkinsoniens et nous y reviendrons plus tard. De plus, nous pouvons nous demander si les critères de définition du TILE validés dans la population générale sont adaptés et assez sensibles dans la MPI.

b) Prévalence de la somnolence sévère

La somnolence sévère dans la MPI n'a été étudiée que dans trois autres études [87,89,105].

Elle affecte là encore davantage les patients parkinsoniens que les contrôles (24% des patients versus 5% des contrôles avec un score d'Epworth ≥ 15, p < 0,001) [89]. Amara et al. [105] ont voulu comparer l'incidence de la somnolence sévère (Epworth ≥ 17) lors du suivi longitudinal de 423 patients et 196 contrôles, mais il y avait trop peu de cas de contrôles avec somnolence sévère pour réaliser les analyses longitudinales.

Dans notre étude, nous observons que la somnolence sévère (Epworth ≥ 16) est plus fréquente chez les patients parkinsoniens que chez les contrôles (15,0% contre 0,7%, p < 0,01). Seul 1 sujet contrôle sur les 147 présentait une SDE sévère. Dans une autre étude, la somnolence sévère affectait 23,8% des patients parkinsoniens (Epworth ≥ 16) [87].

L'interprétation de nos résultats est difficile car il existe peu de données comparatives. Mais il semble intéressant de noter que dans la population générale, sans diagnostic de MPI, la somnolence sévère (Epworth ≥ 16) semble liée au SAOS [59], ce que nous n'avons pas évalué chez les participants de notre étude.

c) Odds Ratio de la somnolence

Dans notre étude, les patients parkinsoniens ont 6 fois plus de risque d'être somnolents que les contrôles. Ce résultat n'est pas concordant avec l'étude de Brodsky et al. [78], qui retrouve un OR à seulement 3,6. Cette discordance peut s'expliquer non pas par la différence de la fréquence de la SDE chez les patients (40,6%), mais par une prévalence 2 fois plus élevée chez les sujets contrôles de cette étude (19% des contrôles contre 10,2% dans notre étude). On remarque que les sujets contrôles de cette étude sont les conjoints ou les aidants des patients, ce qui peut constituer un biais. En effet, jusqu'à 95% des aidants déclarent avoir un sommeil perturbé pour prendre soin de leur proche atteint de MPI [172]. Leur sommeil peut être fragmenté par les troubles du sommeil (TCSP, SJSR, insomnie), troubles psycho-comportementaux (psychose, confusion) et symptômes moteurs nocturnes invalidants (douleurs, dystonies) du patient [173]. Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude spécifique sur la SDE des aidants de patients atteints de MPI.

Enfin, ce résultat se rapproche de l'OR spécifique des « attaques de sommeil » retrouvé par Tan et al. [109]. Dans cette étude, les patients parkinsoniens ont 7 fois plus de risque de présenter des attaques de sommeil que les sujets contrôles. La physiopathologie des attaques de sommeil est mal connue et reste discutée. Pour certains, elle serait différente de celle de la somnolence diurne excessive [109]. Pour d'autres, les attaques de sommeil sont un aspect particulier de la SDE [174]. En pratique cependant, somnolence et attaques de sommeil sont difficiles à différencier et ces patients sont tout de même considérés comme somnolents avec le score d'Epworth [170].

3. Comparaison des patients et des contrôles

a) Signes non moteurs

Lorsqu'on compare les caractéristiques cliniques des patients et des contrôles, on remarque qu'il existe une différence significative sur l'ensemble des paramètres cliniques étudiés, hormis l'âge et le sexe sur lesquels ils étaient appariés.

Les patients présentent significativement plus fréquemment des symptômes de fatigue, des troubles du sommeil, des symptômes anxieux et dépressifs que les contrôles (respectivement 34,2% contre 8,8%, $p < 0,01$, 55,3% contre 32,7%, $p < 0,01$, 22,4% contre 14,3%, $p = 0,03$, 13,7% contre 1,4% $p < 0,01$). **Les scores d'apathie et de dysautonomie sont plus élevés parmi les patients parkinsoniens que parmi les contrôles** (respectivement 5,1 vs 0,2 sur 36, $p < 0,01$ et 15,5 vs 8 sur 63, $p < 0,01$). **Les scores au MMSE et à la BREF sont également plus altérés chez les patients, bien que demeurant dans la norme** (28,4 contre 28,9, $p < 0,01$ et 15,9 contre 17,1, $p < 0,01$). Cependant, aucun patient avec un score MMSE < 24 ne pouvait être inclus.

Une telle différence entre patients parkinsoniens et contrôles est retrouvée dans la littérature des études contrôlées sur la SDE dans la MPI, en particulier en ce qui concerne les symptômes psychiatriques et les troubles du sommeil qui sont plus fréquents [80,95,134] et les scores cognitifs plus altérés [98], chez les parkinsoniens.

Cette différence pouvait être attendue. En effet, nous connaissons bien aujourd'hui l'importance des signes non moteurs qui sont fréquents et multiples, à tous les stades de la MPI [90]. **Il semble par conséquent, impossible de comparer des patients parkinsoniens à des sujets contrôles sans observer une telle différence.** Il n'existe pas d'étude où les patients ont été appariés sur tous ces facteurs possiblement confondants pour étudier spécifiquement la somnolence. Il est donc difficile d'isoler spécifiquement la question de la somnolence parmi tous les signes non moteurs, dans l'évolution de la MPI.

De plus, certains symptômes non moteurs, comme la fatigue, l'apathie et la dépression peuvent être intriqués à la somnolence, et intriqués entre eux [72], surtout lorsqu'ils sont évalués par des questionnaires subjectifs, rendant encore plus difficile l'interprétation de ces résultats. Le score d'Epworth est possiblement surestimé quand co-existent des symptômes de fatigue, d'apathie ou de dépression [156].

b) Comorbidités et traitements

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre patients et contrôles en ce qui concerne la fréquence des pathologies endocriniennes, dont fait partie le diabète, les contrôles sont significativement plus souvent sous traitements antidiabétiques que les

patients (12,2% vs 5,2%, p < 0,01). La question de l'association entre diabète et MPI est d'actualité et fait l'objet de nombreuses hypothèses.

Très schématiquement, il pourrait exister un lien entre la résistance à l'insuline telle qu'on l'a constatée dans le diabète de type 2 et la maladie de Parkinson [175]. En effet, l'insuline intervient dans la fonction mitochondriale, l'inflammation, le stress oxydatif qui sont eux-mêmes impliqués dans la physiopathologie de la MPI [175]. La résistance à l'insuline pourrait être un facteur de risque de développer une MPI pour certains auteurs [176]. Cette hypothèse est cependant débattue car il ne semble pas exister de majoration du risque de survenue de MPI dans le suivi de cohortes de patients diabétiques [177–179]. De plus, nos résultats vont dans le sens inverse (plus de contrôles traités par antidiabétiques). Nous devons toutefois rester prudents dans l'interprétation de ces données car le diabète en lui-même n'apparait pas en tant que comorbidité individualisée dans la classification utilisée et nous discutons ceci sur la fréquence des traitements antidiabétiques seulement.

Mais de façon intéressante, il pourrait exister un lien entre sévérité de la MPI et diabète [176,180]. Les patients parkinsoniens diabétiques auraient des MPI plus sévères [176], et certains traitements antidiabétiques pourraient avoir un effet neuroprotecteur chez le patient parkinsonien [175,181]. Bien qu'il soit impossible de s'avancer sur une telle hypothèse dans notre étude, l'idée d'un lien entre symptômes de la MPI, comme par exemple la SDE, et les traitements antidiabétiques, si ces derniers ont un effet favorable, mérite une attention particulière dans les études à venir testant l'efficacité de certains antidiabétiques sur l'évolution et les symptômes de la MPI (étude LIXIPARK par exemple).

Sur le plan thérapeutique, les sujets contrôles sont significativement plus souvent traités par anti-hypertenseurs que les patients parkinsoniens (71,4% contre 43,4%, p < 0,01). On peut supposer que les patients parkinsoniens nécessitent moins de traitements anti-hypertenseurs que les contrôles en raison de l'hypotension orthostatique fréquente avec l'évolution de la dysautonomie cardiovasculaire, dont l'un des premiers gestes thérapeutiques est de diminuer les doses des traitements hypotenseurs, voire de les arrêter.

Dans le domaine des psychotropes, seuls les antidépresseurs sont plus souvent prescrits chez les patients de notre étude que chez les témoins (19,4% contre 8,2%, p < 0,01). Etonnamment, la fréquence d'utilisation des anxiolytiques et des hypnotiques n'était pas différente entre patients et contrôles, alors que les troubles anxieux et les troubles du sommeil sont significativement plus fréquents chez les patients. Cela pourrait illustrer que la prise en charge des symptômes non moteurs dans la MPI reste probablement insuffisante, car ces symptômes sont souvent peu rapportés spontanément par les patients [182,183], sous-diagnostiqués par les neurologues [184] et insuffisamment traités [40]. De plus, la prise de conscience de l'impact des signes non moteurs dans la MPI était récente au moment de l'inclusion des patients de cette étude [23]. Il est possible que les médecins traitant les patients alors aient été moins sensibilisés à leur prise en charge, puisque les patients étaient inclus à part égale par des neurologues experts et non experts.

Comprendre ce qui différencie les patients parkinsoniens non somnolents et somnolents est un enjeu clé pour essayer de déterminer des facteurs propres à la somnolence sur lesquels on pourrait agir pour améliorer la SDE et la qualité de vie de ces patients.

4. Facteurs associés à la somnolence diurne excessive : comparaison entre patients non somnolents, patients somnolents et patients avec somnolence sévère

On retrouve les facteurs habituellement associés à la somnolence dans une population de patients parkinsoniens, en comparant les patients somnolents et non somnolents à l'aide du score d'Epworth :

La sévérité de la MPI :

Des **scores UPDRS I, II, III** et un **stade de Hoehn et Yahr** significativement plus élevés entre patients somnolents ou très somnolents et non somnolents, peut illustrer le rôle de la sévérité de la MPI dans la survenue de la SDE. Le score UPDRS [80,96], en particulier ses sous-scores I [86,96,105,185] et III [80,94,96,104], et le stade de Hoehn and Yahr [84,93,94,96,104] ont déjà été retrouvés dans d'autres études comme des facteurs associés à la SDE.

Les échelles de qualité de vie s'aggravent également significativement avec la somnolence et sa sévérité. On peut se poser la question de la participation des symptômes non moteurs à la dégradation de la perception de la santé des patients somnolents et sévèrement somnolents. En effet, les patients parkinsoniens somnolents présentent significativement plus souvent certains symptômes non moteurs, comme la fatigue, l'anxiété et la dépression, par rapport aux patients non somnolents (respectivement 39,9% vs 30,1%, p = 0,02, 26,6% vs 19,5%, p = 0,03, 19,3% vs 9,7%, p < 0,01). Le score d'apathie est également plus élevé de manière significative entre patients non somnolents, somnolents et très somnolents (respectivement 3,9 vs 6,5 vs 6,8, p < 0,01).

Le fait que la SDE soit associée dans notre étude avec une forme plus sévère de maladie de Parkinson pourrait suggérer l'existence d'un lien entre l'évolution de la maladie de Parkinson et la somnolence diurne excessive. De même, l'existence d'une différence significative concernant les symptômes non moteurs, d'autant plus fréquents avec l'évolution de la MPI [10], peut être en faveur de cette hypothèse. Ces résultats sont concordants avec les résultats de la cohorte de la Parkinson's Progression Marker Initiative (PPMI), qui ne montrent pas de différence en terme de pourcentage de patients somnolents entre 423 patients en début de MPI, naïfs de traitement, et 196 contrôles [123]. De plus, ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude anatomopathologique montrant que seuls les stades tardifs 5 et 6 de Braak étaient significativement associés à une augmentation de la somnolence [99] (évaluée par la question « vous sentez-vous somnolent la plupart du temps en journée ? »). Cependant, cela ne remet pas forcément en cause les données sur la précocité des troubles du sommeil telle qu'expliquée par Braak. La somnolence pourrait avoir des mécanismes

physiopathologiques propres plutôt que purement liés à l'accumulation des corps de Lewy. Certains patients présentaient en effet une SDE de leur vivant sans corps de Lewy à l'analyse anatomopathologique au niveau des centres de l'éveil [99]. Il pourrait également y avoir un seuil de dégénérescence ou d'altération du fonctionnement des centres de l'éveil à partir duquel apparait la somnolence, ou bien des susceptibilités interindividuelles et des phénotypes de MPI où prédominent les troubles du sommeil. Toutes ces raisons pourraient expliquer pourquoi il est parfois difficile de mettre en évidence la somnolence aux stades initiaux de la maladie.

Cependant, on ne peut exclure la possibilité qu'il s'agisse d'une conséquence indirecte d'un handicap plus sévère, soit moteur, soit psychique. Certains symptômes pris individuellement, comme la dépression ou l'anxiété sont également susceptibles d'aggraver la somnolence, en population générale [63] comme dans la MPI [137]. Le rôle des médicaments parkinsoniens sera discuté ultérieurement. Des études physiopathologiques seront nécessaires pour clarifier le mécanisme exact en cause.

Enfin, il semble aussi légitime de se demander si fatigue et somnolence ont été correctement distinguées par les patients, car la Fatigue Severity Scale ne donne pas de définition de la fatigue et certaines propositions du questionnaire peuvent se rapporter également à la somnolence [163].

La durée d'évolution :

Dans notre étude, une durée d'évolution de la MPI plus longue est significativement associée à la SDE et à sa sévérité. C'est le cas dans d'autres études [84,93,94,96], probablement du fait de l'aggravation de la neurodégénérescence ou alors du fait d'un effet cumulé d'exposition aux traitements parkinsoniens (durée et/ou dose). Il est difficile d'isoler la durée d'évolution dans le rôle qu'elle joue sur la SDE sans que d'autres facteurs interviennent.

L'âge de diagnostic :

Dans notre étude, les patients somnolents et très somnolents sont significativement plus jeunes lors du diagnostic que les patients non somnolents (respectivement 59,3 ans vs 59,1 ans vs 61,8 ans, $p < 0,01$ entre patients NS et S_{tot} et $p = 0,02$ entre patients NS et SS), comme dans d'autres études [80,82,95]. Une telle différence pourrait s'expliquer par l'existence de certains phénotypes de MPI précoces, de sous-type moteur PIGD (Postural instability gait disturbance), où les signes non moteurs comme la SDE sont marqués [186]. De futures études avec les polymorphismes génétiques, en particulier pour le gène de la glucocérébrosidase, seront intéressantes pour compléter l'étude du pronostic spécifique selon les formes de maladies de Parkinson.

Nous n'avons pas retrouvé spécifiquement dans la littérature le rôle de l'âge au diagnostic. Dans d'autres études, c'est parfois l'âge avancé qui est significativement associé à la SDE [86,96].

L'utilisation d'agonistes dopaminergiques :

Dans notre étude, de façon similaire à la littérature [87,93,94], **le traitement par agoniste dopaminergique est significativement plus fréquent chez les patients parkinsoniens somnolents que chez les non somnolents** (75,5% vs 67,5%, p = 0,04). Le risque relatif de présenter une SDE, est de 2 pour le pramipexole et de 5 pour le ropinirole, par rapport au placebo [187]. Le risque de présenter une SDE ou des attaques de sommeil semble être dû à un effet classe plus qu'un effet spécifique d'un agoniste dopaminergique particulier, et il est difficile de conclure à un effet sur un sous-type de récepteur dopaminergique particulier selon l'agoniste dopaminergique [111].

Il est plus difficile d'interpréter dans notre étude la dose des traitements dopaminergiques dans la survenue de la somnolence. En effet, si nous disposons des données telles que la fréquence d'utilisation des agonistes dopaminergiques, la dose en équivalent dopaminergique de l'ensemble des traitements dopaminergiques (L-Dopa, agonistes dopaminergiques, IMAO et I-COMT) et celle des traitements dopaminergiques hors L-Dopa, il nous manque de façon spécifique la dose d'équivalent dopaminergique des agonistes dopaminergiques.

Cependant, le poids de l'équivalent dopaminergique des traitements autres que la L-Dopa est principalement représenté par l'équivalent dopaminergique des agonistes dopaminergiques, tant le poids des IMAO-B, de l'ICOMT ou de l'amantadine est plus faible dans la formule utilisée par Tomlinson et al. [164].

Nous observons une différence significative d'équivalent dopaminergique des traitements autres que la L-Dopa entre patients non somnolents et somnolents (80,6 mg/j vs 94,7 mg/j, p = 0,02). Cette différence n'atteint pas, mais tend vers la significativité, entre patients non somnolents et très somnolents, peut-être par manque de puissance (80,6 mg/j vs 110,2 mg/j, p = 0,05).

Le rôle de la dose des agonistes dopaminergiques dans la survenue de la somnolence reste un sujet controversé [82,84] et pourrait ne pas être un facteur indépendant, car de façon générale, des doses de traitements dopaminergiques plus élevées pourraient traduire une forme plus sévère de MPI, requérant des doses plus élevées pour contrôler les symptômes moteurs. C'est de plus un sujet débattu sur le plan physiopathologique. La pharmacologie des agonistes dopaminergiques est complexe : les études animales à propos de leurs effets sur le cycle veille-sommeil montrent qu'ils dépendent du type de récepteur stimulé (D1 ou D2-like), différemment répartis selon les régions cérébrales, du site d'action pré ou post-synaptique de l'agoniste et de la dose administrée [188,189]. L'effet sédatif semble lié à la stimulation inhibitrice D2-like tandis que l'effet éveillant serait dû à la stimulation post-synaptique D1-like [188]. Un agoniste D1-like et de petites doses de dopamine augmentent la décharge des neurones à hypocrétine chez le rat, avec un effet éveillant, alors que des concentrations hautes de dopamine et un agoniste D2 la diminuent, à l'origine d'une somnolence [97]. **De faibles ou de hautes doses pourraient donc avoir un effet différent sur la vigilance.**

On remarque dans notre étude que les patients somnolents et très somnolents sont significativement plus jeunes lors du diagnostic que les patients non somnolents (respectivement 59,3 ans vs 59,1 ans vs 61,8 ans, $p < 0,01$ entre patients NS et S_{tot} et $p = 0,02$ entre patients NS et SS). Or, il est d'usage, à l'initiation d'un traitement dopaminergique, de débuter plutôt par un agoniste dopaminergique chez les patients jeunes pour retarder les complications motrices de la L-Dopa, particulièrement à l'époque de l'inclusion des patients de notre étude. Biglan et al. [185] ont montré que l'incidence de la somnolence est plus importante lorsqu'on initie un traitement par le pramipexole plutôt que par de la L-Dopa chez des patients en début de maladie. Nous ne sommes cependant pas en mesure de préciser si nos patients avec diagnostic précoce de MPI ont reçu un agoniste dopaminergique plutôt que de la L-Dopa initialement, ce qui aurait pu favoriser la survenue de leur somnolence.

Au-delà de la précocité, la durée du traitement par agoniste dopaminergique peut avoir un rôle dans la SDE. En effet, on sait que le risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions (TCI) augmente avec la durée du traitement par agoniste dopaminergique [29]. Or, les TCI peuvent survenir pendant la nuit (hyperactivité nocturne), perturber l'hygiène du sommeil, et ainsi contribuer à la SDE [190].

Si le traitement dopaminergique semble jouer un rôle important dans la survenue de la somnolence en termes de fréquence et possiblement de sévérité, **notre interprétation doit rester prudente, du fait de l'existence d'autres facteurs confondants liés à l'évolution de la MPI et aux autres symptômes non moteurs.**

Les hallucinations :

De façon intéressante, nous avons observé que les patients somnolents et les patients très somnolents avaient significativement plus fréquemment des hallucinations que les patients non somnolents (11,6% vs 17,9% vs 5,2% respectivement, $p < 0,01$), sans que leurs scores cognitifs ne soient significativement différents. Cependant, l'évaluation cognitive était limitée au MMSE et au BREF et tous les patients avaient un score au MMSE supérieur ou égal à 24. Les hallucinations pourraient être davantage d'origine iatrogène, liées à la dose de traitements dopaminergiques élevée et en particulier des agonistes dopaminergiques, dans la mesure où les patients parkinsoniens avec somnolence et somnolence sévère sont plus fréquemment traités par agonistes dopaminergiques que les non somnolents (respectivement 75,5% vs 81,0% vs 67,5%, $p = 0,04$ et $p = 0,02$).

La question du rôle de la dose des traitements dopaminergiques, de l'utilisation d'une classe spécifique comme les agonistes dopaminergiques ou de leur dose reste à définir. Les hallucinations pourraient simplement traduire un effet indésirable des traitements dopaminergiques [191], et dans ce contexte ne pas être directement liées à la somnolence.

Arnulf et collaborateurs ont également émis l'hypothèse que les perturbations du sommeil paradoxal chez les patients parkinsoniens seraient responsables d'une augmentation de la

pression de sommeil paradoxal avec des attaques de sommeil en journée et d'une dissociation entre l'état d'éveil et de sommeil paradoxal, responsables d'hallucinations hypnagogiques [109].

La dysautonomie :

Le score de dysautonomie est significativement plus élevé chez les patients somnolents et très somnolents, par rapport aux patients non somnolents (respectivement 17,9 versus 19,2 versus 13,8, $p < 0,01$). Là encore, la question du rôle des traitements dopaminergiques dans cette association doit être discutée dans la mesure où ils favorisent l'hypotension orthostatique. Mais l'existence d'une atteinte du tronc cérébral plus marquée au niveau des centres régulateurs du système nerveux autonome, intriquée avec les centres régulateurs du sommeil a déjà été discutée [105], ainsi que la possibilité d'une hypotension artérielle post-prandiale pouvant favoriser la somnolence [192]. La nycturie ou la constipation semblent corrélées à l'insomnie, qui peut provoquer une SDE [193]. L'existence d'un phénotype non moteur associant des symptômes de SDE, syndrome des jambes sans repos et de dysautonomie a également été évoquée [186].

En revanche, nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant les facteurs suivants :

Le sexe et l'âge :

Le sexe et l'âge ne sont pas significativement différents entre patients non somnolents, somnolents, et très somnolents.

On note cependant que le sexe masculin tend vers la significativité dans la comparaison entre patients somnolents et non somnolents, comme cela a pu être le cas dans d'autres études [81,84,93,126]. Il est difficile d'interpréter le rôle du sexe masculin dans la survenue de la SDE puisqu'il existe des facteurs confondants, les hommes présentant classiquement plus de facteurs de risques de pathologies responsables de SDE dans la population générale (SAOS, surpoids, pathologies cardiaques…) [194].

Concernant l'âge des patients, un âge avancé est retrouvé comme facteur associé à la SDE dans certaines études [80,82,84,86,94,96], mais pas systématiquement.

L'altération cognitive :

Les patients inclus ne présentaient pas d'altération cognitive significative à leur inclusion dans notre population puisque les critères d'inclusion ne sélectionnaient que des patients avec un score au MMSE ≥ 24. L'existence de troubles cognitifs dans la MPI est associée à la somnolence dans certaines études [94,96,98].

Les troubles du sommeil :

Nous n'avons pas observé de différence significative entre patients somnolents et non somnolents, selon les scores de l'échelle PSQI. Il s'agit d'une échelle visant à évaluer les troubles du sommeil, mais elle n'est pas spécifique de la MPI, ce qui peut expliquer ce résultat.

Même si l'échelle PSQI est recommandée dans la MPI, on peut la considérer comme une échelle visant à dépister les troubles du sommeil de manière globale. Elle est de plus davantage axée sur les habitudes de sommeil que sur le diagnostic de troubles du sommeil ou de SDE [156]. Cependant, en l'absence d'études polysomnographiques objectives du sommeil chez nos patients, nous devons rester prudents sur l'interprétation de l'impact des troubles du sommeil sur la SDE.

Les comorbidités :

Aucune des comorbidités que nous avons recueillies, classées selon la CIM-10, n'était significativement différente entre patients non somnolents et somnolents ou entre patients non somnolents et très somnolents. C'est peut-être l'association de certaines comorbidités, ou le nombre cumulé de comorbidités, qu'il aurait été intéressant d'explorer, comme dans l'étude de Biglan où le fait d'avoir plus de 5 comorbidités est un facteur de risque de développer une SDE [185], soit du fait de l'association de pathologies pouvant favoriser la SDE, soit du fait d'une polymédication.

Les traitements non dopaminergiques :

De même, malgré le recueil exhaustif de tous les traitements pris par nos patients, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant les traitements non dopaminergiques, que ce soit dans la comparaison entre patients non somnolents et somnolents, ou entre patients non somnolents et avec somnolence sévère. On pourrait là encore supposer que la dose, l'effet cumulé de plusieurs traitements ou l'effet cumulé de certains traitements avec certaines pathologies, auraient pu significativement favoriser la somnolence, ce que nous n'avons pas déterminé.

Au total, les modifications fonctionnelles et structurelles liées à l'évolution du processus physiopathologique de la MPI, pourraient être à l'origine d'une altération des centres de l'éveil [97]. Il y aurait en particulier une diminution de la sécrétion d'hypocrétine, comme dans la narcolepsie, entraînant des perturbations des cycles veille/sommeil, qui s'aggraveraient avec l'évolution [195,196]. De plus, la somnolence pourrait devenir cliniquement significative avec la prise des traitements dopaminergiques et en particulier des agonistes dopaminergiques. D'autres facteurs participeraient à aggraver la SDE comme la dysautonomie, l'apathie et les troubles anxiodépressifs, soit de façon directe en témoignant du processus neurodégénératif, soit de façon indirecte, au moins pour la dysautonomie, du fait des traitements dopaminergiques. Ces symptômes sont liés entre eux et peuvent eux-mêmes être aggravés par la SDE.

5. Modèle de régression logistique en analyse uni- puis multivariée

Le modèle de régression logistique montre que le score total au **PDQ-39** (Odds Ratio [OR] = 1,16 ; intervalle de confiance de 95% (IC) [1,05-1,28]), le score **UPDRS I** (1,15 [1,03 –

1,30]), le **MMSE** (1,21 [1,07-1,38]) et la présence d'un **agoniste dopaminergique** (1,7 [1,07-2,67]) sont significativement associés à la somnolence chez les patients parkinsoniens.

L'impact des troubles du sommeil ou des autres symptômes non moteurs sur la qualité de vie était jusqu'alors bien connu [74], mais de façon intéressante, nous montrons dans notre étude que la SDE est un facteur spécifiquement associé à l'altération de la qualité de vie du patient parkinsonien dans l'analyse multivariée. Ces résultats concordent avec ceux d'une étude montrant que la qualité de vie est plus altérée chez les patients parkinsoniens avec SDE [96]. Sa prise en charge est donc un vrai enjeu.

L'UPDRS I, qui évalue l'état mental, comportemental et thymique, est significativement associé à la somnolence, ce qui est concordant avec la plus grande fréquence de la fatigue et des symptômes anxiodépressifs présentés par les patients somnolents. L'HADS anxiété, l'HADS dépression et la fatigue sont d'ailleurs corrélés avec l'UPDRS I et le PDQ-39 dans notre modèle. De nombreuses autres variables sont corrélées entre elles (Cf Annexe 15), et cela peut expliquer que certaines soient significatives dans le modèle univarié et pas dans le modèle multivarié. Le MMSE, bien que non significatif dans les comparaisons entre patients non somnolents, somnolents et sévèrement somnolents, est significativement associé à la SDE dans le modèle multivarié.

Nous devons toutefois rester prudents dans l'interprétation de ces résultats qui ne concernent que 440 patients sur 562 du fait de données manquantes.

6. Forces et limites de l'étude

La méthodologie d'une étude contrôlée appariée nous permet de nous affranchir de l'effet de l'âge et du sexe, qui ont été retrouvés dans certaines études comme des facteurs associés à la SDE dans certaines populations de patients (atteints de SAOS) [194] et dans la population générale [58,63].

La taille de l'échantillon de patients est importante, comparativement à la plupart des études sur le même sujet (Cf Tableau 2). Un tel effectif nous permet une évaluation des sous-groupes de patients, tel que le groupe avec somnolence sévère, qui a rarement été étudié jusque-là. Les patients ont bénéficié d'une évaluation standardisée et large de l'ensemble des signes moteurs et non moteurs (symptômes psychiatriques, fatigue, dysautonomie, évaluation cognitive) de la maladie de Parkinson. Il est intéressant de noter que la qualité de vie a été évaluée de façon spécifique à la MPI et aussi au moyen d'une échelle validée dans la population générale, même si elle est moins utilisée dans les études s'intéressant à la SDE dans la MPI. Les échelles utilisées sont toutes validées dans la MPI et restent actuellement largement utilisées, à l'exception de l'inventaire apathie, désormais supplanté par la LARS (Lille Apathy Rating Scale) [197].

Les patients ont été recrutés de façon équivalente dans des centres tertiaires (Centres Experts Parkinson) mais aussi dans des centres non spécialisés, lors de consultations libérales ou

hospitalières. Cela permet de s'affranchir du biais de sélection que présentent la majorité des études similaires, qui n'ont inclus que des patients suivis et évalués dans les centres tertiaires très spécialisés et prenant en charge les patients les plus sévères bien souvent.

Cependant, il s'agit d'une étude transversale, sans suivi longitudinal. Le suivi longitudinal de larges cohortes contrôles et de patients *de novo*, ou idéalement aux stades prodromaux, ou issus de populations sélectionnées pour leur risque de développer une maladie de Parkinson (formes liées à une mutation LRRK2 par exemple), constituerait un apport indispensable pour une meilleure compréhension du rôle de l'évolution de la maladie ou des traitements dans la survenue de la SDE.

De plus, les données sont issues d'une cohorte pour laquelle les premiers patients ont été inclus il y a plus de 10 ans. Certaines habitudes thérapeutiques ont changé, comme la moindre utilisation d'agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, du fait de leurs effets indésirables potentiellement graves (valvulopathies et fibroses pulmonaires) [38], ou alors le recours à des doses bien plus élevées d'agonistes dopaminergiques que celles utilisées aujourd'hui, du fait du risque de survenue de troubles du contrôle des impulsions. Il serait intéressant de regarder l'impact du type d'agoniste dopaminergique et de sa dose. Par exemple, la rotigotine pourrait améliorer le sommeil nocturne des patients parkinsoniens évalués par le PSQI, le PDSS et la polysomnographie [189]. Cet effet pourrait s'exercer par l'amélioration des symptômes moteurs nocturnes ou du petit matin. Il ne nous a pas été possible d'aller jusqu'à ce niveau de précision dans notre étude, tout comme nous n'avons pas pu recueillir la dose en équivalent dopaminergique des agonistes dopaminergiques, ce qui ne nous permet pas d'affiner notre analyse.

S'il n'y a pas de biais de sélection concernant l'origine des patients, ceux nécessitant des traitements de seconde ligne (stimulation cérébrale profonde, pompe d'apomorphine ou de L-dopa intra-jéjunale) ont été exclus. De même, peu de patients *de novo* ont été inclus (11% seulement des patients avaient une durée d'évolution de la MPI inférieure à 2 ans).

Nous n'avons pas analysé les données des 121 patients exclus initialement du fait d'un score d'Epworth manquant. Il nous faudra ultérieurement analyser cette population pour s'assurer qu'elle n'est pas différente de la population des patients inclus.

D'autres données potentiellement associées à la SDE auraient été intéressantes à étudier, comme l'indice de masse corporelle (IMC) des patients ou le recueil d'éventuels troubles du sommeil associés, notamment un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). Cochen de Cock et collaborateurs ont en effet montré que dans leur cohorte de patients parkinsoniens, la latence moyenne d'endormissement était plus courte chez les patients ayant un IMC et un index d'apnée-hypopnée élevés [83].

La plupart des études montrent que la prévalence du SAOS n'est pas plus élevée dans la MPI que dans la population générale, le principal facteur de risque du SAOS étant le surpoids, ce qui n'est classiquement pas le cas des populations de patients parkinsoniens [198]. Néanmoins,

d'autres facteurs de risque du SAOS comme l'âge avancé ou des dysfonctionnements des voies aériennes supérieures (rigidité, dyskinésies diaphragmatiques, stridor) [114], peuvent concerner ces patients. Le risque majoré de SAOS dans la maladie de Parkinson reste donc sujet de débat [199]. Certaines équipes ne montrent pas de différence de somnolence entre patients parkinsoniens avec et sans SAOS [87,109], tandis que d'autres montrent des scores d'Epworth plus élevés chez les patients avec SAOS [117] et l'amélioration du score d'Epworth par la pression positive continue chez les patients parkinsoniens avec SAOS [132].

Les autres troubles du sommeil classiquement décrits dans la MPI, développés en introduction, n'ont pas été évalués. L'échelle PSQI n'est qu'une échelle de troubles du sommeils non spécifiques de la MPI.

Enfin, nous n'avions pas à notre disposition de données de polysomnographie et notamment les tests itératifs de latence à l'endormissement (TILE), qui demeurent actuellement le Gold Standard pour évaluer la SDE. La question de la valeur du score d'Epworth pour évaluer la SDE dans la MPI mérite réflexion [87,88,117]. En effet, d'après Cochen De Cock et collaborateurs, il existerait une faible corrélation entre le score d'Epworth et les résultats du TILE (étude de 134 patients parkinsoniens sans plainte spécifique de somnolence ou de troubles du sommeil : 46,2% rapportaient une SDE subjective basée sur un score d'Epworth ≥ 10, tandis que parmi ces mêmes patients, seulement 13,4% avaient un test de latence d'endormissement pathologique, soit < 8 minutes) [83].

Le score d'Epworth semble donc utile pour dépister les patients à risque de SDE, mais pourrait manquer de sensibilité, un score normal n'éliminant pas une SDE, car les patients parkinsoniens percevraient mal leurs symptômes de SDE [88]. Le score d'Epworth comporte des limites, d'une part car il s'agit d'une échelle subjective, et d'autre part car les patients les plus âgés ont plus de mal à répondre à tous les items, certaines situations (par exemple la conduite automobile) étant moins adaptées à leur mode de vie. De plus, chez les personnes âgées, le score total est en moyenne sous-estimé de plus de 2 points par les patients, par rapport au score donné par leurs aidants. Cette différence de score entre patients et aidants est significativement associée à l'âge du patient et inversement liée à son MMSE [200].
Le score d'Epworth pourrait aussi manquer de spécificité parce que les patients confondraient la somnolence avec la fatigue ou l'apathie.

L'autre explication pourrait être que, seul, le test de latence à l'endormissement n'est pas assez sensible chez les parkinsoniens, en particulier avec le seuil pathologique de 8 minutes [198]. Dans tous les cas, il est moins accessible en pratique clinique. Enfin, il est possible que ces deux tests évaluent des aspects différents mais complémentaires de la somnolence [198].

Le score d'Epworth est recommandé dans la MPI par le MDS Sleep Scale Task Force [156] et largement utilisé dans les études les plus récentes portant sur la SDE [169]. Il présente l'avantage d'être rapidement réalisé en routine clinique, et de compréhension aisée pour le patient. Cependant, le seuil définissant la somnolence reste discuté depuis sa publication en 1991 [168].

Certains utilisent en effet un score de 8 [80], le seuil le plus répandu est 10 ou 11 selon les pays [201], et d'autres estiment qu'il devrait se situer à 16 pour augmenter la sensibilité du score [202].

7. Perspectives

De nouvelles études contrôlées avec un suivi longitudinal, constituées de patients *de novo*, ou même idéalement de patients aux stades prodromaux ou issus de populations à risque de développer une maladie de Parkinson (telles que les formes génétiques liées à la mutation LRRK2 par exemple), constitueraient un apport indispensable à une meilleure compréhension du rôle de l'évolution de la maladie ou des traitements dans la survenue de la SDE.

Une évaluation, à la fois objective et subjective de la somnolence, pourrait être réalisée, pour déterminer la méthode de diagnostic la plus sensible et spécifique.

Il sera important dans ces études futures de veiller au recueil de tous les traitements et de toutes les comorbidités. Il serait également pertinent de déterminer la dose de chaque type de traitement dopaminergique, ainsi que la nature et la dose de chaque agoniste dopaminergique.

Enfin, une meilleure connaissance de la physiopathologie de la somnolence dans la MPI pourrait passer par le dosage des biomarqueurs dans le liquide cérébro-spinal et les analyses anatomopathologiques post-mortem.

F. Conclusion

A l'heure de la médecine personnalisée, les signes non moteurs de la maladie de Parkinson constituent un véritable enjeu, puisqu'ils restent sous-estimés et complexes à prendre en charge en pratique clinique.

Parmi ces signes non moteurs, la somnolence diurne excessive est pour les patients une source potentielle de danger, de perte d'autonomie et d'altération de la qualité de vie au quotidien. Elle constituera probablement un défi de santé publique dans les années à venir du fait du vieillissement de la population et de l'incidence croissante de la maladie de Parkinson.

Notre travail montre, de manière concordante avec la littérature, que la somnolence diurne excessive est significativement plus fréquente chez des patients parkinsoniens que chez des sujets contrôles. Les patients atteints de maladie de Parkinson ont six fois plus de risque d'être somnolents que les contrôles du même âge et du même sexe.

Les facteurs associés à la somnolence que nous avons pu mettre en évidence sont d'une part, liés à l'évolution de la maladie de Parkinson (durée d'évolution et scores UPDRS I, II, III, stade de Hoehn et Yahr) et d'autre part, liés aux autres symptômes non moteurs (fatigue, apathie, anxiété, dépression, hallucinations, dysautonomie). On peut penser que ces derniers traduisent, tout comme la sévérité des symptômes moteurs, l'extension du processus neurodégénératif, en particulier aux structures spécifiques du tronc cérébral impliquées dans les structures de l'éveil, ou même aux structures corticales atteintes plus tardivement, au stade de déclin de la maladie. Il ne faut toutefois pas méconnaître le rôle des traitements dopaminergiques, en particulier les agonistes dopaminergiques, et leur dose, dans la survenue de la somnolence.

Nous montrons que la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson est associée à une dégradation de la qualité de vie et de la perception de la santé des patients.

Certains traitements, utilisés notamment dans la narcolepsie, sont en cours d'étude et permettront peut-être prochainement, conjointement avec l'éviction des facteurs aggravants, de diminuer la somnolence diurne excessive des patients parkinsoniens.

Le développement de nouveaux traitements passe avant tout par une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques sous-tendant la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson. Le but sera de proposer une prise en charge adaptée à chaque patient selon le stade de la maladie, le phénotype éventuel de maladie de Parkinson et ses antécédents et traitements.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan

Didier CARRIE

Professeur Olivier BASCO
Service de Pharmacologie Clinique
Centre Hospitalier Universitaire
Faculté de Médecine
37, allées Jules-Guesde
31073 TOULOUSE - FRANCE

III. ANNEXES

Annexe 1 - Critères de la maladie de Parkinson selon la Movement Disorders Society *(Postuma et al. 2015)*

TABLE 1. MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD—Executive Summary/Completion Form

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity. Examination of all cardinal manifestations should be carried out as described in the MDS–Unified Parkinson Disease Rating Scale.[30] Once parkinsonism has been diagnosed:

Diagnosis of **Clinically Established PD** requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of **Clinically Probable PD** requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria
   If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion
   If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed
   No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria
(Check box if criteria met)

☐ 1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
   a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
   b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
☐ 2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
☐ 3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
☐ 4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:

☐ 1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
☐ 2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
☐ 3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria[31] within the first 5 y of disease
☐ 4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
☐ 5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
☐ 6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
☐ 7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
☐ 8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
☐ 9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is *more likely* than PD

Red flags

☐ 1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
☐ 2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
☐ 3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
☐ 4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
☐ 5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
   a) Orthostatic hypotension[32]—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
   b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
☐ 6. Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
☐ 7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 y
☐ 8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
☐ 9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
☐ 10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

Criteria Application:

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria? If no, *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If yes:*	Yes ☐	No ☐
2. Are any absolute exclusion criteria present? If "yes," *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If no:*	Yes ☐	No ☐
3. Number of red flags present ____		
4. Number of supportive criteria present ____		
5. Are there at least 2 supportive criteria *and* no red flags? If yes, patient meets criteira for **clinically established PD**. *If no:*	Yes ☐	No ☐
6. Are there more than 2 red flags? If "yes," probable PD *cannot* be diagnosed. *If no:*	Yes ☐	No ☐
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria? If yes, patient meets criteria for **probable PD**	Yes ☐	No ☐

Annexe 2 - Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson par l'UKPDSBB

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome

- Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)
- And at least one of the following:
  - muscular rigidity
  - 4–6 Hz rest tremor
  - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction.

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Step 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

(Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70–100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

Annexe 3 - Hospital Anxiety and Depression scale

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)
- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois
- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver
- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses
- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci
- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur
- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)
- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti
- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué
- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

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

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place
- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses
- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique
- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision
- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total Anxiété = _____
Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total Dépression = _____

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

7 ou moins : absence de symptomatologie

8 à 10 : symptomatologie douteuse

11 et plus : symptomatologie certaine

Annexe 4 - Pittsburgh Sleep Quality Index

Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le : ...../...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

- Heure habituelle du coucher : .....

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

- Nombre de minutes : .....

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

- Heure habituelle du lever : .....

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?
(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

- Heures de sommeil par nuit : .....

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn				
b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes				
d) vous n'avez pas pu respirer correctement				
e) vous avez toussé ou				

ronflé bruyamment				
f) vous avez eu trop froid				
g) vous avez eu trop chaud				
h) vous avez eu de mauvais rêves				
i) vous avez eu des douleurs				
j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :				

Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

☐ Très bonne ☐ Assez bonne ☐ Assez mauvaise ☐ Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

☐ Pas au cours du dernier mois ☐ Moins d'une fois par semaine ☐ Une ou deux fois par semaine ☐ Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

☐ Pas au cours du dernier mois ☐ Moins d'une fois par semaine ☐ Une ou deux fois par semaine ☐ Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

☐ Pas du tout un problème ☐ Seulement un tout petit problème ☐ Un certain problème ☐ Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

☐ Ni l'un, ni l'autre.
☐ Oui, mais dans une chambre différente.
☐ Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
☐ Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours	Moins d'une	Une ou deux	Trois ou quatre

	du dernier mois	fois par semaine	fois par semaine	fois par semaine
a) un ronflement fort				
b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score global au PSQI : ☐

Calcul du score global au PSQI

Le **PSQI** comprend **19 questions d'auto-évaluation** et **5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre** (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score.

Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner **7 "composantes" du score global**, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de **0 à 21 points**, **0** voulant dire qu'il n'y a **aucune difficulté**, et **21** indiquant au contraire des **difficultés majeures**.

Composante 1 : Qualité subjective du sommeil

- Examinez la **question 6**, et attribuez un score :
  Très bonne = **0** Assez bonne = **1** Assez mauvaise = **2** Très mauvaise = **3**
  Score de la composante 1 = ...

Composante 2 : Latence du sommeil

- Examinez la **question 2**, et attribuez un score :
  ≤15 mn =**0** 16-30 mn = **1** 31-60 mn = **2** >60 mn = **3**
  Score de la question 2 = ...
- Examinez la **question 5a**, et attribuez un score :
  Pas au cours du dernier mois = **0** Moins d'une fois par semaine = **1** Une ou deux fois par semaine = **2** Trois ou quatre fois par semaine = **3**
  Score de la question 5a = ...
- Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :
  Somme de 0 = **0** Somme de 1-2 = **1** Somme de 3-4 = **2** Somme de 5-6 = **3**
  Score de la composante 2 = ...

Composante 3 : Durée du sommeil

- Examinez la **question 4**, et attribuez un score :
  >7 h =**0** 6-7 h = **1** 5-6 h = **2** <5 h = **3**
  Score de la composante 3 = ...

Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil

➢ Indiquez le nombre d'heures de sommeil (**question 4**) : **.....**

➢ Calculez le nombre d'heures passées au lit :

Heure du lever (**question 3**) : **.....**

Heure du coucher (**question 1**) : **.....**

Nombre d'heures passées au lit : **.....**

➢ Calculez l'efficacité du sommeil : (Nb heures sommeil/Nb heures au lit)×100 = Efficacité habituelle (en %) ⇒ **(...../.....)x100 = ... %**

➢ Attribuez le score de la composante 4 :

>85% = **0** 75-84% = **1** 65-74% = **2** <65% = **3**

Score de la composante 4 = ...

Composante 5 : Troubles du sommeil

➢ Examinez les **questions 5b à 5j**, et attribuez des scores à chaque question :

Pas au cours du dernier mois = **0** | Moins d'une fois par semaine = **1** | Une ou deux fois par semaine = **2** | Trois ou quatre fois par semaine = **3**

Score de la question 5b = ... 5c = ... 5d = ... 5e = ... 5f = ...

5g = ... 5h = ... 5i = ... 5j = ...

➢ Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :

Somme de 0 = **0** Somme de 1-9 = **1** Somme de 10-18 = **2** Somme de 19-27 = **3**

Score de la composante 5 = ...

Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil

➢ Examinez la **question 7**, et attribuez un score :

Pas au cours du dernier mois = **0** | Moins d'une fois par semaine = **1** | Une ou deux fois par semaine = **2** | Trois ou quatre fois par semaine = **3**

Score de la composante 6 = ...

Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée

➢ Examinez la **question 8**, et attribuez un score :

Pas au cours | Moins d'une fois | Une ou deux fois | Trois ou quatre fois

du dernier mois = **0** | par semaine = **1** | par semaine = **2** | par semaine = **3**

Score de la question 8 = ...

➢ Examinez la **question 9**, et attribuez un score :

Pas du tout un problème = **0** | Seulement un tout petit problème = **1** | Un certain problème = **2** | Un très gros problème = **3**

Score de la question 9 = ...

➢ Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :

Somme de 0 = **0** Somme de 1-2 = **1** Somme de 3-4 = **2** Somme de 5-6 = **3**

Score de la composante 7 = ...

Score global au PSQI

➢ Additionnez les scores des 7 composantes : **.....**

Le PSQI a une sensibilité de 89,5% et une spécificité de 86.5% pour identifier les patients avec des troubles du sommeil lorsque le score est supérieur ou égal à 6.

Annexe 5 - Echelle SCOPA-AUT (version anglaise)

1. In the past month, have you had difficulty swallowing or have you choked?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

2. In the past month, has saliva dribbled out of your mouth?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

3. In the past month, has food ever become stuck in your throath?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

4. In the past month, did you ever have the feeling during a meal that you were full very quickly?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

5. *Constipation is a blockage of the bowel, a condition in which someone has a bowel movement twice a week or less.*
In the past month, have you had problems with constipation?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

6. In the past month, did you have to strain hard to pass stools?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

7. In the past month, have you had involuntary loss of stools?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

Questions 8 to 13 deal with problems with passing urine. If you use a catheter you can indicate this by placing a cross in the box "*use cathether*".

---

8. In the past month, have you had difficulty retaining urine?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *use catheter*

9. In the past month, have you had involuntary loss of urine?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *use catheter*

10. In the past month, have you had the feeling that after passing urine your bladder was not completely empty?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *use catheter*

11. In the past month, has the stream of urine been weak?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *use catheter*

12. In the past month, have you had to pass urine again within 2 hours of the previous time?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *use catheter*

13. In the past month, have you had to pass urine at night?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *use catheter*

14. In the past month, when standing up have you had the feeling of either becoming lightheaded, or no longer being able to see properly, or no longer being able to think clearly?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

15. In the past month, did you become light-headed after standing for some time?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

16. Have you fainted in the past 6 months?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

17. In the past month, have you ever perspired excessively during the day?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

18. In the past month, have you ever perspired excessively during the night?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

19. In the past month, have your eyes ever been over-sensitive to bright light?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

20. In the past month, how often have you had trouble tolerating cold?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

21. In the past month, how often have you had trouble tolerating heat?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often

The following 3 questions are only for men

22. In the past month, have you been impotent (unable to have or maintain an erection)?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *not applicable*

23. In the past month, how often have you been unable to ejaculate?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *not applicable*

23a. In the past month, have you taken medication for an erection disorder? (If so, which medication?)

☐ no ☐ yes: _____

Proceed with question 26

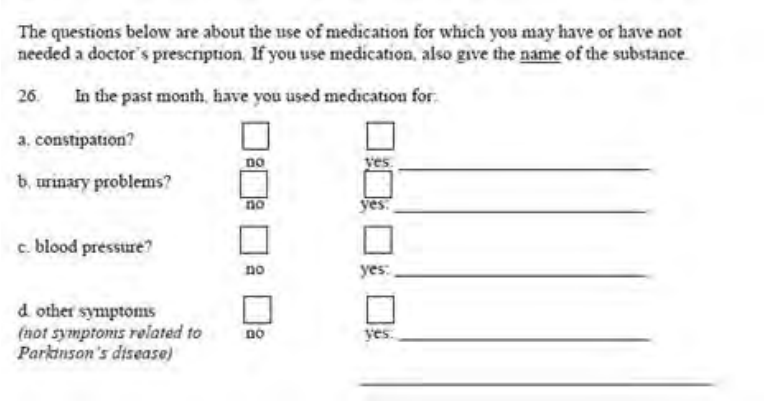
The following 2 questions are only for women

24. In the past month, was your vagina too dry during sexual activity?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *not applicable*

25. In the past month, have you had difficulty reaching an orgasm?

☐ never ☐ sometimes ☐ regularly ☐ often ☐ *not applicable*



The questions below are about the use of medication for which you may have or have not needed a doctor's prescription. If you use medication, also give the name of the substance.

26. In the past month, have you used medication for:

a. constipation?	☐ no	☐ yes: _____
b. urinary problems?	☐ no	☐ yes: _____
c. blood pressure?	☐ no	☐ yes: _____
d. other symptoms *(not symptoms related to Parkinson's disease)*	☐ no	☐ yes: _____

_____

Score de 0 (jamais) à 3 (souvent) pour chaque item soit un score total de 0 à 69

6 sous-parties :

- Fonctionnement gastro-intestinal (7 items)
- Fonctionnement urinaire (6 items)
- Fonctionnement cardio-vasculaire (3 items)
- Thermorégulation (4 items)
- Fonctionnement pupillaire (1 item)
- Fonctionnement sexuel (2 items pour les hommes, 2 items pour les femmes)

Il n'y a pas de score *cut-off* défini.

Annexe 6 - Short Form (36) Health Survey – SF36

1. **Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est** : (entourez la bonne réponse)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. **Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment** ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. **Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. **Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gênée dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances**
(Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. **Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. **Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?** (Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. **Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (Entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. **Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limit(é) en raison de votre état de santé actuel.** (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter des courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par escalier	1	2	3
f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. **Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	
h. vous vous êtes senti(e) heureux(e)	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

11. **Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :**
(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellent santé	1	2	3	4	5

Obtention d'un score de 0 à 100, après traitement du questionnaire :

- selon standardisation des réponses pour les items 1,7 et 8 ;
- inversion des échelles pour les items 1, 6, 7, 8,9a, 9d, 9e, 9h, llb et lld, de sorte que les valeurs les plus basses indiquent toujours les moins bons états de santé ;
- remplacement des valeurs manquantes d'un item par la moyenne des autres items de la dimension, s'il manque moins de la moitié des items d'une dimension ;
- transformation des résultats en scores exprimés sur une échelle de 0-100, de sorte que l'état de santé subjectif minimal potentiel soit 0 et l'état de santé subjectif maximal potentiel soit 100.
  (https://www.iumsp.ch/Publications/pdf/rds28_fr.pdf)

How to Score the Rand SF-36 Questionnaire

STEP 1: SCORING QUESTIONS:

QUESTION NUMBER	ORIGINAL RESPONSE	RECORDED VALUE
1, 2, 20, 22, 34, 36	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1	0
	2	50
	3	100
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1	0
	2	100
21, 23, 26, 27, 30	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
24, 25, 28, 29, 31	1	0
	2	20
	3	40
	4	60
	5	80
	6	100
32, 33, 35	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100

SCALE	NUMBER OF ITEMS	AFTER RECORDING AS PER TABLE 1. AVERAGE THE FOLLOWING ITEMS
Physical functioning	10	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
Role limitations due to physical health	4	13, 14, 15, 16
Role limitations due to emotional problems	3	17, 18, 19
Energy/ fatigue	4	23, 27, 29, 31
Emotional well being	5	24, 25, 26, 28, 30
Social functioning	2	20, 32
Pain	2	21, 22
General health	5	1, 33, 34, 35, 36

Annexe 7 - Inventaire apathie

INVENTAIRE APATHIE - *IA ACCOMPAGNANT*

Nom : **date :**
Type d'évaluation:
Première Evaluation
Evaluation de suivi : intervalle de temps depuis l'évaluation précédente =

1 - Emoussement affectif F x G = / 12

Le sujet se montre-t-il affectueux ? manifeste-t-il des émotions ?
Oui = 0 *Non à l'une de ces propositions = faire cotation Fréquence et Gravité*

FRÉQUENCE

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	1
Assez souvent : environ une fois par semaine	2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	4

DEGRÉ DE GRAVITE

Léger : perceptible mais a peu de conséquences sur les activités quotidiennes	1
Moyen : flagrant mais peut être surmonté grâce aux persuasions et encouragements de l'entourage	2
Important : aucun encouragement ni événement extérieur ne parvient à le faire disparaître.	3

2 – Perte d'initiative : F x G = / 12

Le sujet engage -il une conversation de manière spontanée ? Prend-il des décisions ? Dans la vie quotidienne, fait-il référence à vous quand il doit prendre une décision ou quand on lui pose une question ?
Oui = 0 *Non à l'une de ces propositions = faire cotation Fréquence et Gravité*

FRÉQUENCE

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	1
Assez souvent : environ une fois par semaine	2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	4

DEGRÉ DE GRAVITE

Léger.	1
Moyen	2
Important.	3

3 – Perte d'intérêt : F x G = / 12

Le sujet :
- S'intéresse-t-il aux activités et aux projets de autres ?
- Manifeste de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ?
- Est enthousiaste par rapport à ses centres d'intérêt ou son activité professionnelle ?

Oui = 0 *Non à l'une de ces propositions = faire cotation Fréquence et Gravité*

FRÉQUENCE

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	1
Assez souvent : environ une fois par semaine	2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	4

DEGRÉ DE GRAVITE

Léger.	1
Moyen	2
Important.	3

SCORE TOTAL: (1+2+3) / 36

INVENTAIRE APATHIE - *IA PATIENT*

Nom : **date :**
Type d'évaluation:
Première Evaluation
Evaluation de suivi : intervalle de temps depuis l'évaluation précédente =

1 - Emoussement affectif **score = / 12**

Avez-vous l'impression d'être aussi affectueux que d'habitude ? Est ce que vous exprimez vos sentiments ?
Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cet émoussement affectif de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger **Sévère**

2 – Perte d'initiative : **score = / 12**

Engagez vous une conversation de manière spontanée ? Prenez vous des décisions, des initiatives ?

OUI = 0

Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cette perte de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger **Sévère**

3 – Perte d'intérêt : **score = / 12**

Avez-vous des centres d'intérêt :
- Est ce que vous vous intéressez toujours aux activités, aux projets des autres ?
- Avez-vous de l'intérêt pour vos amis et les membres de votre famille ?
- Etes vous aussi enthousiaste par rapport à vos centres d'intérêt ou votre activité professionnelle ?

OUI = 0

Non à l'une de ces propositions = pouvez-vous évaluer l'importance de cette perte d'intérêt de « léger » à l'extrême gauche (ou score 1) à « sévère » à l'extrême droite (ou score 12).

Léger **Sévère**

SCORE TOTAL: (1+2+3) **/ 36**

Annexe 8 - Mini Mental State Examination (MMSE)

Mini Mental State Examination (MMSE) *(Version consensuelle du GRECO)*

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ? ☐
2. En quelle saison ? ☐
3. En quel mois ? ☐
4. Quel jour du mois ? ☐
5. Quel jour de la semaine ? ☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?* ☐
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ☐
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?** ☐
9. Dans quelle province ou région est située ce département ? ☐
10. A quel étage sommes-nous ? ☐

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare	*Citron*	*Fauteuil*	☐
12. Fleur	*Clé*	*Tulipe*	☐
13. Porte	*Ballon*	*Canard*	☐

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93 ☐
15. 86 ☐
16. 79 ☐
17. 72 ☐
18. 65 ☐

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11. Cigare	*Citron*	*Fauteuil*	☐
12. Fleur	*Clé*	*Tulipe*	☐
13. Porte	*Ballon*	*Canard*	☐

Langage / 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?* ☐
Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?** ☐
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** ☐

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite, ☐
26. Pliez-la en deux, ☐
27. Et jetez-la par terre. »**** ☐

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ». ☐

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » ☐

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? » ☐

Annexe 9 - Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF)

Batterie Rapide d'Efficience Frontale (Dubois et Pillon)

1- Epreuve des similitudes

Demander en quoi se ressemblent

- une orange et une banane
- une chaise et une table
- une tulipe, une rose et une marguerite

2- Epreuve de fluence verbale

Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S

3- Comportement de préhension

L'examinateur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.

4- Séquences motrices de Luria

Le patient doit reproduire la séquence "tranche - point - paume" après que l'examinateur lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisé 3 fois avec l'examinateur.

5- Epreuve des consignes conflictuelles

Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examinateur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)

6- Epreuve de Go - No Go

Le patient doit taper 1 fois quand l'examinateur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examinateur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)

Annexe 10 - Fatigue Severity Scale (FSS) (version anglaise)

Score minimal à 9 et score maximal à 63, possibilité de faire la moyenne du score total : cut-off déterminant un haut niveau de fatigue à 4.

	Scores 1 = Strongly Disagree; 7 = Strongly Agree						
1. My motivation is lower when I am fatigued.	1	2	3	4	5	6	7
2. Exercise brings on my fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
3. I am easily fatigued.	1	2	3	4	5	6	7
4. Fatigue interferes with my physical functioning.	1	2	3	4	5	6	7
5. Fatigue causes frequent problems for me.	1	2	3	4	5	6	7
6. My fatigue prevents sustained physical functioning.	1	2	3	4	5	6	7
7. Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.	1	2	3	4	5	6	7
8. Fatigue is among my three most disabling symptoms.	1	2	3	4	5	6	7
9. Fatigue interferes with my work, family, or social life.	1	2	3	4	5	6	7

Annexe 11 - Echelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson, UPDRS

I - Etat mental, comportemental et thymique

1 - Affaiblissement intellectuel

0 = absent
1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté.
2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelles de l'entourage.
3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace.
Handicap grave face aux problèmes.
4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul.

2 - Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0 = aucun
1 = rêves animés
2 = hallucinations bénignes critiquées
3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes
4 = hallucinations continuelles, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.

3 - Dépression

0 = absente
1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines
2 = dépression durable (une semaine ou plus)
3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt)
4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.

4 - Motivation - initiative

0 = normale
1 = moins franche que d'habitudes, plus passif
2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières
3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières
4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

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

5 - Parole

0 = normale
1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris
2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter,
3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.
4 = incompréhensible la plupart du temps.

6 - Salivation

0 = normale
1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver la nuit
2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu
3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave
4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

7 - Déglutition

0 = normale
1 = s'étrangle rarement
2 = s'étrangle occasionnellement
3 = nécessite une alimentation semi-liquide
4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrectomie.

8 - Ecriture

0 = normale
1 = légèrement ralentie ou micrographique
2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles
3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles
4 = la majorité des mots est illisible.

9 - S'alimenter et manipuler les couverts

0 = normal
1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé
2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit
3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement
4 = on doit lui donner à manger.

10 - Habillage

0 = normal
1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé
2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche
3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire certaines choses seul
4 = totalement dépendant.

11 - Hygiène

0 = normale
1 = un peu lent mais n'a pas besoin d'aide
2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques
3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner
4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

12 - Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures

0 = normal
1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé
2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté
3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul

4 = dépendant.

13 - Chute non liée au piétinement

0 = aucune
1 = chutes rares
2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour
3 = en moyenne une chute par jour
4 = chutes pluriquotidiennes

14 - Piétinement lors de la marche

0 = aucun
1 = rare, peut avoir une hésitation au départ
2 = piétinement occasionnel lors de la marche
3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes
4 = chutes fréquentes dues au piétinement

15 - Marche

0 = normale
1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds
2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide
3 = difficultés importantes nécessitant une aide
4 = ne peut marcher du tout même avec aide.

16 - Tremblement

0 = absent
1 = léger et rarement présent
2 = modéré, gênant le patient
3 = important gênant certaines activités
4 = marqué, gênant la plupart des activités

17 - Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme

0 = aucun
1 = occasionnellement, engourdissement, picotements, douleurs légères
2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant
3 = sensations douloureuses fréquentes
4 = douleurs très vives

III- Examen moteur

18 - Parole

0 = normale
1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal
2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée
3 = altération marquée, difficile à comprendre
4 = incompréhensible

19 - Expression faciale

0 = Normale

1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible
2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale
3 = Hypomimie modérée ; lèvres souvent entrouvertes
4 = Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0.6 cm ou plus)

20 - Tremblement de repos aux quatre membres et tête

0 = Absent
1 = Léger et rarement présent
2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant. Ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente
3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps
4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps

21 - Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

0 = Absent
1 = Léger : présent lors de l'action
2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action
3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action
4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation

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)

0 = Absent
1 = Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation
2 = Légère à modérée
3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément
4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement

23 - Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)

0 = Normal
1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement
4 = Peut à peine effectuer le mouvement

24 - Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)

0 = Normal
1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = Peut à peine effectuer la tâche

25 - Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

0 = Normal
1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = Peut à peine effectuer la tâche

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)

0 = Normal
1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4 = Peut à peine effectuer la tâche

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)

0 = Normal
1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai
2 = Se pousse sur les bras du siège
3 = Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide
4 = Incapable de se lever sans aide.

28 - Posture

0 = Normalement droite
1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée
2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté
3 = Flexion sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté
4 = Flexion marquée avec posture très anormale

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).

0 = Normale
1 = Rétropulsion mais l'équilibre est rétabli sans aide
2 = Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examinateur
3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément
4 = Incapable de se tenir debout sans aide

30 - Démarche

1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire de petits pas, mais sans festination ni propulsion

2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide ; peut avoir un peu de festination, des petits pas ou une propulsion
3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide
4 = Ne peut marcher du tout, même avec aide

31 - Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

0 = Aucune
1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude
2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude
3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement
4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

IV - Complications du traitement (au cours de la dernière semaine)

A - Dyskinésies

32 - Durée : durant quelle proportion de la journée, les dyskinésies sont-elles présentes ? (information obtenue par l'interrogatoire)

0 = aucune
1 = 1 à 25% de la journée
2 = 26 à 50% de la journée
3 = 51 à 75% de la journée
4 = 76 à 100 % de la journée

33 - Incapacité : quelle incapacité entraîne les dyskinésies ?

0 = aucune
1 = légère
2 = modérée
3 = sévère
4 = complète

34 - Douleur : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

0 = aucune
1 = légère
2 = modérée
3 = sévère
4 = complète

35 - Présence d'une dystonie matinale précoce (information obtenue à l'interrogatoire)

0 = oui
1 = non

B - Fluctuations cliniques

36 – Y a-t-il des périodes off dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

0 = oui

1 = non

37 – Y a-t-il des périodes off dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse?

0 = oui
1 = non

38 - Est-ce que certaines des périodes off viennent soudainement, c'est à dire en quelques secondes ?

0 = oui
1 = non

39 - Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation off ?

0 = aucune
1 = 1 à 25% de la journée
2 = 26 à 50% de la journée
3 = 51 à 75% de la journée
4 = 76 à 100 % de la journée

C- Autres complications

40 - Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

0 = oui
1 = non

41 - Le patient a-t-il des troubles du sommeil (insomnie, hypersomnolence) ?

0 = oui
1 = non

42 - Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

0 = oui
1 = non

Annexe 12 – Stade de Hoehn et Yahr

Elle évalue la sévérité globale du syndrome parkinsonien selon 5 stades :

Stade 1 = maladie unilatérale.
Stade 1,5 = maladie unilatérale avec atteinte axiale.
Stade 2 = maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.
Stade 2,5 = maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée.
Stade 3 = maladie bilatérale légère à modérée, 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, n'est plus autonome.

Annexe 13 - Parkinson's Disease Questionnaire - 39 items

Questionnaire PDQ-39

Date :

Nom : Prénom

Sexe Age

A cause de votre maladie de Parkinson, combien de fois avez-vous vécu l'une des situations suivantes, **au cours du MOIS PRÉCÉDENT** ?

Veuillez cocher une case pour chaque réponse	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou totalement incapable
1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison, par exemple : bricolage, ménage, cuisine ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Avez-vous eu des difficultés à porter des sacs de provisions ?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 km à pied ?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100 m à pied ?	☐	☐	☐	☐	☐
6. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous, aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Avez-vous eu des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics ?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner lors de vos sorties ?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Avez-vous eu peur ou vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) à l'idée de tomber en public ?	☐	☐	☐	☐	☐

Veuillez vérifier que vous avez coché une case pour chaque question avant de passer à la page suivante.

Veuillez cocher une case pour chaque réponse	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou totalement incapable
10. Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver ?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Avez-vous eu des problèmes pour boutonner vos vêtements ou pour lacer vos chaussures ?	☐	☐	☐	☐	☐
14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement ?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?	☐	☐	☐	☐	☐
17.Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
18. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) et seul(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
19. Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré ?	☐	☐	☐	☐	☐
20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ?	☐	☐	☐	☐	☐
21. Vous êtes-vous senti(e) anxieux(se) ?	☐	☐	☐	☐	☐
22. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir ?	☐	☐	☐	☐	☐

Veuillez vérifier que vous avez coché une case pour chaque question avant de passer à la page suivante

Veuillez cocher une case pour chaque réponse	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou totalement incapable
23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie de Parkinson ?	☐	☐	☐	☐	☐
24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?	☐	☐	☐	☐	☐
25. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?	☐	☐	☐	☐	☐
26. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?	☐	☐	☐	☐	☐
27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?	☐	☐	☐	☐	☐
28. Avez-vous manqué du soutien, dont vous aviez besoin, de la part de votre époux(se) ou conjoint(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐
29. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos amis proches ?	☐	☐	☐	☐	☐
30. Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée de façon inattendue ?	☐	☐	☐	☐	☐
31. Avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?	☐	☐	☐	☐	☐
32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise ?	☐	☐	☐	☐	☐
33. Avez-vous fait de mauvais rêves, ou eu des hallucinations ?	☐	☐	☐	☐	☐
34. Avez-vous eu des difficultés pour parler ?	☐	☐	??	☐	☐

Veuillez vérifier que vous avez coché une case pour chaque question avant de passer à la page suivante

Veuillez cocher une case pour chaque réponse	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou totalement incapable
35. Vous êtes-vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres ?	☐	☐	☐	☐	☐
36. Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres ?	☐	☐	☐	☐	☐
37 . Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux ?	☐	☐	☐	☐	☐
38. Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps ?	☐	☐	☐	☐	☐
39. Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid ?	☐	☐	☐	☐	☐

Veuillez vérifier que vous avez coché une case pour chaque question avant de passer à la page suivante.

Pour calculer les scores :

0 = jamais, 1 = occasionnellement, 2 = parfois, 3 = souvent, 4 = toujours

Pour chaque dimension :

- Mobilité : questions 1 à 10, total de 0 à 40, total des items à diviser par 40 puis multiplier par 100
- Activités de la vie quotidienne : questions 11 à 16, total de 0 à 24, total des items à diviser par 24 puis multiplier par 100
- Bien-être émotionnel : questions 17 à 22, total de 0 à 24, total des items à diviser par 24 puis multiplier par 100
- Stigmatisation : questions 23 à 26, total de 0 à 16, total des items à diviser par 16 puis multiplier par 100
- Soutien social : questions 27 à 29, total de 0 à 12, total des items à diviser par 12 puis multiplier par 100
- Cognition : questions 30 à 33, total de 0 à 16, total des items à diviser par 16 puis multiplier par 100
- Communication : questions 34 à 36, total de 0 à 12, total des items à diviser par 12 puis multiplier par 100
- Inconfort corporel : questions 37 à 39, total de 0 à 12, total des items à diviser par 12 puis multiplier par 100

Score total de 0 à 156, à convertir sur 100

Score de 0 : santé idéale, score de 100 : la pire

Annexe 14 – Score d'Epworth

ÉCHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Consigne de passation :

Afin de pouvoir mesurer chez vous une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Pour répondre, utilisez l'échelle suivante en entourant **le chiffre le plus approprié** pour chaque situation :

0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir
1 = faible chance de s'endormir
2 = chance moyenne de s'endormir
3 = forte chance de s'endormir

Situation	Chance de s'endormir
Assis en train de lire	0 1 2 3
En train de regarder la télévision	0 1 2 3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0 1 2 3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0 1 2 3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0 1 2 3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0 1 2 3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0 1 2 3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0 1 2 3

TOTAL : ☐

Scores :

- 0 à 5 : Somnolence diurne normale basse
- 6 à 10 : Somnolence diurne normale haute
- 11 à 12 : Somnolence diurne excessive légère
- 13 à 15 : Somnolence diurne excessive modérée
- 16 à 24 : Somnolence diurne excessive sévère

Annexe 15 – Facteurs de corrélation du modèle de régression logistique

	PDQ-39 total	SCOPA score CV	SF36 physique	SF36 mental	MMSE	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	âge	Age diagnostic	Durée évolution	LEDD	HADS-A ≥ 11	HADS-D ≥ 11	PSQI total ≥ 6	Fatigue (FSS ≥ 5)	Usage d' AD
PDQ-39 total	1.00																
SCOPA score CV	0.32	1.00															
	<.0001																
SF36 physique	**-0.76**	-0.24	1.00														
	<.0001	<.0001															
SF36 mental	**-0.73**	-0.33	**0.68**	1.00													
	<.0001	<.0001	**<.0001**														
MMSE	-0.06	0.05	0.08	0.09	1.00												
	0.19	0.35	0.08	0.07													
UPDRS I	0.45	0.22	-0.33	-0.46	-0.24	1.00											
	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001												
UPDRS II	**0.51**	0.07	-0.43	-0.30	-0.10	0.36	1.00										
	<.0001	0.16	<.0001	<.0001	0.03	<.0001											
UPDRS III	0.29	0.04	-0.27	-0.19	-0.20	0.27	**0.60**	1.00									
	<.0001	0.40	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	**<.0001**										
âge	0.08	-0.01	-0.16	-0.02	-0.25	0.09	0.20	0.24	1.00								
	0.08	0.86	0.00	0.70	<.0001	0.05	<.0001	<.0001									
Age diagnostic	-0.07	-0.02	-0.05	0.06	-0.21	0.00	-0.04	0.10	**0.88**	1.00							
	0.15	0.69	0.25	0.25	<.0001	0.94	0.43	0.04	**<.0001**								
Durée évolution	0.28	0.01	-0.17	-0.14	0.02	0.14	0.45	0.25	0.07	-0.35	1.00						
	<.0001	0.86	0.00	0.00	0.61	0.00	<.0001	<.0001	0.12	<.0001							
LEDD	0.30	0.02	-0.23	-0.21	-0.11	0.10	0.37	0.17	0.05	-0.18	**0.52**	1.00					
	<.0001	0.74	<.0001	<.0001	0.02	0.03	<.0001	0.00	0.31	0.00	**<.0001**						
HADS-A ≥ 11	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.24	<.0001	0.18	0.73	0.01	0.00	0.82	0.17	1				
HADS-D ≥ 11	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.19	<.0001	<.0001	0.00	0.28	0.01	0.03	0.00	<.0001	1			
PSQI total ≥ 6	<.0001	0.00	<.0001	<.0001	0.67	0.01	0.19	0.64	0.61	0.62	0.07	0.01	<.0001	<.0001	1		
Fatigue (FSS ≥ 5)	<.0001	0.00	<.0001	<.0001	0.86	<.0001	0.00	0.35	0.94	0.44	0.35	0.00	0.001	<.0001	0.02	1	
Usage d'AD	0.03	0.96	0.10	0.01	0.13	0.00	0.71	0.01	<.0001	<.0001	0.37	0.85	0.52	0.001	0.42	0.06	1

AD : agoniste dopaminergique ; **FSS** : Fatigue Severity Scale ; **HADS-A et D** : Hospital Anxiety and Depression scale sous score anxiété (HADS-A) et dépression (HADS-D) ; **ns** : non significatif ; **PDQ-39** : Parkinson's Disease Questionnaire - 39 items ; **PSQI** : Pittsburg Sleep Questionnaire Index ; **SCOPA-AUT score CV** : sous-score cardio-vasculaire de Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction ; **SF36** : Short Form (36) Health Survey. Test de corrélation de Spearman entre variables quantitatives, test de Wilcoxon entre variables quantitatives et qualitatives et test du Chi2 entre variables qualitatives.

IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Parkinson, J. An Essay on the Shaking Palsy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **14**, 223–236 (2002).
2. Walusinski, O. Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials. *Rev. Neurol. (Paris)* **174**, 491–505 (2018).
3. Ascherio, A. & Schwarzschild, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* **15**, 1257–1272 (2016).
4. de Lau, L. M. & Breteler, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* **5**, 525–535 (2006).
5. Hirtz, D. *et al.* How common are the 'common' neurologic disorders? *Neurology* **68**, 326–337 (2007).
6. Carcaillon-Bentata, L. Épidémiologie de la maladie de Parkinson, données nationales / Epidemiology of Parkinson's disease, French national data. 43.
7. Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S. & Bloem, B. R. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J. Park. Dis.* **8**, S3–S8.
8. Adler, C. H. & Beach, T. G. Neuropathological Basis of Non-Motor Manifestations of Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **31**, 1114–1119 (2016).
9. Schulz, J. B. & Falkenburger, B. H. Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* **318**, 135–147 (2004).
10. Poewe, W. *et al.* Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* **3**, 17013 (2017).
11. Braak, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* **24**, 197–211 (2003).
12. Kalia, L. V. & Lang, A. E. Parkinson's disease. *The Lancet* **386**, 896–912 (2015).
13. Li, J.-Y. *et al.* Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat. Med.* **14**, 501–503 (2008).
14. Olanow, C. W. & Brundin, P. Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder? *Mov. Disord.* **28**, 31–40 (2013).
15. Doty, R. L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* **8**, 329–339 (2012).
16. Schneider, S. A. *et al.* Can we use peripheral tissue biopsies to diagnose Parkinson's disease? A review of the literature. *Eur. J. Neurol.* **23**, 247–261 (2016).
17. Kim, C. & Alcalay, R. Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Semin. Neurol.* **37**, 135–146 (2017).
18. Pont-Sunyer, C. *et al.* Sleep Disorders in Parkinsonian and Nonparkinsonian LRRK2 Mutation Carriers. *PLOS ONE* **10**, e0132368 (2015).
19. Fearnley, J. M. & Lees, A. J. AGEING AND PARKINSON'S DISEASE: SUBSTANTIA NIGRA REGIONAL SELECTIVITY. *Brain* **114**, 2283–2301 (1991).
20. Iwaki, H. *et al.* Genetic risk of Parkinson disease and progression:: An analysis of 13 longitudinal cohorts. *Neurol. Genet.* **5**, e348 (2019).
21. Baldi, I. *et al.* Association between Parkinson's Disease and Exposure to Pesticides in Southwestern France. *Neuroepidemiology* **22**, 305–310 (2003).
22. Maladie de Parkinson. *Collège des Enseignants de Neurologie* https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson (2016).
23. Chaudhuri, K. R., Healy, D. G. & Schapira, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* **5**, 235–245 (2006).

24. Chaudhuri, K. R., Tolosa, E. & Schapira, A. *Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease*. (OUP Oxford, 2009).
25. Postuma, R. B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **30**, 1591–1601 (2015).
26. Rascol, O. *et al.* A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1484–1491 (2000).
27. Trenkwalder, C. *et al.* Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER): Rotigotine Recover Study. *Mov. Disord.* **26**, 90–99 (2011).
28. Borovac, J. A. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J. Biol. Med.* **89**, 37–47 (2016).
29. Corvol, J.-C. *et al.* Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* **91**, e189–e201 (2018).
30. L-dopa. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/l-dopa.
31. ICOMT. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/icomt.
32. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1. http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.2.html#ID-180.
33. Amantadine. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/amantadine.
34. Deuschl, G. *et al.* A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060281* https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa060281?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov (2009) doi:10.1056/NEJMoa060281.
35. Weaver, F. M. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson DiseaseA Randomized Controlled Trial. *JAMA* **301**, 63 (2009).
36. Appleby, B. S., Duggan, P. S., Regenberg, A. & Rabins, P. V. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov. Disord.* **22**, 1722–1728 (2007).
37. Witt, K. *et al.* Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* **7**, 605–614 (2008).
38. Dong, J., Cui, Y., Li, S. & Le, W. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. *Curr. Neuropharmacol.* **14**, 339–355 (2016).
39. Canivet, C. *et al.* Clinical Impact and Cost-Effectiveness of an Education Program for PD Patients: A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE* **11**, e0162646 (2016).
40. Seppi, K. *et al.* Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **34**, 180–198 (2019).
41. Wang, H.-F. *et al.* Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 135–143 (2015).
42. Taylor, J.-P. *et al.* New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol.* **19**, 157–169 (2020).
43. Holst, S. C. & Landolt, H.-P. Sleep-Wake Neurochemistry. *Sleep Med. Clin.* **13**, 137–146 (2018).
44. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte. *Collège des Enseignants de Neurologie* https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/troubles-du-sommeil-lenfant-ladulte (2016).

45. Scammell, T. E., Arrigoni, E. & Lipton, J. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* **93**, 747–765 (2017).
46. Economo, C. V. SLEEP AS A PROBLEM OF LOCALIZATION. *J. Nerv. Ment. Dis.* **71**, 249 (1930).
47. Moruzzi, G. & Magoun, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 455–473 (1949).
48. Wijdicks, E. F. M. The Ascending Reticular Activating System. *Neurocrit. Care* **31**, 419–422 (2019).
49. Luppi, P.-H. & Fort, P. Neuroanatomical and Neurochemical Bases of Vigilance States. *Handb. Exp. Pharmacol.* **253**, 35–58 (2019).
50. Fink, A. M., Bronas, U. G. & Calik, M. W. Autonomic regulation during sleep and wakefulness: a review with implications for defining the pathophysiology of neurological disorders. *Clin. Auton. Res.* **28**, 509–518 (2018).
51. Lu, J. Identification of Wake-Active Dopaminergic Neurons in the Ventral Periaqueductal Gray Matter. *J. Neurosci.* **26**, 193–202 (2006).
52. Ono, D. & Yamanaka, A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci. Res.* **118**, 74–81 (2017).
53. Thorpy, M. J. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics* **9**, 687–701 (2012).
54. Ohayon, M. M. Determining the level of sleepiness in the American population and its correlates. *J. Psychiatr. Res.* **46**, 422–427 (2012).
55. Vecchierini, M.-F. Comment évaluer la somnolence diurne ? *Wwwem-Premiumcomdatarevues0761842500230HS297* (2008).
56. Léger, D. La somnolence au quotidien en France : facteurs associés et conséquences. Enquête de l'Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV-MGEN 2011). 4.
57. Walsleben, J. A. *et al.* Sleep and Reported Daytime Sleepiness in Normal Subjects: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* **27**, 293–298 (2004).
58. Pallesen, S. *et al.* Prevalence and Risk Factors of Subjective Sleepiness in the General Adult Population. *Sleep* **30**, 619–624 (2007).
59. Jaussent, I., Morin, C. M., Ivers, H. & Dauvilliers, Y. Incidence, worsening and risk factors of daytime sleepiness in a population-based 5-year longitudinal study. *Sci. Rep.* **7**, 1372 (2017).
60. Zalai, D., Bingeliene, A. & Shapiro, C. Sleepiness in the Elderly. *Sleep Med. Clin.* **12**, 429–441 (2017).
61. Consensus et recommandations Sommeil des experts SFRMS. *SFRMS* https://www.sfrms-sommeil.org/recommandations/censensus-recommandations-sommeil/.
62. Shen, Y., Huang, J.-Y., Li, J. & Liu, C.-F. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: Clinical Implications and Management. *Chin. Med. J. (Engl.)* **131**, 974–981 (2018).
63. Tsuno, N. *et al.* Determinants of excessive daytime sleepiness in a French community-dwelling elderly population. *J. Sleep Res.* **16**, 364–371 (2007).
64. Bixler, E. O. *et al.* Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 4510–4515 (2005).
65. Wu, S. *et al.* Excessive daytime sleepiness assessed by the Epworth Sleepiness Scale and its association with health related quality of life: a population-based study in China. *BMC Public Health* **12**, 849 (2012).
66. He, K. & Kapur, V. K. Sleep-Disordered Breathing and Excessive Daytime Sleepiness. *Sleep Med. Clin.* **12**, 369–382 (2017).
67. Maestri, M. *et al.* Excessive daytime sleepiness and fatigue in neurological disorders. *Sleep Breath.* **24**, 413–424 (2020).

68. Foley, D. *et al.* Daytime Sleepiness Is Associated with 3-Year Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Japanese-American Men. *J. Am. Geriatr. Soc.* **49**, 1628–1632 (2001).
69. Ohayon, M. M. & Vecchierini, M.-F. Daytime Sleepiness and Cognitive Impairment in the Elderly Population. *Arch. Intern. Med.* **162**, 201 (2002).
70. Plante, D. T., Finn, L. A., Hagen, E. W., Mignot, E. & Peppard, P. E. Longitudinal associations of hypersomnolence and depression in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *J. Affect. Disord.* **207**, 197–202 (2017).
71. Van Gastel, A. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med. Clin.* **13**, 147–159 (2018).
72. Falup-Pecurariu, C. & Diaconu, Ş. Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease. in *International Review of Neurobiology* vol. 133 719–742 (Elsevier, 2017).
73. Martinez-Martin, P. *et al.* Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur. J. Neurol.* **22**, 37–43 (2015).
74. Qin, Z. *et al.* Health related quality of life in early Parkinson's disease: Impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15**, 767–771 (2009).
75. Pandey, S., Bajaj, B. K., Wadhwa, A. & Anand, K. S. Impact of sleep quality on the quality of life of patients with Parkinson's disease: a questionnaire based study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **148**, 29–34 (2016).
76. Frucht, S., Rogers, J. D., Greene, P. E., Gordon, M. F. & Fahn, S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* **52**, 1908–1910 (1999).
77. Hobson, D. E. *et al.* Excessive Daytime Sleepiness and Sudden-Onset Sleep in Parkinson Disease: A Survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* **287**, 455 (2002).
78. Brodsky, M. A., Godbold, J., Roth, T. & Olanow, C. W. Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. *Mov. Disord.* **18**, 668–672 (2003).
79. Uc, E. Y. *et al.* Driving with distraction in Parkinson disease. *Neurology* **67**, 1774–1780 (2006).
80. Kumar, S. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med.* **4**, 339–342 (2003).
81. Ghorayeb, I. *et al.* A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov. Disord.* **22**, 1567–1572 (2007).
82. Verbaan, D., van Rooden, S. M., Visser, M., Marinus, J. & van Hilten, J. J. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **23**, 35–41 (2008).
83. Cochen De Cock, V. *et al.* Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: A Reappraisal. *PLoS ONE* **9**, e107278 (2014).
84. Zhu, K., van Hilten, J. J. & Marinus, J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **24**, 34–40 (2016).
85. Chahine, L., Amara, A. & Videnovic, A. A Systematic Review of the Literature on Disorders of Sleep and Wakefulness in Parkinson's Disease From 2005-2015. *Sleep Med. Rev.* **35**, 33–50 (2017).
86. Junho, B. T., Kummer, A., Cardoso, F., Teixeira, A. L. & Rocha, N. P. Clinical Predictors of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease. *J. Clin. Neurol.* **14**, 530 (2018).
87. Sobreira-Neto, M. A. *et al.* Factors related to excessive sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Neurol. Res.* **41**, 227–233 (2019).
88. Bargiotas, P., Lachenmayer, M. L., Schreier, D. R., Mathis, J. & Bassetti, C. L. Sleepiness and sleepiness perception in patients with Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Sleep* **42**, (2019).

89. Brodsky, M. A., Godbold, J., Roth, T. & Olanow, C. W. Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. *Mov. Disord.* **18**, 668–672 (2003).
90. Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R. & Jenner, P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **18**, 435–450 (2017).
91. Santamaria, J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* **63**, S21-23 (2004).
92. Kurtis, M. M., Balestrino, R., Rodriguez-Blazquez, C., Forjaz, M. J. & Martinez-Martin, P. A Review of Scales to Evaluate Sleep Disturbances in Movement Disorders. *Front. Neurol.* **9**, 369 (2018).
93. Ondo, W. G. *et al.* Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. 6.
94. Gjerstad, M. D., Alves, G., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D. & Larsen, J. P. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: Is it the drugs or the disease? *Neurology* **67**, 853–858 (2006).
95. Suzuki, K. *et al.* Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **88**, 953–959 (2017).
96. Xiang, Y. *et al.* Clinical Features and Correlates of Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* **10**, 121 (2019).
97. Arnulf, I. & Leu-Semenescu, S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15**, S101–S104 (2009).
98. Compta, Y. *et al.* Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain* **132**, 3308–3317 (2009).
99. Abbott, R. D. *et al.* Excessive daytime sleepiness and topographic expansion of Lewy pathology. *Neurology* 10.1212/WNL.0000000000008241 (2019) doi:10.1212/WNL.0000000000008241.
100. Holth, J. K., Patel, T. K. & Holtzman, D. M. Sleep in Alzheimer's Disease–Beyond Amyloid. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythms* **2**, 4–14 (2016).
101. Carvalho, D. Z. *et al.* Association of Excessive Daytime Sleepiness With Longitudinal β-Amyloid Accumulation in Elderly Persons Without Dementia. *JAMA Neurol.* **75**, 672–680 (2018).
102. Abbott, R. D. *et al.* Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* **65**, 1442–1446 (2005).
103. Dhawan, V. *et al.* The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J. Neurol. Sci.* **248**, 158–162 (2006).
104. Yong, M.-H., Fook-Chong, S., Pavanni, R., Lim, L.-L. & Tan, E.-K. Case Control Polysomnographic Studies of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *PLoS ONE* **6**, (2011).
105. Amara, A. W. *et al.* Longitudinal assessment of excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **88**, 653–662 (2017).
106. Happe, S. *et al.* Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J. Neurol.* **254**, 1037–1043 (2007).
107. Andreu, N. *et al.* L-Dopa-induced sedation: a double-blind cross-over controlled study versus triazolam and placebo in healthy volunteers. *Clin. Neuropharmacol.* **22**, 15–23 (1999).
108. Montastruc, J.-L. *et al.* Sleep Attacks and Antiparkinsonian Drugs: A Pilot Prospective Pharmacoepidemiologic Study: *Clin. Neuropharmacol.* **24**, 181–183 (2001).
109. Arnulf, I. *et al.* Parkinson's disease and sleepiness: An integral part of PD. *Neurology* **58**, 1019–1024 (2002).
110. Kaynak, D., Kiziltan, G., Kaynak, H., Benbir, G. & Uysal, O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur. J. Neurol.* **12**, 199–207 (2005).

111. Paus, S. *et al.* Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **18**, 659–667 (2003).
112. Avorn, J. *et al.* Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **62**, 1242–1248 (2005).
113. Razmy, A., Lang, A. E. & Shapiro, C. M. Predictors of Impaired Daytime Sleep and Wakefulness in Patients With Parkinson Disease Treated With Older (Ergot) vs Newer (Nonergot) Dopamine Agonists. *Arch. Neurol.* **61**, 97 (2004).
114. Bollu, P. C. & Sahota, P. Sleep and Parkinson Disease. 6.
115. Fertl, E., Auff, E., Doppelbauer, A. & Waldhauser, F. Circadian secretion pattern of melatonin in de novo parkinsonian patients: evidence for phase-shifting properties of l-dopa. *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* **5**, 227–234 (1993).
116. Höglund, A. *et al.* A 10-Year Follow-Up of Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease. *Park. Dis.* **2019**, 1–7 (2019).
117. Shpirer, I. *et al.* Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: A polysomnography study. *Mov. Disord.* **21**, 1432–1438 (2006).
118. Rye, D. B., Bliwise, D. L., Dihenia, B. & Gurecki, P. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J. Sleep Res.* **9**, 63–69 (2000).
119. Liguori, C. *et al.* Daytime sleepiness may be an independent symptom unrelated to sleep quality in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **266**, 636–641 (2019).
120. Videnovic, A. Disturbances of Sleep and Alertness in Parkinson's Disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **18**, 29 (2018).
121. Iranzo, A. *et al.* Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. *PLoS ONE* **9**, e89741 (2014).
122. Gjerstad, M. D., Boeve, B., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D. & Larsen, J. P. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 387–391 (2008).
123. Simuni, T. *et al.* Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: A case control study: Early Parkinson's Disease and Daytime Somnolence. *Mov. Disord.* **30**, 1371–1381 (2015).
124. Rolinski, M. *et al.* REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 560–566 (2014).
125. Arnulf, I. *et al.* Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Sleep* **38**, 1529–1535 (2015).
126. Gjerstad, M. D., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D. & Larsen, J. P. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 476–479 (2006).
127. Ratti, P.-L. *et al.* Subjective sleep dysfunction and insomnia symptoms in Parkinson's disease: Insights from a cross-sectional evaluation of the French CoPark cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.* **21**, 1323–1329 (2015).
128. Vila-Chã, N. *et al.* Sleep disturbances in Parkinson's disease are associated with central parkinsonian pain. *J. Pain Res.* **12**, 2137–2144 (2019).
129. Allen, R. P. *et al.* Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* **15**, 860–873 (2014).

130. Moccia, M. *et al.* A Four-Year Longitudinal Study on Restless Legs Syndrome in Parkinson Disease. *Sleep* **39**, 405–412 (2016).
131. Videnovic, A. *et al.* Circadian Melatonin Rhythm and Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* **71**, 463 (2014).
132. Neikrug, A. B. *et al.* Continuous Positive Airway Pressure Improves Sleep and Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson Disease and Sleep Apnea. *Sleep* **37**, 177–185 (2014).
133. Cochen De Cock, V. *et al.* Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med.* **11**, 247–252 (2010).
134. Verbaan, D. *et al.* Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* **69**, 333–341 (2007).
135. Batla, A. Nocturia in Parkinson's Disease: Why Does It Occur and How to Manage? 9.
136. Wegelin, J., McNamara, P., Durso, R., Brown, A. & McLaren, D. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **11**, 441–448 (2005).
137. Wen, M.-C., Chan, L. L., Tan, L. C. S. & Tan, E. K. Mood and neural correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* **136**, 84–96 (2017).
138. ffytche, D. H. *et al.* The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* **13**, 81–95 (2017).
139. Ferreira, J. J. *et al.* Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **20**, 5–15 (2013).
140. Videnovic, A. *et al.* Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* **74**, 411–418 (2017).
141. Forogh, B. *et al.* Repeated sessions of transcranial direct current stimulation evaluation on fatigue and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* **38**, 249–254 (2017).
142. Postuma, R. B. Caffeine for treatment of Parkinson disease. 8 (2012).
143. Högl, B. *et al.* Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* **25**, 905–909 (2002).
144. Rodrigues, T. M., Castro Caldas, A. & Ferreira, J. J. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* **27**, 25–34 (2016).
145. Ondo, W. G. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **76**, 1636–1639 (2005).
146. Knie, B., Mitra, M. T., Logishetty, K. & Chaudhuri, K. R. Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease: *CNS Drugs* **25**, 203–212 (2011).
147. Ondo, W. G. *et al.* Sodium Oxybate for Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson Disease: An Open-Label Polysomnographic Study. *Arch. Neurol.* **65**, (2008).
148. Büchele, F. *et al.* Sodium Oxybate for Excessive Daytime Sleepiness and Sleep Disturbance in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* **75**, 114–118 (2018).
149. Devos, D. *et al.* Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **78**, 470–475 (2006).
150. The Anatomical Classification of Pharmaceutical Products. https://www.ephmra.org/classification/.
151. Organization, W. H. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*. (Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2009).
152. Snaith, R. P. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual. Life Outcomes* **1**, 29 (2003).

153. Leentjens, A. F. G. *et al.* Anxiety rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* **23**, 2015–2025 (2008).
154. Buysse, D. J. *et al.* Relationships Between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and Clinical/Polysomnographic Measures in a Community Sample. *J. Clin. Sleep Med.* **04**, 563–571 (2008).
155. Negre-Pages, L., Regragui, W., Bouhassira, D., Grandjean, H. & Rascol, O. Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov. Disord.* **23**, 9 (2008).
156. Högl, B. *et al.* Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **25**, 2704–2716 (2010).
157. Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M. & Van Hilten, J. J. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov. Disord.* **19**, 1306–1312 (2004).
158. Hagell, P., Törnqvist, A. L. & Hobart, J. Testing the SF-36 in Parkinson's disease. Implications for reporting rating scale data. *J. Neurol.* **255**, 246–254 (2008).
159. Martinez-Martin, P. *et al.* Healthrelated qualityoflife scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* **26**, 10 (2011).
160. Robert, P. H. *et al.* The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **17**, 1099–1105 (2002).
161. Thomas-Antérion, C. & Krolak-Salmon, P. L'évaluation des fonctions exécutives en pratique courante dans la maladie de Parkinson et les syndromes apparentés. *Rev. Neuropsychol.* **Volume 2**, 7–11 (2010).
162. Krupp, L. B. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Neurol.* **46**, 1121 (1989).
163. Friedman, J. H. *et al.* Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 805–822 (2010).
164. Tomlinson, C. L. *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease: Systematic Review of LED Reporting in PD. *Mov. Disord.* **25**, 2649–2653 (2010).
165. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **18**, 738–750 (2003).
166. Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* **17**, 427–442 (1967).
167. Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R. & Greenhall, R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **4**, 241–248 (1995).
168. Johns, M. W. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* **14**, 540–545 (1991).
169. Hagell, P. & Broman, J.-E. Measurement properties and hierarchical item structure of the Epworth Sleepiness Scale in Parkinson's disease. *J. Sleep Res.* **16**, 102–109 (2007).
170. Tan, E. K. *et al.* Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: Comparison with age- and sex-matched controls. *Neurology* **58**, 465–468 (2002).
171. Ghorayeb, I. *et al.* A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov. Disord.* **22**, 1567–1572 (2007).

172. Mosley, P. E., Moodie, R. & Dissanayaka, N. Caregiver Burden in Parkinson Disease: A Critical Review of Recent Literature. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **30**, 235–252 (2017).
173. Hiseman, J. P. & Fackrell, R. Caregiver Burden and the Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.* **133**, 479–497 (2017).
174. Chaudhuri, K. R., Pal, S. & Brefel-Courbon, C. 'Sleep attacks' or 'unintended sleep episodes' occur with dopamine agonists: is this a class effect? *Drug Saf.* **25**, 473–483 (2002).
175. Athauda, D. & Foltynie, T. Insulin resistance and Parkinson's disease: A new target for disease modification? *Prog. Neurobiol.* **145–146**, 98–120 (2016).
176. Pagano, G. *et al.* Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology* **90**, e1654–e1662 (2018).
177. Lu, L. *et al.* Diabetes and Risk of Parkinson's Disease: An Updated Meta-Analysis of Case-Control Studies. *PLoS ONE* **9**, e85781 (2014).
178. Cereda, E. *et al.* Diabetes and Risk of Parkinson's Disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **34**, 2614–2623 (2011).
179. Palacios, N. *et al.* Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease: Obesity, Diabetes, and Risk of Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* **26**, 2253–2259 (2011).
180. Guo, Y. *et al.* Modifiable risk factors for cognitive impairment in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **34**, 876–883 (2019).
181. Athauda, D. *et al.* Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **390**, 1664–1675 (2017).
182. Chaudhuri, K. R. *et al.* The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov. Disord.* **25**, 704–709 (2010).
183. Hurt, C. S. *et al.* Barriers to reporting non-motor symptoms to health-care providers in people with Parkinson's. *Parkinsonism Relat. Disord.* **64**, 220–225 (2019).
184. Shulman, L. M., Taback, R. L., Rabinstein, A. A. & Weiner, W. J. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **8**, 193–197 (2002).
185. Biglan, K. M., Holloway, R. G., McDermott, M. P., Richard, I. H. & The Parkinson Study Group CALM-PD Investigators. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology* **69**, 187–195 (2007).
186. Sauerbier, A., Jenner, P., Todorova, A. & Chaudhuri, K. R. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **22**, S41–S46 (2016).
187. Etminan, M., Gill, S. & Samii, A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf.* **26**, 439–444 (2003).
188. Manni, R., Terzaghi, M., Sartori, I., Mancini, F. & Pacchetti, C. Dopamine agonists and sleepiness in PD: review of the literature and personal findings. *Sleep Med.* **5**, 189–193 (2004).
189. Pierantozzi, M. *et al.* Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med.* **21**, 140–144 (2016).
190. Masson, E. Billiard M., Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil. Elsevier MassonParis (2012). 544 pp. *EM-Consulte* https://www.em-consulte.com/article/793586/billiard-m-dauvilliers-y-les-troubles-du-sommeil-e.
191. Goetz, C. G., Leurgans, S., Pappert, E. J., Raman, R. & Stemer, A. B. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* **57**, 2078–2082 (2001).

192. Mitra, T. & Chaudhuri, K. R. Sleep dysfunction and role of dysautonomia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15 Suppl 3**, S93-95 (2009).
193. Chung, S. *et al.* Insomnia and Sleepiness in Parkinson Disease: Associations with Symptoms and Comorbidities. *J. Clin. Sleep Med.* **09**, 1131–1137 (2013).
194. Garvey, J. F., Pengo, M. F., Drakatos, P. & Kent, B. D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* **7**, 920–929 (2015).
195. Fronczek, R. *et al.* Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* **130**, 1577–1585 (2007).
196. Thannickal, T. C., Lai, Y.-Y. & Siegel, J. M. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* **130**, 1586–1595 (2007).
197. Sockeel, P. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77**, 579–584 (2006).
198. Mantovani, S., Smith, S. S., Gordon, R. & O'Sullivan, J. D. An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease. *J. Sleep Res.* **27**, e12673 (2018).
199. Crosta, F., Desideri, G. & Marini, C. Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease and other parkinsonisms. *Funct. Neurol.* **32**, 137–141 (2017).
200. Onen, F. *et al.* Limits of the Epworth Sleepiness Scale in older adults. *Sleep Breath.* **17**, 343–350 (2013).
201. Sander, C. *et al.* Normative values of the Epworth Sleepiness Scale (ESS), derived from a large German sample. *Sleep Breath.* **20**, 1337–1345 (2016).
202. Trimmel, K. *et al.* Wanted: a better cut-off value for the Epworth Sleepiness Scale. *Wien. Klin. Wochenschr.* **130**, 349–355 (2018).

CARNIO Anaïs 2020 TOU3 1640

SOMNOLENCE DIURNE EXCESSIVE DANS LA MALADIE DE PARKINSON : PRÉVALENCE ET FACTEURS ASSOCIÉS

Introduction : Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson suscitent un intérêt croissant, de par leur impact sur la qualité de vie des patients. La somnolence diurne excessive fait partie de ces symptômes sous-diagnostiqués et difficiles à prendre en charge en pratique clinique. Sa prévalence est variable dans la maladie de Parkinson, selon les populations et les méthodes d'évaluation, et son étiologie reste mal connue et probablement multifactorielle. Notre objectif principal était de comparer la prévalence de la somnolence diurne excessive dans une population de patients parkinsoniens par rapport à des contrôles appariés selon l'âge et le sexe. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés à la somnolence sur le plan démographique, clinique et thérapeutique en comparant les patients non somnolents, somnolents et très somnolents.

Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale, à partir des données de l'évaluation initiale de 562 patients et de 147 sujets contrôles de la cohorte prospective COPARK, inclus de janvier 2004 à septembre 2010. La somnolence était définie par un score d'Epworth ≥ 11 et la somnolence sévère par un score d'Epworth ≥ 16. Une évaluation standardisée composée de scores et échelles validés a été réalisée pour chaque patient parkinsonien et chaque sujet contrôle.

Résultats : La prévalence de la somnolence diurne excessive est de 41,5% dans notre population de patients contre 10,2% parmi les témoins ($p < 0,01$). La somnolence est associée significativement à la durée d'évolution ($p < 0,01$), aux scores UPDRS I ($p < 0,01$), II ($p < 0,01$), III ($p = 0,04$), ainsi qu'aux autres symptômes non moteurs tels que la fatigue ($p = 0,02$), l'apathie ($p < 0,01$), l'anxiété ($p = 0,03$), la dépression ($p < 0,01$), les hallucinations ($p < 0,01$) et la dysautonomie ($p < 0,01$). Les traitements dopaminergiques, en particulier les agonistes dopaminergiques ($p = 0,04$), et leur dose ($p = 0,02$), aggravent la somnolence. Elle est associée à une dégradation de la qualité de vie des patients ($p < 0,01$).

Conclusion : Les patients parkinsoniens ont 6 fois plus de risque d'être somnolents que les sujets contrôles du même âge et sexe. La somnolence semble être due en premier lieu à la sévérité du processus neurodégénératif, aggravé par les traitements dopaminergiques et en particulier les agonistes dopaminergiques.

TITRE EN ANGLAIS : Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease : prevalence and associated factors

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Maladie de Parkinson, somnolence diurne excessive, score d'Epworth

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Fabienne ORY-MAGNE