

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BEN ZERDJEB – TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحوث العلمي  
جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson:  
expérience du CHU Tlemcen

Présenté par : Yassine SARI HASSOUN

Soutenu le : 24 octobre 2019

Composition du Jury :

M Djaouad Bouchenak Khelladi	Professeur en neurologie	Président
M Nassim BOUKLI	Maître assistant, pharmacologie	Examineur
Mme Hennaoui Latefa	Professeur en epidemiologie	Examineur
Mme Souad BENABADJI	Professeur en neurologie	Encadreur
Mme Samira SEKKAL	Professeur en médecine de travail	Co-encadreur

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018 – 2019

# REMERCIEMENTS

*« La reconnaissance est la mémoire du cœur » Hans Christian Anderson*

Tant de personnes ont rendu possible l'avènement de ce mémoire qu'il m'est aujourd'hui difficile de n'en oublier aucune. Je prie donc les lecteurs de bien vouloir m'excuser par avance des oublis éventuels.

Je tiens à adresser en premier lieu mes plus chaleureux remerciements à mon encadreur, le Professeur Souad BENABADJI, professeur en neurologie du CHU de Tlemcen, de m'avoir offert l'opportunité de faire cette étude, en étant toujours disponible. Grâce à sa simplicité et sa modestie qui est tout à son honneur, je n'ai pas eu de mal à lui dévoiler mes ignorances qu'il a toujours su combler avec efficacité.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à mon co-encadreur, le Pr Samira SEKKAL, professeur en médecine de travail, du CHU de Tlemcen, directrice du laboratoire de recherche Toxicomed, dont les qualités professionnelles m'ont aidée à aller au bout de ce travail.

Je tiens à remercier le Professeur Djaouad Bouchenak Khelladi, chef de service de neurologie du CHU de Tlemcen, pour m'avoir permis de rejoindre son service et pour toute la liberté et la confiance qu'il m'a accordé. Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury.

Je remercie les membres du jury, le Docteur Nassim BOUKLI, maître assistant en pharmacologie à la faculté de médecine de Tlemcen et professeur Hennaoui Latefa, Professeur en épidémiologie au CHU de Tlemcen, de m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail en tant que examinateurs. Je les remercie pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail et pour leurs commentaires concernant mon manuscrit.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des résidents du service de neurologie du CHU de Tlemcen, en particulier, le Docteur Mehdi BOUCHENAKI et le Docteur Atif MERAD. Merci à vous pour votre aide et grande disponibilité lors des inclusions de patients.

Pour sa précieuse collaboration, je remercie le Docteur Brahim BENZINEB, maître de Conférence A en hématologie, au CHU de Tlemcen pour les analyses en SPSS.

Merci à l'ensemble de mes professeurs des cinq années d'étude, qui ont su rendre ces années bien enrichissantes.

La préparation d'un docteur commence dès la maternelle, et à cet égard mes parents se sont montrés exemplaires. Je ne peux même pas vraiment les remercier car ce serait bien en dessous de ce que je pense. Merci à vous de m'avoir permis de réaliser de longues études, pour votre soutien et tout l'amour témoigné dans les moments forts.

Merci à mes sœurs jumelles, pour leur disponibilité et leur écoute. Ma grand-mère, je referme enfin ce livre Mâa !...Ma vie aurait été bien vide sans vous, merci d'avoir toujours cru en moi. Merci à tous les membres de ma famille, à mes beaux-frères, et à ma belle famille (la liste est trop longue pour tous vous citer !). Enfin, un bravo à mon épouse pour sa patience et sa disponibilité sans faille !

# TABLES DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	5
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	6
<b>LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS</b> .....	7
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	9
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	12
<b>I. Maladie de Parkinson</b> .....	13
I.1 Données épidémiologiques .....	13
I.2 Etiologie .....	14
I.3 Diagnostic .....	14
I.3.1 Les troubles moteurs de la maladie de Parkinson .....	14
I.3.2 Les troubles non-moteurs de la maladie de Parkinson .....	21
I.4 Altérations cytopathologiques et modèle de Braak .....	21
I.5 Stades de la MP .....	23
I.6 Aspects thérapeutiques .....	24
I.6.1 Approches pharmacologiques : l'exemple de la « dopa-thérapie » .....	24
I.6.2 Agonistes dopaminergiques .....	28
I.6.3 Approche neurochirurgicale : la stimulation cérébrale à haute fréquence .....	30
I.6.4 Médicaments pour les symptômes et les signes non-moteurs .....	31
I.6.5 Avancées thérapeutiques .....	31
<b>II. Le sommeil</b> .....	32
II.1 Physiologie de la régulation des cycles veille/sommeil .....	32
II.1.1 Organisation des cycles veille/sommeil et identification des différents stades ..	32
II.1.2 Architecture du sommeil .....	33
II.2 La régulation du sommeil .....	35
II.2.1 Les processus homéostasiques : .....	36
II.2.2 Le système circadien : .....	36
II.3 Sommeil et santé .....	37

III.	Troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson .....	38
III.1	Manifestations nocturnes .....	38
III.1.1	L'insomnie .....	38
III.1.2	Parasomnie .....	39
III.2	Manifestations diurnes.....	40
III.3	Origine des troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson. ....	41
III.3.1	Les troubles moteurs nocturnes.....	41
III.3.2	Les traitements antiparkinsoniens .....	42
III.3.3	Pathologies associées et troubles de l'humeur .....	43
III.4	Prise en charge des troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson .....	43
III.4.1	L'insomnie .....	44
III.4.2	Les troubles du comportement en sommeil paradoxal.....	45
III.4.3	L'hypersomnie diurne .....	45
III.4.4	Le Syndrome de jambe sans repos (106) .....	45
III.4.5	Le Syndrome d'apnée du sommeil (106).....	45
III.4.6	La dépression.....	46
III.4.7	L'anxiété.....	48
IV.	Outils d'évaluation des troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson .....	48
IV.1	Index de sévérité de l'insomnie : « ISI » (116) .....	48
IV.2	The Parkinson's disease sleep scale (PDSS) (117) .....	50
IV.3	The Parkinson's disease sleep scale (PDSS-2) (118).....	51
IV.4	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (119).....	53
IV.5	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep (SCOPA-Sleep) (120).....	55
IV.6	Echelle de somnolence d'Epworth.....	57
IV.7	Echelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos : (« IRLS » – International Restless Legs Syndrome Scale)(123) .....	58
	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	60
	<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	62
I.	Cadre de l'étude : .....	63
II.	Le recueil des données .....	63
III.	La saisie et l'analyse statistique des données.....	64
	<b>RESULTATS</b> .....	65

I.	Données démographiques et anamnestiques :.....	66
II.	Evaluation de la gravité de la maladie de parkinson .....	68
III.	Evaluation des troubles du sommeil rapportés.....	69
III.1	Insomnies :.....	70
III.2	Somnolence diurne excessive :.....	71
III.3	Les signes du Syndrome de jambe sans repos (SJSR) : .....	71
III.4	Parasomnie : .....	71
III.5	Terreurs nocturnes .....	71
III.6	Trouble de comportement en sommeil paradoxal (TCSP) .....	71
III.7	Le Syndrome d'apnée du sommeil (SAS) .....	71
IV.	Evaluation de l'observance et des modalités thérapeutiques : .....	72
IV.1	Médicaments et leurs posologie .....	72
IV.1.1	L-Dopa : .....	72
IV.1.2	Agonistes dopaminergiques : .....	73
IV.1.3	Anticholinergiques : .....	73
IV.1.4	Antidépresseurs :.....	73
IV.1.5	Benzodiazépines :.....	74
IV.1.6	Neuroleptiques : .....	74
IV.1.7	Antiépileptique :.....	74
IV.1.8	Antalgiques : .....	74
IV.2	Evaluation de la réponse thérapeutique : .....	75
	<b>DISCUSSION</b> .....	78
I.	Les troubles nocturnes dans la MP .....	79
I.1	Insomnie .....	79
I.2	Trouble du comportement en sommeil paradoxal TCSP.....	81
I.3	Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des membres inférieurs 83	
II.	LES TROUBLES DIURNES DANS LA MP :.....	85
II.1	La somnolence diurne excessive (SDE) et la fatigue .....	85
III.	Le traitement antiparkinsonien :.....	86
IV.	L'Addiction .....	88

IV.1 La Lévodopa .....	88
IV.2 Les agonistes dopaminergiques .....	88
IV.2 IV.3 La prise en charge thérapeutique .....	89
<b>CONCLUSION &amp; PERSPECTIVES</b> .....	90
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	92
<b>ANNEXE</b> .....	105

# LISTE DES FIGURES

Figure 1: Neuropathologie de la maladie de Parkinson. ....	23
Figure 2 : structure chimique de L-dopa ( $C_9H_{11}NO_4$ ).....	25
Figure 3 : Cinétique d'une prise de L-dopa .....	26
Figure 4 : Cinétique de la L-dopa standard et LP.....	28
Figure 5 : Les principaux mécanismes d'action des traitements symptomatiques de la maladie de Parkinson .....	30
Figure 6 : Organisation et stades du sommeil chez l'homme .....	35
Figure 7 : Répartition de la population selon le sexe .....	66
Figure 8 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.....	66
Figure 9 : Répartition de la population selon l'IMC (%) .....	67
Figure 10 : Répartition de la population selon les habitudes alimentaires .....	68
Figure 11 : Répartition de la population selon les catégories socioprofessionnelles .....	68
Figure 12 : Fréquence et sévérité des troubles du sommeil en fonction de l'âge .....	69
Figure 13 : Répartition des patients en fonction du nombre d'heures de sommeil par jour ....	70
Figure 14 : Répartition des patients selon le type d'insomnie .....	71
Figure 15 : Répartition de la population selon la posologie des médicaments dopaminergiques prescrits .....	72
Figure 16: Répartition de la population selon la posologie des agonistes dopaminergiques prescrits .....	73
Figure 17 : Répartition selon les différentes classes thérapeutiques prescrites chez nos patients. ....	75
Figure 18 : Répartition de la population selon la réponse au traitement.....	76
Figure 19 : Addiction des patients sous traitement dopaminergiques.....	77



# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique selon la Société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDSBB) (21) .....	16
Tableau 2 : Stades de Hoehn et Yahr (1967) .....	27
Tableau 3 : Agonistes dopaminergiques .....	29
Tableau 4 : Répartition de la population selon le type d'antidépresseurs prescrits .....	73
Tableau 5 : Répartition de la population selon le type de benzodiazépines prescrits .....	74
Tableau 6 : Répartition de la population selon le type d'antiépileptiques prescrits .....	74

# LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- ACTH** : hormone corticotrope hypophysaire ou adrénocorticotrophine
- AVC** : accident vasculaire cérébral
- BHE** : barrière hémato-encéphalique
- COMT** : cathécol-o-méthyl-transférase
- CPAP** : continuous positive airway pressure
- DAT** : transporteur de la dopamine
- DIL** : dyskinésies induites par la L-dopa
- EEG** : électroencéphalogramme
- HAS** : haute autorité de santé
- HTA** : hypertension artérielle
- IAH** : index d'apnée du sommeil
- IC** : intervalle de confiance
- IMC** : index de masse corporelle
- IMAO** : inhibiteur de la monoamine oxydase
- IRLS** : échelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos
- ISI** : index de sévérité de l'insomnie
- MAO- B**: monoamine oxydase B
- MP** : maladie de Parkinson
- LP** : libération prolongée
- OR** : odds ratio (risque relatif rapproché)
- PPC** : pression positive continue
- PSG**: polysomnographie

**PDSS** : échelle du sommeil de la maladie de Parkinson

**PSQI** : index de qualité du sommeil de Pittsburgh

**REM** : rapid eye movement

**R-NMDA** : récepteur canal N-méthyl-D-aspartate

**SAS** : syndrome d'apnées du sommeil

**SCOPA-Sleep** : scales for Outcomes in Parkinson's disease-sleep

**SDE** : somnolence diurne excessive

**SDD** : syndrome de dysrégulation dopaminergique

**SJSR** : syndrome des jambes sans repos

**SN** : substance noire

**SP** : sommeil paradoxal

**SPSS** : statistical package for the social sciences

**TCSP** : troubles du comportement en sommeil paradoxal

**UKPDSBB** : United Kingdom Parkinson's Disease Soci

ty Brain Bank

# **INTRODUCTION GENERALE**

Il y a de cela quelques années, la maladie de Parkinson était considérée comme pathologie exclusivement motrice. Aujourd'hui encore, certains praticiens ne traitent vraisemblablement que la partie visible de l'iceberg.

Pourtant, certains symptômes « non-moteurs » peuvent survenir plusieurs années avant l'apparition des troubles du mouvement et peuvent constituer des marqueurs précliniques de la maladie de Parkinson, favorisant un diagnostic plus précoce.

Parmi ces troubles « non-moteurs », les troubles du sommeil sont les plus fréquents et handicapants avec une prévalence comprise entre 66 et 96% des patients (1;2). En effet, dès sa première description de la maladie, *James Parkinson* mentionna des troubles du sommeil. Il n'y a toutefois pas de troubles du sommeil spécifiques à la maladie. Ceux-ci se manifestent sous différentes formes, à la fois la nuit et la journée. C'est pourquoi les plaintes émises par les patients se combinent de manière variable et associent : une insomnie d'endormissement et/ou une fragmentation du sommeil et/ou un réveil matinal précoce et/ou une somnolence diurne excessive.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la genèse de ces troubles du sommeil parmi lesquels, les troubles moteurs nocturnes, le traitement dopaminergique, le processus neurodégénératif, l'anxiété, la dépression, etc.

Négligés autrefois, les troubles du sommeil suscitent un intérêt grandissant puisqu'ils constituent une importante source de dégradation de la qualité de vie des patients, notamment par leur retentissement sur l'humeur et la vigilance (3). De plus, les proches des patients parkinsoniens sont aussi affectés puisque ceux-ci subissent une détérioration parallèle de leur sommeil (4).

C'est en considérant ces effets, nous avons tenté dans notre étude, d'analyser les particularités du sommeil du patient atteint de Parkinson ; de chercher les facteurs pouvant influencer les troubles du sommeil : la sévérité de la maladie, les médicaments, la dépression, l'anxiété, les troubles cognitifs ; enfin de déterminer si les troubles du sommeil pourraient avoir une valeur prédictive en ce qui concerne l'évolution de la maladie.

En effet, la compréhension des troubles du sommeil et le lien qu'ils partagent avec la maladie de Parkinson est un enjeu important afin de proposer une prise en charge plus globale et adaptée du patient Parkinsonien.

Pour savoir où nous en sommes avec la maladie de Parkinson, nous aborderons dans un premier temps, cette pathologie dans ses nombreuses dimensions : un parkinsonien n'étant pas, contrairement à l'idée reçue, une personne souffrant simplement de tremblements. Puis, dans une seconde partie, nous présenterons la physiologie de la régulation des cycles de sommeil/éveil et ses perturbations dans la maladie de Parkinson.

Après avoir énoncé le but du travail ainsi que les stratégies expérimentales mises en œuvre pour le réaliser, nous décrirons les résultats obtenus que nous discuterons ensuite au regard de la littérature.

# **ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

# *CHAPITRE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON*

---

## **I. Maladie de Parkinson**

### **I.1 Données épidémiologiques**

Les maladies neurologiques représentent aujourd'hui la principale cause d'invalidité et la deuxième cause de décès dans le monde (Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015)\*. Parmi elles, la maladie de Parkinson (MP) est celle dont le nombre de cas a le plus augmenté entre 1990 et 2015 : il a plus que doublé (Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015)\*.

En effet, la MP est la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Elle a été décrite pour la première fois en 1817<sup>1</sup> par le médecin anglais Sir James Parkinson comme « paralysie agitante ».

Rarissime avant 40 ans, la MP touche des sujets plus âgés : 1 % des plus de 60 ans sont concernés (5;6). Son incidence est de 8 à 18 cas pour 100 000 personnes par an (7). Elle est environ 1,5 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme (8). On parle de maladie de Parkinson juvénile dans les cas exceptionnels où les signes apparaissent avant 20 ans.

La MP constitue une cause majeure de handicap chez le sujet âgé. Elle impose ainsi, un fardeau social et économique croissant aux sociétés compte tenu du vieillissement de la population (7).

En Algérie, selon les données de l'Office nationale des statistiques, au 1<sup>er</sup> janvier 2013 le nombre d'habitants atteignait 37 900 000 avec une augmentation significative de la population de plus de 60 ans représentant 8% de la population générale (soit près de 3 millions de personnes). Ces chiffres nous laisse prédire une augmentation du nombre de personnes atteints de Parkinson dans les décennies à venir (9).

---

<sup>1</sup> Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Nelly and Jones ; 1817.



## I.2 Etiologie

Comme pour les autres maladies neurodégénératives, l'étiologie de la MP est encore mal connue, même si de nombreux facteurs de risque, à la fois génétiques et environnementaux, ont été identifiés ou sont suspectés (10;11). L'âge est le facteur de risque principal. À un moindre degré, des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque plus élevé chez des sujets exposés aux pesticides (12;13). Selon une enquête cas-témoins réalisée dans trois CHU de l'ouest algérien, l'exposition professionnelle aux pesticides notamment chez les agriculteurs, augmente le risque de développer la MP (9). En France, la MP fait d'ailleurs partie du tableau des maladies professionnelles du régime agricole (14)

Il existe aussi des facteurs environnementaux qui semblent protecteurs. C'est le cas du tabac ou encore du café en raison de leur interaction avec certains gènes (15;16).

## I.3 Diagnostic

### I.3.1 Les troubles moteurs de la maladie de Parkinson

La MP est une maladie chronique, d'évolution lente et progressive dont le début est insidieux. La phase préclinique de la maladie avant l'apparition des premiers symptômes, dure probablement plusieurs années (14).

Sur le plan histopathologique, la principale caractéristique de la MP consiste en une perte progressive des neurones à dopamine dans la substance noire du cerveau, entraînant un déséquilibre fonctionnel des circuits moteurs extrapyramidaux (17).

La MP se définit en un syndrome constitué de 4 symptômes moteurs cardinaux comprenant (17) :

- L'**akinésie** et la **bradykinésie** qui correspondent à raréfaction/privation du mouvement et à la lenteur de son exécution. En réalité, il s'agit d'un défaut dans l'initiation du mouvement avec l'apparition d'un délai significatif entre la volonté de réaliser le mouvement et l'exécution de celui-ci. Elle interfère avec toutes les activités de la vie courante, y compris la marche.
- La **rigidité** articulaire est assimilée à une hypertonie musculaire généralisée. Elle est continue et homogène. La commande volontaire descendante trouve le muscle dans un état de préparation anormale et nécessite la mise en route de mécanismes compensatoires pour surmonter les contraintes physiques additionnelles. La rigidité

concerne la quasi-totalité des muscles avec une prédominance du versant fléchisseur sur le versant extenseur (18).

- Le **tremblement de repos** constitue le symptôme le plus caractéristique de la maladie même s'il est absent dans environ 20% des cas. Il s'agit d'un tremblement qui commence généralement de façon unilatérale et qui prédomine au niveau des extrémités des membres supérieurs avec un pic de fréquence de 4 à 6 hertz (Hz) (19).
- L'**instabilité posturale** est une manifestation plus tardive dans l'évolution de la maladie. Elle se manifeste par des troubles de l'équilibre pouvant conduire à des chutes ce qui en fait l'un des symptômes les plus handicapants (20).

Pour établir le diagnostic de maladie de Parkinson, les critères les plus utilisés depuis 20 ans étaient ceux de l'United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank (UKPDSBB). Ils proposaient un diagnostic clinique en trois étapes, décrit dans le tableau 1 (21) :

- Première étape : Diagnostic du syndrome parkinsonien :
- Deuxième étape : Absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson :
- Troisième étape : Critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic

**Tableau 1 : Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique selon la Société britannique de la maladie de Parkinson (UKPDSBB) (21)**

<p>Première étape : diagnostic d'un syndrome parkinsonien</p>	<p>Bradykinésie + au moins l'un des trois symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rigidité</li> <li>- tremblement de repos (4 à 6 Hz)</li> <li>- instabilité posturale non ataxique</li> </ul>
<p>Deuxième étape : exclusion des diagnostics autres que la MP</p>	<p><i>Absence de symptômes atypiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- crises oculogyres</li> <li>- rémission prolongée</li> <li>- signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution</li> <li>- paralysie supranucléaire du regard</li> <li>- signes cérébelleux</li> <li>- dysautonomie sévère précoce</li> <li>- démence sévère précoce avec troubles du langage, de la mémoire et apraxie</li> <li>- signe de Babinski</li> <li>- réponse négative à une posologie suffisante de L-dopa</li> </ul> <p><i>Absence d'étiologie en faveur d'un diagnostic autre que celui de MPi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux avec progression en «marche d'escalier» du syndrome parkinsonien, de traumatismes crâniens répétés, d'encéphalite certaine</li> <li>- traitement par neuroleptiques au moment du début des symptômes</li> <li>- existence de plus d'un autre cas dans la famille proche</li> <li>- existence d'une tumeur cérébrale ou d'hydrocéphalie communicante au scanner cérébral</li> <li>- exposition au MPTP</li> </ul>
<p>Troisième étape : critères de diagnostic positif de la MP (trois ou plus sont nécessaires)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- début unilatéral</li> <li>- présence d'un tremblement de repos</li> <li>- aggravation progressive</li> <li>- asymétrie persistante avec symptôme du côté atteint au début montrant une plus grande sensibilité à la dopathérapie (amélioration de 70 % à 100 %)</li> <li>- mouvements anormaux involontaires sous dopathérapie d'intensité sévère</li> <li>- réponse positive à la dopathérapie durant 5 ans ou plus</li> <li>- évolution clinique sur 10 ans ou plus</li> </ul>

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS France, septembre 2016), le diagnostic de la maladie de Parkinson est suspecté si le patient a les symptômes moteurs suivants : (qui, au début de la maladie, sont généralement unilatéraux, mais deviennent bilatéraux lorsque la maladie progresse)

- **akinésie** ou **bradykinésie** ou **hypokinésie**, plus un des signes suivants :

- **rigidité**, en tuyau de plomb, de type plastique (sensibilisation par la manoeuvre de Froment) avec signe de la roue dentée
- **tremblement de repos**, qui :
  - disparaît lors du mouvement volontaire,
  - peut apparaître sur le pouce et l'index (« émiettement »), le poignet ou la jambe,
  - est absent chez jusqu'à 30 % de personnes au début de la maladie ;
- ou **instabilité posturale**, plus fréquente chez la personne âgée ;

Le diagnostic de la MP est confirmé au bout de plusieurs années : en l'absence de signes atypiques ; devant une évolution lente et progressive ; et une réponse à la dopathérapie.

Chez le sujet de moins de 40 ans : dystonie focalisée de la main (crampe de l'écrivain) ou du pied (en varus équin ou en extension du gros orteil).

Des **symptômes non moteurs** peuvent accompagner voire précéder les symptômes moteurs :

- apathie ou perte de motivation, dépression, anxiété ;
- douleurs pseudo-rhumatismales (épaule – rachis) ou variées (paresthésies, radiculalgies) ;
- hyposmie ;
- troubles du sommeil paradoxal (rêves animés avec agitation verbale et/ou motrice) ;
- constipation ;
- amaigrissement et asthénie ; etc.

Ce diagnostic doit être reconsidéré régulièrement : tous les 6 à 12 mois et plus fréquemment en cas de signes cliniques atypiques qui sont à rechercher systématiquement. Ce suivi régulier à long terme permet aussi d'évaluer la persistance d'une bonne sensibilité au traitement antiparkinsonien et le degré de progression de la maladie. Il n'y a aucun examen paraclinique diagnostique de référence. Des examens complémentaires peuvent être pratiqués et en particulier au DATscan afin d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement parkinsonien et tremblement essentiel (HAS France, septembre 2016).

De nouveaux critères diagnostiques de la **movement disorder society** ont été établis récemment (22). Le diagnostic d'une maladie de Parkinson est établi à partir de critères

positifs et négatifs (exclusion et drapeaux rouges), en tenant compte également d'une pondération de ces différents éléments, mais aussi de la durée d'évolution de certains symptômes (par exemple une dysautonomie sévère dans les 5 premières années d'évolution constitue un drapeau rouge). Les critères de diagnostic établi nécessitent au moins 2 critères positifs et aucun critère d'exclusion et drapeaux rouges. Pour les critères de diagnostic probable, il n'y a aucun critère d'exclusion tandis que la présence possible de drapeaux rouges (pas plus de 2) est compensée par la présence de critères positifs (Encadré 1) (22).

**Encadré 1**

Les principales catégories de critères diagnostiques de la maladie de Parkinson

Critère essentiel.

Le critère essentiel est la bradykinésie associée, soit à un tremblement de repos, soit à une rigidité. Cette triade clinique doit correspondre à la description faite dans l'échelle MDS-UPDRS.

**Critères de diagnostic établi :**

- au moins deux critères positifs ;
- absence de critère d'exclusion ;
- absence de drapeaux rouges.

**Critères de diagnostic probable :**

- absence de critère d'exclusion ;
- présence de drapeaux rouges compensée par la présence de critères positifs :
  - si un drapeau rouge est présent, présence nécessaire d'au moins un critère positif,
  - si deux drapeaux rouges sont présents, deux critères positifs sont nécessaires,
  - pas plus de deux drapeaux rouges sont acceptés.

Les **critères positifs** sont au nombre de quatre. Les deux premiers sont la présence d'une réponse positive au traitement dopaminergique et l'apparition de dyskinésies induites par la L-Dopa ; ils constituent deux éléments essentiels caractéristiques de la maladie de Parkinson. Le troisième est le tremblement de repos d'un membre documenté à l'examen clinique (dossier du malade ou à l'examen). Le quatrième est la présence d'un déficit de l'odorat ou d'une dénervation sympathique par la scintigraphie MIBG (22).

Les **neuf critères d'exclusion** reprennent des symptômes évocateurs du diagnostic d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs tels que le syndrome cérébelleux (ataxie, syndrome cérébelleux cinétique ou trouble oculomoteur : nystagmus, saccades hypermétriques, ondes carrées) ; ophtalmoplégie supranucléaire de la verticalité ou ralentissement sélectif des saccades vers le bas ; diagnostic de démence fronto-temporale probable ou d'aphasie progressive primaire selon les critères de consensus, dans les 5 premières années d'évolution ; syndrome parkinsonien limité aux membres inférieurs depuis plus de 3 ans, traitement neuroleptique ou antagoniste dopaminergique avec une évolution

compatible avec le diagnostic de syndrome parkinsonien iatrogène ;absence de réponse du syndrome parkinsonien pour de fortes doses de L-Dopa malgré une sévérité modérée de la maladie ; atteinte corticale (trouble de la graphesthésie, astéréognosie, apraxie idéo-motrice) ; imagerie fonctionnelle des marqueurs présynaptiques normale ; document en faveur de l'hypothèse diagnostique d'un autre syndrome parkinsonien dégénératif évalué par un expert (22).

**Dix drapeaux rouges** sont mentionnés dans les nouveaux critères. Certains symptômes cités peuvent être observés dans la maladie de Parkinson mais beaucoup plus tardivement dans le cours évolutif (Encadré 2).

### **Encadré 2**

#### **Les drapeaux rouges.**

Evolution rapide des troubles de la marche justifiant l'utilisation d'un fauteuil roulant dans les 5<sup>er</sup> années d'évolution.

Absence complète de progression des symptômes moteurs ou du syndrome parkinsonien après 5 ans d'évolution ou plus, sauf si la stabilité de la symptomatologie est liée à l'adaptation du traitement.

Atteinte bulbaire précoce avec dysphonie ou dysarthrie sévère (voix peu compréhensible) ou dysphagie sévère justifiant une alimentation mixée, une nutrition entérale les 5<sup>er</sup> années d'évolution.

Insuffisance respiratoire, stridor respiratoire diurne ou nocturne, ou soubresauts inspiratoires fréquents.

Dysautonomie sévère dans les 5 premières années d'évolution incluant :

- hypotension orthostatique, chute de 3 points de la systolique ou de 15 points sur la diastolique après 3 minutes de position debout en l'absence de déshydratation, de traitement ou de pathologie susceptible d'expliquer cette dysautonomie ;
- rétention urinaire sévère ou incontinence urinaire dans les 5 premières années d'évolution (excluant l'incontinence urinaire d'effort chez la femme). Chez l'homme la rétention urinaire ne doit pas être en lien avec une pathologie prostatique et doit être associée à une dysfonction érectile.

Plus d'une chute par an en lien avec une instabilité posturale dans les 3 premières années d'évolution. Antécolis ou dystonie fixée des mains et des pieds dans les 10<sup>er</sup> années d'évolution.

Absence d'un syndrome non moteur classique de la MP dans les 5<sup>e</sup> années d'évolution ;

- troubles du sommeil (insomnie, SDE, TCSP) ;
- dysautonomie (constipation, urgenturie, hypotension orthostatique) ;
- hyposmie ;
- troubles du comportement (dépression, anxiété ou hallucination).

Syndrome pyramidal inexplicable : déficit et asymétrie des réflexes ;

- syndrome pyramidal ;
- signe de Babinski.

Syndrome parkinsonien bilatéral Le patient ou l'aidant rapporte une symptomatologie bilatérale d'emblée et aucune asymétrie n'est décelée à un examen neurologique.

En résumé, le diagnostic de maladie de Parkinson repose sur de nouveaux critères cliniques où la triade bradykinésie, tremblement de repos et rigidité sensible aux traitements dopaminergiques reste essentielle, associée à des fluctuations et des dyskinésies. Les critères d'exclusion correspondent aux symptômes évocateurs classiques d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs (22).

### I.3.2 Les troubles non-moteurs de la maladie de Parkinson

Alors qu'elle a longtemps été définie comme étant une pathologie exclusivement motrice, la MP apparaît aujourd'hui comme une maladie plus complexe. En effet, d'autres symptômes « non-moteurs » de la maladie contribuent grandement à la dégradation de la qualité de vie des patients. Dans certains cas, ces manifestations non-motrices occupent le premier plan chez des patients par ailleurs bien équilibrés d'un point de vue moteur.

Parmi ces troubles non-moteurs, on retrouve : des perturbations olfactives (80% des cas), des troubles dysautonomiques avec une hypotension orthostatique, des troubles gastrointestinaux (constipation) et vésico-sphinctériens (dans plus de 70% des cas) (23-25).

Dans plus de 40% des cas, les patients parkinsoniens sont sujets à des douleurs chroniques se traduisant sous diverses formes : douleurs musculo-squelettiques, douleurs neuropathiques, douleurs liées à des dystonies, douleurs centrales et akathisies (26).

Des déficits cognitifs de type syndrome dysexécutif/sous-cortico-frontal qui concernent principalement la vitesse de traitement de l'information, le traitement des informations visuo-spatiales, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives peuvent se manifester dès les stades précoces de la MP et deviennent de plus en plus marqués au cours de son évolution.(27).

Des troubles neuropsychiatriques comme la dépression (20 à 40% des cas), l'anxiété (40% des cas *versus* 5 à 15 % dans la population générale), l'apathie, la braypsvchie, les hallucinations sont souvent rencontrés chez les patients parkinsoniens (28).

Des troubles de l'humeur, des difficultés dans la discrimination visuelle des contrastes ont également été rapportés (29-32).

Enfin, parmi les troubles non-moteurs les plus fréquents et handicapants, on retrouve ceux affectant la régulation des cycles veille/sommeil dont les caractéristiques sont développées dans le chapitre 2.

## **I.4 Altérations cytopathologiques et modèle de Braak**

Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson sont essentiellement la conséquence d'une dégénérescence de la voie dopaminergique nigro-striée. Ceux-ci apparaissent lorsque au moins 50% des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte ont disparu et que la dénervation dopaminergique de leur région cible, le striatum, a

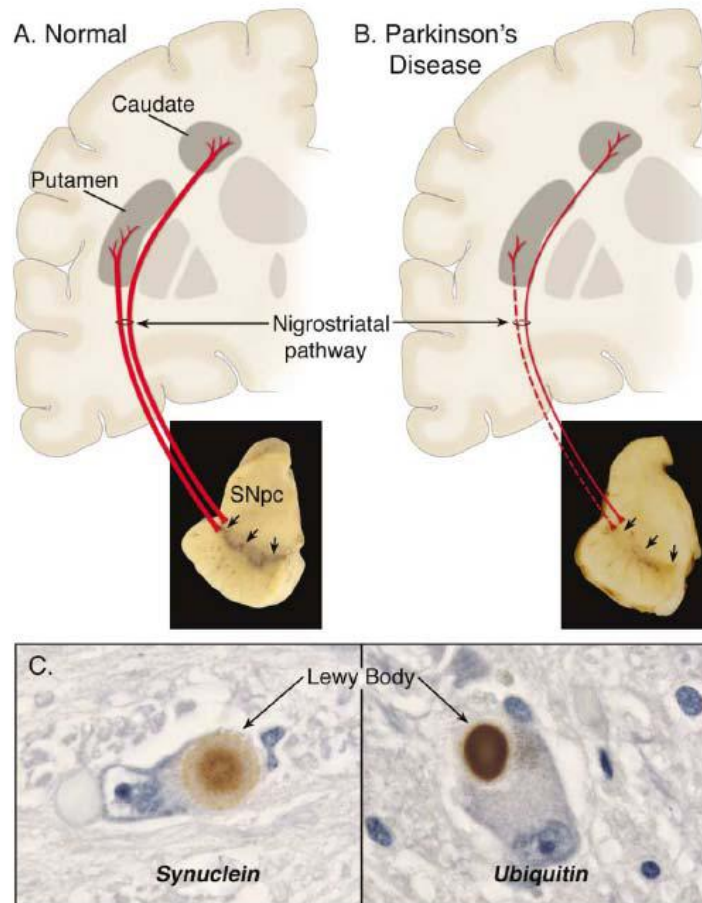


dépassé 75% (Figure 1A-B) (33). Néanmoins, au cours de la maladie de Parkinson, toutes les voies dopaminergiques cérébrales sont atteintes. La plus touchée reste la voie nigro-striée, mais le déficit concerne également les voies méso- limbique et méso-corticale qui peuvent jouer un rôle dans la genèse des troubles cognitifs et certains aspects de l'akinésie (34;35).

Par ailleurs, les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée qui projettent sur les parties « motrices » dorsolatérales du striatum sont davantage affectés que ceux qui projettent sur les zones plus « cognitives » ventrales (36).

La dégénérescence cellulaire n'est jamais totale, même dans les structures les plus vulnérables comme la substance noire, mais diverses études laissent à penser que le processus de neurodégénérescence est continu. Dans la substance noire des patients affectés par la maladie de Parkinson, la perte des neurones dopaminergiques est d'environ 1% par an, alors que chez le sujet normal la dégénérescence est deux fois moins rapide (Riederer and Wuketich, 1976; Scherman et al., 1989).

D'un point de vue neuropathologique, la maladie de Parkinson fait partie des synucléonopathies, groupe de maladies extrapyramidales incluant, entre autres, l'Atrophie Multisystématisée et la démence à corps de Lewy. Ces maladies sont caractérisées par la présence anormale d'agrégats d'alpha-synucléine, formant des inclusions neuronales éosinophiles cytoplasmiques caractéristiques : les corps de Lewy (37;38). Ceux-ci sont constitués de neurofilaments contenant, en plus des agrégats de synucléine, entre autres, de l'ubiquitine (Figure 1C) (39).



**Figure 1: Neuropathologie de la maladie de Parkinson, d'après (40).**

**A.** Représentation schématique de la voie nigro-striée normale (lignes rouges). Elle est composée de neurones dopaminergiques dont les corps cellulaires sont localisés au niveau de la substance noire pars compacta (SNpc, flèches). Ces neurones projettent (ligne rouge solide) au niveau de la structure d'entrée des ganglions de la base, le striatum (Putamen et Noyau Caudé). La photographie représente la pigmentation normale de la SNpc produite par la neuromélanine dans les neurones dopaminergiques. **B.** Représentation schématique de la voie nigro-striée en condition pathologique (lignes rouges). Dans la maladie de Parkinson, la voie nigro-striée dégénère et entraîne une perte importante des neurones dopaminergiques projetant vers le Putamen et une perte un peu moins importante des neurones projetant vers le Noyau Caudé. La photographie représente la dépigmentation en neuromélanine au niveau de la SNpc, suite à une perte en neurones dopaminergiques. **C.** Marquage immunohistochimique ciblant les inclusions neuronales appelées corps de Lewy dans un neurone dopaminergique. La microphotographie de gauche montre une immunoréaction ciblant l'alpha-synucléine et révélant un corps de Lewy (flèche noire). La microphotographie de droite cible l'ubiquitine et démasque également la présence d'un corps de Lewy.

### I.5 Stades de la MP

Il existe plusieurs stades de la MP, reflétant l'évolution de sa sévérité (14):

- Stade I : premiers signes unilatéraux, ne gênant pas la vie quotidienne.
- Stade II : signes encore unilatéraux, mais entraînant une gêne.

- Stade III : signes bilatéraux, posture modifiée, pas de handicap grave, autonomie complète.
- Stade IV : handicap plus sévère, marche encore possible, autonomie limitée.
- Stade V : marche impossible (fauteuil roulant, alitement), perte d'autonomie.

La vitesse d'évolution est variable d'une personne à l'autre. Elle peut être lente : le patient ressent peu de gêne durant des années et maintient sa vie sociale et professionnelle sans grande difficulté en suivant un traitement anti parkinsonien ; les complications motrices n'apparaissent que très tardivement. Au contraire, certaines formes ont une progression rapide : l'apparition précoce de la symptomatologie (celle-ci pouvant apparaître même au bout de deux ans) et majoration rapide du handicap moteur.

## **I.6 Aspects thérapeutiques**

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif ni préventif agissant sur le processus de neurodégénérescence de la maladie (41). Ainsi, les traitements à disposition visent à contrôler essentiellement les troubles moteurs de la MP. Il s'agit dans un premier temps d'approches pharmacologiques permettant de compenser la déplétion dopaminergique dans le système nerveux central. Elles visent à :

- (i) rétablir les taux de dopamine circulant (dopa-thérapie),
- (ii) stimuler les récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques),
- (iii) potentialiser les effets de ces derniers en inhibant la dégradation de la dopamine résiduelle (inhibiteurs enzymatiques).

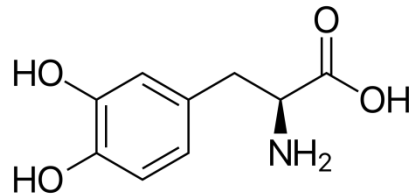
L'approche thérapeutique est également modulée par l'importance relative aux troubles cognitifs, comportementaux, du sommeil et de la vigilance.

Par ailleurs, une approche neurochirurgicale a été développée et vise à stimuler intracérébralement à haute fréquence le noyau sous-thalamique.

### **I.6.1 Approches pharmacologiques : l'exemple de la « dopa-thérapie »**

Le traitement de référence de la maladie de Parkinson est représenté par la dopa-thérapie.

En effet, au cours des années 1960, la découverte de la lévodopa<sup>2</sup> (L-3,4-dihydroxyphénylalanine ou L-dopa) (Figure 1), précurseur de la dopamine a révolutionné le traitement de la maladie de Parkinson (42-44).



**Figure 2 : structure chimique de L-dopa (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>)**

#### I.6.1.1 Pharmacocinétique et biotransformations

La L-dopa est absorbée majoritairement au niveau du duodénum en compétition avec d'autres acides aminés neutres tel l'alanine. La teneur en protéine du bol alimentaire réduit l'absorption de la L-dopa, tout comme le ralentissement de la vidange gastrique fréquent chez le parkinsonien. De nombreux effets secondaires résultent d'une production périphérique de dopamine par décarboxylation de la L-dopa sous l'effet de dopacarboxylases périphériques.

Afin de limiter les effets secondaires périphériques et de diminuer par quatre les doses de L-dopa administrées, des inhibiteurs de la dopacarboxylase (ou IDC tels la cardidopa et le bensérazide) sont employés en association avec la L-dopa. Ceux-ci ne passent pas la BHE et n'agissent que sur les dopacarboxylases périphériques et non sur les dopacarboxylases cérébrales.

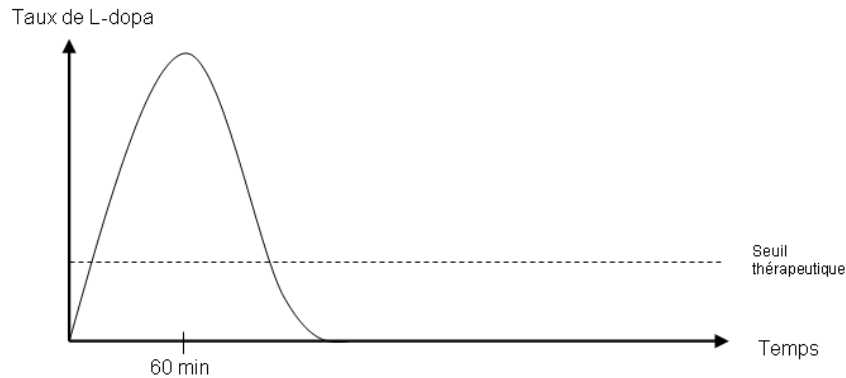
Le pic plasmatique est atteint entre 30 et 120 minutes du fait de variations interindividuelles (Figure 2). La demi-vie plasmatique de la L-dopa est de l'ordre de 90 minutes, expliquant la nécessité de multiplier les prises durant la journée. Sa métabolisation est complexe et l'élimination des métabolites se fait par la voie urinaire à 80 % sous forme de mélanine notamment. Le seuil thérapeutique est propre à chaque patient.

Une fois présente au niveau cérébral, la L-dopa est captée à l'extrémité des neurones dopaminergiques nigrostriataux où elle est transformée en dopamine par décarboxylation. A

---

<sup>2</sup> La dopamine ne pouvant pas directement être utilisée en thérapeutique, du fait de son incapacité à passer la barrière hémato-encéphalique (BHE), c'est la L-dopa, son précurseur, qui est utilisée.

ce stade, elle est intégrée à des vésicules synaptiques pour y être stockée avant d'être libérée dans la fente synaptique pour stimulation des récepteurs dopaminergiques.



**Figure 3 : Cinétique d'une prise de L-dopa**

#### I.6.1.2 *Posologie :*

Elle est variable allant de 150 mg à plusieurs grammes suivant la durée d'évolution de la maladie et des facteurs cinétiques individuels. Une posologie aux alentours de 500 mg/j est considérée comme moyenne, alors qu'elle sera forte pour 1000 mg/j. Dans tous les cas, l'instauration et l'augmentation doivent être très progressives, faites par paliers jusqu'à la dose minimale efficace. Les prises doivent être fractionnées et prises en dehors des repas sauf en cas d'intolérance digestive.

La L-dopa doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance coronarienne, de troubles du rythme, de variations tensionnelles, d'antécédents psychotiques ou de mauvais état général. En cas d'anesthésie générale, il faut arrêter la L-dopa 6 à 12 h avant l'intervention et reprendre 24 h après celle-ci.

#### I.6.1.3 *Effets indésirables :*

Si ce traitement est efficace dans un premier temps, de nombreuses complications motrices apparaissent ensuite et rendent difficile un traitement L-dopaminergique sur le long terme.

Classiquement, le traitement de la maladie de Parkinson par la L-dopa suit trois étapes (45) :

i. La période dite de « *lune de miel* » :

Elle intervient après la mise en place chez le patient parkinsonien d'un traitement dopaminergique qui permet un contrôle satisfaisant de la symptomatologie sur une durée variable, de 3 à 6 ans (17). Durant cette période, le patient n'est que très peu affecté par les symptômes de la maladie et peut donc mener une vie quasi normale (Stades 1 et 2 de l'échelle de Hoehn et Yahr<sup>1</sup>) (Tableau 2).

**Tableau 2 : Stades de Hoehn et Yahr (1967)<sup>3</sup>**

<b>Stade 0</b>	Pas de signes parkinsoniens
<b>Stade 1</b>	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
<b>Stade 2</b>	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
<b>Stade 3</b>	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
<b>Stade 4</b>	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
<b>Stade 5</b>	Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

*Echelle de Hoehn et Yahr évaluée de 0 à 5 le stade de la MP (0=normal, 5=grabataire)<sup>2</sup>.*

ii. Les périodes de fluctuations et de complications motrices :

Elles affectent plus de 60% des patients après 5 à 10 ans de traitement. Elles se caractérisent tout d'abord par des fluctuations motrices. Ces dernières sont définies par la réapparition intermittente des symptômes moteurs parkinsoniens. Les fluctuations dites « ON-OFF » consistent en une variation soudaine et imprévisible de la fonction motrice. Le patient oscille constamment entre des périodes où la fonction motrice est augmentée (phase ON) et des périodes de blocages correspondant au retour de l'état parkinsonien (phase OFF). Elles se caractérisent également par une diminution de la durée d'action de la L-dopa correspondant à l'état d'aggravation de fin de dose ou « wearing-off » (17;46;47).

- Enfin, la troisième période, la plus handicapante des complications motrices correspond aux mouvements involontaires connus en tant que dyskinésies induites par la L-

---

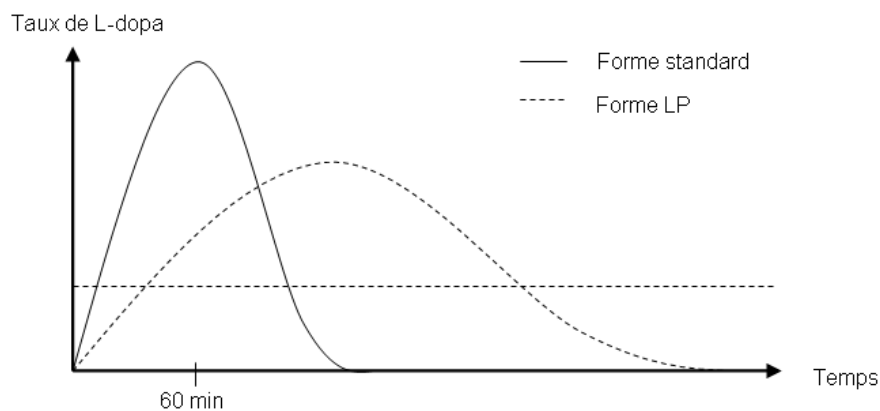
<sup>3</sup> Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Fédération française de neurologie. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus. 3 mars 2000. Texte des recommandations. Paris: ANAES; 2000. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/park.pdf>

dopa (DIL). En 1974, Duvoisin a été le premier à se concentrer sur ces mouvements involontaires et a pu mettre en évidence que plus de la moitié des patients parkinsoniens développaient des DIL après les six premiers mois de traitement (48). Il est intéressant de noter que plus la durée du traitement augmentait, plus un nombre croissant de patients parkinsoniens développaient des DIL. Ainsi, 80 à 90 % des patients souffrent de DIL après 10 années de traitement (49).

#### I.6.1.4 Spécialités :

Les spécialités disponibles sur le marché associent toutes la L-dopa à un inhibiteur périphérique de la dopacarboxylase permettant une biodisponibilité cérébrale plus importante de la L-dopa. Ainsi les doses administrées peuvent être réduites afin de limiter les effets indésirables de L-dopa.

L'utilisation de forme à libération prolongée (LP) peut aussi se révéler intéressante d'un point de vue cinétique (Figure 3).



**Figure 4 : Cinétique de la L-dopa standard et LP**

#### I.6.2 Agonistes dopaminergiques

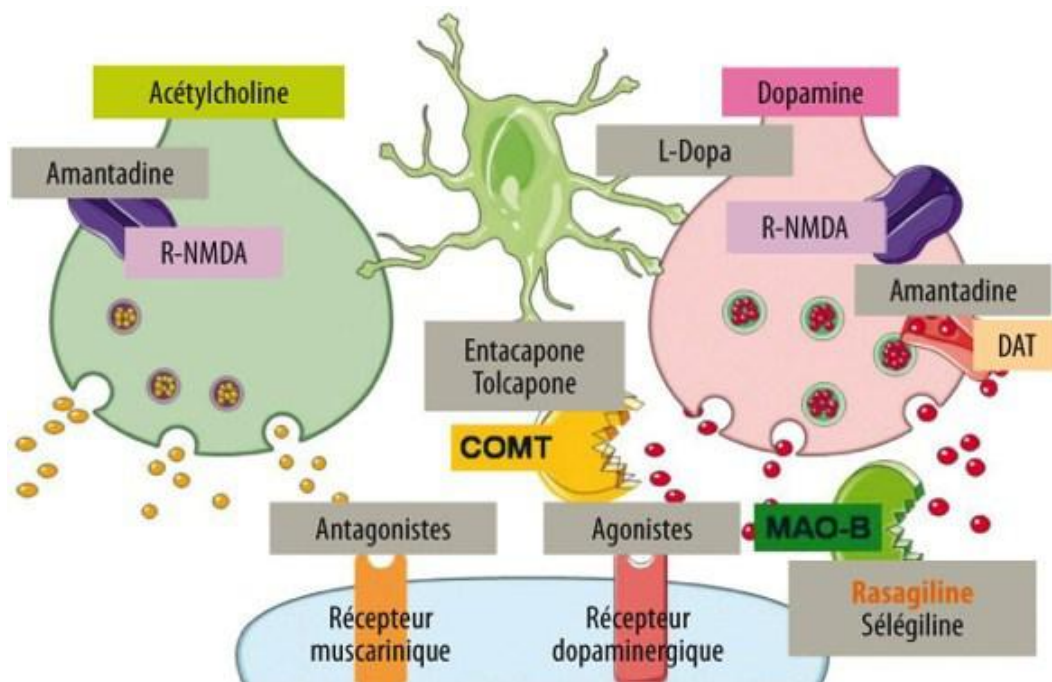
Ils se subdivisent en deux groupes : les agonistes dopaminergiques ergotés, dont la structure chimique dérive du noyau lysergique des alcaloïdes de l'ergot de seigle *Claviceps purpurea* et les agonistes dopaminergiques non ergotés ne dérivant pas de cette structure. Aux différences de structures chimiques s'ajoutent des différences pharmacologiques (Tableau 3).

**Tableau 3 : Agonistes dopaminergiques**

Molécule	Ergoté	Pic plasmatique et demi-vie	Posologie moyenne (mg/j)
<b>Bromocriptine</b>	Oui	90 min Entre 6 et 50 h	7,5 à 30
<b>Lisuride</b>	Oui	90 min Entre 2 et 3 h	0.8 à 2
<b>Pergolide</b>	Oui	- Entre 7 et 16 h	2 à 3
<b>Amantadine</b>	Non	- Entre 10 et 28 h	200
<b>Apomorphine</b>	Non	8 min 35 min	2 à 5
<b>Piribédil</b>	Non	60 min 1,7 à 7 h	150 à 250
<b>Pramipexole</b>	Non	- 8 et 12 h	3
<b>Ropinirole</b>	Non	- 6 h	3 à 9

Ce sont tous des analogues structuraux de la dopamine. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques centraux ou périphériques et ont à ce titre les mêmes effets cliniques que la L-dopa sans partager les mêmes caractéristiques. Leurs demi-vies sont plus longues (durées d'action plus longues avantageuses), ils stimulent différemment les divers types de récepteurs dopaminergiques, et provoquent d'effets moteurs indésirables, qu'ils soient utilisés en monothérapie ou en association à la L-dopa. Ils partagent les mêmes effets secondaires, digestifs et psychiatriques (confusion, hallucinations, délire, insomnie, etc. ) qui les font déconseiller chez les parkinsoniens âgés.





**Figure 5 : Les principaux mécanismes d'action des traitements symptomatiques de la maladie de Parkinson**

DAT : transporteur de la dopamine, COMT : cathécol-o-méthyl-transférase, MAO- B: monoamine oxydase B, R-NMDA : récepteur canal N-méthyl-D-aspartate. (Figure tirée de : [http://www.edimark.fr/phototheque/galerie\\_detail.php?id\\_galerie=110](http://www.edimark.fr/phototheque/galerie_detail.php?id_galerie=110))

### I.6.3 Approche neurochirurgicale : la stimulation cérébrale à haute fréquence

C'est précisément à ce stade de la maladie, chez des patients concernés par des fluctuations motrices et des dyskinésies que la stimulation cérébrale profonde a fait les preuves de son effet bénéfique. La technique consiste à implanter des électrodes dans le noyau subthalamique, afin d'émettre des impulsions électriques grâce à un boîtier implanté sous la peau. Cette technique améliore l'ensemble des symptômes moteurs majeurs de la maladie de Parkinson (50;51) et permet notamment de diminuer la médication pharmacologique antiparkinsonienne (environ 50 à 80% de la dose journalière) pouvant même aller chez certains patients jusqu'à son arrêt total (52).

Cependant, seulement 5 à 10 % des personnes atteintes de la maladie de Parkinson bénéficient aujourd'hui de la stimulation cérébrale profonde (soit environ 400 patients par an en France) ; compte tenu de son caractère invasif, elle est réservée aux patients présentant un handicap important lié aux fluctuations motrices ou aux dyskinésies, et capables de supporter l'intervention (moins de 70 ans) (14).

#### I.6.4 Médicaments pour les symptômes et les signes non - moteurs

De façon similaire au principe de remplacement par de la dopamine exogène pour corriger les symptômes et les signes moteurs, les inhibiteurs des acétylcholinestérases, notamment la rivastigmine, sont utilisés pour compenser les effets du déficit cholinergique responsable de troubles cognitifs (53).

Des antidépresseurs, des agonistes dopaminergiques, des benzodiazépines ou encore des antipsychotiques peuvent également être prescrits en routine clinique dans le traitement respectivement, des troubles de l'humeur, de l'anxiété, des hallucinations et d'autres symptômes psychotiques, même si, les études en faveur de leur utilisation sont très limitées (54).

Dans le cas de l'hypotension orthostatique, la midodrine (agoniste alpha-adrénergique) est le traitement de référence et semble être efficace chez le patient parkinsonien. La droxidopa (précurseur de la noradrénaline) pourrait représenter un second traitement pour l'hypotension orthostatique (55).

#### I.6.5 Avancées thérapeutiques

A côté des thérapeutiques usuelles, de nouvelles voies de recherches sont explorées. Elles peuvent être à but symptomatique, régénératif ou neuroprotecteur. A ce jour aucune thérapeutique neuroprotectrice n'a encore été mise au point en raison de la méconnaissance persistante des mécanismes physiopathologiques moléculaires de la MP. Parmi les approches en cours de développement deux voies suscitent tous les espoirs : les thérapies géniques et les thérapies cellulaires. Les premières visent soit la production de facteurs trophiques aptes à ralentir/stopper les processus dégénératifs, soit à la sauvegarde ou au rétablissement de la production de dopamine. Les thérapies cellulaires ont des objectifs similaires avec la régénération de neurones déficients, ou la mise en place de cellules stimulant la croissance de neurones déficitaires. Ces voies sont encore au stade expérimental ou de développement, les difficultés à surmonter lors de leur mise au point étant à la hauteur des bénéfices attendus.

# CHAPITRE 2 : LE SOMMEIL

## **II. Le sommeil**

Une fonction encore mystérieuse, mais déterminante pour la santé : Mémoire et apprentissage, métabolisme, immunité... même si beaucoup d'hypothèses doivent encore être confirmées, et si d'autres ne manqueront pas d'être formulées, il est parfaitement établi que le sommeil est crucial pour de nombreuses fonctions biologiques. L'enjeu est de taille : la fréquence des troubles du sommeil, qui touchent une part importante de la population, a augmenté ces dernières décennies.

### **II.1 Physiologie de la régulation des cycles veille/sommeil**

#### II.1.1 Organisation des cycles veille/sommeil et identification des différents stades

Le sommeil est un état comportemental de repos, qui s'alterne de façon transitoire et périodique à la veille. Pendant le sommeil, le traitement des informations extérieures et les interactions du sujet avec son environnement sont réduits à *minima*.

Le sommeil correspond à une baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil (56). L'outil indispensable pour l'étude des cycles veille/sommeil est l'électroencéphalographie (EEG). Cette technique permet de capter l'activité électrique du cerveau et fournit ainsi une mesure objective des états de conscience cérébraux. Grâce à des recherches menées en amont chez l'animal démontrant la nature électrique de l'activité neuronale, Hans Berger fut, en 1929<sup>4</sup>, le premier à enregistrer une activité générée par le cerveau humain. Son étude montrait déjà une différence claire d'activité EEG entre l'état de veille et de sommeil.

Un peu plus tard, en 1953, les travaux d'Aserinsky ont montré que l'activité EEG durant le sommeil pouvait être divisée en deux catégories (57) : la première pouvant être associée à l'émergence des rêves et l'autre à l'absence de rêves. Ensuite, Dement et Kleitman ont élaboré une classification regroupant quatre stades de sommeil sans mouvements oculaires

---

<sup>4</sup> Berger H (1929) Über das Elektronkephalogramm. Arch Psychiat Nervenkrank 87:527-570.

et un stade avec mouvements oculaires (58;59). En 1965, les travaux de Jouvet ont mis en évidence une atonie musculaire pendant certaines phases du sommeil associée à des mouvements oculaires qu'il a dénommée « sommeil paradoxal » ou « Rapid Eye Movement sleep» (REM) (60).

A ces phases de sommeil paradoxal, correspondent des périodes de rêve. L'ensemble de ces travaux a permis d'identifier 4 stades de sommeil :

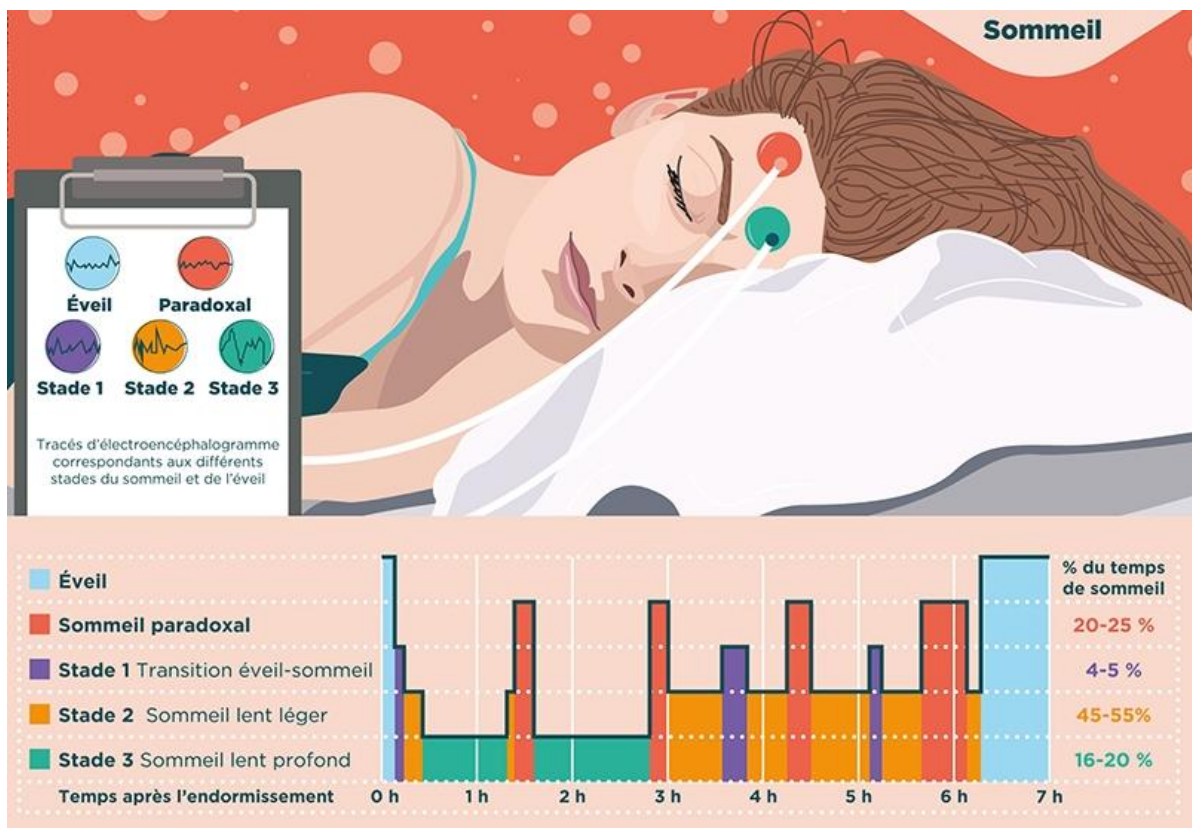
- Le sommeil lent porte ce nom car il est caractérisé par des ondes lentes. Il comporte lui-même plusieurs stades : après une phase de transition (N1) de quelques minutes, séparant la veille et le sommeil, la phase de sommeil léger (N2) s'installe. Elle est suivie par une phase de sommeil progressivement plus profond (N3) qui dure plusieurs dizaines de minutes. Pendant cette période, l'EEG montre la présence d'ondes de grande amplitude et de faible fréquence. L'imagerie fonctionnelle montre une consommation en oxygène réduite et donc un métabolisme cérébral ralenti. Le tonus musculaire est lui-aussi diminué, mais encore partiellement présent, pouvant expliquer les épisodes de somnambulisme.
- Le sommeil paradoxal correspond à une période durant laquelle l'activité cérébrale est proche de celle de la phase d'éveil. Il est aussi appelé période REM (*Rapid Eye Movement*), en raison de fréquents mouvements oculaires rapides (sous les paupières fermées). A l'inverse, le tonus musculaire est totalement aboli durant cette phase, en dehors de quelques mouvements des extrémités. Parallèlement, la pression artérielle et le rythme respiratoire connaissent de fréquentes fluctuations. Le sommeil paradoxal est en outre propice aux rêves : il regroupe les rêves les plus intenses et ceux dont on peut garder le souvenir une fois éveillé. Des rêves peuvent aussi survenir au cours du sommeil lent léger, mais ils sont moins intenses et correspondent moins à une représentation onirique de réalisations ou d'actions qu'à des idées abstraites. (Figure 6) (56;61).

### II.1.2 Architecture du sommeil

Chez l'homme, les cycles (environ 4 à 5 cycles par nuit de 90-120 minutes) se déroulent toujours de la même façon avec la survenue de sommeil lent léger, de sommeil lent profond puis de sommeil paradoxal. Globalement, la durée des phases de sommeil paradoxal s'allonge au cours des cycles successifs alors que la durée des phases de sommeil lent profond diminue et disparaît, même en fin de nuit. Ainsi, les stades de sommeil lent profond sont

prépondérants durant la première partie de la nuit et celui du sommeil paradoxal est prépondérant dans la seconde moitié (Figure 6) (61).

La durée moyenne d'une nuit est de sept heures et demie, la première demi-heure voit le dormeur passer de l'état d'éveil au sommeil lent profond. Sur un EEG, les ondes deviennent plus amples et plus lentes. Le dormeur repasse ensuite par le sommeil lent léger puis par le sommeil paradoxal pendant quelques minutes. Un autre cycle commence alors avec le sommeil lent léger puis le sommeil lent moyen et le sommeil lent profond ... et ainsi de suite, jusqu'au réveil. Durant la nuit, la durée de chaque stade varie : en début de nuit, le sommeil paradoxal, qui représente 20 à 25% du temps total de sommeil, est très court (quelques minutes par cycle). Cette partie du cycle va prendre de plus en plus de place à partir du 3ème cycle pour atteindre la moitié du temps en fin de nuit. Le sommeil lent profond occupe quant à lui une large période des 2 premiers cycles mais tend à disparaître à partir du 3ème cycle. Au cours de la nuit, des micros réveils vont avoir lieu mais le sommeil n'est pas pour autant perturbé : le dormeur n'en a pas de souvenir et ces réveils sont normaux (Figure 6).



**Figure 6 : Organisation et stades du sommeil chez l'homme, d'après le dossier de presse de (56).** Les différents stades du sommeil et de l'éveil enregistrés sur un sujet, par électroencéphalogramme (EEG), pendant la nuit. Le sommeil se compose du sommeil paradoxal, de la transition éveil-sommeil (stade 1), du sommeil lent léger (stade 2) et du sommeil lent profond (stade 3). Au fur et à mesure de la nuit, le sommeil lent profond diminue au profit du sommeil lent léger.

## II.2 La régulation du sommeil

Le sommeil ne survient pas qu'en raison d'un état de fatigue. L'hygiène de vie, l'environnement immédiat (lumière, bruit...) peuvent influencer la capacité d'un individu à s'endormir. Mais biologiquement, cette phase nécessite aussi la convergence de plusieurs acteurs :

- des processus homéostatiques qui accroissent le besoin du sommeil à mesure que la période de veille se prolonge,
- des processus circadiens, qui visent à synchroniser l'organisme et le sommeil sur l'alternance jour-nuit (56).

## II.2.1 Les processus homéostasiques :

La régulation du sommeil est d'abord sous la dépendance de certains facteurs produits au cours de la journée (interleukine-1, prostaglandine D2,...), dont la pression favoriserait progressivement la survenue du sommeil. Parmi eux, l'adénosine jouerait un rôle central. Produit lors de l'éveil, son accumulation favoriserait le sommeil. En effet, elle inhiberait progressivement le fonctionnement cérébral jusqu'au déclenchement du sommeil. Dès lors, l'adénosine est progressivement éliminée au cours de la nuit. Expérimentalement, plus la dette de sommeil est importante, plus le taux en adénosine est élevé et plus les ondes du sommeil lent profond sont intenses : il s'agirait d'un mécanisme permettant au cerveau de rattraper son retard (56).

## II.2.2 Le système circadien :

Physiologiquement, le rythme circadien (connue sous le nom d'horloge interne) est propre à chacun : avec une rythmicité proche de 24 heures, il varie en réalité de quelques dizaines de minutes d'un individu à l'autre. Plusieurs facteurs interviennent donc pour le réguler plus finement, parmi lesquels :

- Les cellules ganglionnaires à mélanopsine : Le cyclage jour-nuit de notre organisme dépend des cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine. En pratique, on sait aujourd'hui que celles-ci n'ont qu'un rôle partiel sur l'induction du sommeil. En effet, les expériences conduites sur des sujets isolés de la lumière du soleil durant plusieurs jours consécutifs montrent qu'une alternance veille-sommeil proche de celle vécue habituellement subsiste malgré tout. Le déclenchement du sommeil est donc un phénomène endogène qui est maintenu en l'absence de lumière. Les cellules ganglionnaires à mélanopsine ont essentiellement pour rôle de transmettre l'information sur l'alternance jour-nuit à des structures cérébrales impliquées dans d'autres fonctions. Néanmoins, l'usage tardif d'écrans ou de lumière LED, riches en lumière bleue, stimule ces cellules et perturbe le sommeil.
- La mélatonine : L'induction du sommeil est également sous la dépendance hormonale de la mélatonine. Appelée communément hormone du sommeil, la mélatonine est produite en situation d'obscurité, en début de nuit, par la glande pinéale (ou épiphyse), située à l'arrière de l'hypothalamus. A l'inverse, lorsque les cellules rétinienne perçoivent la lumière, sa synthèse est inhibée. Lorsqu'elle est libérée en début de nuit, elle favorise le déclenchement du sommeil. Avec le vieillissement, la production de mélatonine est de

moins en moins efficace. C'est ce qui explique de nombreux troubles du sommeil liés à l'âge.

- Les gènes horloge : Une quinzaine de gènes horloges (CLOCK, BMAL, Per, Cry, Reverb...) ont une expression qui est modulée selon l'information reçue par les cellules rétiniennes, la mélatonine et d'autres facteurs synchroniseurs (activité physique, prise alimentaire...). Exprimés au niveau des noyaux suprachiasmatiques, ils conduisent à la transmission de messages à plusieurs horloges secondaires situés au niveau cérébral, permettant la régulation du sommeil, mais aussi de nombreuses autres fonctions rythmées par le cycle circadien (production de cortisol, d'ACTH, d'hormone de croissance...). Expérimentalement, la destruction des noyaux suprachiasmatiques chez l'animal permet de maintenir l'alternance entre veille et sommeil, mais selon un rythme désorganisé et saccadé au cours de la journée. Notre horloge interne fonctionnerait donc comme un organisateur des moments de veille et de sommeil (56).

### **II.3 Sommeil et santé**

Même si l'on ne connaît pas encore toutes les fonctions d'une phase de repos quotidienne pour l'organisme et le cerveau, ce sont principalement les études sur le manque de sommeil qui indiquent les fonctions et l'importance du sommeil :

- réparation tissulaire et croissance, avec un risque important de développer un surpoids en cas de sommeil trop court (62) ; en effet, la privation de sommeil augmente l'appétit en modulant les hormones qui le régule (leptine, ghréline, orexine). L'augmentation des apports, combinée à la fatigue et la somnolence, se traduit par une baisse des dépenses énergétiques durant les phases d'éveil, d'où un risque de prise de poids. D'ailleurs, les données épidémiologiques montrent une corrélation entre la durée de sommeil moyenne d'une population et son indice de masse corporelle (56).

- système immunitaire : de nombreuses études font ainsi état d'une diminution des défenses immunitaires associée à un risque d'infection plus important en cas de restriction ou d'altération du sommeil (63;64) ;

- mémoire : la diminution de l'activité cérébrale au cours du sommeil à ondes lentes permet de mettre en mémoire les apprentissages de la journée en réorganisant les connexions neuronales créées. Le transfert de la mémoire acquise dans la journée (mémoire de moyen terme) à celle de long terme compacte et réassemble les souvenirs pour conserver la capacité



de mémorisation du cerveau, c'est le phénomène de réduction d'échelle. Sans cette réorganisation, la capacité d'apprentissage serait très vite limitée (56).

### **III. Troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson**

*“In this stage, the sleep becomes much disturbed. The tremulous motion of the limbs occurs during sleep and augment until they awaken the patient and frequently with much agitation and alarm”*. Sir James Parkinson, An essay on the Shaking Palsy (1817).

Le parkinsonien voit la qualité de son sommeil grandement perturbée du fait de sa maladie (65). En effet, dès sa première description de la maladie, James Parkinson mentionna des troubles du sommeil. Cela s'exprime dans la majeure partie des cas sous la forme d'une insomnie (66). La fréquence de ces troubles augmente avec le degré du handicap moteur du patient. Au niveau cérébral, ce sont des lésions des centres régulateurs du sommeil qui sont à l'origine de la désorganisation des troubles circadiens. Les troubles du sommeil peuvent être secondaires à divers facteurs comme (67;68) :

- les troubles sphinctériens nocturnes (pollakiurie, mictions impérieuses, incontinence liée aux troubles sphinctériens ou à la difficulté de se lever) ;
- les problèmes moteurs (akinésie, rigidité, période Off empêchant le patient de se retourner dans son lit) ;
- les mouvements anormaux (tremblements, dystonie nocturne ou matinale, myoclonie),
- les douleurs (crampes localisées ou diffuses, myalgies, lombalgies) ;
- un syndrome dépressif, un état démentiel, des apnées du sommeil.

#### **III.1 Manifestations nocturnes**

##### **III.1.1 L'insomnie**

La première des plaintes chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson est l'insomnie, sa prévalence est de l'ordre de 27-80 % (68). Elle est caractérisée par une fragmentation de l'architecture du sommeil avec de nombreux réveils soudains (69;70). La Haute autorité de santé (HAS) définit l'insomnie comme "le ressenti d'une insuffisance de

l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associée à des retentissements diurnes à l'état de veille"<sup>5</sup>.

L'insomnie peut toucher l'endormissement ou la deuxième partie de la nuit. Dans le premier cas, l'anxiété iatrogène induite par certains traitements comme la L-dopa en début de traitement, ou l'amantadine peut être responsable des troubles. Dans le cadre d'un réveil nocturne en seconde partie de nuit, un coucher précoce ou un syndrome dépressif (réveil matinal vers 4 heures du matin) peuvent être impliqués. Ces réveils nocturnes peuvent être prolongés et conduisent à une réduction significative du temps de sommeil total entraînant fatigue et somnolence diurne. Plusieurs études ont révélé que ces interruptions de la continuité du sommeil étaient plus fréquentes chez des sujets parkinsoniens que chez des sujets témoins appariés en âge (69;71). En général, l'insomnie chronique a une durée supérieure à 12 semaines. La gravité de l'insomnie peut être évaluée grâce à l'index de sévérité de l'insomnie (ISI) (voir paragraphe IV.1 ) (72).

### III.1.2 Parasomnie

De nombreuses parasomnies ont également été rapportées (73). Elles comprennent les cauchemars, les vocalisations et hallucinations nocturnes ou les attaques de panique. L'une des parasomnies les plus fréquentes est le trouble du comportement en sommeil paradoxal (« REM behavior disorder ») qui peut même précéder la survenue des troubles moteurs et semble y prédisposer. En effet, une étude sur le sujet menée en 1996 a révélé que 38% des personnes présentant un trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique ont développé un syndrome parkinsonien (74;75). Une autre étude rapporte que 81 % des patients ont développé un syndrome parkinsonien et/ou une démence après un intervalle moyen de 14 ans depuis le début des symptômes de trouble du comportement en sommeil paradoxal (76). Les troubles du comportement en sommeil paradoxal sont en effet, fréquents dans la maladie de Parkinson. Les patients parkinsoniens qui y sont atteints ont des troubles cognitifs et ont un risque de démence plus important que les autres patients. Le trouble du comportement en sommeil paradoxal se manifeste par un comportement auto- et/ou hétéro-agressif exprimant le vécu d'un rêve en l'absence d'atonie musculaire. Le patient en général n'en garde pas le souvenir, contrairement au conjoint.

---

<sup>5</sup> HAS 2006. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine général. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf)

Par conséquent, l'ensemble de ces troubles conduit à une réduction du temps total de sommeil et donc de son efficacité. Ils contribuent également au développement d'insomnies psychophysiologiques conditionnées par une anxiété anticipatoire (peur d'aller au lit).

### **III.2 Manifestations diurnes**

Selon une enquête épidémiologique française (77), la somnolence diurne excessive est une plainte récurrente chez plus de 29% des patients parkinsoniens. En effet, il est intéressant de préciser que la prévalence de somnolence diurne excessive est plus élevée chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson que dans la population générale (77).

La somnolence se définit comme un état subjectif de besoin de sommeil. cela se traduit par l'incapacité à rester dans un état de veille et d'alerte (mauvaise vigilance) durant les heures d'éveil ; elle peut aussi engendrer des imprévisibles et irréfrenables endormissements soudains. La somnolence apparaît en général durant des moments d'inactivité (ou d'activité réduite), comme pendant la lecture ou devant la télévision, mais peut aussi apparaître au volant, lors de la conduite dans des moments d'immobilisation dans un embouteillage, par exemple.

Cette somnolence a longtemps été négligée par les patients et les médecins du fait que la majorité des patients ne se rendaient pas compte de leur état somnolent en raison de son développement insidieux et progressif (78). La somnolence et la fatigue peuvent être confondues. Ce sont deux symptômes qui se superposent mais qui sont distincts. La fatigue est un sentiment physique ou psychologique qui s'associe à un manque d'énergie, au sentiment d'être fatigué mais qui ne provoque pas d'endormissement en état d'inactivité (79).

D'une manière intéressante, il a été suggéré que l'état de somnolence excessive pouvait précéder la survenue de la maladie de Parkinson suite à une étude longitudinale montrant que des sujets somnolents étaient 3,3 fois plus susceptibles de développer une maladie de Parkinson (80). Ensuite, cet état se développe au fur et à mesure que la maladie progresse.

Au total, les troubles du sommeil de la maladie de Parkinson prennent une part importante dans la dégradation de la qualité de vie des patients, notamment par le retentissement des troubles du sommeil sur l'humeur et la vigilance du patient (3).

### III.3 Origine des troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson.

La cause des troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson semble être multifactorielle. Les effets de l'âge, les troubles moteurs nocturnes, les traitements, le processus neurodégénératif, l'anxiété, la dépression, les douleurs et les dysautonomies pourraient intervenir dans des proportions variables pour expliquer cette forte prévalence.

#### III.3.1 Les troubles moteurs nocturnes

- Les **symptômes moteurs cardinaux** de la maladie participent à l'émergence des troubles du sommeil. En effet, si les tremblements de repos s'estompent habituellement avec le début du sommeil, ils peuvent reprendre en cas d'éveils ou micro-éveils nocturnes, empêchant le patient de se rendormir (81). La rigidité peut persister au cours du sommeil, surtout chez les patients avec de fluctuations motrices, elle est surtout axiale et contribue largement aux douleurs nocturnes des patients. Enfin, l'akinésie/bradykinésie empêche la mobilité nocturne et les ajustements posturaux (73).
- Des **mouvements périodiques du sommeil** touchent environ un tiers des patients (82). Souvent associés au Syndrome des jambes sans repos, ils se traduisent dans leur forme la plus élémentaire par une extension rythmique du gros orteil et une dorsiflexion du pied survenant à des intervalles plus ou moins réguliers qui fragmentent le sommeil des patients. Les critères retenus à leur définition sont 4 mouvements successifs espacés de 4 à 90 secondes. L'index des mouvements périodiques est pathologique s'il est supérieur à 5 par heure de sommeil.
- Le **Syndrome des jambes sans repos** a une prévalence plus importante chez les patients parkinsoniens. Ce syndrome s'exprime par des douleurs, des brûlures, des paresthésies, ou des crampes au niveau des mollets et des cuisses avec une envie impérieuse de bouger les membres inférieurs. Ces symptômes surviennent au repos et sont temporairement soulagés par le mouvement ; ils sont majorés en début de nuit lorsque le patient cherche à s'endormir, perturbant ainsi considérablement le sommeil (83).
- Des **akathisies nocturnes** ont également été mentionnées. Elles surviennent plus volontiers chez les patients bradykinétiques et rigides (Lang and Johnson, 1987). C'est une sensation subjective d'impatience qui empêche le patient de rester immobile. Sa

caractéristique principale est que, contrairement au syndrome des jambes sans repos, elle n'est pas soulagée par le mouvement ou l'activité.

- Le **Syndrome d'apnées du sommeil (SAS)** est une cause fréquente de troubles du sommeil secondaires à une pathologie, comme la maladie de parkinson, les démences (notamment maladie d'Alzheimer) et le syndrome des jambes sans repos (84).

Le SAS est majoré par le surpoids et touche plus d'une personne sur trois après 70 ans mais est rarement diagnostiqué alors qu'il n'engendre pas que des répercussions sur le sommeil : hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral...

En plus d'une forte somnolence diurne, ce syndrome se caractérise par une apnée de plus de dix secondes ou un flux respiratoire très faible qui ne permet pas de maintenir l'oxygénation de l'hémoglobine, appelé hypopnée. Le nombre d'apnée ou hypopnée détermine la sévérité de la pathologie : il s'agit d'un SAS léger (ou syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil - SAHOS) lorsqu'il y en a plus de cinq par heure de sommeil, modéré entre 15 et 30 par heure et sévère au-delà de 30. La reprise de la respiration est la plupart du temps associée à un éveil bref qui entraîne tout de même un sommeil plus léger et moins efficace. Alors que les patients ont bien souvent l'impression d'avoir bien dormi, leur réveil est difficile et leur hypnogramme montre que le sommeil a été très perturbé (84).

Tous ces mouvements doivent absolument être distingués des myoclonies (agitation) physiologiques d'endormissement et des myoclonies nocturnes, qui sont plus brèves et qui siègent au niveau des extrémités. Celles-ci sont fréquentes chez le parkinsonien et sont favorisées par un traitement par la L-dopa.

### III.3.2 Les traitements antiparkinsoniens

Si le traitement dopaminergique améliore radicalement les symptômes moteurs de la maladie (en calmant entre autres les tremblements), son action sur le sommeil restait controversée, notamment en raison du peu de connaissances concernant les interactions entre le système dopaminergique et les systèmes régulateurs de l'alternance veille/sommeil. Certaines études cliniques ont montré que l'efficacité du traitement dopaminergique sur les symptômes moteurs de la maladie pouvait logiquement améliorer la qualité du sommeil des patients (85). De plus, une amélioration du sommeil des patients sous stimulation cérébrale profonde a été démontrée (86). Récemment, une étude a démontré que la L-Dopa améliore

significativement les troubles du sommeil en réduisant les phases de somnolence dans la journée, en diminuant les réveils imprévisibles et en augmentant le temps de sommeil général (87).

En revanche, d'autres études ont rapporté une altération de la qualité du sommeil sous traitement dopaminergique, notamment à cause des cauchemars et des hallucinations qu'il produirait (88;89) et montré que la durée du traitement dopaminergique corrélait avec les troubles du sommeil (90-92). Enfin, certains travaux suggèrent que les traitements dopaminergiques pourraient être impliqués dans les attaques de sommeil et la somnolence diurne en montrant notamment un effet sédatif dose dépendant des agonistes dopaminergiques et de la L-dopa (93). Ainsi, dans une récente enquête épidémiologique française sur la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson, le traitement dopaminergique apparaît comme un des principaux facteurs de risque (77).

### III.3.3 Pathologies associées et troubles de l'humeur

Les patients parkinsoniens sont de plus en plus exposés aux pathologies liées à l'âge (douleur articulaires, hypertrophie prostatique...) susceptibles d'altérer leur sommeil (94). L'importante prévalence de l'**anxiété** et de la **dépression** dans la maladie de Parkinson peut également participer à l'installation de l'insomnie, des réveils précoces et à la somnolence excessive (92;95-98). Les patients avec MP se plaignant d'une insomnie ont des scores de dépression plus élevés que les sujets contrôle (99;100). L'anxiété peut être aussi exacerbée la nuit par des douleurs et des difficultés à bouger dans le lit (101).

Les patients parkinsoniens avec **des hallucinations visuelles** présentent plus fréquemment un dysfonctionnement du sommeil paradoxal comparativement à des patients avec MP non hallucinés, tels que rêves vifs et cauchemars (102), des altérations polysomnographiques (réduction quantitative du sommeil paradoxal et sommeil paradoxal sans atonie) et aux tests de vigilance diurne (endormissements en sommeil paradoxal) (103).

## III.4 **Prise en charge des troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson**

Bien que les recommandations pour la prise en charge des troubles du sommeil soient de commencer par une modification des habitudes de vie ou un traitement comportemental, les médicaments sont à l'heure actuelle très utilisés.

### III.4.1 L'insomnie

La maladie de Parkinson survient chez les sujets dans une tranche d'âge où les troubles du sommeil sont communs dans la population générale. Par conséquent, il est nécessaire d'éliminer d'autres causes responsables de troubles du sommeil notamment les nycturies dues aux infections urinaires, ou les problèmes prostatiques chez les hommes. Il faut prendre en considération également la prise en charge des autres troubles non moteurs qui peuvent s'aggraver le soir notamment les troubles anxieux, la douleur, les troubles urinaires et les fluctuations motrices.

Une fois ces possibilités exclues, la première étape consiste aux mesures d'hygiène classique pour tenter de maintenir un rythme circadien : le respect de l'heure du coucher et dormir dans une chambre calme en évitant toute stimulation lumineuse ou sonore et toute boisson stimulante le soir.

Les autres recommandations seront proposées au cas par cas : (104-107)

- Les **benzodiazépines** (zolpidem, zopiclone) et les molécules analogues sont les médicaments les plus fréquemment utilisés. Cependant, leur utilisation chez les sujets âgés majore le risque de chutes.

- Les **tricycliques sédatifs** peuvent être utiles chez les patients qui ne présentent pas de troubles cognitifs. Dans le cas contraire, l'effet anticholinergique des tricycliques peut aggraver les troubles cognitifs.

- La **clozapine** peut être utile à petite dose chez les patients qui présentent des troubles cognitifs importants ou des rêves très vécus. La Clozapine nécessite une surveillance biologique régulière pour dépister sa toxicité hématologique.

- La **stimulation cérébrale profonde** des noyaux sous-thalamiques a montré qu'elle améliorerait le sommeil, de même que les agonistes dopaminergiques de longue durée d'action qui permettent un contrôle sur 24 heures des signes moteurs.

- Dans les insomnies d'endormissement, il est conseillé d'éviter les prises vespérales de sélégiline qui est métabolisée en amphétamine.

### III.4.2 Les troubles du comportement en sommeil paradoxal

Le traitement de première intention repose sur des petites doses de 0.5 à 1 mg le soir de Clonazépam (Rivotril®). Les prise vespérales de Lévodopa doivent être aménagées et les doses des agonistes dopaminergiques doivent être diminuées.

L'utilisation de la Clozapine ou de la mélatonine, permet également d'améliorer les troubles du comportement en sommeil paradoxal. En revanche, les tricycliques doivent être évités car ils peuvent aggraver ces troubles (106;108).

### III.4.3 L'hypersomnie diurne

Lorsqu'elle est induite par certains agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être réduits ou changés, et parallèlement, les doses de lévodopa devraient être augmentées si nécessaire. La qualité du sommeil nocturne doit être améliorée et dépister une éventuelle dépression associée. Dans toutes les situations, il faut toujours favoriser le maintien d'une activité physique régulière et entretenir de bons liens sociaux.

Dans les formes sévères et rebelles de l'hypersomnie, un traitement par Modafinil à raison de 100 mg à 400 mg par jour peut être envisagé en utilisation hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

### III.4.4 Le Syndrome de jambe sans repos (106)

Les agonistes dopaminergiques ayant l'AMM pour le traitement du syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques du sommeil sont le Ropinirole et le Pramipexole, ils sont administrés le soir au coucher.

Le Clonazépam et certains nombre d'antiépileptiques comme la Gabapentine ou la Prégabaline peuvent également être proposés. Plus exceptionnellement l'apomorphine en sous-cutanée est utilisé pour cette indication.

### III.4.5 Le Syndrome d'apnée du sommeil (106)

Une polysomnographie doit être réalisée en cas de suspicion d'apnée du sommeil. Un traitement par ventilation en pression continue (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*) permet de détecter si la respiration propre est trop faible, et la renforcer le cas échéant par une surpression. Cet appareillage permet d'obtenir des résultats impressionnants. Cependant, Le



port nécessaire d'un masque implique certes un délai d'adaptation. Parfois, en cas de forme sévère, une chirurgie nasale du voile du palais peut être proposée.

#### III.4.6 La dépression

L'approche psychosociale et la psychothérapie jouent un rôle important dans le traitement de la dépression dans la maladie de parkinson, en particulier sa part de réaction secondaire à l'annonce du diagnostic ou au stress chronique généré par la maladie. Cependant, la dépression dans la maladie de Parkinson est également associée à des modifications de la neurotransmission, ce qui explique la nécessité d'un traitement pharmacologique spécifique associé.

Deux aspects thérapeutiques doivent être pris en compte dans le traitement des symptômes dépressifs dans la maladie de Parkinson (107) :

- Premièrement, les effets des médicaments antiparkinsoniens sur les symptômes moteurs et la dépression,
- Secondairement, les effets de la thérapie antidépressive sur la dépression et les symptômes moteurs.

En effet, les troubles d'humeur et les idées suicidaires liés à la dépression sévère sont plus accentués au cours des fluctuations en périodes "off". Ceci illustre le rôle de la dopamine dans la régulation de l'humeur. Dans cette situation, le traitement de première ligne est la substitution de la dopamine par la Lévodopa ou un agoniste dopaminergique.

L'affinité du Ropinirole et le Pramipexole pour les récepteurs cortico-frontaux D2 et particulièrement les D3 semble jouer un rôle important pour leurs propriétés antidépressives. En effet, des études de laboratoire rapportent des effets anxiolytiques du Ropinirole, alors que des études sur animal ont confirmé les propriétés antidépressives et antianhédoniques du Pramipexole. L'action antidépressive du Pramipexole a été démontrée chez des patients non parkinsoniens et parkinsoniens dans des études contrôlées (109).

Les essais randomisés et contrôlés sur les antidépresseurs classiques au cours de la maladie de Parkinson sont rares, et plusieurs sont négatifs. Alors que l'inhibiteur de la MAO-B, la sélégiline, a été développé à l'origine comme un antidépresseur, son effet antidépresseur chez les patients parkinsoniens n'est pas encore précisé (107;110).

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine semblent avoir une efficacité similaire par rapport à au antidépresseurs tricycliques. Ces deux familles d'antidépresseurs sont actuellement les plus utilisés pour traiter la dépression dans la maladie de parkinson. L'Imipramine, la Nortriptyline et la Désipramine ont montré une efficacité dans le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson dans des études contrôlées et randomisées en double aveugle et peuvent même réduire certains symptômes moteurs (107). L'amitriptyline et la Désipramine sont associés à une réduction des symptômes moteurs et des sialorrhées, probablement en raison de leurs propriétés anticholinergiques(111;112). Cependant, le traitement avec les antidépresseurs tricycliques est souvent limité par les effets indésirables en particulier d'hypotension orthostatique liée à un effet  $\alpha$ -bloquant, et de troubles psychiques (confusion, hallucinations) liés à l'effet anticholinergique (106).

L'utilisation de la Sertraline a montré une amélioration significative des symptômes dépressifs et moteurs chez des patients parkinsoniens souffrants de dépression mineure et majeure après 7 semaines de traitement (107;113;114). Deux études ouvertes sur la Paroxétine ont conclus à des résultats similaires pour la prise en charge de la dépression chez les patients parkinsoniens (107;115).

Le Citalopram peut également améliorer non seulement les symptômes de la dépression, mais aussi la bradykinésie chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par la L-Dopa.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être associés à un inhibiteur de la monoamine oxydase B (sélégiline : Déprényl®, Otrassel® et rasagiline : Azilect®), ou alors avec des précautions détaillées dans les mentions légales des IMAO B, en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Cette complication rare associe des troubles comportementaux (confusion, agitation), moteurs (tremblement, myoclonies) et généraux (fièvre, sueurs, diarrhée, nausées). Les antidépresseurs appartenant à la classe des IMAO A (moclobémide, Moclamine®) ne doivent pas non plus être associés à un IMAO B (106).

Les nouveaux antidépresseurs, comme la Reboxetine, Mirtazapine, Néfazodone, et la Venlafaxine, ont des mécanismes d'action différents. La Venlafaxine et la néfazodone sont des inhibiteurs de la recapture sérotoninergique et noradrénergique. La mirtazapine est un antagoniste puissant des récepteurs centraux adrénergiques  $\alpha$ -2 et de la sérotonine 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> responsable d'une augmentation à la fois de la transmission noradrénergique et

sérotoninergique. Elle aurait un avantage dans le traitement des tremblements et des dyskinésies induites par la L-Dopa (148). Ces antidépresseurs semblent avoir un important potentiel dans le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson en raison de leur profil pharmacologique. Cependant, les essais cliniques sont nécessaires pour déterminer leur efficacité (107).

#### III.4.7 L'anxiété

Le traitement de l'anxiété de la maladie de Parkinson n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé. Lorsque les crises d'angoisse sont rythmées par les fluctuations, le traitement consiste en une optimisation du traitement antiparkinsonien. Le traitement peut faire appel à un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), éventuellement associé à de petites doses d'anxiolytique, en évitant les benzodiazépines, surtout chez les sujets âgés, en raison du risque de chutes, d'aggravation de la somnolence et de confusion. Des abords non pharmacologiques peuvent être utiles : relaxation ou autre activité physique relaxante non médicalisée et dans certains cas psychothérapie (106).

## **IV. Outils d'évaluation des troubles du sommeil dans la maladie de Parkinson**

Il existe un certain nombre d'outils de dépistage et d'échelles d'évaluation des troubles du sommeil parmi lesquels :

### **IV.1 Index de sévérité de l'insomnie : « ISI » (116)**

C'est un instrument de mesure auto rapportée évaluant les symptômes subjectifs et les conséquences de l'insomnie, ainsi que le degré d'inquiétudes ou de détresse causée par les difficultés de sommeil. L'ISI comporte sept items mesurant la sévérité des difficultés de sommeil (difficulté à initier le sommeil, difficulté à le maintenir, réveils trop tôt le matin), la satisfaction quant au sommeil actuel, la perturbation du fonctionnement quotidien, la perception de l'entourage quant à la détérioration apparente de la qualité de vie et le degré d'inquiétude ou de préoccupation face aux difficultés de sommeil. Chaque item est coté sur une échelle de 0 à 4 et le score total varie entre 0 à 28 :

- ✓ 0-7 = Absence d'insomnie
- ✓ 8-14 = Insomnie légère

- ✓ 15-21 = Insomnie modérée
- ✓ 22-28 = Insomnie sévère

### Index de sévérité de l'insomnie ISI (*traduite en français*)

Pour chacune des questions, veuillez encercler le chiffre qui correspond le plus fidèlement à votre sommeil au cours du dernier mois.

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e):

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

b. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÈTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

**Échelle de correction/interprétation:**

**Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = \_\_\_\_\_**

**Le score total varie entre 0 et 28**

- 0-7 = Absence d'insomnie
- 8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)
- 15-21 = Insomnie clinique (modérée)
- 22-28 = Insomnie clinique (sévére)

## **IV.2 The Parkinson's disease sleep scale (PDSS) (117)**

Il s'agit d'une échelle visuelle analogique comprenant 15 items, portant chacun sur un symptôme perturbant le sommeil. Elle est disponible depuis 2002.

Les items du PDSS sont :

- ✓ L'appréciation globale du sommeil (item 1)
- ✓ Trouble de l'endormissement et trouble du maintien du sommeil (item 2 et 3)
- ✓ Impatiences nocturnes (item 4 et 5)
- ✓ Psychose nocturne (item 6 et 7)
- ✓ Nycturie (item 8 et 9)
- ✓ Symptômes moteurs nocturnes (item 10-13)
- ✓ Sommeil récupérateur (item 14)
- ✓ Endormissements diurnes (item 15)

Chaque item est coté de 0 (symptôme sévère et permanent) à 10 (symptôme absent). Le score total maximum est de 150 (patient sans symptômes).

### **Parkinson's Sleep Scale (PDSS) (*version en anglais*)**

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

# **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

66 à 96% des patients avec maladie de Parkinson souffrent de troubles du sommeil ou de la vigilance (1;2). Différents facteurs liés à la maladie elle-même semblent impliqués dans sa physiopathologie. Les troubles moteurs et non moteurs de la MP, le syndrome des jambes sans repos ou l'impatience motrice nocturne, les effets des médicaments dopaminergiques, une anxiété ou une dépression associées, et/ou les troubles respiratoires ont été impliqués comme facteurs étiologiques.

L'identification des troubles du sommeil chez ces patients est essentielle non seulement pour le bon suivi clinique des patients, mais aussi parce que leur connaissance est jusqu'ici très incomplète car négligés et peu étudiés, leurs mécanismes physiopathologiques encore largement méconnus et leurs prises en charge basées sur des approches empiriques.

Notre **objectif principal** dans cette étude est :

Ng'f<sup>2</sup> r kuci g'f gu'tqwdrgu'f w'uqo o gkn'cw'ugk'f øpg'eqj qt v'f g'r cv'gpw'cw'gk'pw'f g'rc"  
o cmf kg'f g'Rctnkpupp."uw'xku'cw'ugtxleg'f g'pgwtqmi kg'f w'EJ W'Vigo egp0

Nos **objectifs secondaires** sont :

/F ø xcnwt'rc'r t<sup>2</sup> xcrppeg'f gu'tqwdrgu'f w'uqo o gkn

3/ de chercher les facteurs pouvant influencer les troubles du sommeil : la sévérité de la maladie de parkinson, les médicaments, la dépression, l'anxiété.

# **PATIENTS ET METHODES**



## I. Cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective des données cliniques dans laquelle nous avons inclus 29 patients déjà suivis pour une maladie de Parkinson idiopathique, et adressés à notre service de neurologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen pour une consultation du sommeil entre Septembre 2018 et Juin 2019.

- Les critères d'inclusion :

Ont été inclus au sein de cette étude :

- Les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique.

- Les critères d'exclusion :

Ont été exclus de cette étude :

- Les patients ayant un syndrome parkinsonien autre que la maladie de Parkinson ;
- Les patients sous traitement pouvant modifier l'architecture du sommeil : benzodiazépine ou autres (la dernière prise doit dépasser 2 mois).

Préalablement chaque patient a été informé des détails de l'étude. Tous les patients ont présenté leur plein accord et consentement pour participer à l'étude.

## II. Le recueil des données

Les données de l'interrogatoire sont recueillies sur une fiche d'exploitation pré-établie (Annexe 1).

Elle comporte :

1. Les **données démographiques** :

- L'âge, le sexe, la profession et la résidence.

2. Les **données anamnestiques** :

- Les antécédents personnels et familiaux.
- Les tares associés : hypertension artérielle, diabète, cardiopathie, troubles psychiatriques.
- Habitudes de vie : consommation tabac, alcool, café, thé, drogues ou autres.

- Habitudes du sommeil : en précisant le nombre d'heures de sommeil par jour, l'heure du lever et l'heure de coucher.
- Le début de la maladie de Parkinson.
- Les traitements : pris pour la maladie de Parkinson ou autre maladie.
- La prise de benzodiazépines ou autre traitement modifiant l'architecture du sommeil.

### 3. Les **données cliniques** :

- Début des troubles du sommeil.
- Le type du trouble de sommeil : insomnie, ronflements, somnolence diurne, mouvements anormaux, mouvements des jambes.
- Les troubles neuropsychiatriques : dépression, anxiété
- L'examen général : poids, taille, IMC (index de masse corporel).

## **III. La saisie et l'analyse statistique des données**

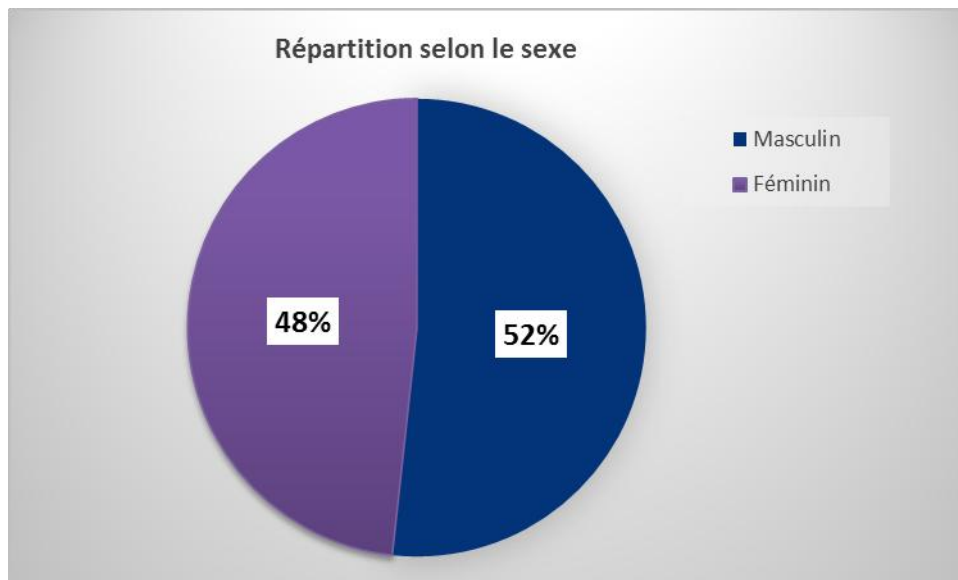
Les méthodes statistiques utilisées consistent en une description de l'échantillon par l'étude des moyennes et des fréquences des différents signes et leur comparaison aux données de la littérature.

Le risque a été estimé par le calcul des odds ratio (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) et un seuil de signification à 5 % par la régression logistique du logiciel Statistical Package for the Social Science (SPSS version 17.0).

# **RESULTATS**

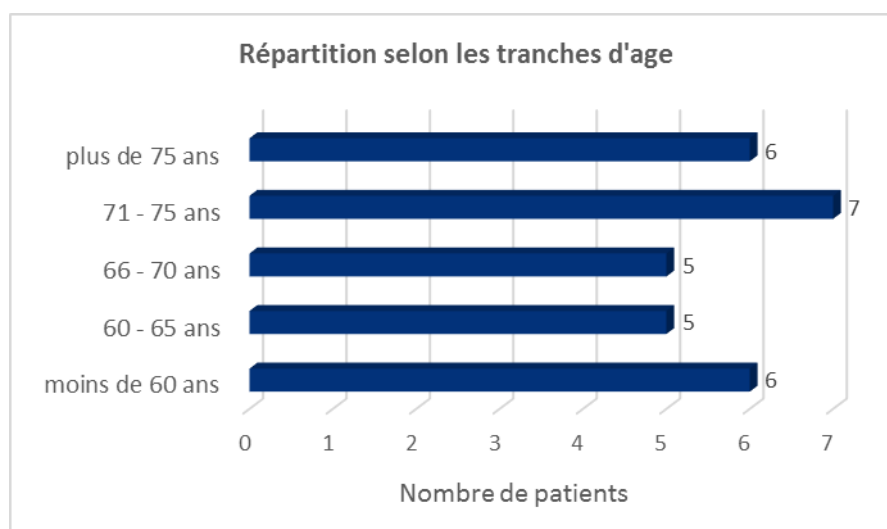
## I. Données démographiques et anamnestiques :

Notre série de 29 patients est composée de 51,7% d'hommes et 48,3% de femmes avec un âge moyen de 68.9 ans [51, 88] ans. Il n'y a pas de différence significative dans la répartition selon le sexe avec un sexe ratio à 1,07.



**Figure 7 : Répartition de la population selon le sexe**

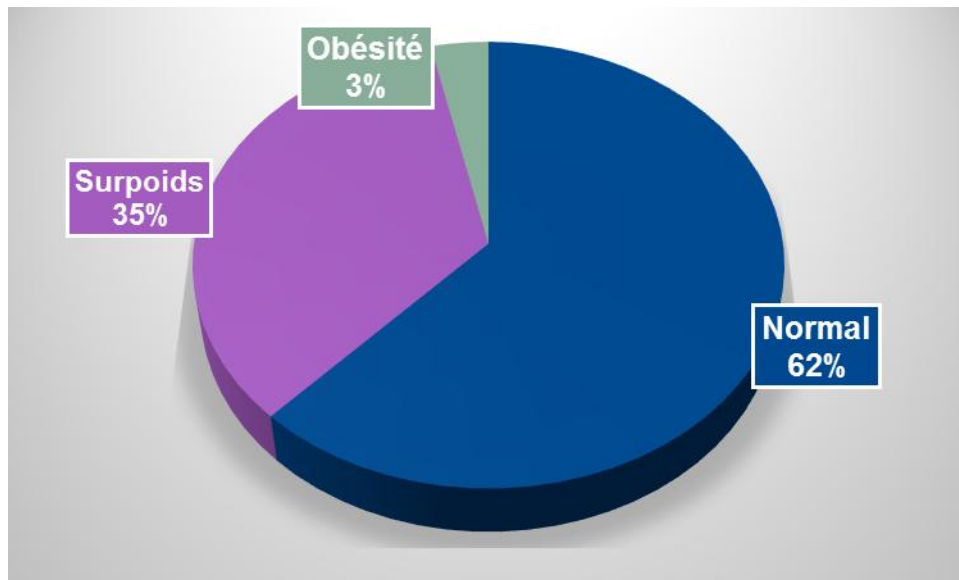
La prévalence de la MP augmente avec l'âge de manière continue avant d'atteindre un pic entre 71 et 75 ans et diminue ensuite.



**Figure 8 : Répartition de la population selon les tranches d'âge**

L'analyse des antécédents notait la présence d'HTA chez 17 patients (58,6%) ; majoritairement de sexe féminin (12 patientes), un AVC ischémique chez 2 patients et une épilepsie chez un patient.

35% des patients avaient un surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>) dont 3% seulement (1 patient) avait une obésité modérée (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) (Figure 9).



**Figure 9 : Répartition de la population selon l'IMC (%)**

Dans les habitudes de vie des patients, une consommation plus importante de café est observée 69% des patients, suivi par le thé (58,6%) puis le tabac dans 31% des cas, alcool dans 6,9% et drogues ou autres (tabac chiqué) dans 3,5% des cas.

Une consommation de tabac, alcool et drogues est constatée uniquement chez la population de sexe masculin. Cependant, le café et le thé sont consommés par les 2 populations (homes et femmes) avec une prédominance masculine pour le café et féminine pour le thé (Figure 10).

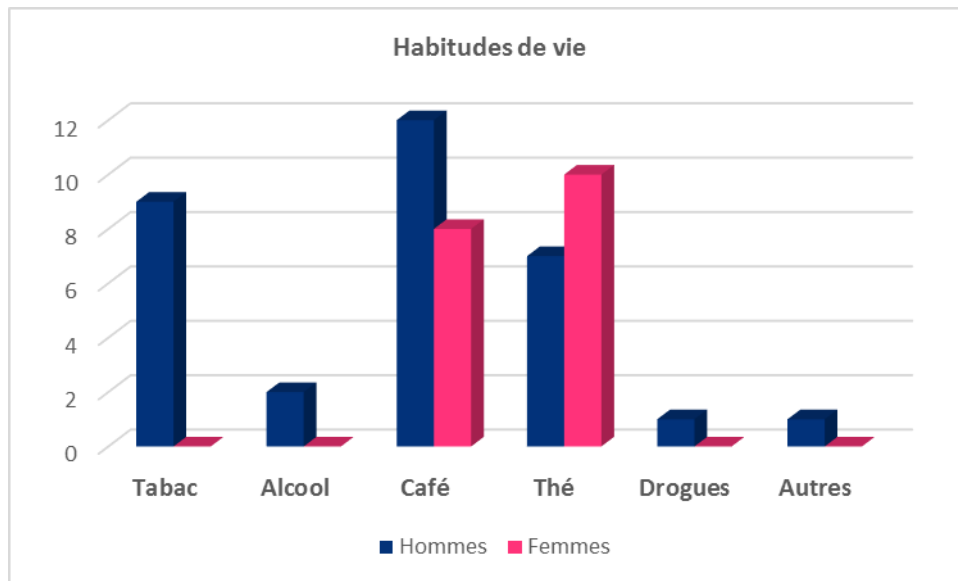


Figure 10 : Répartition de la population selon les habitudes alimentaires

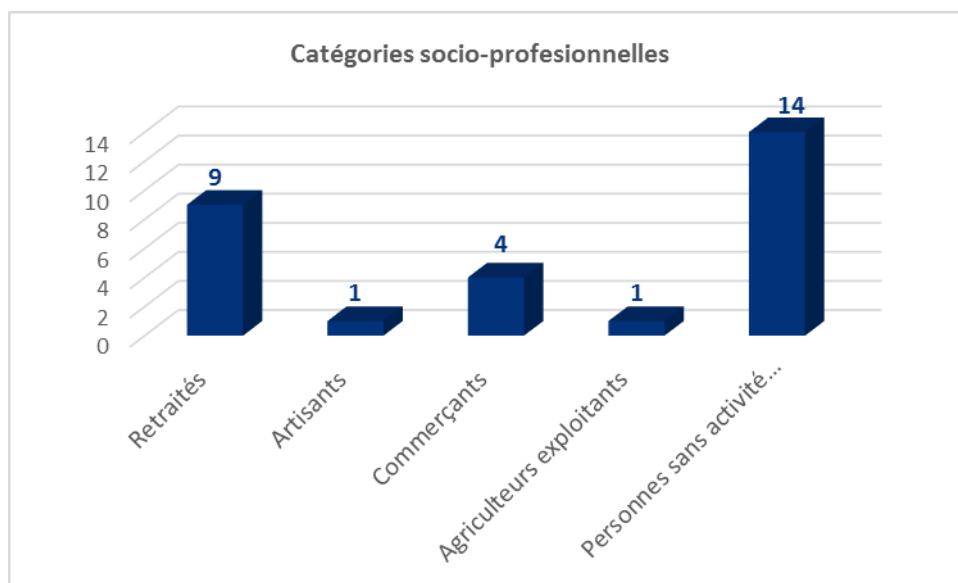


Figure 11 : Répartition de la population selon les catégories socioprofessionnelles

## II. Evaluation de la gravité de la maladie de parkinson

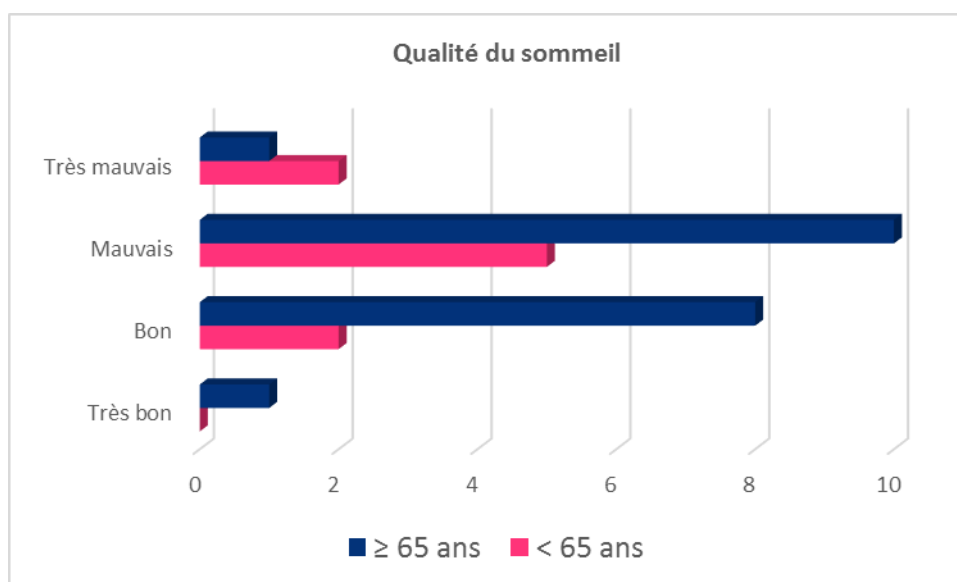
Le délai d'apparition des troubles du sommeil par rapport à l'évolution de la maladie de parkinson variait de 6 mois à 10 ans avec une médiane de 2 ans. 4 patients avaient un délai d'apparition de plus de 5 ans.

La sévérité de la maladie de parkinson était de légère à modérée selon le score de Hoehn et Yahr, qui était entre les stades 1 et 3 représentant 89,6 % des patients. 3 patients présentaient un handicap sévère (stade 4).

### III. Evaluation des troubles du sommeil rapportés

Selon l’anamnèse des patients, 62% se plaignaient d’une mauvaise ou très mauvaise qualité du sommeil. Le nombre d’heure moyen de sommeil par jour chez tous nos patients était de 6h.

Une mauvaise qualité de sommeil est plus décrite chez les patients de plus de 65 ans représentés par le tiers de notre population (35%) (Figure 12).

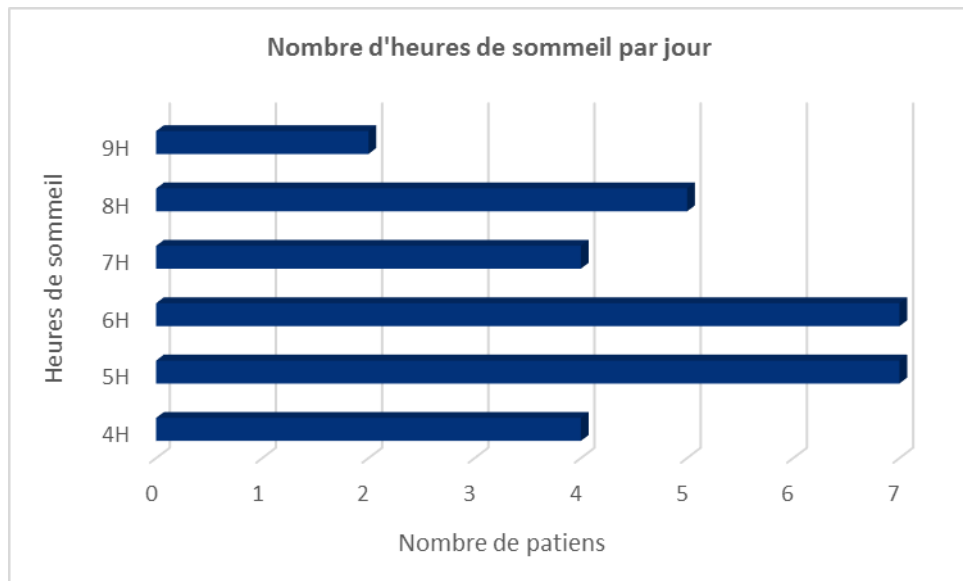


**Figure 12 : Fréquence et sévérité des troubles du sommeil en fonction de l’âge**

Les patients « avec des troubles du sommeil » se couchaient et s’endormaient plus tard avec des difficultés d’endormissement retrouvées dans 62% des cas. Aussi, il est remarqué que ces derniers se levaient plus tôt par rapport à une population sans troubles de sommeil.

Horaires	Troubles du sommeil
Heure du coucher	23 h ± 1h
Heure du lever	6h ± 1h

Aussi, un plus grand nombre de patients (48%) ont une durée de sommeil par jour qui varie entre 5h et 6h (Figure 13).



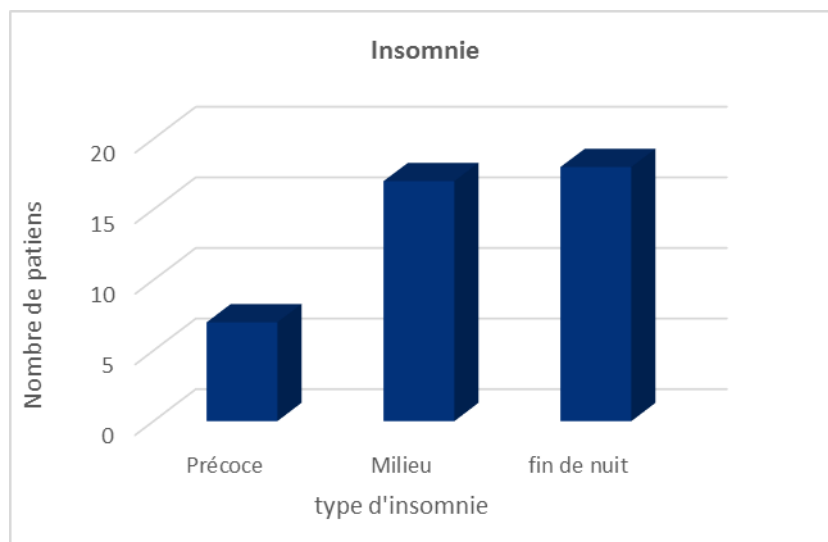
**Figure 13 : Répartition des patients en fonction du nombre d’heures de sommeil par jour**

### III.1 Insomnies :

A partir de l’analyse des horaires du sommeil des patients, on a déduit la présence ou l’absence d’insomnie au début, en milieu ou en fin de nuit si le temps passé au lit hors sommeil était supérieur à 30 minutes au début, en milieu ou en fin de nuit.

Plus de la moitié des patients décrivaient cette insomnie surtout au milieu et en fin de nuit (58% et 62% respectivement) (Figure 14).





**Figure 14 : Répartition des patients selon le type d'insomnie**

### **III.2 Somnolence diurne excessive :**

L'état de vigilance diurne a été évaluée selon l'échelle d'Epworth, retrouvait 12 patients qui présentaient un déficit de sommeil (score entre 9 et 14). 3 patients présentaient une hypersomnolence diurne (score supérieur à 15).

### **III.3 Les signes du Syndrome de jambe sans repos (SJSR) :**

Ils étaient présents dans 1 cas et concernait les jambes et le membre supérieur.

### **III.4 Parasomnie :**

Les phénomènes de parasomnie étaient représentés essentiellement par des cauchemars chez presque 50% des patients qui se manifestaient par des rêves dans des situations pénibles.

### **III.5 Terreurs nocturnes**

Ils ont été décrits chez un quart des patient et aucun cas de somnambulisme n'a été signalé.

### **III.6 Trouble de comportement en sommeil paradoxal (TCSP)**

Il a été suspecté à l'interrogatoire chez 2 patients : un patient avait des épisodes de cauchemars avec des cris associé à des mouvements brusques et des coups de pied qui durent 1 à 3 min. ; l'autre présentait de rires, des cris et des gestes de la main.

### III.7 Le Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)

Il a été suspecté cliniquement devant une symptomatologie nocturne à type de ronflements importants, des phénomènes d'étouffements et des éveils fréquents retrouvés dans 10% des cas, ainsi qu'une symptomatologie diurne à type d'asthénie matinale retrouvée chez 41% des patients. Le diagnostic n'a pas pu être confirmé car la polygraphie n'a pas pu être effectuée chez nos patients.

## IV. Evaluation de l'observance et des modalités thérapeutiques :

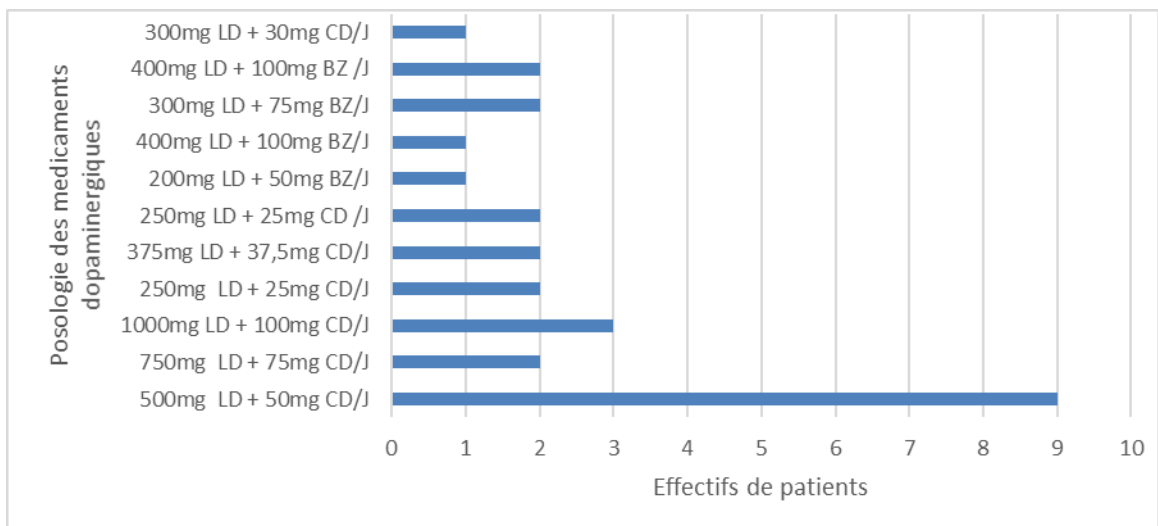
Tous les patients présentaient une observance thérapeutique adéquate avec un respect strict des heures des prises médicamenteuses.

### IV.1 Médicaments et leurs posologies

#### IV.1.1 L-Dopa :

90% des patients étaient sous traitement dopaminergiques seuls ou en association aux agonistes dopaminergiques ou aux anticholinergiques (Tableau 4).

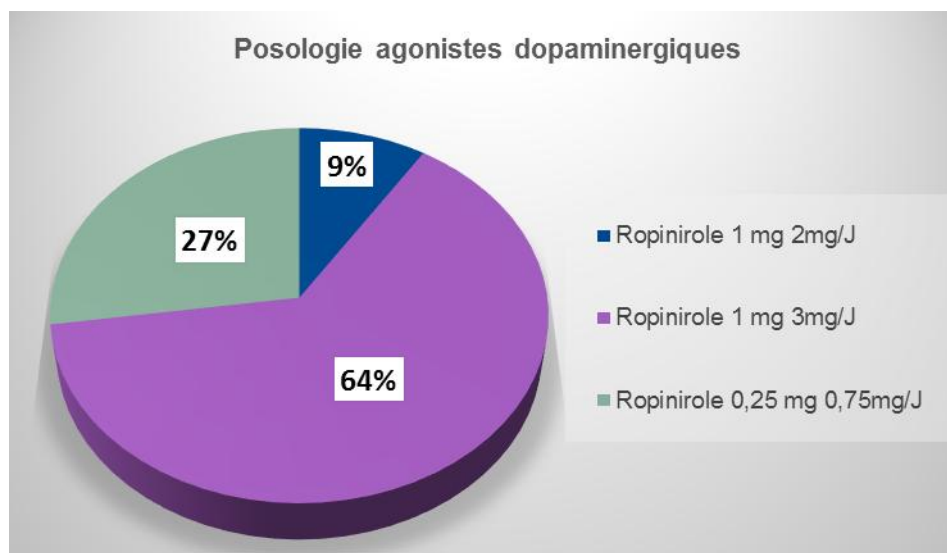
La posologie de 500 mg de L-Dopa fractionner en 4 prises est la plus fréquemment prescrite (figure 15).



**Figure 15 : Répartition de la population selon la posologie des médicaments dopaminergiques prescrits**

#### IV.1.2 Agonistes dopaminergiques :

38% des patients recevaient des agonistes dopaminergiques en association avec la L-Dopa. 64% des patients sont sous Ropinirole 1 mg à une posologie de 1 mg 3\*/J (Figure 16).



**Figure 16: Répartition de la population selon la posologie des agonistes dopaminergiques prescrits**

#### IV.1.3 Anticholinergiques :

31% des patients étaient sous traitement anticholinergique, dont un seul le reçoit en monothérapie. Les patients sont sous Parkinane LP 2 mg à raison de 4 mg/J.(posologie moyenne)

#### IV.1.4 Antidépresseurs :

**Tableau 4 : Répartition de la population selon le type d'antidépresseurs prescrits**

Dénomination commune	Présentation	Dosage	Posologies prescrites	Nombres de patients
Amitriptyline	Laroxyl®	Solution buvable 20 ml	5 gouttes/j	1
			30 gouttes/j	1
			15 gouttes/j	1
Paroxétine	Deroxat®	Comprimé pelliculé sécable 20 mg	20mg/j	3

#### IV.1.5 Benzodiazépines :

**Tableau 5 : Répartition de la population selon le type de benzodiazépines prescrits**

Dénomination commune	Présentation	Dosage	Posologies prescrites	Nombre de patients
Bromazepam	Kietyl®	Comprimé sécable 6 mg	3mg le soir	5
			6 mg le soir	3
Clonazepam	Rivotril®	Solution buvable 2.5 mg/ml	10 GOUTTES 2*/J	1
Prazepam	Lysanxia ®	Comprimé sécable 10mg	10mg le soir	1

#### IV.1.6 Neuroleptiques :

Un seul patient était sous Halopéridol 2mg/ml solution buvable, 5 gouttes deux fois par jour.

#### IV.1.7 Antiépileptique :

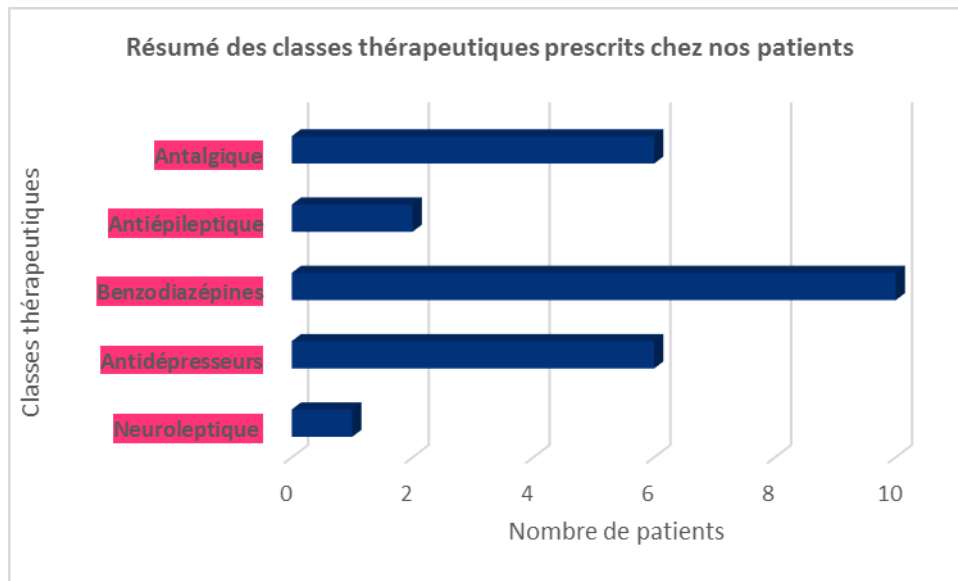
**Tableau 6 : Répartition de la population selon le type d'antiépileptiques prescrits**

Dénomination commune	Présentation	Dosage	Posologies prescrites	Nombre de patients
<b>Levetiracetam</b>	Kepam®	Comprimés pelliculés 250 mg	250mg/J	1
<b>Lamotrigine</b>	Lamictal®	Comprimé sécable 25mg	25mg/J	1

#### IV.1.8 Antalgiques :

5 patients étaient sous antalgiques à titre occasionnel de pallier 1, à type de paracétamol. Cependant, un patient nécessitait un antalgique de pallier 2 (paracétamol+ tramadol : Xamadol®).

En résumé, 34,5% des patients consomment des benzodiazépines de façon occasionnelles, suivie par les antidépresseurs et antalgique (occasionnellement pour ces derniers) à la même proportion (20%) (Figure 17).



**Figure 17 : Répartition selon les différentes classes thérapeutiques prescrites chez nos patients.**

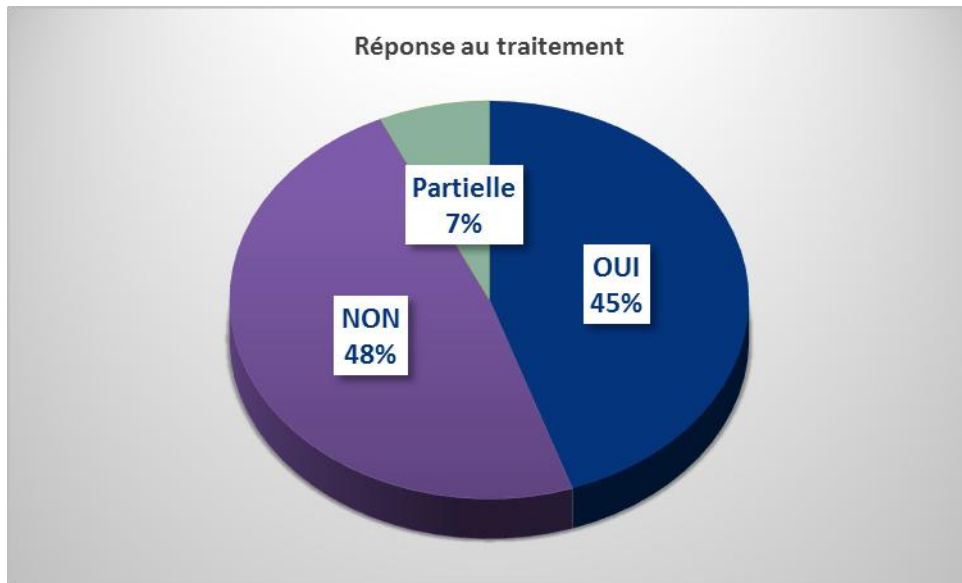
#### **IV.2 Evaluation de la réponse thérapeutique :**

L'approche thérapeutique médicamenteuse et non médicamenteuse de la maladie de parkinson est modulée par l'importance relative des troubles moteurs, cognitifs, comportementaux, dysautonomiques, du sommeil et de la vigilance. Les effets latéraux des médicaments utilisés pour le traitement de certains symptômes ayant un impact négatif sur d'autres, la prise en charge médicamenteuse des patients doit avoir pour but d'obtenir, au cas par cas, le meilleur compromis acceptable d'un équilibre délicat entre effets désirés et indésirables.

L'observance au traitement était respectée chez tous nos patients avec un rappel de son importance à court comme à long terme.

Le rôle des médicaments dopaminergiques sur le sommeil des patients parkinsoniens est controversé : 52% de nos patients se disent répondre au traitement versus 48% qui décrivent la persistance des troubles du sommeil (Figure 18).

Parmi ces répondeurs, 60% sont sous un traitement dopaminergiques associé aux agonistes dopaminergiques.



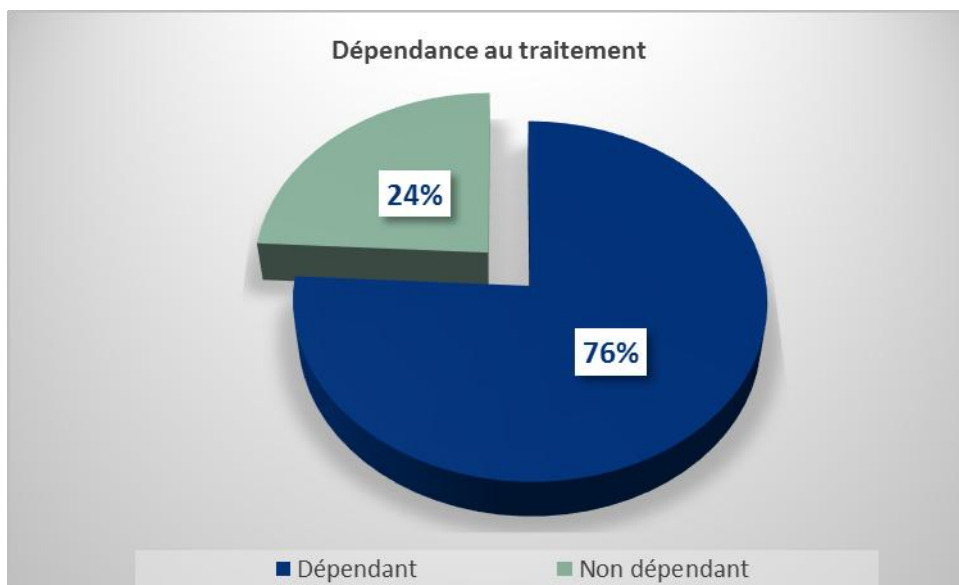
**Figure 18 : Répartition de la population selon la réponse au traitement**

L'impact de l'utilisation des benzodiazépines chez un certain nombre de patient sur la réponse au traitement des troubles du sommeil n'a pas été significatif dans les 2 groupes de patients avec un OR (0,48) IC (0,1-2,3), p : 0,36.

Un lien très spécifique existe entre le traitement dopaminergique antiparkinsonien et les modifications psychiques et comportementales observées chez les malades. L'état moteur et psycho-comportemental des patients parkinsoniens oscillent en fonction du degré de stimulation des systèmes dopaminergiques cérébraux par les médicaments antiparkinsoniens.

La définition des états d'hyper et d'hypodopaminergie du patient parkinsonien ainsi que la reconnaissance de leur impact neuropsychiatrique chez ces malades apportent un éclairage nouveau sur la compréhension des troubles de l'addiction.

La dopamine cérébrale constitue l'élément central de la physiopathologie de l'addiction. Toutes les drogues augmentent le niveau de dopamine. Les trois quarts de nos patients se plaignent de ces phénomènes d'addiction (Figure 19).



**Figure 19 : Addiction des patients sous traitement dopaminergiques.**

# **DISCUSSION**



## **I. Les troubles nocturnes dans la MP**

Nous considérons comme résultat principal de cette étude la présence d'une prévalence élevée de divers troubles du sommeil, à savoir :

- 62% présentent une insomnie
- 41% des patients ont une somnolence diurne et une asthénie matinale
- Presque 50% présentent une parasomnie
- 10% des patients de l'échantillon présentent un SAS
- 7% des patients présentent un TCSP

Dans notre série, tous les patients présentent au moins 1 symptôme en rapport avec un trouble du sommeil. Cependant, ces données ne reposent que sur l'interrogatoire des patients sans l'utilisation d'un questionnaire spécifique (en dehors de l'échelle d'Eperworth) ni d'exploration somnographique. Il faut également mentionner qu'il s'agit d'une étude prospective et que tous les patients étaient déjà sous traitement anti-parkinsonien. Malgré ces restrictions évidentes de notre étude, force est de constater que la dysrégulation du sommeil est nette dans notre groupe d'étude et on doit suspecter qu'il y ait atteinte des centres régulateurs du sommeil chez ces patients et que cette atteinte est indépendante de la pathologie sous-jacente. Nos résultats rejoignent ceux de différents autres groupes, notamment ceux d'Arnulf et de Wetter (124;125).

### **I.1 Insomnie**

L'insomnie est définie par une difficulté à initier ou à maintenir le sommeil ou par un sommeil non récupérateur, avec des répercussions sur l'état de vigilance et de performance diurnes (126). Dans notre série, 62% de nos patients se plaignaient d'une fragmentation du sommeil et d'un sommeil de mauvaise qualité avec des répercussions diurnes. L'insomnie, au milieu et en fin de nuit ont été étiquetés dans 58% et 62% des cas respectivement. Nos résultats rejoignent les travaux de Factor et al. (69); Olanow et al. (71) et Comella (127), qui ont révélé que ces interruptions de la continuité du sommeil étaient plus fréquentes chez des sujets parkinsoniens que chez des sujets témoins appariés en âge.

Dans la MP, l'insomnie est multifactorielle et due principalement aux troubles moteurs et non moteurs liés à la maladie elle-même, au syndrome des jambes sans repos, à une impatience motrice nocturne, aux effets des médicaments dopaminergiques, à une anxiété, à

une dépression associée ou à une dysrégulation circadienne de l'homéostasie du sommeil (128).

#### ❖ *Troubles moteurs et non-moteurs liés à la maladie*

La recrudescence nocturne des symptômes liés à la MP est souvent responsable de réveils et de difficultés à se rendormir. La résurgence du tremblement pendant les heures nocturnes, mais aussi des troubles sensitifs, avaient déjà été décrits par le *Dr. James Parkinson* dans son traité sur la maladie qui porte son nom<sup>6</sup>.

L'akinésie et les tremblements nocturnes sont dus à la fin de l'effet bénéfique sur la motricité des médicaments dopaminergiques (129). Des dystonies de « off » nocturnes sont aussi reportés par ces patients, se manifestant comme des crampes douloureuses des orteils, de la jambe et parfois aussi du dos ou du cou (130). La nycturie, témoin d'une atteinte du système nerveux autonome, associée à la dysurie, rend les réveils nocturnes assez gênants pour les patients (118;131;132). Les malades se plaignent souvent de symptômes sensitifs, tels que douleurs, paresthésies ou sensations désagréables (131;132), probablement en relation avec des altérations du seuil douloureux liées à la maladie (133).

#### ❖ *Aspects liés à l'homéostasie et à l'hygiène du sommeil*

Du fait d'une fatigue et d'une somnolence diurne liées à la maladie, beaucoup de patients parkinsoniens ont l'habitude de s'allonger et parfois effectuer une sieste pendant la journée. D'autres ont tendance à se coucher tôt et à rester au lit sans dormir. Ces habitudes peuvent, respectivement, réduire l'intensité du processus homéostatique du sommeil nocturne et créer un conditionnement négatif sur le sommeil pendant la nuit (128).

#### ❖ *Symptômes d'anxiété et dépressifs*

L'anxiété et la dépression s'associent souvent à des difficultés d'endormissement ou rendormissent dans la population générale (134;135), aussi bien que dans la MP (136). Les patients avec MP se plaignant d'une insomnie ont des scores de dépression plus élevés que les sujets contrôle (100). L'anxiété peut être aussi exacerbée la nuit par des douleurs et des difficultés à bouger dans le lit (128).

#### ❖ *Effets des médicaments dopaminergiques*

Les médicaments dopaminergiques peuvent avoir un effet insomniant, du fait de leur action sur le système dopaminergique méso-limbique et méso-cortical. En effet, ce système

---

<sup>6</sup> Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones, 1817.

intervient dans la modulation de l'excitabilité thalamo-corticale, et donc, dans la modulation des transitions veille-sommeil (137).

Les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase B (comme la sélégiline et la rasagiline), chimiquement proches des amphétamines, peuvent provoquer une insomnie du fait de leurs effets noradrénergiques (138).

D'un autre côté, les agents dopaminergiques (lévodopa à libération prolongée avant le coucher et avec des formulations à libération rapide en cas de réveils nocturnes), en soulageant les symptômes moteurs ou le syndrome des jambes sans repos pendant les heures nocturnes, peuvent avoir un effet bénéfique dans la stabilisation du sommeil (139), mêmes si ces effets n'ont pas été démontrés à la polysomnographie (140).

#### ❖ *Considérations thérapeutiques*

Il n'existe pas de mesures thérapeutiques spécifiques pour l'insomnie dans la MP.

La pharmacothérapie constitue par ailleurs le traitement de l'insomnie le plus largement utilisé dans la pratique clinique. Dans une étude de patients atteints de MP vivant dans la collectivité 40% utilisaient des somnifères, contre 23% des témoins non-MP (99). Chez les patients souffrant d'insomnie, une variété de médicaments incluant les benzodiazépines, les hypnotiques non benzodiazépines, les antihistaminiques et les antidépresseurs sédatifs sont d'utilisation courante. Dans notre série, la prise occasionnelle de benzodiazépines a été étiquetée chez 34,5% de patients. Des règles hygiéniques étaient suivies prospectivement par ces patients et qui ont démontré leur efficacité relative contre l'insomnie.

## **I.2 Trouble du comportement en sommeil paradoxal TCSP**

Le TCSP est le trouble du sommeil le plus intéressant dans la maladie de Parkinson. Le TCSP entre dans le cadre des parasomnies, caractérisé par la présence de mouvements qui apparaissent pendant le sommeil paradoxal, la phase du sommeil où les rêves sont les plus intenses et animés. Le TCSP a été largement étudié au cours des dernières années, avec un accent particulier sur ses présentations clinique et son rôle potentiel en tant que l'un des marqueurs cliniques précoces de la maladie de Parkinson. Dans une étude longitudinale d'une population de patients chez lesquels on a diagnostiqué un TCSP d'abord idiopathique, (141) les auteurs ont trouvé que 38% des patients âgés de 50 ans ou plus ont développé un syndrome Parkinsonien après une durée moyenne de  $3,7 \pm 1,4$  ans après le diagnostic du

TCSP et  $12,7 \pm 7,3$  années après la survenue des premiers symptômes du TCSP. Ceci a été confirmé par un groupe de chercheurs espagnols (142).

D'après les études, la prévalence du TCSP chez les patients présentant une MP est estimée entre 33 et 46 % (108;143). Dans notre série, ces troubles ont été suspectés à l'interrogatoire chez 7 % des patients : un patient avait des épisodes de cauchemars avec des cris associés à des mouvements brusques. Et l'autre présentait de rires, des cris et des gestes de la main. Nos résultats semblent concorder avec les travaux de Wetter et al qui ont trouvé qu'un cas TCSP chez les patients souffrant d'une MP idiopathique (125).

Sur le plan thérapeutique, très peu de données sont disponibles. Le clonazépan, une benzodiazépine, a été le premier traitement historiquement proposé. Il agit en diminuant la quantité de sommeil paradoxal et probablement aussi l'activité motrice phasique en sommeil paradoxal, même si ce dernier effet reste débattu (144). La mélatonine représente une alternative, préférée comme traitement de première intention par certains auteurs du fait d'un meilleur profil de tolérabilité, surtout chez des patients avec troubles cognitifs, troubles respiratoires en sommeil et risques de chutes. Ce médicament a démontré un effet dans la diminution de l'activité musculaire tonique du sommeil paradoxal sans atonie (145).

❖ ***Parasomnies du sommeil non-paradoxal (parasomnies d'éveil) :***

Récemment, des parasomnies du sommeil lent ont été signalées aussi dans la MP. Les comportements moteurs observés à la vidéo-PSG sembleraient proches des comportements observés pendant les réveils confusionnels et le somnambulisme dans la population générale. Cependant, il n'y a pas de description systématique de ces comportements à présent dans la littérature (146). Il n'a pas été non plus élucidé si ces phénomènes observés chez les patients avec MP sont l'expression du même phénomène observé dans la population générale ou bien s'ils sont dus à l'émergence de comportements moteurs liés à un sommeil paradoxal local qui serait « caché » par du sommeil lent, selon l'hypothèse du « covert REM », ou bien encore s'ils représentent une entité nosologique différente (146).

### **I.3 Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des membres inférieurs**

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est un trouble sensitivo-moteur lié au sommeil, caractérisé par un besoin irrésistible de bouger les membres (surtout les membres inférieurs). Il est associé à une sensation de gêne profonde au niveau de ces mêmes membres.

La prévalence du SJSR dans la MP est estimée autour de 11 à 24% en Europe et aux Etats-Unis et 3 à 16% en Asie (147). Il n'y aurait pas de différence significative entre la prévalence du SJSR chez les patients avec MP débutante non traités par médicaments dopaminergiques et la population générale, suggérant plutôt une association fortuite entre ces deux conditions (148). D'un autre côté, le SJSR est observé avec une prévalence supérieure chez les patients parkinsoniens par rapport à la population générale dans des séries de patients hospitaliers et chez les patients parkinsoniens en phase avancée de maladie. Un rôle du traitement dopaminergique et sa durée a été évoqué pour expliquer cette différence (149).

Dans notre série, seul un patient (3%) rapporte des signes de SJSR au niveau des membres inférieurs. Des conditions à différencier du SJSR sont les crampes, les fluctuations motrices et l'impatience motrice des membres inférieurs. L'impatience motrice des membres inférieurs (« leg motor restlessness ») est une sensation de besoin de bouger les jambes, qui ne requiert pas les autres trois critères pour le diagnostic de SJSR : survenue au repos, le soir ou la nuit et soulagement par le mouvement (150).

#### **❖ *Mouvements périodiques des membres inférieurs :***

Le syndrome des jambes sans repos s'associe dans 90% des cas à des mouvements des membres pendant le sommeil (126). Les mouvements périodiques des membres (« Periodic Limb Movements », PLM) pendant le sommeil sont plus fréquents dans la maladie de Parkinson que dans la population générale, et en particulier chez des patients ne recevant pas de traitement dopaminergique (150). Dans notre étude, on ne retrouve pas de différence pour la survenue de mouvements périodiques chez les patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique. Wetter et al (125) ont trouvé un index de mouvements périodiques significativement plus élevé chez les malades parkinsoniens que chez les patients contrôles.

#### **❖ *Troubles respiratoires pendant le sommeil :***

Des troubles respiratoires pendant le sommeil sont essentiellement dus soit à des obstructions mécaniques complètes ou partielles au niveau des voies aériennes supérieures (trouble respiratoire obstructif), soit à des altérations de la fréquence ou de l'amplitude des

mouvements respiratoires dues à un dysfonctionnement des centres respiratoires du système nerveux central (trouble respiratoire central), soit à une combinaison de ces deux mécanismes (trouble respiratoire mixte).

Dans le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives pendant le sommeil, des arrêts ou des réductions du flux aérien oro-nasal se produisent, dus à une tendance des voies aériennes supérieures à se collaber pendant le sommeil. Cela dépend d'un déséquilibre entre les facteurs mécaniques et musculaires influençant leur perméabilité et leur compliance et de l'influence d'une pression endothoracique négative lors d'une inspiration. Ces événements provoquent des éveils permettant de rétablir la perméabilité des voies aériennes elles-mêmes, avec pour conséquence une fragmentation et une déstructuration du sommeil.

Le Syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAS) se manifeste cliniquement par des :

- Symptômes nocturnes à type de ronflements importants et des éveils fréquents associés ou non à une nycturie ;
- Symptômes diurnes à type d'asthénie matinale avec ou sans céphalées, d'hypersomnolence et des troubles de concentration.

Puisque les patients restent en sommeil léger, ces éveils peuvent survenir des centaines de fois en une seule nuit sans qu'ils ne s'en rendent compte. Par conséquent, le patient éprouve peu de sommeil profond réparateur la nuit, et une extrême somnolence le jour. Vu que le patient peut être inconscient de son problème, il faut interroger son partenaire de lit sur la survenue de ronflement, ou des périodes de pauses respiratoires (151).

Quatre études récentes ont évalué la prévalence du syndrome d'apnées- hypopnées du sommeil dans la MP au moyen d'une PSG. La prévalence estimée, définie par un index d'apnées-hypopnées du sommeil par heure (AHI)  $\geq 5$  a été entre 27,0 et 49,1%, avec une prévalence des formes modérées et sévères (AHI  $\geq 15$ ) entre 13,5 et 34,0%. Les apnées et hypopnées se sont avérées pour la majorité obstructive (151;152).

Dans notre série, le SAS était suspecté cliniquement devant une symptomatologie nocturne à type de ronflements importants et des éveils fréquents retrouvés dans 10% des cas, ainsi qu'une symptomatologie diurne à type d'asthénie matinale retrouvée chez 41% des patients.

Aucune étude jusqu'à présent n'en a évalué les aspects spécifiques chez ces malades. Toutefois, il semblerait que les patients parkinsoniens présentent un index de micro éveils associés aux événements respiratoires plus bas et des désaturations oxyhémoglobiniques moins prononcées par rapport aux témoins (151), suggérant des mécanismes physiopathologiques différents des troubles respiratoires pendant le sommeil dans la MP par rapport à la population générale. Cependant, les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour tirer des conclusions définitives sur cette hypothèse (153). Il paraît légitime de traiter les patients qui ont un SAOS sévère (index d'apnées/ hypopnées supérieur à 30 par heure de sommeil par PPC (pression positive continue nocturne). C'était le cas de notre patiente qui avait un SAOS sévère (IAH à 42) avec une HTA résistante au traitement. Elle a été mise sous PPC avec une bonne évolution sur le plan respiratoire, cardio-circulatoire, ainsi que pour la qualité de son sommeil et de son état de vigilance diurne. Souvent, les patients parkinsoniens supportent mal le traitement par PPC (154).

## **II. LES TROUBLES DIURNES DANS LA MP :**

### **II.1 La somnolence diurne excessive (SDE) et la fatigue**

La somnolence diurne excessive se définit comme une tendance à somnoler ou à s'endormir dans des circonstances inopportunes (en lisant, passager d'une voiture, pendant une réunion, au cours des repas...). Ce phénomène a un retentissement important sur la vie familiale, professionnelle ou sociale des patients. La tendance à s'endormir durant la journée devrait être différenciée de la fatigue : difficulté à initier ou à maintenir les tâches physiques et mentales.

L'estimation de la survenue de la SDE varie entre 15 à 30% et la fatigue est retrouvée chez plus de 59% des patients parkinsoniens (155). Les médicaments dopaminergiques peuvent entraîner une somnolence diurne inappropriée (156;157).

La lévodopa en monothérapie entraîne le risque le plus faible d'attaques de sommeil, alors que la thérapie combinée de lévodopa et agonistes dopaminergiques le plus élevé, probablement en raison d'un profil d'affinité différent pour les récepteurs D1, D2 et D3 de ces médicaments (158;159). La dose équivalente de lévodopa plutôt que les différents médicaments dopaminergiques administrés serait le facteur prédictif le plus important de cette somnolence (160), (161).

Cependant Il existe une variété d'explications possibles des taux élevés d'SDE et de fatigue chez les patients souffrants de MP ; l'insomnie, l'effet de l'âge, l'effet sédatif des médicaments, l'effet de l'atteinte des centres cérébraux du sommeil et de l'éveil, les troubles du sommeil tel l'apnée et la présence de comorbidités comme la dépression font partie de ces possibilités (162).

Dans notre série, la somnolence diurne a été évaluée par le biais de l'échelle d'Epworth ; 51% des patients présentaient une somnolence diurne anormale (score plus de 10), dont 10% avait une somnolence diurne sévère (score plus de 15). Tan et al. ont recensé 19,9% (n=201) de Parkinsoniens se plaignant de somnolence diurne *versus* 9,8% chez les témoins (163). Cette différence de résultat pourrait s'expliquer par le nombre relativement petit de patients inclus dans notre étude.

Vu que plusieurs autres médicaments différents de ceux de la MP que le patient prend, peuvent aussi induire la SDE et la fatigue, il est nécessaire de revoir la liste entière des médicaments surtout des agonistes dopaminergiques (80).

### **III. Le traitement antiparkinsonien :**

Les effets des médicaments dopaminergiques sur le sommeil sont connus être dose dépendant, avec des doses plus faibles favorisant le sommeil paradoxal et profond et des doses plus élevées ayant l'effet contraire, cela peut être due à une activation différentielle des récepteurs D1 et D2 (164).

La Lévodopa ou les agonistes dopaminergiques sont souvent suggérés pour permettre l'amélioration du sommeil chez les patients atteints de MP en soulageant les symptômes moteurs nocturnes tels que l'akinésie, mais il n'est pas établi s'ils améliorent la durée totale du sommeil. Stocchi et al (1998) rapportent qu'avec la lévodopa/Carbidopa à libération prolongée, il y'a une augmentation de la durée du sommeil (165); tandis que Wailke et al. (2011) n'ont pas trouvé une augmentation de la durée totale du sommeil avec la lévodopa/carbidopa (164).

Une étude précoce portant sur 11 patients atteints de MP a suggéré une amélioration significative de l'évaluation subjective de la qualité du sommeil sur une échelle visuelle analogique avec la carbidopa – lévodopa, dosée à 50mg/200mg au coucher ou à 25mg/100mg au coucher, puis à 03h00, versus placebo. En revanche, une étude polysomnographique de 32



patients atteints de MP akinétique-rigide n'a montré aucun bénéfice sur les variables de sommeil mesurées de manière objective, allant de 50/200 de carbidopa- lévodopa à libération prolongée à un placebo.

Il n'est pas certain si pour chaque patient l'optimisation individuelle de la posologie de la lévodopa permettrait dans de telles études d'améliorer la durée totale du sommeil. Rye et al. (166) aussi n'ont pas trouvés de corrélations entre le temps de sommeil total et la dose quotidienne de Lévodopa (167).

Arnulf et al. (168) ont trouvé uniquement une faible corrélation entre la latence du sommeil et la dose quotidienne de Lévodopa, et aucune corrélation avec la dose quotidienne des agonistes dopaminergiques avec la somnolence diurne (168).

L'optimisation de la qualité subjective du sommeil comprend aussi la gestion des symptômes dépressifs chez les patients souffrant de MP et la prise des antidépresseurs sédatifs le soir pourrait aider à améliorer le sommeil nocturne chez les malades parkinsoniens insomniaques. Aussi, dans notre série, un traitement par les benzodiazépines n'a pas apporté un bénéfice significatif dans la prise en charge des troubles du sommeil de la MP.

Le traitement par lévodopa peut engendrer des hallucinations nocturnes. Mais il est souvent difficile de dire si les troubles du sommeil sont dus au syndrome parkinsonien ou au traitement de celui-ci. Selon Van Hilten et al, le traitement par lévodopa ainsi que par agonistes dopaminergiques serait à la base du sommeil perturbé du patient souffrant d'une maladie de Parkinson d'une sévérité faible à modérée à cause de leur influence sur la régulation du sommeil (89).

Le ropinirole à libération prolongée en tant que traitement adjuvant à la lévodopa a été étudié dans le cadre de l'essai clinique EASE-PD et a révélé des effets favorables sur la qualité du sommeil (169).

Les avantages observés des agonistes de la dopamine semblent être modulés par des améliorations des symptômes moteurs de la MP pendant la nuit, mais d'autres mécanismes peuvent également être impliqués. Par exemple, les médicaments dopaminergiques sont utiles dans le traitement du SJSR dans d'autres populations, bien qu'il n'y ait pas d'essais contrôlés randomisés évaluant le traitement du SJSR pour la MP. Ensemble, ces études suggèrent que les agonistes de la dopamine à libération prolongée pourraient jouer un rôle dans la gestion des troubles du sommeil dans la MP.

D'une manière tout aussi importante, d'autres études associent la lévodopa et les agonistes de la dopamine sur les troubles du sommeil, notamment au développement de l'insomnie, peut être un phénomène lié à la dose. La lévodopa et les agonistes dopaminergiques ont également été associés à la somnolence diurne excessive et au sommeil soudain, appelé « attaques du sommeil ». Les risques potentiels de somnolence associée aux agonistes dopaminergiques, y compris les crises de sommeil, doivent être pris en compte lors de la prescription de traitements dopaminergiques pour améliorer le sommeil pendant la nuit.

## **IV. L'Addiction**

### **IV.1 La Lévodopa**

Le fait que le traitement antiparkinsonien puisse être source de problèmes de dépendance n'est pas un problème véritablement nouveau. L'utilisation abusive des produits antiparkinsoniens a été relatée assez tôt de façon anecdotique chez le patient parkinsonien, surtout avec la lévodopa, au point de se poser la question d'une véritable dépendance à la lévodopa.

Nausieda décrivait en 1985, le cas de cinq patients parkinsoniens sous Lévodopa/Carbidopa ayant développé un comportement de type addictif pour leur traitement avec une augmentation spontanée et importante des doses et une difficulté psychologique au sevrage (170).

L'abus de lévodopa entraîne des dyskinésies dopa-induites avec le besoin de fortes doses pour obtenir un état de bien-être, alors que la réduction du traitement s'accompagne d'un comportement de manque. Les patients parkinsoniens augmentent constamment leur dosage afin d'atteindre et de maintenir un état d'euphorie malgré les effets secondaires délétères sur leur qualité de vie (hyperkinésie, anorexie et hallucinations). L'ensemble de ces patients remplissent les critères diagnostique de dépendance aux substances.

### **IV.2 Les agonistes dopaminergiques**

L'utilisation compulsive du traitement dopaminergique substitutif ne se limite pas à la lévodopa. Il peut également survenir lors de la prise d'agoniste dopaminergique. Elle est souvent évoquée face à des patients parkinsoniens prenant de fortes doses de médicaments dopaminergiques et développant des troubles du contrôle des impulsions. Cependant, les

troubles du contrôle des impulsions peuvent survenir sous agonistes dopaminergiques, en dehors du syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD). L'abus en agonistes dopaminergiques dans le SDD est souvent associé, mais pas exclusivement, à une utilisation compulsive de Lévodopa. (171). Gallagher et al ont montré que la survenue du jeu pathologique était fortement corrélée à un traitement dopaminergique substitutif associant agoniste dopaminergique et Lévodopa (84,6%), parfois sous agoniste dopaminergique en monothérapie (13,1%) mais jamais sous Lévodopa seule (172).

#### **IV.2 IV.3 La prise en charge thérapeutique**

En cas d'apparition d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique, il est recommandé d'essayer de diminuer les doses en médicaments dopaminergiques (173;174), en particulier les doses de lévodopa à action rapide ou les injections d'apomorphine, afin d'atténuer la stimulation dopaminergique pulsatile. Néanmoins, cette diminution a parfois des conséquences sur l'état moteur. Les agonistes dopaminergiques possèdent un effet agoniste sur les récepteurs D3, et leur utilisation est parfois difficile dans cette situation, d'autant plus qu'il existe une sensibilisation du système dopaminergique mésocorticolimbique et que dans ce contexte ils peuvent entretenir certains aspects des troubles du comportement. Parfois, il est aussi nécessaire de diminuer les agonistes dopaminergiques, voire de changer pour un autre agoniste mieux toléré par le patient sur le plan comportemental (52).

**CONCLUSION**  
**& PERSPECTIVES**

La maladie de Parkinson est la deuxième pathologie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une  $\alpha$ -synucléinopathie d'évolution progressive touchant classiquement la voie nigro-striatale mais également d'autres régions encéphaliques. Cette dégénérescence est responsable de signes moteurs représentés par la triade classique mais aussi des signes non moteurs. Ces derniers sont très variés et surviennent à tous les stades du processus dégénératif.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés aux troubles du sommeil responsables d'un déclin important de la qualité de vie des patients atteints de MP. Ces manifestations restent peu étudiées et sous estimées par les praticiens en consultation.

En effet, notre étude a permis de souligner l'importance des troubles du sommeil existant dans la maladie de Parkinson ; ces troubles sont fréquents, multifacettaires et ils persistent malgré un traitement antiparkinsonien bien adapté. Il résulte de l'étude que les troubles du sommeil sont déjà présents à un stade tout à fait précoce de la maladie de Parkinson. Elle a aussi montré qu'il y'a une réduction du temps du sommeil total et de sa fragmentation. Ces résultats sont comparables aux ceux décrits dans la littérature.

L'amélioration de la prise en charge des patients parkinsoniens doit passer par l'intégration de la recherche des signes non moteurs en cours de la consultation et par la validation des échelles d'évaluation du sommeil en langue arabe. En effet, une évaluation clinique et diagnostique précise est obligatoire avant de commencer le traitement. Le premier objectif à atteindre est de comprendre si les troubles du sommeil sont un trouble primaire ou secondaire et si des règles de comportement ou une modification de la posologie du traitement en cours pourraient améliorer les troubles.

De nombreuses options de traitement sont maintenant disponibles pour traiter les troubles du sommeil dans la MP, mais des essais contrôlés randomisés plus importants et plus vastes sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et résoudre certaines données contradictoires.

Une meilleure compréhension de la relation entre la régulation veille-sommeil et la MP pourrait orienter les recherches futures et faciliter la gestion de la maladie du sommeil . Nous pouvons affirmer que « la maladie de Parkinson ne comporte pas uniquement des troubles moteurs, mais c'est aussi une maladie du sommeil ».

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

- (1) Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scharf MB, Tan TL. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin Pharmacol Ther* 1971 Mar;12(2):397-406.
- (2) Larsen JP. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003;91:329-34.
- (3) Scaravilli T, Gasparoli E, Rinaldi F, Polesello G, Bracco F. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003 Oct;24(3):209-10.
- (4) Happe S, Berger K. The association between caregiver burden and sleep disturbances in partners of patients with Parkinson's disease. *Age Ageing* 2002 Sep;31(5):349-54.
- (5) de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Jan;62(1):10-5.
- (6) Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003 Apr 3;348(14):1356-64.
- (7) de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 Jun;5(6):525-35.
- (8) Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le GM, Quintin C, et al. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 Sep;87(9):952-7.
- (9) Beghdadli B, Ghomaria O, Hamimed M, Azza A, Edjekouane I, Ider M, et al. Occupational and environmental risk factors of Parkinson's disease: A case-control study in western Algeria. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2016 Feb 1;77:21-6.
- (10) Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JP. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord* 2016 Feb;23:1-9.
- (11) Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016 Jan;172(1):14-26.
- (12) Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2013 May 28;80(22):2035-41.
- (13) Moisan F, Spinosi J, Delabre L, Gourlet V, Mazurie JL, Benatru I, et al. Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France. *Environ Health Perspect* 2015 Nov;123(11):1123-9.
- (14) INSERM. Parkinson (maladie de). 5-2-2015. Ref Type: Internet Communication.
- (15) Lee PC, Ahmed I, Lorient MA, Mulot C, Paul KC, Bronstein JM, et al. Smoking and Parkinson disease: Evidence for gene-by-smoking interactions. *Neurology* 2018 Feb 13;90(7):e583-e592.

- (16) Chuang YH, Lill CM, Lee PC, Hansen J, Lassen CF, Bertram L, et al. Gene-Environment Interaction in Parkinson's Disease: Coffee, ADORA2A, and CYP1A2. *Neuroepidemiology* 2016;47(3-4):192-200.
- (17) Bastide MF, Bezard E. [L-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease]. *Bull Acad Natl Med* 2015 Feb;199(2-3):201-12.
- (18) Delwaide PJ, Sabbatino M, Delwaide C. Some pathophysiological aspects of the parkinsonian rigidity. *J Neural Transm Suppl* 1986;22:129-39.
- (19) Stanley-Jones D. The anatomy of rigidity and tremor. *J Nerv Ment Dis* 1956 Aug;124(2):163-6.
- (20) Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94 Suppl:S41-S45.
- (21) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 Mar;55(3):181-4.
- (22) Defebvre L. Les nouveaux critères diagnostiques de maladie de Parkinson. *Pratique Neurologique - FMC* 2017 Feb 25;8(1):3-7.
- (23) Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003 Feb;2(2):107-16.
- (24) Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009 Dec;8(12):1128-39.
- (25) Pfeiffer RF. Parkinson disease. Nonmotor symptoms in Parkinson disease: the PRIAMO study. *Nat Rev Neurol* 2009 Oct;5(10):531-2.
- (26) Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25 Suppl 1:S98-103.
- (27) Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007 Aug;13(6):323-32.
- (28) Wolters EC. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 Dec;15 Suppl 3:S6-12.
- (29) Mathias CJ, Polinsky RJ. Separating the primary autonomic failure syndromes, multiple system atrophy, and pure autonomic failure from Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999;80:353-61.
- (30) Bonuccelli U, Lucetti C, Del DP, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, et al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003 Oct;60(10):1400-4.
- (31) Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol* 2003;53 Suppl 3:S3-12.



- (32) Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008 Oct 15;23(13):1799-807.
- (33) Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999 Aug;122 ( Pt 8):1437-48.
- (34) Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology* 1980 Dec;30(12):1326-30.
- (35) Scatton B, Rouquier L, Javoy-Agid F, Agid Y. Dopamine deficiency in the cerebral cortex in Parkinson disease. *Neurology* 1982 Sep;32(9):1039-40.
- (36) Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988 Jul 28;334(6180):345-8.
- (37) Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, Goedert M. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 1998 Jul 31;251(3):205-8.
- (38) Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 May 26;95(11):6469-73.
- (39) Uitti RJ, Calne DB. Pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *Eur Neurol* 1993;33 Suppl 1:6-23.
- (40) Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003 Sep 11;39(6):889-909.
- (41) Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005 May;20(5):523-39.
- (42) Birkmayer W, Hornykiewicz O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. *Wien Klin Wochenschr* 1961 Nov 10;73:787-8.
- (43) Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. L-dopa in parkinson's syndrome. *N Engl J Med* 1969 Jul 31;281(5):272.
- (44) Rascol O. The pharmacological therapeutic management of levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2000 Apr;247 Suppl 2:II51-II57.
- (45) Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. 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* 2000 May 18;342(20):1484-91.
- (46) Derkinderen P, Vidailhet M. [L-DOPA-induced dyskinesia]. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158(122):92-101.

- (47) Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998 Aug;51(2 Suppl 2):S25-S29.
- (48) Duvoisin RC. Variations in the "on-off" phenomenon. *Adv Neurol* 1974;5:339-40.
- (49) Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon SA, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007 Dec;22(16):2409-17.
- (50) Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1993;149(3):175-6.
- (51) Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998 Oct 15;339(16):1105-11.
- (52) Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002 Feb 12;58(3):396-401.
- (53) Rolinski M, Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson PR, Nithi K, Talbot K, Ben-Shlomo Y, 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* 2014 May;85(5):560-6.
- (54) Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014 Apr 23;311(16):1670-83.
- (55) Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology* 2014 Jul 22;83(4):328-35.
- (56) INSERM. Sommeil : Faire la lumière sur notre activité nocturne. INSERM . 7-9-2017.  
Ref Type: Internet Communication
- (57) Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953 Sep 4;118(3062):273-4.
- (58) Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957 Nov;9(4):673-90.
- (59) Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol* 1957 May;53(5):339-46.
- (60) Jouvet M. [The paradoxical phase of sleep]. *Int J Neurol* 1965;5(2):131-50.
- (61) Siegel J. Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften* 2004 Aug;91(8):355-65.

- (62) Rasmussen MH, Wildschiodtz G, Juul A, Hilsted J. Polysomnographic sleep, growth hormone insulin-like growth factor-I axis, leptin, and weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2008 Jul;16(7):1516-21.
- (63) Gamaldo CE, Shaikh AK, McArthur JC. The sleep-immunity relationship. *Neurol Clin* 2012 Nov;30(4):1313-43.
- (64) Wilder-Smith A, Mustafa FB, Earnest A, Gen L, Macary PA. Impact of partial sleep deprivation on immune markers. *Sleep Med* 2013 Oct;14(10):1031-4.
- (65) Mariani LL, Doulazmi M, Chaigneau V, Brefel-Courbon C, Carriere N, Danaila T, et al. Descriptive analysis of the French NS-Park registry: Towards a nation-wide Parkinson's disease cohort? *Parkinsonism Relat Disord* 2019 Apr 25.
- (66) PAL P, CALNR D, SAMII A, FLEMING J. A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson s disease. *Parkinsonism Rel Disord* 1999;5:1-17.
- (67) Liu CF, Wang T, Zhan SQ, Geng DQ, Wang J, Liu J, et al. Management Recommendations on Sleep Disturbance of Patients with Parkinson's Disease. *Chin Med J (Engl )* 2018 Dec 20;131(24):2976-85.
- (68) Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, Giannini G, Cecere A, Cortelli P, et al. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Front Neurol* 2017;8:42.
- (69) Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5(4):280-5.
- (70) Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998 Nov;13(6):895-9.
- (71) Olanow CW, Schapira AH, Roth T. Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000 Mar;15(2):212-5.
- (72) Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 2011 May 1;34(5):601-8.
- (73) Van Hilten JJ, Weggeman M, van der Velde EA, Kerkhof GA, van Dijk JG, Roos RA. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;5(3):235-44.
- (74) Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep parasomnias. *Neurol Clin* 1996 Nov;14(4):697-720.
- (75) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996 Feb;46(2):388-93.
- (76) Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-

- movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013 May;12(5):443-53.
- (77) Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord* 2007 Aug 15;22(11):1567-72.
- (78) Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2003 Jun;18(6):668-72.
- (79) Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord* 2001 Nov;16(6):1120-2.
- (80) Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005 Nov 8;65(9):1442-6.
- (81) Stern M, Roffwarg H, Duvoisin R. The parkinsonian tremor in sleep. *J Nerv Ment Dis* 1968 Aug;147(2):202-10.
- (82) Happe S, Trenkwalder C. Movement disorders in sleep: Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Biomed Tech (Berl)* 2003 Mar;48(3):62-7.
- (83) Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med* 2004 May;5(3):317-28.
- (84) Godard P. Recommandations pour la Pratique Clinique - Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2010;27:806-33.
- (85) Askenasy JJ, Yahr MD. Reversal of sleep disturbance in Parkinson's disease by antiparkinsonian therapy: a preliminary study. *Neurology* 1985 Apr;35(4):527-32.
- (86) Antonini A, Landi A, Mariani C, DeNotaris R, Pezzoli G. Deep brain stimulation and its effect on sleep in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2004 Mar;5(2):211-4.
- (87) Belaid H, Adrien J, Laffrat E, Tande D, Karachi C, Grabli D, et al. Sleep disorders in Parkinsonian macaques: effects of L-dopa treatment and pedunculopontine nucleus lesion. *J Neurosci* 2014 Jul 2;34(27):9124-33.
- (88) Sharf B, Moskovitz C, Lupton MD, Klawans HL. Dream phenomena induced by chronic levodopa therapy. *J Neural Transm* 1978;43(2):143-51.
- (89) van HB, Hoff JI, Middelkoop HA, van der Velde EA, Kerkhof GA, Wauquier A, et al. Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol* 1994 Sep;51(9):922-8.
- (90) Sweet RD, McDowell FH. Five years' treatment of Parkinson's disease with levodopa. Therapeutic results and survival of 100 patients. *Ann Intern Med* 1975 Oct;83(4):456-63.

- (91) Lesser RP, Fahn S, Snider SR, Cote LJ, Isgreen WP, Barrett RE. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* 1979 Sep;29(9 Pt 1):1253-60.
- (92) Chang CW, Fan JY, Chang BL, Wu YR. Anxiety and Levodopa Equivalent Daily Dose Are Potential Predictors of Sleep Quality in Patients With Parkinson Disease in Taiwan. *Front Neurol* 2019;10:340.
- (93) Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1333-4.
- (94) Pal PK, Calne S, Samii A, Fleming JA. A review of normal sleep and its disturbances in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1999 Apr;5(1-2):1-17.
- (95) Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014;4(2):211-21.
- (96) Kay DB, Tanner JJ, Bowers D. Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 2018 Jun;8(6):e00967.
- (97) Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, de Almeida CMO, Fernandes RMF, et al. Chronic Insomnia in Patients With Parkinson Disease: Which Associated Factors Are Relevant? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2019 Jun 18;891988719856687.
- (98) Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, de Almeida CMO, Fernandes RMF, et al. Factors related to excessive sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Neurol Res* 2019 Mar;41(3):227-33.
- (99) Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998 Nov;13(6):895-9.
- (100) Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Apr;79(4):387-91.
- (101) Arnulf I. *Maladies neurodégénératives et sommeil*. Elsevier Masson SAS ed. 2012. p. 285-96.
- (102) Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R, Leurgans S. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999 Jan;14(1):117-21.
- (103) Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol* 1993 Nov;34(5):710-4.
- (104) Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008 Apr 30;23(6):837-44.

- (105) Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: expanding the view of Parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. *Neurol Clin* 2013 Aug;31(3 Suppl):S1-16.
- (106) Defebvre L, Vérin M. Les signes non moteurs IN *La maladie de Parkinson* . Elsevier Masson ed. 2011.
- (107) Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008 Mar 15;266(1-2):216-28.
- (108) Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002 Aug 27;59(4):585-9.
- (109) Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010 Jun;9(6):573-80.
- (110) Steur EN, Ballering LA. Moclobemide and selegeline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Oct;63(4):547.
- (111) Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, Dobbins EK. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010 Aug;8(4):294-315.
- (112) Wood LD. Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2010 Apr 1;27(4):295-310.
- (113) Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997 Sep;12(5):756-9.
- (114) Hauser RA, Zesiewicz TA, Factor SA, Guttman M, Weiner WJ. Clinical trials of add-on medications in Parkinson's disease: Efficacy versus usefulness. *Parkinsonism Relat Disord* 1997 Jan;3(1):1-6.
- (115) Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, et al. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000 Oct 24;55(8):1216-8.
- (116) Morin CM. Treatment manuals for practitioners. *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press ed. 1993.
- (117) Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Dec;73(6):629-35.
- (118) Trenkwalder C, Kohnen R, Hogl B, Metta V, Sixel-Doring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011 Mar;26(4):644-52.

- (119) Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989 May;28(2):193-213.
- (120) Martinez-Martin P, Visser M, Rodriguez-Blazquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, van Hilten JJ. SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 Sep 15;23(12):1681-8.
- (121) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991 Dec;14(6):540-5.
- (122) Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992 Aug;15(4):376-81.
- (123) Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003 Mar;4(2):121-32.
- (124) Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep* 2005 Mar;28(3):349-54.
- (125) Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmacher T, Yassouridis A, Trenkwalder C. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 2000 May 1;23(3):361-7.
- (126) AASM. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine ed. 2014.
- (127) Comella CL. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an overview. *J Neural Transm Suppl* 2006;(70):349-55.
- (128) Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006 Jun 1;441(7093):589-94.
- (129) Louter M, Munneke M, Bloem BR, Overeem S. Nocturnal hypokinesia and sleep quality in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2012 Jun;60(6):1104-8.
- (130) Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988 Dec;11(6):512-9.
- (131) Dhawan V, Dhoat S, Williams AJ, Dimarco A, Pal S, Forbes A, 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* 2006 Oct 25;248(1-2):158-62.
- (132) Zhang L, Dong J, Liu W, Zhang Y. Subjective poor sleep quality in Chinese patients with Parkinson's disease without dementia. *J Biomed Res* 2013 Jul;27(4):291-5.
- (133) Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Thalamas C, Payoux P, Rascol O. Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 May;19(5):548-52.

- (134) Ohayon MM, Partinen M. Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *J Sleep Res* 2002 Dec;11(4):339-46.
- (135) Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep* 2013 Jul 1;36(7):1059-68.
- (136) Menza MA, Rosen RC. Sleep in Parkinson's disease. The role of depression and anxiety. *Psychosomatics* 1995 May;36(3):262-6.
- (137) Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med* 2004 May;5(3):317-28.
- (138) Rye DB. The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 2004 Oct 26;63(8 Suppl 3):S2-S7.
- (139) Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, Deshmukh AA, Denham MJ, Royston JP, et al. Parkinson's disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1987 Nov;24(5):637-43.
- (140) Wailke S, Herzog J, Witt K, Deuschl G, Volkmann J. Effect of controlled-release levodopa on the microstructure of sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011 Apr;18(4):590-6.
- (141) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996 Feb;46(2):388-93.
- (142) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006 Jul;5(7):572-7.
- (143) Gagnon JF, Montplaisir J, Bedard MA. [Rapid-eye-movement sleep disorders in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2002 Feb;158(2):135-52.
- (144) Ferri R, Zucconi M, Marelli S, Plazzi G, Schenck CH, Ferini-Strambi L. Effects of long-term use of clonazepam on nonrapid eye movement sleep patterns in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2013 May;14(5):399-406.
- (145) Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, Mukai M, Etoh Y, Yamamoto K, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Jun;55(3):267-9.
- (146) Nielsen TA. A review of mentation in REM and NREM sleep: "covert" REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *Behav Brain Sci* 2000 Dec;23(6):851-66.
- (147) Bhalsing K, Suresh K, Muthane UB, Pal PK. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 Apr;19(4):426-30.



- (148) Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology* 2011 Nov 29;77(22):1941-6.
- (149) Arnulf I, Morgan J. Not all that goes "bump in the night" is RLS: leg motor restlessness in PD. *Neurology* 2011 Nov 29;77(22):1936-7.
- (150) Bliwise DL, Trotti LM, Yesavage JA, Rye DB. Periodic leg movements in sleep in elderly patients with Parkinsonism and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2012 Jun;19(6):918-23.
- (151) Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 Oct 15;25(13):2246-9.
- (152) Nomura T, Inoue Y, Kobayashi M, Namba K, Nakashima K. Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2013 Apr 15;327(1-2):22-4.
- (153) da Silva-Junior FP Jr, do Prado GF, Barbosa ER, Tufik S, Togeiro SM. Sleep disordered breathing in Parkinson's disease: a critical appraisal. *Sleep Med Rev* 2014 Apr;18(2):173-8.
- (154) De Cock VC, Dauvilliers Y. [How to manage daytime sleepiness associated with Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2010 Oct;166(10):793-9.
- (155) Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004 Jan;61(1):97-102.
- (156) Ferreira JJ, Thalamas C, Montastruc JL, Castro-Caldas A, Rascol O. Levodopa monotherapy can induce "sleep attacks" in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2001 May;248(5):426-7.
- (157) Garcia-Borreguero D, Schwarz C, Larrosa O, de la Llave Y, Garcia de YJ. L-DOPA-induced excessive daytime sleepiness in PD: a placebo-controlled case with MSLT assessment. *Neurology* 2003 Oct 14;61(7):1008-10.
- (158) Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999 Jun 10;52(9):1908-10.
- (159) Paus S, Brecht HM, Koster J, Seeger G, Klockgether T, Wullner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 Jun;18(6):659-67.
- (160) Montastruc JL, Brefel-Courbon C, Senard JM, Bagheri H, Ferreira J, Rascol O, et al. Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 2001 May;24(3):181-3.
- (161) Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 1999 Nov;14(6):922-7.

- (162) Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 Mar;18(3):287-93.
- (163) Tan EK, Lum SY, Fook-Chong SM, Teoh ML, Yih Y, Tan L, et al. Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age- and sex-matched controls. *Neurology* 2002 Feb 12;58(3):465-8.
- (164) Wailke S, Herzog J, Witt K, Deuschl G, Volkmann J. Effect of controlled-release levodopa on the microstructure of sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011 Apr;18(4):590-6.
- (165) Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Berardelli A, Ruggieri S. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998 May;245 Suppl 1:S15-S18.
- (166) Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, Gurecki P. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res* 2000 Mar;9(1):63-9.
- (167) Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, Gurecki P. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res* 2000 Mar;9(1):63-9.
- (168) Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002 Apr 9;58(7):1019-24.
- (169) Tompson D, Oliver-Willwong R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2009 May;32(3):140-8.
- (170) Nausieda PA. Sinemet "abusers". *Clin Neuropharmacol* 1985;8(4):318-27.
- (171) Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006 Jul;63(7):969-73.
- (172) Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov Disord* 2007 Sep 15;22(12):1757-63.
- (173) Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005 Sep;62(9):1377-81.
- (174) O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009;23(2):157-70.

# **ANNEXE**

# LES TROUBLES DU SOMMEIL DANS LA MALADIE DE PARKINSON

## I. Caractéristiques générales

Nom .....

Prénom .....

Age 1\_\_1\_\_1

Sexe Masculin 1\_\_1 Féminin 1\_\_1

Wilaya de résidence

Profession

**Date diagnostic MP** 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

**Délai d'apparition des troubles du sommeil**

**ATCD**

- HTA
- Diabète
- AVC
- Autres (précisez) :

**Habitudes de vie** : consommez vous de façon régulière :

- Tabac
- Alcool
- Café
- The
- Drogues
- Autres (précisez) :
- 

IMC =

Poids (Kg) :                      taille (cm) :

**Stades de la MP (Hean et Yahr)**

- Stade 0 : pas de signe



<b>Situation</b>	<b>Chance de s'endormir</b>			
Assis en train de lire	0			
En train de regarder la télévision	0			
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0			
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0			
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			
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0			
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0			
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0			

**Score**

### **Syndrome des jambes sans repos SJSR**

1\_\_1 oui 1\_\_1 non

### **Parasomnie**

Somnambulisme 1\_\_1 oui 1\_\_

Terreurs nocturnes 1\_\_1 oui \_\_

cauchemars 1\_\_1 oui \_\_

### **Les troubles du comportement en sommeil**

#### **paradoxal (TCSP)**

1\_\_1 oui 1\_\_1 non

### **Syndrome d'apnée du sommeil**

Renflement 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Poygraphie 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

## **IV. Traitements**

### **- Traitement dopaminergique**

L-DOPA 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Posologie

Agoniste DOPA 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Posologie

- **Antiépileptiques**

1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Si oui, précisez

- **Antidépresseurs**

1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Si oui, précisez

Posologie

- **Anticholinergique**

1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Précisez

Posologie

- **Benzodiazépines**

1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Si oui précisez type et posologie

**Observance** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

## V. **Réponses au traitement**

Dépendance aux médicaments

1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Persistance des troubles du sommeil

Précisez type :

Autres raisons

1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Si oui, préciser

Nom du médecin traitant

Signature

## Echelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos IRLS (traduite en français)

Au cours des 7 derniers jours, et d'une manière générale :

1. Quelle est votre appréciation du désagrément provoqué par le syndrome des jambes sans repos ?  
De 0 (aucunement désagréable) à 4 (très désagréable) .....
  2. Dans quelle mesure avez-vous besoin de bouger à cause du syndrome des jambes sans repos ?  
De 0 (pas de besoin) à 4 (un très grand besoin).....
  3. Dans quelle mesure le désagrément de vos jambes s'améliore-t-il lorsque vous bougez ?  
De 1 (amélioration totale ou presque totale) à 4 (pas d'amélioration) .....
  4. Dans quelle mesure votre sommeil est-il perturbé par le syndrome des jambes sans repos ?  
De 0 (pas du tout perturbé) à 4 (très fortement perturbé) .....
  5. Dans quelle mesure êtes-vous fatigué ou somnolent à cause du syndrome des jambes sans repos ?  
De 0 (pas du tout fatigué) à 4 (très fatigué) .....
  6. Quelle est la gravité de votre syndrome des jambes sans repos, considéré dans son ensemble ?  
De 0 (pas du tout grave) à 4 (très grave) .....
  7. À quelle fréquence souffrez-vous du syndrome des jambes sans repos ?  
1 (1 jour/semaine)  
2 (2 ou 3 jours/semaine)  
3 (4 ou 5 jours/semaine)  
4 (6 ou 7 jours/semaine) .....
  8. Lorsque vous souffrez du syndrome des jambes sans repos, combien de temps durent ces symptômes au cours d'une journée normale ?  
1 (< 1 heure/jour)  
2 (1 à 3 heures)  
3 (3 à 8 heures)  
4 (8 heures ou plus) .....
  9. Quelle est l'influence exercée par le syndrome des jambes sans repos sur l'exercice de vos tâches quotidiennes dans votre vie familiale, sociale ou professionnelle ?  
De 0 (pas d'influence du tout) à 4 (très grande).....
  10. Quelle est l'influence exercée par le syndrome des jambes sans repos sur votre humeur ?  
De 0 (pas d'influence du tout) à 4 (très grande).....
- Appréciation de la sévérité des troubles : TOTAL** .....
- Syndrome léger..... 10 points ou moins
  - Syndrome modéré..... de 11 à 20 points
  - Syndrome sévère..... de 21 à 30 points
  - Syndrome très sévère..... de 31 à 40 points



## Échelle d'évaluation du sommeil dans la maladie de Parkinson (PDSS-2) (traduite en français)

Veuillez évaluer la gravité des troubles suivants sur la base de votre expérience au cours de la dernière semaine (7 jours). Veuillez faire une croix dans la case correspondant à votre réponse. Très souvent, (c'est-à-dire 6 à 7 jours par semaine); Souvent (c'est-à-dire 4 à 5 jours par semaine); Quelquefois, (c'est-à-dire 2 à 3 jours par semaine); Parfois, (c'est-à-dire 1 jour par semaine)

	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Parfois	Jamais
1. Globalement, avez-vous bien dormi au cours de la dernière semaine ?	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>
2. Avez-vous eu du mal à vous endormir le soir ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
3. Avez-vous eu du mal à rester endormi(e) ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
4. Vous êtes-vous réveillé(e) la nuit en raison d'une agitation des jambes ou des bras ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
5. Votre sommeil a-t-il été perturbé en raison d'un besoin irrésistible de remuer vos bras ou vos jambes ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
6. Avez-vous fait des mauvais rêves la nuit ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
7. Avez-vous eu des hallucinations pénibles la nuit (avez-vous vu ou entendu des choses qui, vous dit-on, n'existent pas) ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
8. Vous êtes-vous relevé(e) la nuit pour uriner ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
9. Avez-vous été gêné(e) la nuit en raison d'une raideur qui vous empêchait de bouger ou de vous retourner dans votre lit ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
10. Avez-vous ressenti des douleurs dans les bras ou les jambes qui vous ont réveillé(e) la nuit ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
11. Avez-vous eu des crampes musculaires dans les bras ou les jambes qui vous ont réveillé(e) la nuit ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
12. Vous êtes-vous réveillé(e) tôt le matin avec des douleurs dans les bras et les jambes dues à une mauvaise posture ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
13. Au réveil, avez-vous eu des tremblements ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
14. Le matin après le réveil, vous êtes-vous senti(e) fatigué(e) ou avez-vous eu envie de dormir ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>
15. Vous êtes-vous réveillé(e) la nuit à cause de vos propres ronflements ou de difficultés à respirer ?	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>

1. The overall quality of your night's sleep is:	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Awful Excellent
2. Do you have difficulty falling asleep each night?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
3. Do you have difficulty staying asleep?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
4. Does restlessness in your legs or arms at night or in the evening disrupt your sleep?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
5. Do you fidget in bed?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
6. Do you suffer from distressing dreams at night?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
7. Do you suffer from distressing hallucinations at night (seeing or hearing things that you are told do not exist)?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
8. Do you get up at night to pass urine?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
9. Do you have incontinence of urine because you are unable to move due to "off" symptoms?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
10. Do you experience numbness or tingling in your arms or legs, which wakes you from sleep at night?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
11. Do you have painful muscle cramps in your arms or legs which wake you from sleep at night?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
12. Do you wake early in the morning with painful posturing of your arms or legs?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
13. On waking do you experience tremor?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
14. Do you feel tired and sleepy after waking in the morning?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always Never
15. Have you unexpectedly fallen asleep during the day?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Frequently Never

### IV.3 The Parkinson's disease sleep scale (PDSS-2) (118)

Le PDSS-2, publié en 2011 est une révision de la première échelle en ajoutant des items sur le syndrome des jambes sans repos, l'akinésie, la douleur et l'apnée du sommeil.

#### **IV.4 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (119)**

Il s'agit d'un auto-questionnaire évaluant la qualité subjective du sommeil au cours du dernier mois. Il comporte 19 questions utilisées pour calculer 7 composantes : « Qualité subjective du sommeil » ; « Latence du sommeil » ; « Durée de sommeil » ; « Efficacité du sommeil » ; « Perturbation du sommeil » ; « Médication pour dormir » ; « Perturbations du fonctionnement diurne ».

Le score global est obtenu en effectuant la somme des sept composantes. Il va de 0 : « aucune difficulté » à 21 : « difficultés majeures ». Un PSQI supérieur à 5 témoigne de perturbations du sommeil. Cet outil permet d'orienter les types de troubles du sommeil.

#### **Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI) (traduite en français)**

*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(e) 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(e) le matin ?

Heure habituelle du lever : .....

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eues chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passées 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(e) 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'autres raisons. Donnez une description :				
	Pas au cours du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre fois par semaine
Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons				

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 du dernier mois	Moins d'une fois par semaine	Une ou deux fois par semaine	Trois ou quatre 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				

#### **IV.5 Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep (SCOPA-Sleep) (120)**

L'échelle SCOPA (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease) inclut plusieurs items d'évaluation des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson, y compris la dysautonomie, les troubles cognitifs, et les troubles du sommeil.

Apparue en 2003, la SCOPA-Sleep en référence aux troubles du sommeil est un questionnaire fiable, valide et facile à mettre en place. Elle permet d'évaluer le sommeil nocturne (5 items)

et la somnolence diurne (6 items) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ou autres pathologies.

### **SCOPA-SLEEP** (*version en anglais*)

*By means of this questionnaire, we would like to find out to what extent in the past month you have had problems with sleeping. Some of the questions are about problems with sleeping at night, such as, for example, not being able to fall asleep or not managing to sleep on. Another set of questions is about problems with sleeping during the day, such as dozing off (too) easily and having trouble staying awake.*

#### **A. Use of sleeping tablets**

A1. How often did you use sleeping tablets in the last months? (prescribed by a physician or not)

not at all            less than once a week            once or twice a week            more than 3 times a week

A2. Which sleeping tablets did you use in the last month?

name: \_\_\_\_\_ amount per month: \_\_\_\_\_ dose per tablet: \_\_\_\_\_

name: \_\_\_\_\_ amount per month: \_\_\_\_\_ dose per tablet: \_\_\_\_\_

name: \_\_\_\_\_ amount per month: \_\_\_\_\_ dose per tablet: \_\_\_\_\_

#### **B. Sleeping at night**

*The questions below are for everyone and concern sleeping at night. If you have been using sleeping tablets, then the answer should reflect how you have slept while taking these tablets.*

B1. In the past month, have you had trouble falling asleep when you went to bed at night?

not at all                            a little                            quite a bit                            a lot

B2. In the past month, to what extent do you feel that you have woken too often?

not at all                            a little                            quite a bit                            a lot

B3. In the past month, to what extent do you feel that you have been lying awake for too

not at all                            a little                            quite a bit                            a lot

B4. In the past month, to what extent do you feel that you have woken up too early in the morning?

not at all                            a little                            quite a bit                            a lot

B5. In the past month, to what extent do you feel you have had too little sleep at night?

not at all                            a little                            quite a bit                            a lot

C1. Overall, how well have you slept at night during the past month?

Very well      well      rather well      not well but not badly      rather badly      badly      very badly

#### **D. Sleeping during the day and the evening**

D1. How often in the past month have you fallen asleep unexpectedly either during the day or in the evening?

Never	sometimes	regularly	often
D2. How often in the past month have you fallen asleep while sitting peacefully?			
Never	sometimes	regularly	often
D3. How often in the past month have you fallen asleep while watching TV or reading?			
Never	sometimes	regularly	often
D4. How often in the past month have you fallen asleep while talking to someone?			
Never	sometimes	regularly	often
D5. In the past month, have you had trouble staying awake during the day or in the evening?			
Never	sometimes	regularly	often
D6. In the past month, have you experienced falling asleep during the day as a problem?			
Never	sometimes	regularly	often

#### IV.6 Echelle de somnolence d'Epworth

L'échelle d'Epworth évalue le risque de s'endormir dans la journée sur 8 items décrivant des activités de la vie courante. Elle a été principalement conçue pour évaluer l'efficacité du traitement du syndrome des apnées du sommeil. Un score supérieur à 10 témoigne d'une somnolence diurne accrue, mais un score bas de cette auto-évaluation n'exclut pas une fatigue réelle (121).

L'échelle d'Epworth donne le reflet subjectif de la somnolence diurne. Les résultats ne sont pas corrélés à la gravité de la pathologie existante. Néanmoins ce questionnaire est considéré comme un outil simple, validé et efficace pour mesurer la somnolence diurne persistante chez les adultes (122) et il est également utile au dépistage.

Situation	Chance de s'endormir			
	0	1	2	3
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
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 moins de 9** : vigilance normale

**Total entre 10 et 14** : présence de somnolence diurne

**Total plus de 15** : somnolence diurne sévère (imposant l'arrêt de la conduite)

#### **IV.7 Echelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos : (« IRLS » – International Restless Legs Syndrome Scale)(123)**

L'IRLS évalue les caractéristiques primaires sensorielles du syndrome des jambes sans repos (sensations désagréables dans les jambes, besoin de bouger, etc.), les troubles du sommeil associés (insomnie, asthénie et somnolence diurne), et l'impact des symptômes sur l'humeur, la vie quotidienne et les activités, tout en considérant la fréquence des épisodes. C'est un instrument clinique fiable et reproductible de l'évaluation de la sévérité du syndrome des jambes sans repos. Elle est composée de 10 questions, chacune étant cotée de 0 (inexistant) à 4 (très important). Plus le score est élevé, plus le syndrome est sévère.



## RESUME :

Les troubles du sommeil sont fréquents dans les pathologies neurodégénératives et en particulier dans la maladie de Parkinson (MP). Leur fréquence augmentent au cours de la maladie et la progression de l'invalidité. Ces derniers sont nombreux, multifactoriels et confèrent un impact négatif significatif sur la qualité de vie des patients et leurs entourage. La compréhension et la sensibilisation à ces troubles du sommeil ont considérablement avancés depuis ce temps, mais sont loin d'être complètes.

**Objectif :** Décrire les troubles du sommeil dans une cohorte de patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique.

**Patients et méthodes :** Nous avons mené une étude prospective dans le service de neurologie du CHU de Tlemcen entre septembre 2018 et juin 2019. Tous patients accueillis en consultation présentant une MP idiopathique ont été inclus. Ont été analysés : les données démographiques, anamnestic et cliniques comprenant l'évaluation de la gravité de la MP selon le score de Hoehn et Yahr, l'analyse des troubles du sommeil, les modalités thérapeutiques et l'observance. Le recueil des données a été fait sur une fiche d'exploitation préétablie et l'étude statistique selon SPSS.

**Résultats :** Nous avons recensé 29 patients avec un âge médian de 68.9 ans (51- 88 ans) et un sexe ratio H/F de 1,08. 89,6% avaient une MP légère à modérée selon le score de Hoehn et Yahr ; 3 patients présentaient un handicap sévère (stade 4). Le délai d'apparition des troubles du sommeil par rapport à l'évolution de la maladie de parkinson variait de 6 mois à 10 ans avec une médiane de 2 ans. Sur le plan clinique, l'insomnie était présente chez 62% des patients parkinsoniens. Les TCSP ont été évoqués chez 2 patients. Le SAS a été suspectait cliniquement dans 10% des cas. Au cours de la journée, l'état de vigilance diurne évalué selon l'échelle d'Epworth, retrouvait 12 patients avec un déficit de sommeil (score entre 9 et 14) et 3 patients se plaignaient d'une hypersomnolance diurne (score supérieur à 15).

**Conclusion :** La première des plaintes des patients parkinsoniens est les troubles du sommeil. Ceux-ci se manifestent sous différentes formes, à la fois la nuit et la journée. Notre étude souligne l'importance de les reconnaître et de les traiter puisqu'ils constituent une importante source de dégradation de la qualité de vie des patients parkinsoniens.

## Abstract:

Sleep disorders are frequent in neurodegenerative pathologies and in particular in Parkinson's disease (PD). Their frequency increases during the disease and progression of disability. These are numerous, multifactorial and confer a significant negative impact on the quality of patient's life and their entourage. The understanding and awareness of these sleep disorders have advanced considerably since then, but are far from complete.

**Objectif:** Describe sleep disorders in a cohort of patients with idiopathic Parkinson's disease.

**Patients and methods:** We have managed a prospective study in the neurology department of the Tlemcen Teaching Hospital between September 2018 and June 2019. All patients admitted for consultation with idiopathic PD were included. Have been analyzed: demographic data, anamnestic and clinical including assessment of the severity of PD according to the Hoehn and Yahr score, sleep disorder analysis, treatment modalities and adherence. The collection of data was done on a pre-established exploitation plug and statistical study according to SPSS.

**Results:** We have identified 29 patients with a median age of 68.9 years (51-88 years) and a sex ratio H / F of 1.08. 89.6% had mild to moderate MP according to the Hoehn and Yahr scores; 3 patients had a severe disability (stage 4). The time of appearance sleep disorders compared with the evolution of parkinson's disease ranged from 6 months to 10 years with a median of 2 years. Clinically, insomnia was present in 62% of Parkinson's patients. The TCSPs were evoked in 2 patients. SAS was clinically suspected in 10% of cases. During the day, the state of vigilance assessed on the Epworth scale, found 12 patients with a sleep deficit (score between 9 and 14) and 3 patients complained of diurnal hypersomnolence (score superior at 15).

**Conclusion:** The first complaint of parkinsonian patients is sleep disorders. These manifest themselves in different forms, both at night and during the day. Our study emphasizes the importance of recognizing and treating them as they are an important source of deterioration in the quality of life of Parkinson's patients.

## الخلاصة:

اضطرابات النوم شائعة في أمراض الاعصاب وعلى وجه الخصوص في مرض باركنسون. يزداد تواترها أثناء المرض وتطور الإعاقة. هذه الزيادة، متعددة العوامل وتمنح تأثير سلبي كبير على نوعية حياة المرضى والوفد المرافق لهم. فهم ووعي اضطرابات النوم متقدمة بشكل كبير منذ ذلك الحين، ولكن لا يزال بعيدا عن الاكتمال.

**الهدف:** وصف اضطرابات النوم في مجموعة من المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون مجهول السبب.

**المرضى والطرق:** أجرينا دراسة مستقبلية في قسم الأمراض العصبية في المستشفى الجامعي تلمسان بين سبتمبر 2018 ويناير 2019. شملت جميع المرضى الذين تم قبولهم في المشاورات مع مرض باركنسون مجهول السبب. تم تحليل ما يلي: التركيبة السكانية؛ البيانات المنسية والسريرية بما في ذلك تقييم شدة مرض باركنسون وفقاً لدرجة

Hoehn et Yahr وتحليل اضطرابات النوم وطرق العلاج والالتزام. تم جمع المعلومات عن طريق

SPSS. **النتائج:** لقد وجدنا 29 مريضاً بمتوسط عمر 68,9 سنة (51-88 سنة) ونسبة جنس من 1.08 إلى 89.6% مع معدل خفيف إلى معتدل وفقاً لدرجة

كان 3 مرضى يعانون من إعاقة شديدة (المرحلة 4). تراوح التأخر في بدء اضطرابات النوم فيما يتعلق بمرض باركنسون من 6 أشهر إلى 10 سنوات Hoehn et Yahr بمتوسط سنتين.

سريرياً كان الأرق حاضراً عند 62% من مرضى باركنسون.

في 2 المرضى. كان يشتبه سريرياً في 10% من الحالات. خلال النهار، وجد مقياس إيبورث لليقظة النهارية أن 12 مريضاً يعانون من عجز في TCSPs تم استحضار النوم (درجات تتراوح بين 9 و 14) و 3 مرضى اشتكوا من فرط النوم اليومي (درجة أكبر من 15).

**الخلاصة:** أول شكوى من مرضى الشلل الرعاش هي اضطرابات النوم. هذه تتجلى في أشكال مختلفة، سواء في الليل أو أثناء النهار. تؤكد دراستنا على أهمية التعرف عليها ومعالجتها لأنها مصدر مهم للتدهور في نوعية حياة مرضى باركنسون.