



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Nadine JACOBY

le 6 mai 2008

ETUDE DES TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LE PATIENT PARKINSONIEN.

ANALYSE RETROSPECTIVE DE 87 POLYSOMNOGRAPHIES.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Hervé VESPIGNANI

Président

M. le Professeur François CHABOT

}

M. le Professeur Gérard BARROCHE

}

Juges

M. le Privatdozent Dr Nico DIEDERICH

}

M. le Docteur Patrick TABOURING

}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL
Raoul SENAULT - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN
Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE- Jean-Marie
GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON
Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel
LAXENAIRE Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN –
Gérard VAILLANT Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ - Jacques
LECLERE – Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire
LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU -
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER- Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette
VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS -Francis PENIN – Michel
STRICKER Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE
Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

À notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur de Neurologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse. Nous vous en remercions chaleureusement. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Professeur François CHABOT

Professeur de Pneumologie

Nous vous adressons nos plus respectueux remerciements pour nous avoir fait l'honneur d'être membre de ce jury. Nous vous exprimons ici l'assurance de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Professeur Gérard BARROCHE

Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de vous intéresser à ce travail et d'accepter de le juger. Nous vous assurons de notre sincère reconnaissance et tenons à vous exprimer notre gratitude.

À notre Juge

Monsieur le Docteur Nico DIEDERICH

Privatdozent für Neurologie Universität Köln

Nous tenons à vous remercier de votre soutien, du conseil critique et de l'assistance fructueuse. Grâce à vous et vos connaissances exceptionnelles dans la matière nous avons découvert l'univers des pathologies du sommeil dans la maladie de Parkinson. Votre présence dans ce jury est une évidence. Veuillez-trouvez ici l'expression de ici l'expression de notre reconnaissance et gratitude.

À notre Juge

Monsieur le Docteur Patrick TABOURING

Médecin généraliste

Vous nous avez gratifié de votre présence au sein de ce jury de thèse. Nous tenons à vous remercier pour votre encadrement tout au long de notre formation de médecine générale. Merci de nous avoir soutenu, encouragé et guidé dès le début de l'élaboration de ce travail de thèse.

À Monsieur Michel Vaillant

Biostatisticien CRP-SANTE Luxembourg.

Vous nous avez aidé dans l'élaboration des statistiques. Nous tenons à vous remercier de votre savoir-faire et de votre patience.

À Claude

Pour ton amour, ton soutien, ta patience.

À mes parents

Pour votre amour, votre éducation, votre soutien.

À ma soeur Claudine

Pour tes qualités en tant que sœur.

À Betty, Joëlle, Maryam

Pour votre précieuse amitié.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

"Sleep becomes much disturbed; the tremulous motion of the limbs occur during the sleep and augment until they awaken the patient"

In the final stages of the disease there is *"constant sleepiness with slight delirium and other marks of extreme exhaustion"*.

James Parkinson. An Essay on the Shaking Palsy. 1817.

Table des matières :

Introduction	25
I. Rappel	28
1. Le sommeil normal	29
2. Le sommeil chez le sujet âgé	32
3. Maladie de Parkinson	33
3.1 Les signes moteurs.....	33
3.2 Les symptômes non moteurs.....	35
3.3 Le diagnostic de la maladie de Parkinson.....	42
3.4 Le traitement de la maladie de Parkinson.....	45
4. Les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs	49
4.1 La paralysie supranucléaire progressive (PSP)	49
4.2 Les atrophies multisystématisées (AMS).....	50
4.3 La dégénérescence corticobasale (DCB).....	51
4.4 La démence à corps de Lewy diffus.....	51
5. Les troubles du sommeil du sujet parkinsonien	52
5.1 Epidémiologie et étiologie	52
5.2 L'insomnie.....	54
5.3 Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS).....	55
5.4 La somnolence diurne excessive (SDE).....	56

5.5 Le syndrome des jambes sans repos (SJSR).....	58
5.6 Les mouvements périodiques.....	59
5.7 Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)	60
6. Outils diagnostiques	62
6.1 L'échelle D'Epworth.....	62
6.2 L'échelle du sommeil de la maladie de Parkinson.....	63
6.3 La polysomnographie (PSG)	64
6.4 Tests itératifs de latence d'endormissement (TILE)	64
II. Etude.....	65
1. Matériel et Méthodes.....	66
1.1 Critères d'inclusion	66
1.2 Modalités	66
1.3 Analyse statistique.....	68
2. Résultats	70
2.1 Données démographiques:.....	70
2.2 Les médicaments :	73
2.3 Le PDSS.....	74
2.4 L'échelle d'Epworth	75
2.5 Données polysomnographiques générales.....	76
2.6 Analyse des résultats de la polysomnographie. Comparaison des données des 3 groupes (diagnostic à la dernière visite) : groupe malade de	

Parkinson idiopathique sans démence, groupe malade de Parkinson avec démence ou démence à corps de Lewy, groupe autres syndromes parkinsoniens.....	78
2.7 Est-ce qu'il y a un lien entre la présence d'hallucinations visuelles et la survenue d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) chez les patients ayant une maladie de Parkinson sans démence, chez les patients ayant un autre syndrome parkinsonien, chez les patients ayant une maladie de Parkinson avec démence ou une DCL? (diagnostic à la dernière visite)	80
2.8 La présence d'hallucinations visuelles ou de TCSP, peut-elle prédire une évolution démentielle?.....	82
2.9 Les données architecturales du sommeil, peuvent-elles prédire la survenue d'une démence?	84
2.10 Groupe patients 'maladie de Parkinson idiopathique' (diagnostic à la dernière visite): comparaison des données de PSG en fonction de la durée de la maladie (< 5 ans contre > 5 ans).....	85
2.11 Comparaison entre la latence moyenne d'endormissement au test itératif de latence d'endormissement et la durée totale de sommeil à la polysomnographie chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique sans démence (diagnostic à la dernière visite).....	89
2.12 Comparaison entre la latence moyenne d'endormissement au test itératif de latence d'endormissement et la latence d'endormissement à la polysomnographie chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique sans démence (diagnostic à la dernière visite)	91
III.Discussion	93
Conclusion Générale.....	101

Bibliographie	104
Annexes.....	116
Annexe 1 : Critères diagnostiques cliniques de PSP selon la NINDS-SPSP	117
Annexe 2 : Consensus pour le diagnostic clinique d'AMS.....	118
Consensus pour les critères d'exclusion d'AMS	118
Annexe 3 : Critères proposés pour le diagnostic clinique de dégénérescence cortico-basale	119
Annexe 4 : Critères de consensus pour le diagnostic clinique de DCL probable et possible	120
Annexe 5 : Echelle D'Epworth	121
Annexe 6 : Le PDSS	122
Annexe 7 : La polysomnographie	123
Annexe 8 : Le Test itératif de latence d'endormissement.....	126

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Fig. 1 : Hypnogramme d'un sujet jeune.....	30
Fig. 2 : Hypnogramme d'un sujet âgé.....	32
Fig. 3 : Echantillon des patients (58 patients MPI, 14 patients SPNI, 15 patients MPD ou DCL (9 patients MPD, 6 patients DCL))	71
Fig. 4 : Echantillon de patients ayant un SPNI (6 patients AMS, 5 patients PSP, 3 patients PND).....	71
Fig 5 : Les médicaments lors de la PSG.....	73
Fig. 6 : Les résultats du score PDSS.....	74
Fig. 7: Les résultats de l'échelle d'Epworth	75
Fig. 8: Les données PSG générales.....	76
Fig. 9 : Efficience du sommeil en fonction de la durée de la maladie patients MPI..	86
Fig. 10 : Lien entre la latence d'endormissement au TILE et la durée totale de sommeil (PSG).....	90
Fig. 11 : Lien entre la latence d'endormissement au TILE et la latence d'endormissement à la PSG.....	92
Tab. 1 : Résultats PSG : comparaison groupes MP sans démence, MPD –LBD , SPNI (diagnostic à la dernière visite).....	78
Tab. 2: lien entre hallucinations visuelles et TCSP chez le groupe MPI	80
Tab. 3 : lien entre hallucinations visuelles et TCSP dans le groupe SPNI	80

Tab. 4: lien entre hallucinations visuelles et TCSP dans le groupe maladie de Parkinson avec démence ou DCL.....	81
Tab. 5: la présence d'hallucinations visuelles prédit-elle une démence ?.....	83
Tab. 6 : la présence de TCSP prédit-elle une démence ?	83
Tab. 7 : Les données PSG et l'évolution vers la démence	84
Tab. 8 : Comparaison données PSG en fonction de la durée de la maladie pour le groupe MPI	85
Tab. 9 : Prévalence du SAS en fonction de la durée de la maladie pour le groupe MPI	87
Tab. 10 : Prévalence du SAS en fonction de la durée de la maladie pour le groupe MPI.....	87
Tab. 11 : Prévalence du TCSP en fonction de la durée de la maladie pour le groupe MPI.....	88
Tab. 12 : Relation entre la latence moyenne d'endormissement au TILE et la durée totale de sommeil à la PSG chez le groupe MPI	89
Tab. 13 : Relation entre la latence moyenne d'endormissement au TILE et la latence moyenne d'endormissement à la la PSG chez le groupe MPI.....	91

Abréviations :

AMS : atrophie multi-systématisée

DCB : dégénérescence corticobasale

DCL : démence à corps de Lewy

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EMG : électromyogramme

EOG : électrooculogramme

HV : hallucinations visuelles

IHA : index hypopnées/apnées

IMC : index de masse corporelle

MMSE : mini mental state examination

MPD : maladie de Parkinson avec démence

MPI : maladie de Parkinson idiopathique

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

MSLT : multiple sleep latency test (équivalent au TILE en français)

PDSS : échelle du sommeil de la maladie de Parkinson

PND : syndrome Parkinsonien d'origine non déterminé

PSG : polysomnographie

PSP : paralysie supra-nucléaire progressive

SAS : syndrome d'apnées du sommeil

SDE : somnolence diurne excessive

SJSR : syndrome des jambes sans repos

SLL : sommeil lent léger

SLP : sommeil lent profond

SP : sommeil paradoxal

SPNI : syndrome de Parkinson dégénératif non idiopathique

TILE : tests itératifs de latence d'endormissement (équivalent au MSLT en anglais)

UKPDSBB : United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

Introduction

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les sujets souffrant de la maladie de Parkinson. Les patients parkinsoniens ont des difficultés du maintien du sommeil, présentent des mouvements nocturnes anormaux et, pendant la journée, une somnolence diurne excessive et parfois même des attaques de sommeil. Plusieurs facteurs sont impliqués dans la genèse des troubles du sommeil parmi lesquels il faut citer la dégénérescence progressive des centres responsables de la régulation du cycle veille - sommeil, la recrudescence de symptômes moteurs nocturnes et les effets secondaires du traitement anti-parkinsonien.

Les troubles du sommeil semblent être encore plus importants chez les patients ayant un syndrome parkinson dégénératif non idiopathique. Les patients présentant une paralysie supra-nucléaire progressive (PSP) présentent des temps d'éveil prolongés après la phase d'endormissement, leur sommeil est deux fois plus fragmenté et la durée du stade 1 deux fois plus longue que chez le sujet non malade et le sujet ayant une maladie de Parkinson idiopathique. Par contre, on ne note pas de différence en ce qui concerne la durée du sommeil paradoxal, l'index apnées/hypopnées, l'index de mouvements périodiques (1). Les patients présentant une atrophie multi-systématisée (AMS) souffrent fréquemment de fragmentation du sommeil, de fatigue diurne excessive, de trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), de troubles respiratoires du sommeil. La prévalence de TCSP chez le patient AMS est de 90%-100%. Le TCSP et le stridor peuvent être les premières manifestations de cette maladie (2, 3).

Dans notre travail nous avons essayé d'analyser les particularités du sommeil du malade Parkinsonien et d'analyser si les anomalies du sommeil pourraient avoir une valeur prédictive en ce qui concerne l'évolution de la maladie. Par ailleurs, nous avons voulu savoir si l'étude polysomnographique allait montrer

des différences de la structure du sommeil entre les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et les patients ayant un syndrome parkinsonien dégénératif non idiopathique (SPNI).

I. Rappel

1. Le sommeil normal

Le sommeil normal est organisé en une succession de stades de sommeil lent et de sommeil paradoxal.

Le sommeil lent est subdivisé en 4 stades de profondeur croissante, caractérisés par des modifications électroencéphalographiques (EEG), des modifications de l'électromyogramme (EMG) et des modifications de l'électro-oculogramme (EOG).

Les stades 1 et 2 constituent le sommeil lent léger (SLL). Le stade 1 est caractérisé par la présence d'une activité EEG thêta¹, un maintien du tonus musculaire, ainsi que de mouvements oculaires lents (fréquence inférieure à 1 Hz).

Le stade 2 se distingue par la présence d'une activité EEG thêta, de fuseaux de rythmes EEG rapides² et de complexes K³ à l'EEG. Le tonus musculaire est toujours présent mais il n'y a plus de mouvements oculaires.

Les stades 3 et 4 suivent le sommeil lent léger et constituent le sommeil lent profond (SLP) (sommeil à ondes lentes). Le stade 3 comporte par définition une durée d'apparition d'activité EEG delta⁴ dépassant 30%, alors que pendant le stade 4 l'activité EEG delta est présente pendant plus de 50% du temps. Le tonus musculaire a tendance à diminuer dans le sommeil le plus profond tandis que les mouvements oculaires sont toujours absents.

¹ : 2-7 cycles par seconde

² : 12-16 cycles par seconde

³ : ondes diphasiques avec une première composante négative rapide de grande amplitude, et une deuxième composante positive, plus durable, de faible amplitude

⁴ : 0.5-2 cycles/seconde avec une amplitude supérieure à 75 microvolts

Le sommeil paradoxal (SP) succède au sommeil lent et est défini par une activité EEG thêta, la présence à l'EEG d'ondes en dent de scie⁵ et de bouffées d'ondes d'activité alpha⁶. Des mouvements oculaires rapides apparaissent isolés ou en salve, ce qui a créé le nom anglo-saxon de 'Rapid-eye movements' ou 'REM sleep'; une atonie musculaire s'installe (4, 5).

L'alternance de ces 5 stades de sommeil définit les cycles de sommeil. Quatre à six cycles (chacun d'une durée de 90-110 minutes) se succèdent au cours d'une nuit.

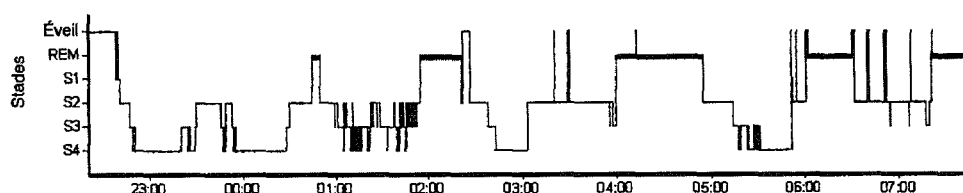


Fig. 1 : Hypnogramme d'un sujet jeune

(Billiard M, Dauvilliers Y. *Les troubles du sommeil*. Paris: Masson. 2005) On retrouve le sommeil lent profond principalement en première partie de nuit, le sommeil paradoxal de plus longue durée en deuxième partie de nuit.

Les cycles de début de nuit sont plus riches en sommeil lent profond, les cycles de fin de nuit plus riches en sommeil paradoxal (fig 1). Chez l'adulte jeune, le stade 1 occupe 5%, le stade 2 entre 50%-60%, les stades 3 et 4 de 15%-20%, et le SP 25% du sommeil total de la nuit (5).

⁵ : trains d'ondes thêta de morphologie triangulaire

⁶ : 8-12 cycles par seconde

La durée totale du sommeil est très variable inter- et intra - individuellement. Le besoin de sommeil varie entre 5-9 heures pour un adulte. Environ 25% des gens ont une durée de sommeil très nettement en dehors de ces marges (petit ou grand dormeur). L'efficacité du sommeil (temps de sommeil / temps passé au lit) est normale, c'est-à-dire toujours supérieure à 90%, tant chez les courts que chez les longs dormeurs. L'architecture est différente suivant qu'il s'agit d'un long dormeur ou d'un court dormeur. Chez les longs dormeurs on note une forte augmentation du stade 2, une légère augmentation du stade 1 ainsi que du sommeil paradoxal, mais sans allongement de la durée de sommeil lent profond, tandis que chez les courts dormeurs, c'est le contraire (6).

Le manque de sommeil engendre une accentuation de la profondeur du sommeil (riche en ondes lentes), tandis que l'excès de sommeil entraîne une diminution du sommeil profond (6).

2. Le sommeil chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé survient une désorganisation des rythmes circadiens en rapport avec un possible affaiblissement de l'horloge biologique interne (noyau supra-chiasmatique) et une diminution de l'impact des synchroniseurs externes ('les Zeitgebers', comme par exemple l'intensité lumineuse, les rythmes sociaux, l'alimentation, l'exercice physique) (6). La sécrétion de la mélatonine diminue et est retardée, alors que la production de cortisol atteint son maximum plus tôt dans la nuit (7,8). La diminution de la sécrétion de la quantité de l'hormone de croissance est corrélée à la diminution de la quantité du sommeil à ondes lentes (8).

On assiste à une diminution constante de la durée totale de sommeil, de l'efficacité du sommeil et du sommeil à ondes lentes au cours de la vie, alors que parallèlement la latence d'endormissement augmente.

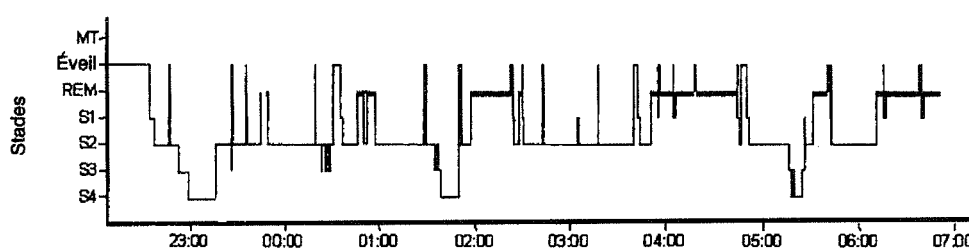


Fig. 2 : Hypnogramme d'un sujet âgé

(Billiard M, Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil. Paris: Masson. 2005)

On assiste à une diminution du sommeil lent profond et du temps de sommeil total ainsi qu'à une augmentation du nombre d'éveils.

3. Maladie de Parkinson

3.1 Les signes moteurs

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est définie classiquement par la présence d'une triade motrice décrite initialement par James Parkinson (9) comprenant le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité.

La prévalence de la maladie de Parkinson dans les pays occidentaux augmente avec l'âge : elle se chiffre de 1 à 2 pour 1000 dans la population générale. La survenue de la maladie est rare avant l'âge de 50 ans. La prévalence s'élève à 2% de la population âgée de 65 ans et plus (10). Le début habituel de la maladie s'établit autour de 60 ans. La survenue de la maladie avant l'âge de 20 ans est exceptionnelle (on parle de Parkinson juvénile). L'incidence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge, le risque de développer une maladie de Parkinson est le double pour un homme par rapport à une femme (11).

La maladie de Parkinson est une affection dégénérative d'étiologie inconnue. La dégénérescence chronique bilatérale des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée est la lésion à la base de la maladie de Parkinson (les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée sont situés dans la pars compacta du locus niger, leurs terminaisons axiales sont situées dans le striatum).

De nos jours on présuppose qu'à la fois des causes génétiques (la mutation du gène parkine, ainsi que la mutation du gène alpha-synucléine), environnementales (p.ex intoxication au 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-

tétrahydropyridine (MPTP) ou au manganèse) ainsi qu'une interaction entre les deux peuvent causer la maladie de Parkinson (10, 12).

La sévérité des symptômes est classiquement décrite par l'échelle de Hoehn et Yahr, allant du stade 0 (patient asymptomatique) jusqu'au stade 5 (patient invalide).

stade 0 : pas de signes parkinsoniens

stade 1 : syndrome unilatéral, sans atteinte des réflexes posturaux

stade 2 : syndrome bilatéral sans atteinte des réflexes posturaux

stade 3 : atteinte des réflexes posturaux, le patient restant capable de mener une vie autonome, incapacité faible-moyenne

stade 4 : le patient est capable de marcher et de rester debout sans aide, par ailleurs incapacité majeure

stade 5 : le patient est en fauteuil-roulant ou alité, il n'est plus autonome

Aux symptômes moteurs s'ajoutent des symptômes non moteurs comme la dysautonomie, les troubles cognitifs et psychiatriques, les troubles du sommeil et les troubles sensitifs (ces troubles seront développés ci-après).

3.2 Les symptômes non moteurs

3.2.1 Les troubles psychiatriques :

- **Les Hallucinations**

Les hallucinations sont fréquentes chez le sujet parkinsonien. On pensait longtemps que la cause des hallucinations résiderait exclusivement dans le traitement anti-parkinsonien ('psychose lévodopa'). Fénélon et al (13) ont étudié la prévalence, les conditions d'apparition ainsi que les facteurs de risque de survenue d'hallucinations visuelles chez les malades parkinsoniens. 39,8% des patients de l'étude présentaient des hallucinations visuelles. Les auteurs ont identifié 3 facteurs fortement liés à la survenue d'hallucinations visuelles : des troubles cognitifs sévères, une somnolence diurne excessive ainsi qu'une durée d'évolution de la maladie de Parkinson prolongée. Selon les auteurs, les causes d'hallucinations visuelles ne peuvent pas être imputées exclusivement au traitement anti-parkinsonien.

Les hallucinations visuelles sont les hallucinations les plus fréquentes et elles sont présentes chez environ un tiers des patients parkinsoniens. Les hallucinations auditives et cénesthésiques sont beaucoup plus rares. A noter également la survenue d'illusions, de sensations de présence, de sensations de passage ainsi que d'idées délirantes chez certains patients parkinsoniens. Les patients parkinsoniens gardent habituellement un jugement critique vis à vis de la survenue des hallucinations et des idées délirantes. Il en est autrement des patients parkinsoniens présentant en plus des troubles cognitifs sévères.

Williams et Lees émettent l'hypothèse que la présence d'hallucinations visuelles est utile pour distinguer les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique d'autres patients souffrant de syndrome parkinsonien sans inclusions à corps de Lewy (14). Par contre, Diederich et al retrouvent dans

une étude récente que les hallucinations visuelles sont également présentes - bien qu'à un taux moins élevé- chez des patients avec syndrome parkinsonien ayant comme origine une taupathie⁷ (15).

Avec la démence, les troubles psychotiques constituent l'un des principaux motifs d'institutionnalisation du patient (16).

- La dépression

La prévalence de dépression du sujet souffrant d'une maladie de Parkinson est estimée à 20 %- 40 % (17).

Le diagnostic de dépression chez un malade parkinsonien est souvent difficile à poser en raison du fait que les signes dépressifs peuvent être camouflés par les symptômes de la maladie de Parkinson (p.ex le ralentissement moteur, l'amimie, l'hypophonie, les troubles du sommeil, la perte d'énergie, la perte de poids, l'apathie) (18).

La prévalence de survenue de dépression augmente avec la durée de la maladie de Parkinson (19).

- L'anxiété

La prévalence des troubles anxieux serait de l'ordre de 40% dans la maladie de Parkinson alors qu'elle varie entre 5%-15% en population générale (18). Les troubles anxieux peuvent survenir de façon isolée ou accompagner un syndrome dépressif. Parmi les troubles anxieux survenant chez le malade parkinsonien il faut citer principalement le trouble panique, le syndrome d'anxiété généralisée et les phobies. Les troubles anxieux sont souvent

⁷ : taupathies (pathologies par anomalie de la protéine tau) : PSP, maladie d'Alzheimer, dégénérescence corticobasale, démence frontotemporale
Les taupathies sont à différencier des synucléinopathies (anomalies de la protéine α -synucléine) : MPI, AMS, DCL

accompagnés de troubles du sommeil, d'une hypervigilance et de troubles de la concentration.

- L'apathie et la bradypsychie

L'apathie est définie par l'absence ou la diminution des sensations affectives avec une attitude d'indifférence, l'absence ou la lenteur de réaction aux stimulations psychiques, une aboulie, une inertie tant physique que psychique. Il est évident que ce syndrome prête confusion avec un syndrome dépressif.

A l'encontre de l'apathie il faut différencier la bradypsychie qui peut simuler l'existence d'une apathie alors qu'en réalité on est en présence d'un processus émotionnel ralenti mais néanmoins présent.

La prévalence de l'apathie dans la maladie de Parkinson est estimée entre 16% - 42% selon les études (18). Il ne semble pas exister de lien entre apathie et sévérité des troubles moteurs, mais par contre un lien entre apathie et existence de troubles cognitifs.

3.2.2 Les troubles cognitifs :

Les patients souffrant d'une maladie de Parkinson présentent des déficits cognitifs spécifiques qui concernent principalement la vitesse de traitement de l'information, le traitement des informations visuo-spatiales, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives (20). Ces déficits peuvent se manifester dès les stades précoces de la maladie et deviennent de plus en plus marqués au cours de son évolution. La prévalence de ces troubles cognitifs, en dehors de la démence, est estimée entre 36% jusqu'à 50% dans les cinq premières années de l'évolution de la maladie (18).

- La démence

Après plusieurs années d'évolution, l'état cognitif du patient parkinsonien peut progressivement se détériorer et conduire à une démence répondant aux critères du DSM-IV.

La démence associée à la maladie de Parkinson était autrefois reprise sous le terme de démence sous-corticale, terme introduit initialement par Albert et al en 1974 (21).

La démence sous-corticale est définie par un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (bradyphrénie), des troubles de l'évocation mnésique (p.ex rappel libre) ainsi que des modifications du caractère et de la personnalité (apathie, inertie ou dépression).

La démence sous-corticale est opposée à la démence corticale, observée dans la maladie d'Alzheimer.

Ce concept est aujourd'hui controversé car cette définition ne mentionne pas les symptômes cardinaux de la démence, notamment la perte d'autonomie. Actuellement le terme 'syndrome sous-cortico frontal' est souvent utilisé pour les affections entraînant ce type de troubles.

La démence parkinsonienne se caractérise par des troubles de l'attention, de la mémoire, des fonctions exécutives, du traitement des informations visuo-spatiales associés à des troubles du comportement comme p.ex des changements affectifs, des hallucinations ainsi que de l'apathie (20). Des données anatomiques, cliniques, scintigraphiques suggèrent que les signes frontaux sont dus à une déconnexion entre le cortex frontal et les noyaux gris centraux. Son substrat neurochimique est encore imparfaitement connu, même si les voies ascendantes dopaminergiques et cholinergiques semblent être à la base des altérations, au moins dans la maladie de Parkinson.

La prévalence de la démence associée à la maladie de Parkinson est de 25%-30% (18). Le suivi longitudinal d'une cohorte de 238 patients parkinsoniens pendant 8 ans révèle que 78% d'entre eux développent une démence au cours de l'évolution de leur maladie (22). Hughes et al ont trouvé dans une étude prospective sur 10 ans que l'incidence de la démence est le double de la population générale (23). La démence parkinsonienne est fréquemment d'apparition tardive. Des hallucinations s'ajoutent souvent au tableau de démence parkinsonienne. L'étude des facteurs de risque montre que l'âge avancé, la survenue précoce d'hallucinations, la sévérité des troubles moteurs, notamment des troubles peu sensibles à la lévodopa (marche, posture, parole) sont associés à un risque accru de déclin cognitif rapide (18).

Par définition, la démence à corps de Lewy (DCL) apparaît dans une fourchette s'étendant un an avant ou après l'apparition du syndrome parkinsonien. On note des troubles attentionnels importants, un syndrome dysexécutif et des troubles de la perception visuelle. Il y a également présence dès le début de cette démence d'hallucinations et éventuellement d'idées délirantes. Néanmoins il peut s'avérer difficile en pratique de faire toujours la distinction entre DCL et maladie de Parkinson avec démence (MPD) (24).

3.2.3 La dysautonomie

Les symptômes cliniques de la maladie de Parkinson incluent non seulement les problèmes moteurs, mais également un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Ces signes sont très inconstants et variables d'un patient à l'autre. Il faut citer principalement l'hypotension orthostatique, les impériosités mictionnelles, le ralentissement de la motricité gastro-intestinale, les troubles sexuels, les troubles respiratoires, l'hypersialorrhée, l'hyperséborrhée, les troubles vasomoteurs.

Selon Verbaan et al (25) les symptômes de dysautonomie sont fréquents chez le sujet ayant une maladie de Parkinson et les symptômes de dysautonomie augmentent avec l'âge, la sévérité de la maladie, et la prise de médicaments dopaminergiques.

Wüllner et al ont réalisé une étude avec 3414 patients afin d'analyser les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson. Une hypotension orthostatique est présente chez 10% des femmes et chez 11% des hommes. 22% des femmes et 21% des hommes présentaient une incontinence urinaire. Selon les auteurs, il existe une relation statistiquement significative entre la survenue de symptômes non-moteurs (hypotension orthostatique et incontinence urinaire) et l'âge et la durée de la maladie (26).

L'hypotension orthostatique est l'un des signes majeurs de la dysautonomie. Selon Oka et al, l'hypotension orthostatique est présente chez 20% - 50% des patients parkinsoniens (27). Les auteurs pensent que le dysfonctionnement vasomoteur ainsi que le dysfonctionnement du système sympathique cardiaque sont la cause primaire de l'hypotension orthostatique du sujet souffrant de la maladie de Parkinson. Dans une autre étude Oka et al (28)

trouvent que le dysfonctionnement du système sympathique cardiaque est plus sévère chez les sujets ayant une démence à corps de Lewy que chez les sujets ayant une maladie de Parkinson idiopathique.

La prévalence de troubles urinaires est importante chez les malades parkinsoniens. Elle est estimée à 27% - 39% (29). La nycturie, suivie de pollakiurie et d'impériosités mictionnelles sont les plaintes les plus fréquents. Le dysfonctionnement du système dopaminergique joue un rôle important dans la genèse de symptômes de vessie irritative (30).

Campos-Sousa et al ont trouvé une prévalence de 39,3% de symptômes de vessie irritable contre 10,8% dans le groupe contrôle (31).

3.3 Le diagnostic de la maladie de Parkinson

Les critères cliniques habituellement retenus sont les trois signes cardinaux de la maladie - tremblement de repos, bradykinésie, rigidité – auxquels s'ajoutent l'asymétrie, une réponse marquée à la lévodopa, l'absence de signes atypiques, ainsi que l'absence d'autre étiologie (32).

Le diagnostic clinique est établi selon les critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson idiopathique proposés par la "United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank" (UKPDSBB) (33).

Les critères de l'UKPDSBB de diagnostic de maladie de Parkinson :

Première étape : Diagnostic de syndrome parkinsonien :

Bradykinésie et au moins un des signes parmi les suivants:

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

Deuxième étape : Absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson :

- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux répétés et progression par à – coups
- antécédents de traumatismes crâniens répétés (p.ex boxe)
- antécédent documenté d'encéphalite
- troubles de l'oculomotricité, paralysie supranucléaire du regard, crises oculogyres

- traitement neuroleptique durant les premiers symptômes
- plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien
- rémission prolongée des symptômes parkinsoniens
- signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution
- syndrome cérébelleux
- dysautonomie sévère et précoce non liée au traitement
- démence sévère et précoce avec troubles de la mémoire, du langage et apraxie
- signes pyramidaux (Babinski entre autres)
- tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante au scanner
- progression rapide
- absence d'amélioration prolongée sous fortes doses de lévodopa (en l'absence de malabsorption)
- exposition au 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
- dyskinésie dopa induite absente ou atypique

Troisième étape : Critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic de maladie de Parkinson. Au moins trois sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson confirmée.

- début unilatéral, asymétrique
- présence d'un tremblement de repos
- évolution progressive
- amélioration significative (>70%) par la lévodopa
- dyskinésies sévères induites par la lévodopa
- sensibilité à la lévodopa supérieure ou égale à 5 ans
- durée d'évolution supérieure ou égale à 10 ans

3.4 Le traitement de la maladie de Parkinson

3.4.1 Le traitement médicamenteux

- La L- Dopa

La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-méningée, on administre son précurseur à savoir la L-dopa qui est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase (cérébrale et périphérique). La L-dopa est associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique (bensérazide, carbidopa) afin de diminuer les effets secondaires liés à la dopamine circulante et d'augmenter la biodisponibilité cérébrale.

La L-Dopa améliore l'akinésie, la rigidité ainsi que le tremblement. Des fluctuations motrices (alternance de périodes on/off avec des akinésies de fin de dose ou de milieu de dose) et des dyskinésies apparaissent après quelques années de 'lune de miel'.

On note des effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, gastralgies), cardiovasculaires (hypotension orthostatique), psychiques (hallucinations), moteurs (dyskinésies, dystonies).

- Les agonistes dopaminergiques

Les effets cliniques et biologiques des agonistes dopaminergiques sont identiques à ceux de la L-dopa. Ils ont en général une demie-vie plus longue que la L-dopa. Les agonistes dopaminergiques induisent moins d'effets secondaires moteurs que la L-dopa (34-38), les autres effets secondaires sont comparables à ceux de la L-dopa. Ils diminuent le temps 'off' chez les patients présentant des fluctuations à la lévodopa.

On différencie les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, lisuride, pergolide) et ceux qui ne sont pas des dérivés de l'ergot de seigle (piribédil, ropinirole, pramipexole, apomorphine).

L'apomorphine est le plus puissant des agonistes dopaminergiques, il peut être administré par voie sous-cutanée en cas de blocage chez un patient très fluctuant. Contrairement aux autres agonistes dopaminergiques, la durée d'action est très courte.

- Les anticholinergiques

Les anticholinergiques sont surtout efficaces sur le tremblement. Les symptômes parkinsoniens sont améliorés grâce à un effet anticholinergique central au niveau du striatum. L'utilisation des anticholinergiques est limitée en raison de leurs nombreux effets secondaires. Les effets secondaires périphériques les plus fréquents sont la tachycardie, la constipation, la rétention d'urines, une vision trouble ainsi qu'une hyposialorrhée (39, 40). Les effets secondaires centraux sont également fréquents. Il faut citer principalement le risque de survenue de syndrome confusionnel (surtout chez le sujet âgé) et d'hallucinations.

- L'amantadine

L'amantadine est un agoniste non compétitif du récepteur de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Le mécanisme exact de l'action de l'amantadine dans la maladie de Parkinson n'est pas élucidé. L'amantadine est efficace sur les symptômes moteurs. Il y a un risque d'état confusionnel. Dernièrement un effet favorable sur la réduction des dyskinésies a été rapporté (41).

- Les IMAO B

L'enzyme MAO-B joue un rôle important dans la biotransformation de la dopamine dans le cerveau humain. Les inhibiteurs de la MAO-B augmentent la demi-vie de la dopamine au niveau cérébral.

La sélégiline réduit la sévérité des symptômes parkinsoniens et lors d'une utilisation prolongée, elle permet de repousser l'utilisation de L-dopa chez des patients non encore traités avant le début du traitement par sélégiline (Parkinson study group 1989).

La sélégiline peut être utilisée en monothérapie ou associée à la L-dopa. Elle est bien tolérée.

- Les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase

En inhibant la mono-amino-oxydase, la dégradation de la L-dopa est ralentie ce qui permet de maintenir plus longtemps des taux plasmatiques efficaces. Il faut citer l'entacapone et la tolcapone. Les 2 molécules diminuent les périodes 'off' chez des patients présentant des fluctuations motrices et permettent une réduction de la dose de L-dopa. La tolcapone peut être à l'origine d'effets hépatotoxiques sévères chez certains patients.

- La clozapine

La clozapine est indiquée dans le traitement des psychoses dopa-induites. Elle présente des effets anti-dyskinétiques.

3.4.2 Le traitement chirurgical

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson ne concerne que 5% - 10% des patients, principalement ceux présentant une maladie de Parkinson invalidante malgré un traitement médicamenteux optimal.

La stimulation profonde bilatérale des noyaux sous-thalamiques à haute fréquence a été introduite par une équipe grenobloise sous la direction du Professeur Benabib en 1993. Elle améliore les signes parkinsoniens. C'est la méthode chirurgicale de référence de la maladie de Parkinson idiopathique.

L'indication de la stimulation profonde bilatérale des noyaux sous-thalamiques est la maladie de Parkinson idiopathique (donc dopa-sensible) ainsi que le tremblement ou les fluctuations motrices invalidantes ou rebelles. Une 'non-indication' est un patient âgé de plus de 70 ans. Une des seules contre-indications à l'intervention est constituée par la présence de complications psychiatriques déjà existantes (42).

Le résultat est souvent spectaculaire; l'ensemble des symptômes moteurs de la triade parkinsonienne est amélioré de façon significative ainsi que les dystonies de off et les symptômes axiaux dopasensibles. L'amélioration de l'état moteur permet de réduire les doses moyennes quotidiennes des traitements à visée dopaminergique et cette diminution du traitement médicamenteux contribue à la réduction des dyskinésies liées à la L-dopa. La stimulation sous-thalamique bilatérale semble avoir un effet synergique avec le traitement par L-dopa sur le contrôle postural (43). Malheureusement, la maladie continue néanmoins à évoluer et il y a persistance surtout des signes non moteurs.

4. Les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs

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

Les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs posant souvent un problème diagnostique différentiel en début d'évolution avec la maladie de Parkinson idiopathique sont la paralysie supra-nucléaire progressive, l'atrophie multi-systématisée, la dégénérescence cortico-basale et la démence à corps de Lewy diffus.

4.1 La paralysie supranucléaire progressive (PSP)

La PSP a une prévalence de 4,9 sur 100 000 et représente environ 5 % des syndromes parkinsoniens. Le diagnostic initial en est difficile et se fait en moyenne après 3 ans d'une évolution progressive, la moyenne de survie étant de 6 ans. Les formes familiales sont exceptionnelles.

La PSP est caractérisée par une atteinte de la verticalité (essentiellement descendante) des mouvements oculaires et une instabilité posturale avec chutes précoces, particulièrement typiques si celles-ci surviennent dès la première année d'évolution. Les autres signes cliniques fréquemment rencontrés dans la PSP sont par ordre de fréquence décroissante un syndrome parkinsonien à prédominance axiale (syndrome akinéto-hypertonique, mais rarement tremblement), dysarthrie, syndrome sous-cortico-frontal, dystonie du cou, troubles de la déglutition avec fausses routes.

(Critères diagnostiques cliniques de PSP : voir annexe 1, page 117)

4.2 Les atrophies multisystématisées (AMS)

Les AMS sont des affections neuro-dégénératives généralement sporadiques caractérisées cliniquement par des associations variables de signes parkinsoniens, cérébelleux, de dysautonomie (hypotension orthostatique et troubles génito-sphinctériens) ou pyramidaux. Du point de vue neuropathologique on note l'existence d'inclusions gliales cytoplasmiques d'une densité élevée, positives à l'alpha-synucléine au niveau de certaines structures cérébrales et de la moelle épinière associée à une dégénérescence des faisceaux nigro-striés et olivopontocérébelleux. Les AMS sont d'évolution progressive et d'étiologie inconnue. Ce sont les plus fréquents des syndromes parkinsoniens atypiques apparaissant en général dans la cinquième décennie. La moyenne de survie est de 9 ans. La distinction entre AMS et MPI est souvent difficile en début d'évolution. Les AMS regroupent actuellement sous un même sigle des entités nosologiques qui étaient autrefois distinctes : dégénérescence strio-nigrique, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse sporadique, maladie de Shy-Drager ou hypotension orthostatique idiopathique.

L'association d'un syndrome parkinsonien répondant peu ou pas à la L-Dopa (après 3 ans d'évolution) avec une dysautonomie précoce et sévère, en l'absence de troubles cognitifs, possède une valeur prédictive positive forte pour la survenue de l'AMS (32).

(Critères de consensus pour le diagnostic de AMS: voir annexe 2, page 118)

4.3 La dégénérescence corticobasale (DCB)

La DCB est rare, représentant 1 % des syndromes parkinsoniens et apparaissant en général au cours de la sixième décennie.

On note classiquement un syndrome parkinsonien marqué par sa rigidité asymétrique, ne répondant pas au traitement dopaminergique, une apraxie (par dysfonctionnement du lobe pariétal), des mouvements anormaux (dystonie, myoclonies). Il peut s'y ajouter un syndrome démentiel au cours de l'évolution.

Il n'existe actuellement pas de critères de consensus de diagnostic de DLB, mais il y a plusieurs auteurs qui proposent des critères diagnostiques (44).

(voir annexe 3 page 119)

4.4 La démence à corps de Lewy diffus

Les critères retenus pour cette affection sont l'association de troubles cognitifs fluctuants ainsi que d'hallucinations d'apparition précoce et, du point de vue moteur, présence d'un syndrome parkinsonien présentant une sensibilité particulière aux effets secondaires des neuroleptiques avec survenue de chutes répétées.

(Critères de consensus pour le diagnostic de DLB : voir annexe 4, page 120)

5. Les troubles du sommeil du sujet parkinsonien

5.1 Epidémiologie et étiologie

Selon Askenasy et al (45) le sommeil du sujet parkinsonien est fractionné. Selon ces auteurs cette altération du sommeil résulte de troubles respiratoires nocturnes, de troubles des rythmes biologiques, ainsi que d'une fluctuation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques variant entre le sommeil profond et le sommeil léger.

Pauletto et al (46) résument les troubles du sommeil du sujet parkinsonien comme suit : il y a présence de difficultés à l'endormissement et au maintien du sommeil avec une augmentation de la latence d'endormissement. Le sommeil est fragmenté. Il y a une augmentation des éveils au cours du sommeil, une diminution de la durée totale de sommeil, une diminution de l'efficacité du sommeil. La proportion de SLP et de SP est diminuée, par contre celle du SLL est augmentée. Shpirer et al confirment ces résultats dans une étude récente (47).

Dans une étude sur le terrain de Tandberg, 245 patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) étaient comparés à 100 patients ayant un diabète et à 100 patients sains (pas de différence d'âge ni de sexe pour les 3 groupes). Deux tiers des patients souffrant d'une maladie de Parkinson se plaignaient de troubles du sommeil, alors que ce trouble n'était présent que pour 46% des patients ayant un diabète et pour 33% des sujets sains. Les plaintes étaient essentiellement caractérisées par une sensation de fragmentation du sommeil, ainsi que par la survenue d'un réveil précoce (48).

Dans une autre étude comparant 149 patients MPI à 115 sujets sains, les auteurs trouvaient des troubles du sommeil chez 42% des patients MPI contre

12% pour les sujets sains (insomnie, cauchemars, somnolence diurne excessive) (49).

A l'opposé, Van Hilten et al n'ont pas trouvé de différence significative pour les troubles du sommeil entre des patients ayant une maladie de Parkinson et des sujets contrôles, mais ils ont trouvé une prévalence plus élevée pour la survenue de nycturie, de douleurs ainsi que de raideur (50).

L'origine des troubles du sommeil du sujet parkinsonien est plurifactorielle. On distingue les causes primaires, secondaires et tertiaires (51). Parmi les causes primaires, on compte surtout la dégénérescence au niveau du tronc cérébral des centres régulateurs du cycle veille-sommeil et du SP. Une perte significative de neurones (entre 40%-53%) au niveau du noyau pédunculo-pontin de la 'pars compacta' a été démontrée dans plusieurs études chez les sujets parkinsoniens par rapport aux sujets sains (52, 53). Le locus coeruleus, le noyau du raphé et la partie tegmentale du mésencéphale sont également touchés par le processus dégénératif (54 -56). Des études récentes trouvent un lien entre la baisse de la concentration de l'hypocrétine de l'hypothalamus et des troubles du sommeil chez le patient parkinsonien (57). Les causes secondaires comprennent les symptômes moteurs (bradykinésie, rigidité, tremblement, jambes sans repos, mouvements périodiques), la dépression, les problèmes respiratoires et les symptômes dysautonomiques (nycturie, hypertension artérielle paradoxale). Les causes tertiaires des troubles du sommeil du sujet parkinsonien ont leur origine dans le traitement de celui-ci. Certains médicaments anti-parkinsoniens peuvent aggraver les troubles du sommeil. Des doses faibles de lévodopa semblent avoir un effet sédatif, favorisant le sommeil. A l'opposé, des doses fortes de lévodopa ont un effet stimulant et inhibent le sommeil. La lévodopa à faible dose stimule principalement des auto-récepteurs à dopamine avec un effet

auto-inhibiteur. Par contre, des doses élevées de lévodopa ont pour effet de stimuler les récepteurs post-synaptiques (58).

La lévodopa peut améliorer l'akinésie nocturne et diminuer le tonus musculaire chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson (59). Le traitement par lévodopa engendre fréquemment des hallucinations nocturnes.

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 (60).

5.2 L'insomnie

L'insomnie se manifeste soit après le coucher (insomnie initiale) ou plus tard dans la nuit (insomnie de deuxième moitié de nuit avec réveil matinal précoce).

Une étude récente prospective sur 8 ans (61) montre que l'insomnie est présente chez 54%-60% des patients parkinsoniens durant toute la période de l'étude et que l'insomnie varie beaucoup intra-individuellement. Dans cette étude, l'insomnie est fortement liée à la durée de la maladie de Parkinson, à l'existence d'un syndrome dépressif et au sexe féminin.

5.3 Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS)

Il faut distinguer les apnées obstructives (les plus fréquentes), les apnées centrales, les apnées mixtes et les hypopnées.

Une apnée est définie par une interruption de la ventilation d'une durée minimum de dix secondes. Une hypopnée est caractérisée par une réduction de 50% du flux respiratoire (ou 30% si elle est associée à une désaturation en oxygène d'au moins 3% ou d'un micro-éveil) durant au moins 10 secondes (62).

Dans les apnées obstructives, il se produit une obstruction pharyngée par diminution du tonus de la musculature du pharynx. L'hypoxémie et l'hypercapnie résultant d'une hypopnée ou d'une apnée déclenchent des réactions d'éveil et donc une fragmentation du sommeil.

Le syndrome d'apnées centrales du sommeil est rare. Il se définit par l'arrêt ou le relâchement de la stimulation ventilatoire pendant le sommeil.

La prévalence du SAS est de deux à quatre pour-cent de la population générale adulte (63). L'affection a une très forte prédominance masculine (2% femmes, 4% hommes). La proportion de femmes augmente après la ménopause.

Selon Arnulf I. (64), les apnées du sommeil seraient présentes chez près de 20 % des patients parkinsoniens. Dans une autre étude, le même auteur retrouve une prévalence d'apnées obstructives du sommeil avec un index apnées/hypopnées supérieur à 15 auprès de 20% des patients souffrant de maladie de Parkinson (65).

Diederich et al ont trouvé une prévalence de 43% de SAS pour les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique, mais les répercussions

pneumologiques étaient moins prononcées que chez des sujets non parkinsoniens ayant le même niveau d'apnées/hypopnées par heure (66).

Selon Iranzani, les troubles respiratoires du patient souffrant d'une atrophie multi-systématisée sont très fréquents et se présentent sous forme d'apnées centrales ainsi que d'un stridor. Les conséquences de ces troubles respiratoires sont importantes pouvant aboutir à une insuffisance respiratoire ou même une mort subite (3).

5.4 La somnolence diurne excessive (SDE)

La somnolence diurne excessive est une plainte fréquente chez les malades atteints d'une maladie de Parkinson. 15,5 % des patients Parkinsoniens présenteraient une SDE contre 1% des sujets sains (67).

Dans une étude prospective réalisée par Hobson D.E. et al au Canada en 2000 (68), 638 patients souffrant de maladie de Parkinson (sans démence, sans incapacité fonctionnelle majeure) ont été suivis sur une durée de 4 mois, afin de déterminer la fréquence de somnolence diurne excessive et la fréquence de survenue d'endormissements itératifs dans la journée. A noter que dans cet échantillon 420 patients conduisaient régulièrement leur voiture.

Les auteurs ont trouvé qu'une somnolence diurne excessive était fréquente (présente chez 51% des sujets inclus dans l'étude et également chez 51% des patients conducteurs), mais qu'elle n'était pas liée à un type particulier d'agonistes dopaminergiques.

Cependant, les endormissements subits et itératifs (attaques de sommeil) au volant sans signe précurseur (somnolence) étaient rares (survenus chez 3 patients). Selon les auteurs, l'échelle d'Epworth possède une sensibilité

élevée pour prédire les endormissements au volant (0,7), mais la spécificité est faible (0,5).

Abott et al émettent l'hypothèse que la somnolence diurne excessive pourrait précéder la maladie de Parkinson. Les auteurs ont réalisé une analyse prospective incluant 3078 hommes présentant une SDE et qui ne présentaient ni maladie de Parkinson ni démence. Selon Abott, le risque de développer une maladie de Parkinson ultérieurement est multiplié par 3,3 chez les patients présentant une SDE par rapport aux sujets contrôles (69).

Les auteurs d'une autre étude, comparant 149 patients Parkinsoniens à 115 sujets sains, constataient que la fréquence de la somnolence excessive chez les sujets Parkinsoniens augmentait avec l'avancée de la maladie (stade Hoehn-Yahr avancé et score UPDRS élevé) (70).

Arnulf et al suggèrent que la somnolence diurne excessive fait partie intégrante de la maladie de Parkinson et qu'elle n'est pas exclusivement liée au traitement de celle-ci. Les auteurs ont réalisé une étude prospective incluant des patients présentant une maladie de Parkinson ainsi qu'une somnolence diurne excessive. Arnulf et al ont trouvé un faible lien entre la sévérité de la somnolence diurne et la prise de lévodopa, mais aucun lien entre SDE et la prise d'agonistes dopaminergiques (65).

5.5 Le syndrome des jambes sans repos (SJSR)

Le diagnostic repose sur 4 critères définis par l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) (71).

Le SJSR est défini par :

Le besoin impérieux de bouger les jambes :

-souvent associé à des sensations inconfortables et désagréables (dysesthésies/paresthésies) atteignant parfois les membres supérieurs et les autres parties du corps

-apparaissant ou s'aggravant lors des périodes de repos ou d'inactivité, particulièrement dans la position allongée ou assise

-soulagé ou en rémission grâce à des mouvements, tels que la marche ou l'étirement, au moins temporairement et aussi longtemps que dure l'activité

-apparaissant ou s'aggravant nettement le soir ou la nuit

Il existe des critères additionnels : une histoire familiale positive, une réponse au traitement dopaminergique, des mouvements involontaires.

La prévalence est de 8,5% dans la population française, plus élevée chez les femmes (10,8%) que chez les hommes (5,8%). Elle augmente avec l'âge jusqu'à l'âge de 64 ans, puis décroît pour les 2 sexes (72).

Il s'agit d'une pathologie chronique avec éventuellement de longues périodes de rémission. Le syndrome peut affecter la qualité de vie et la qualité de sommeil des patients. La répercussion globale du SJSR est évaluée par l'échelle de sévérité des jambes sans repos (73).

Le diagnostic du SJSR est un diagnostic essentiellement clinique (l'examen clinique doit être normal, sauf dans les formes secondaires à d'autres maladies).

Le syndrome des jambes sans repos chez le patient parkinsonien est fréquent. Les répercussions diurnes du SJSR semblent être moindres chez le patient parkinsonien que chez le sujet en bonne santé apparente (74).

Selon différentes études (Krishnan et al, Ondo et al, Banno et al), la prévalence du SJSR serait plus élevée dans la population de parkinsoniens qu'en population générale (75-79).

Environ 80% des patients qui souffrent du SJSR présentent également des mouvements périodiques. Les mouvements périodiques sont donc pour ainsi dire un corrélat polysomnographique du SJSR.

5.6 Les mouvements périodiques

Les mouvements périodiques se manifestent par des mouvements stéréotypés de quelques secondes, surtout au niveau des membres inférieurs (parfois aussi au niveau des membres supérieurs) survenant la nuit de manière périodique toutes les quinze à quarante secondes (épisodes de quelques minutes à plusieurs heures). A ces secousses s'associent une extension du gros orteil, une dorsiflexion du pied, parfois une flexion du genou et même de la hanche. Ces mouvements périodiques peuvent être à l'origine de micro-éveils qui peuvent conduire à une fragmentation du sommeil. Le sujet se plaint alors d'un sommeil non réparateur, d'insomnie de milieu de nuit, parfois d'une sensation de fatigue des membres inférieurs le matin.

Selon Wetter et al (80), les mouvements périodiques seraient significativement plus fréquents chez les malades souffrant de maladie de Parkinson que chez les sujets contrôles et même déjà présents chez des

patients au début de la maladie et non traités par anti-parkinsoniens. Ils émettent l'hypothèse que les mouvements périodiques seraient liés au déficit dopaminergique.

Selon Askenasy et al (81), l'amélioration des symptômes moteurs à la suite d'un traitement anti-parkinsonien va de pair avec une diminution des mouvements périodiques la nuit. De nombreuses études confirment cette observation.

Baumann et al évoquent l'hypothèse de l'existence d'un syndrome des jambes sans repos sans mouvements périodiques associés et surtout sans réponse au traitement dopaminergique (82).

5.7 Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal a été décrit en 1986 par Schenk et al (83, 84). La prévalence du TCSP est d'environ 0.5% dans la population (85).

Le TCSP est caractérisé par une disparition de l'atonie musculaire durant le SP. Cette perte de l'inhibition motrice au cours du SP peut être à l'origine de l'apparition de mouvements complexes potentiellement dangereux, traduisant la mise en acte d'un rêve (83). Les rêves ont souvent un contenu à caractère agressif comme p.ex la conviction de se faire attaquer par autrui. Le risque de blessures pour le patient et son partenaire est important (86, 87).

L'étiopathogénie de cette affection reste encore incertaine chez l'homme, mais une atteinte des centres régulateurs du sommeil paradoxal et de la transition éveil/sommeil au niveau du tronc cérébral pourrait être établie. Par

exemple le noyau nucléopontine, le locus coeruleus, les noyaux du raphé etc sont supposés y jouer un rôle possible (88).

On distingue une forme primaire et des formes secondaires à d'autres pathologies. Selon Boeve et al (89) le trouble peut être un symptôme précoce de synucléopathie.

Schenck et al avaient déjà démontré en 1996 que le TCSP peut être un signe précurseur de syndrome parkinsonien. Dans une étude longitudinale d'une population de patients chez lesquels on a diagnostiqué un TCSP d'abord idiopathique, (90) 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 récemment par un groupe de chercheurs espagnols (91).

Le TCSP se retrouve rarement dans des syndromes parkinsoniens traduisant une taupathie (15).

Des études récentes montrent que le TCSP est associé à des anomalies EEG, une anomalie du flux sanguin cérébral ainsi qu'à des troubles cognitifs, perceptuels et des signes de dysautonomie (92).

Devant la suspicion clinique de TCSP, une PSG doit être réalisée. La PSG montre chez le sujet atteint une activité EMG périodique élevée au cours du SP, évoquant ainsi le diagnostic (93).

Le traitement de première ligne est le clonazépam (83). Le traitement repose également sur la sécurisation de l'environnement autour du lit (87) et éventuellement sur l'administration de mélatonine (expérimental), d'agonistes dopaminergiques et de lévodopa (94-96).

6. Outils diagnostiques

6.1 L'échelle D'Epworth (annexe n°5 , voir page 121)

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, objectivable par tests cliniques (TILE) (97).

L'échelle d'Epworth ne donne donc que le reflet subjectif de la somnolence diurne. Les résultats ne sont pas corrélés à la gravité de la pathologie existante.

Néanmoins le questionnaire d'Epworth est considéré comme un outil simple, validé et efficace pour mesurer la somnolence diurne persistante chez les adultes (98) et il est également utile au dépistage.

6.2 L'échelle du sommeil de la maladie de Parkinson (The Parkinson's disease sleep scale (PDSS)) (annexe n°6, voir page 122)

Il s'agit d'une échelle visuelle analogique comprenant 15 items, portant chacun sur 1 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).

En identifiant des symptômes individuels engendrant un sommeil perturbé, l'échelle PDSS semble être une méthode objective permettant une approche thérapeutique des symptômes nocturnes de la maladie de Parkinson (99).

6.3 La polysomnographie (PSG) (annexe n°7, voir page 123)

La PSG est l'examen de référence pour l'étude et le diagnostic des pathologies du sommeil. La PSG enregistre simultanément l'activité EEG, les mouvements oculaires, le tonus musculaire au niveau du menton et des muscles jambiers, l'électrocardiogramme (ECG), les mouvements abdominaux et thoraciques, le flux respiratoire nasal et buccal, la saturation oxyhémoglobinée, le rythme cardiaque. Par ailleurs, un enregistrement vidéographique sonorisé et sensible à la lumière infra-rouge est réalisé.

La PSG est indiquée lorsqu'on suspecte des troubles respiratoires nocturnes, des mouvements périodiques du sommeil, un trouble de la perception du sommeil, un éveil lié à un type particulier de sommeil (SLP ou SP). Les anomalies de la microstructure du sommeil sont détectées grâce à la PSG.

6.4 Tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) ('Multiple sleep latency test' (MSLT) (annexe n °8, voir page 126)

Les tests sont effectués au laboratoire du sommeil et permettent une mesure standardisée de la somnolence diurne. De façon générale, ces tests consistent à proposer 4 siestes, une toutes les 2 heures, au cours de la journée, en donnant pour consigne au sujet de se laisser aller au sommeil. Entre les tests, le sujet est hors du lit et doit être surveillé par un membre de l'équipe pour être sûr qu'il ne s'endorme pas. La pièce d'enregistrement doit être obscure et calme assurant un confort maximum au patient.

Le montage pour les TILE comprend, au minimum, 4 dérivations EEG, 2 voies EOG, une voie EMG des muscles de la houppe du menton et une dérivation électrocardiographique (ECG). Le test indique une somnolence modérée si la moyenne de la latence d'endormissement est entre 5 et 10 minutes, une somnolence sévère si la latence est inférieure à 5 minutes. Le nombre de périodes de sommeil paradoxal d'apparition précoce ('sleep onset REM') doit également être mentionné dans le rapport.

II. Etude

1. Matériel et Méthodes

1.1 Critères d'inclusion

Nous avons fait une étude rétrospective de polysomnographies et de dossiers médicaux de patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) ou un syndrome de Parkinson dégénératif non idiopathique (SPNI) et se plaignant de troubles du sommeil. Le Comité National d'Ethique du Luxembourg a donné son accord pour des études rétrospectives du sommeil dans les syndromes parkinsoniens en 2004. Les patients sont suivis entre autre par un neurologue spécialement intéressé à la pathologie du sommeil ainsi qu'aux syndromes parkinsoniens au Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL). A noter que vu les intérêts particuliers du neurologue en charge, celui-ci a exploré systématiquement la présence éventuelle d'hallucinations ainsi que la présence de troubles cognitifs éventuels en dehors des particularités des troubles du sommeil. Les polysomnographies ont toutes été réalisées entre 1996 et 2007 au laboratoire du sommeil du CHL.

1.2 Modalités

Le syndrome Parkinsonien a été classifié selon des critères cliniques (UKPDSBB). Le diagnostic de la dernière visite a été retenu pour définir et subdiviser les patients. La classification de Hoehn-Yahr a été utilisée pour définir la sévérité du syndrome Parkinsonien.

Afin de déterminer s'il y a présence ou non d'hallucinations, on a exploré les 3 consultations (dossiers médicaux) précédant la polysomnographie. Les 3 consultations précédant la PSG ont également été analysées afin de vérifier s'il y avait suspicion clinique de TCSP, de syndrome des jambes sans repos et si le patient présentait une ronchopathie.

Il s'agit pour tous les patients d'un enregistrement PSG de la première nuit. Aucun changement des thérapeutiques n'a été fait avant la PSG.

Les doses d'agonistes dopaminergiques ont été exprimées en mg d'équivalents de pergolide. (10 mg de bromocriptine correspondant à 1 mg de pergolide correspondant à 1 mg de pramipexole correspondant à 3 mg de ropinirole) (100, 101).

La veille de la polysomnographie, l'échelle d'Epworth a été effectuée et l'index de masse corporelle a été calculé.

L'échelle PDSS a été utilisée à partir du mois d'octobre 2002. Seuls les questionnaires PDSS remplis un an précédant ou suivant la PSG ont été retenus.

Certains patients ont également fait des tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). On a retenu les tests des patients présentant une maladie de Parkinson idiopathique réalisés dans un intervalle de 3 ans avant ou 3 ans après la PSG.

La classification des stades de sommeil a été faite selon les critères de Rechtschaffen et Kales.

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal a été défini selon les critères électrographiques (perte de l'atonie musculaire à l'EMG visible à l'œil nu) ou d'après des critères vidéographiques (gesticulations observées par le technicien). A noter que, vu le caractère rétrospectif de l'étude, la recherche systématique d'une réduction de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal (critères proposés par Montplaisir) n'a pas été réalisée. Un interrogatoire ciblé à la recherche de TCSP par le neurologue a été réalisé systématiquement (sommeil agité avec gesticulations agressives envers soi-même ou partenaire et/ou éventuellement récit de rêves avec un thème correspondant au comportement agressif)

Le diagnostic de syndrome d'apnées du sommeil a été posé pour un index apnées/hypopnées supérieur à cinq.

Le diagnostic de mouvements périodiques a été posé pour un index de mouvements périodiques supérieur à cinq.

Un patient ayant un test Mini Mental State Examination (MMSE) en-dessous de 24 a été défini comme étant dément.

1.3 Analyse statistique

- Analyse descriptive

Les variables ont été décrites en termes d'effectifs, moyenne, écart-type et données manquantes, ou de fréquences et pourcentages.

- Analyse comparative

Une ANOVA (analysis of variance) à 1 facteur a été utilisée pour comparer les caractéristiques des sujets entre les groupes. La normalité des données continues a été vérifiée en utilisant le test de Kolmogorov-Smirnov et dans le cas où cette normalité de la distribution des données n'était pas donnée, une transformation log a été réalisée. La normalité des données a, à nouveau, été vérifiée en utilisant le test de Kolmogorov-Smirnov. En cas où de nouveau cette normalité de la distribution des données n'était pas donnée, les données ont été analysées avec un test non-paramétrique de Mann-Whitney ou un test de Kruskal Wallis (si plus de 2 catégories). Par contre, les données respectant une distribution normale ont été analysées avec une ANOVA. Dans le cadre de l'ANOVA, l'homogénéité des variances a été vérifiée avec un test

de Bartlett. L'ajustement de Welch a été utilisé lorsque les variances étaient significativement non homogènes.

Les variables dichotomiques ont été analysées en utilisant un test Chi2 ou un test Chi2 exact de Fisher (Freeman-Halton si plus de 2 catégories) si les fréquences attendues étaient supérieures à 5 dans une cellule de tables de contingence.

- Analyse de corrélation

Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour tester l'existence d'une relation linéaire entre plusieurs variables.

Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée statistiquement significative. Tous les tests réalisés étaient bilatéraux. Les analyses statistiques ont été menées avec le logiciel SAS System (SAS Institute, Cary, NC, USA).

L'élaboration des statistiques a été réalisée par Monsieur Michel Vaillant, Biostatisticien au Centre de Recherche Public -Santé, Luxembourg.

2. Résultats

2.1 Données démographiques:

87 patients répondaient aux critères d'inclusion, avec un diagnostic de syndrome parkinsonien ou de MPI à la dernière visite et un suivi neurologique suffisant et bien documenté.

L'échantillon des patients était composé de 87 patients dont 63 hommes et 24 femmes. La moyenne d'âge de l'échantillon était de 65,16 ($\pm 9,35$) [43-78]. Le stade Hoehn - Yahr moyen était de 2,25 ($\pm 0,78$) [1-4]. La durée moyenne de l'évolution de la maladie lors de la polysomnographie était de 5,87 ans ($\pm 4,74$) [1-20].

Des 87 patients inclus dans l'étude (diagnostic à la dernière visite): 58 patients avaient une maladie de Parkinson idiopathique (MPI), 9 une maladie de Parkinson compliquée d'une démence (MPD), 6 une démence à corps de Lewy (DCL), 5 une paralysie supra-nucléaire progressive (PSP), 6 une atrophie multi-systématisée (AMS) et 3 patients un syndrome Parkinsonien d'origine non déterminé (PND).

2.5 Données polysomnographiques générales

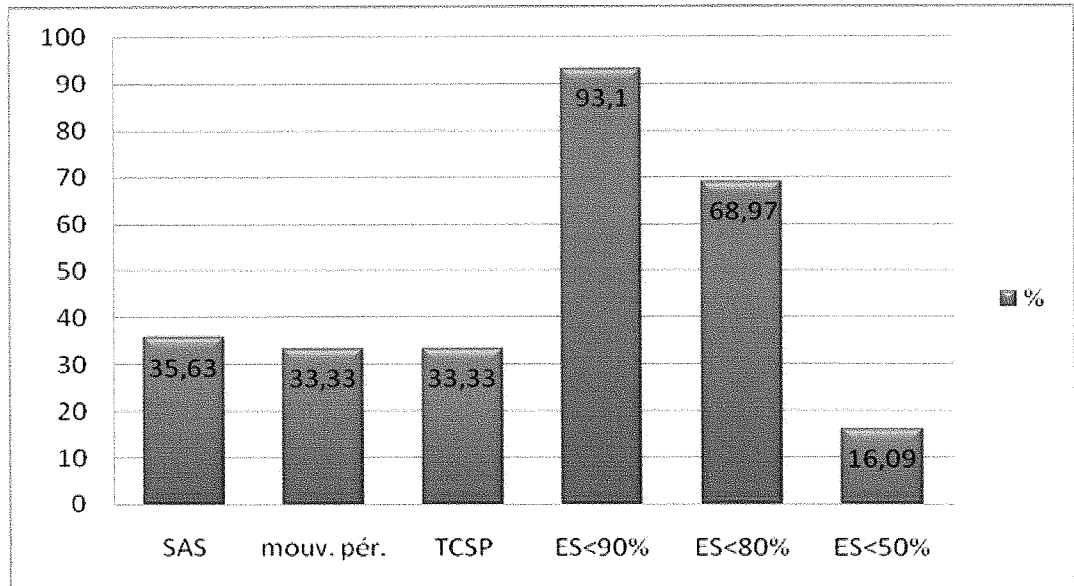


Fig. 8: Les données PSG générales

- 35,63% des patients (31 patients) avaient un syndrome d'apnées du sommeil (IHA>5)
- 33,33% des patients (29 patients) présentaient des mouvements périodiques (index PLMS>5)
- 33,33% des patients (29 patients) avaient un trouble du comportement en sommeil paradoxal (critères électrographiques pour 29 patients et pour 10 patients de plus un enregistrement vidéographique, c'est-à-dire mouvements amples constatés par le technicien)
- 93,10% des patients (81 patients) avaient une efficacité de sommeil inférieure à 90%
- 68,97% des patients (60 patients) avaient une efficacité de sommeil inférieure à 80%

- 16,09% des patients (14 patients) avaient une efficacité de sommeil inférieure à 50%
- 31 patients présentaient 1 pathologie (SAS, TCSP, mouvements périodiques), 24 patients présentaient 2 pathologies et 3 patients présentaient 3 pathologies

2.6 Analyse des résultats de la polysomnographie. Comparaison des données des 3 groupes (diagnostic à la dernière visite) : groupe malade de Parkinson idiopathique sans démence, groupe malade de Parkinson avec démence ou démence à corps de Lewy, groupe autres syndromes parkinsoniens.

Variable	Maladie de Parkinson sans démence	Maladie de Parkinson plus démence ou DCL	Autres syndromes parkinsoniens	Total	p
	n=58	n=15	n=14	n=87	
	moyenne	moyenne	moyenne	moyenne	
Age (ans)	68,98 (±10,1)	76,91 (±8,21)	73,03 (± 6,42)	71 (±9,73)	0,01*
Sexe (m/f)	41/17 (70,69%/29,31%)	12/3 (80%/20%)	10/4 (71,74%/28,57%)	63/24 (72,41%/27,59%)	0,77 ⁺
Durée totale de sommeil (min)	311,1 (±85,8)	294,2 (±117)	248,1 (±90,2)	298,1 (±94)	0,08
Latence de sommeil (min)	49,1 (±63,2)	57,8 (±71,9)	54,14 (±76,3)	51,41 (±66,2)	0,85 ^{&}
Efficience du sommeil %	71,87 (±16,3)	67,72 (±17,4)	61,86 (±16,3)	69,55 (±16,7)	0,05*
Sommeil profond %	9,01 (±6,93)	7,37 (±8,93)	9,56 (±8,11)	8,82 (±7,43)	0,41*
Stade 2 %	41,41 (±18,3)	40,31 (±21,8)	39,11 (±12,3)	40,85 (±18)	0,75 ^{&}
Stade 3+4 %	17,02 (±11,3)	15,19 (±18,6)	13,78 (±13,1)	16,18 (±13)	0,26*
Microéveils (sans événements respiratoires)	40,55 (±37,2)	30,53 (±28,6)	36,07 (±38,8)	38,1 (±36)	0,51
Macroéveils	31,26 (±17,8)	25,8 (±16,3)	23,86 (±12,2)	29,13 (±16,9)	0,14 ^{&}
SAS	19 (32,76%)	10 (66,67%)	2 (14,29%)	31 (35,63%)	0,01⁺
Mouvements périodiques	18 (31,03%)	6 (40%)	5 (35,71%)	29 (33,33%)	0,79 ⁺
TCSP à la PSG	19 (32,76%)	4 (26,67%)	6 (42,86%)	29 (33,33%)	0,64 ⁺
Hallucinations lors de la PSG°	5 (8,62%)	10 (66,67%)	4 (28,57%)	19 (21,84%)	<0,001⁺
IMC	26,20 (±4,20)	26,59 (±4,50)	25,86 (±6,24)	26,22 (±4,52)	0,99 ⁺

Mann-Withney

& ANOVA sur valeurs transformés log + chi-2

°3 données manquantes, inconnu si présence d'hallucinations ou non

Tab. 1 : Résultats PSG : comparaison groupes MP sans démence, MPD –LBD , SPNI (diagnostic à la dernière visite)

On observe une différence statistiquement significative pour l'âge. Les patients avec autres syndromes parkinsoniens et les malades atteints de maladie de Parkinson sans démence sont plus jeunes que les patients du groupe Parkinson avec démence ou démence aux corps de Lewy.

On note une baisse de l'efficacité du sommeil ainsi qu'une tendance de baisse de la durée totale de sommeil pour les 3 groupes par rapport à des sujets en bonne santé apparente.

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes pour la latence de sommeil, pour l'efficacité du sommeil, pour la durée totale de sommeil, pour le pourcentage de sommeil profond de stade 2 et de stade 3, pour les micro- et macroéveils.

On retrouve une différence statistiquement significative pour la survenue d'hallucinations en comparant les 3 groupes (patients porteurs d'un autre syndrome Parkinsonien, maladie de Parkinson sans démence, maladie de Parkinson avec démence ou démence à corps de Lewy). 67 % des patients souffrant d'une maladie de Parkinson avec démence ou démence à corps de Lewy présentaient des hallucinations visuelles pour seulement 9% des patients avec maladie de Parkinson sans démence et 29% des patients présentant un autre syndrome parkinsonien ($p < 0.001$).

On retrouve également une différence statistiquement significative pour l'index apnées/hypopnées en comparant les 3 groupes. Le SAS était significativement plus fréquent chez les patients présentant une maladie de Parkinson avec démence ou une DCL (67%).

On ne note pas de différence statistiquement significative pour le sexe, l'IMC, la survenue de TCSP, la survenue de mouvements périodiques pour les 3 groupes.

2.7 Est-ce qu'il y a un lien entre la présence d'hallucinations visuelles et la survenue d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) chez les patients ayant une maladie de Parkinson sans démence, chez les patients ayant un autre syndrome parkinsonien, chez les patients ayant une maladie de Parkinson avec démence ou une DCL? (diagnostic à la dernière visite)

- Patients ayant une maladie de Parkinson sans démence

		TCSP (PSG)		Total
		oui	non	
Hallucinations visuelles*	oui	1 (1,75%)	4 (7,02%)	5 (8,77%)
	non	18 (31,58%)	34 (59,65%)	52 (91,23%)
Total		19 (33,33%)	38 (66,67%)	57 (100%)

p = 0,6555 (Test de Fisher)

* 1 donnée manquante, inconnu si présence d'hallucinations ou non

Tab. 2: lien entre hallucinations visuelles et TCSP chez le groupe MPI

On ne retrouve pas de lien entre la présence de TCSP et la survenue d'hallucinations visuelles chez le groupe maladie de Parkinson sans démence.

- Patients ayant un autre syndrome parkinsonien:

		TCSP		Total
		oui	non	
Hallucinations visuelles*	oui	1 (7,69%)	3 (23,08%)	4 (30,77%)
	non	4 (30,77%)	5 (38,46%)	9 (69,23%)
Total		5 (38,64%)	8 (61,54%)	13 (100%)

p = 1,000 (Test de Fisher)

* 1 donnée manquante, inconnu si présence d'hallucinations ou non

Tab. 3 : lien entre hallucinations visuelles et TCSP dans le groupe SPNI

On ne retrouve pas de lien entre la présence de TCSP et la survenue d'hallucinations visuelles chez les patients ayant un autre syndrome Parkinsonien.

- **Patients ayant une maladie de Parkinson avec démence ou une DCL :**

		TCSP		Total
		oui	non	
Hallucinations visuelles*	oui	3 (21,43%)	7 (50%)	10 (71,43%)
	non	0 (0%)	4 (28,57%)	4 (28,57%)
Total		3 (21,43%)	11 (78,57%)	14 (100%)

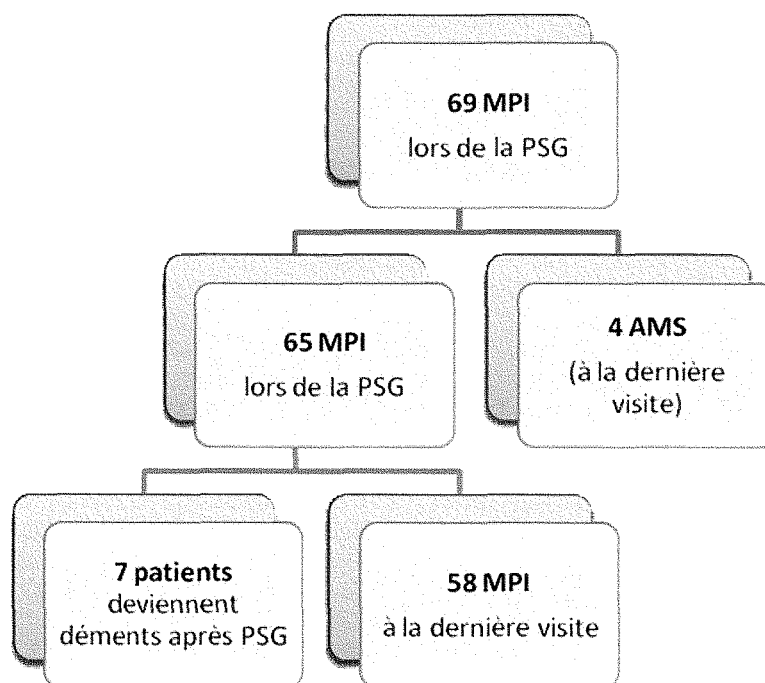
p = 0,5055 (Test de Fisher)

* 1 donnée manquante, inconnu si présence d'hallucinations ou non

Tab. 4: lien entre hallucinations visuelles et TCSP dans le groupe maladie de Parkinson avec démence ou DCL

On ne retrouve pas de lien entre la présence de TCSP et la survenue d'hallucinations visuelles chez le groupe patients maladie de Parkinson avec démence ou DCL.

2.8 La présence d'hallucinations visuelles ou de TCSP, peut-elle prédire une évolution démentielle?



On compare le groupe patients maladie de Parkinson idiopathique à la dernière visite (58 patients) aux patients classés maladie de Parkinson idiopathique lors de la polysomnographie (65 patients). En effet, en présence de symptômes démentiels, le diagnostic a été corrigé par la suite en : maladie de Parkinson avec démence pour 6 patients et démence à corps de Lewy pour 1 patient. (Le diagnostic de démence a été établi suite à une impression clinique globale et/ou un MMS < 24)

A noter que la durée moyenne de suivi après la PSG chez tous ces patients a été de 46,66 mois (± 28.37) [1-114].

- **Hallucinations visuelles :**

	Hallucinations visuelles *		Total
	oui	non	
Diagnostic final : sans démence	5 (7,81%)	52 (81,25%)	57 (89,06%)
Diagnostic final : avec démence	5 (7,81%)	2 (3,13%)	7 (10,94%)
Total	10 (15,63%)	54 (84,38%)	64 (100%)

p = 0,0005989 (Test de Fisher)

* 1 donnée manquante, inconnu si présence d'hallucinations ou non

Tab. 5: la présence d'hallucinations visuelles prédit-elle une démence ?

La présence d'hallucinations visuelles lors de la polysomnographie prédit une évolution vers la démence.

- **TCSP :**

	TCSP à la PSG		Total
	oui	non	
Diagnostic final : sans démence	19 (29,23%)	39 (60%)	58 (89,23%)
Diagnostic final : avec démence	1 (1,54%)	6 (9,23%)	7 (10,77%)
Total	20 (30,77%)	45 (69,23%)	65 (100%)

p = 0,4226 (Test de Fisher)

Tab. 6 : la présence de TCSP prédit-elle une démence ?

La présence de TCSP lors de la polysomnographie ne prédit pas une évolution vers la démence.

2.9 Les données architecturales du sommeil, peuvent-elles prédire la survenue d'une démence?

On compare le groupe patients 'maladie de Parkinson idiopathique à la dernière visite' aux patients classés 'maladie de Parkinson idiopathique lors de la polysomnographie', et chez lesquels le diagnostic a été corrigé en faveur de maladie de Parkinson avec démence ou DCL par après.

Variable	patients restant non déments	patients devenant déments	Total	p
	n=58	n=7	n=65	
	moyenne	moyenne	moyenne	
Efficiences du sommeil %	71,87 (±16,26)	75,27 (±16,10)	72,24 (±16,15)	0,44*
Durée totale de sommeil (min)	311 (±85,82)	350,90 (±110,2)	315,4 (±88,61)	0,27
Microéveils (sans événements respiratoires)/nuit	40,55 (±37,23)	46,57 (±33,72)	41,20 (±36,67)	0,59 ^{&}
Macroéveils/nuit	31,26 (±17,82)	25,86 (±14,23)	30,68 (±17,45)	0,27 ^{&}

Toutes les comparaisons par ANOVA excepté

* Mann-Withney

& ANOVA sur valeurs transformés log

Tab. 7 : Les données PSG et l'évolution vers la démence

On n'a pas trouvé de différence significative pour l'efficiences du sommeil, la durée totale de sommeil, les macro- et microéveils entre les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique et les patients développant une démence ultérieurement.

2.10 Groupe patients 'maladie de Parkinson idiopathique' (diagnostic à la dernière visite): comparaison des données de PSG en fonction de la durée de la maladie (< 5 ans contre > 5 ans)

Maladie de Parkinson idiopathique				
Variable	≤ 5 ans	> 5 ans	Total	p
	n=34	n=24	n=58	
	moyenne	moyenne	moyenne	
Efficiencia du sommeil %	76,33 (±13,33)	65,56 (±18,13)	71,87 (±16,26)	0,01*
Index des mouvements périodiques/nuit	13,64 (±27,84)	19,53 (±46,43)	16,08 (±36,43)	0,93 ^{&}
Lévodopa (mg)	291,2 (±316)	626,3 (±190,1)	429,8 (±316,4)	0,17 ^{&}
Ag. Dopaminergiques (unités pergolide)	1,02 (±1,69)	1,23 (±1,30)	1,11 (±1,53)	0,96 ^{&}

Toutes les comparaisons par ANOVA excepté

* Mann-Withney

& ANOVA sur valeurs transformés log

Tab. 8 : Comparaison données PSG en fonction de la durée de la maladie pour le groupe MPI

La durée d'évolution de la maladie n'influence pas l'index de mouvements périodiques.

Les patients avec une plus longue durée de maladie prennent des doses de lévodopa et d'agonistes dopaminergiques plus élevées, mais ces différences ne sont pas significatives.

Par contre on note une baisse statistiquement significative de l'efficacité du sommeil chez les patients avec une durée d'évolution de la maladie supérieure à cinq ans.

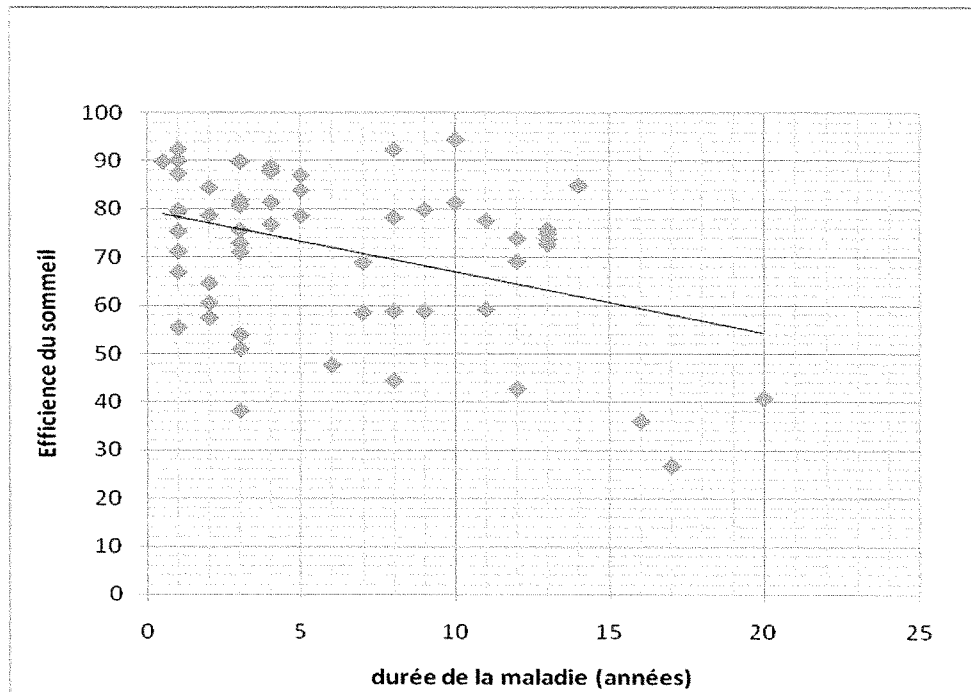


Fig. 9 : Efficacité du sommeil en fonction de la durée de la maladie patients MPI

- **SAS :**

		IHA		Total
		oui	non	
Durée MP	≤ 5 ans	11 (18,97%)	23 (39,66%)	34 (58,62%)
	> 5 ans	8 (13,79%)	16 (27,59%)	24 (41,38%)
Total		19 (32,76%)	39 (67,24%)	58 (100%)

p = 0,9375 (chi-2)

Tab. 9 : Prévalence SAS en fonction de la durée de la maladie pour le groupe MPI

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour la survenue d'un syndrome d'apnées du sommeil en fonction de la durée de l'évolution de la maladie de Parkinson.

- **Mouvements périodiques :**

		Mouvements périodiques		Total
		oui	non	
Durée MP	≤ 5 ans	24 (41,38%)	10 (17,24%)	34 (58,62%)
	> 5 ans	16 (27,59%)	8 (13,79%)	24 (41,38%)
Total		40 (68,97%)	18 (31,03%)	58 (100%)

p = 0,7505 (chi-2)

Tab. 10 : Prévalence SAS en fonction de la durée de la maladie pour le groupe MPI

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour la survenue de mouvements périodiques en fonction de la durée de l'évolution de la maladie de Parkinson.

- TCSP:

		TCSP (à la PSG)		Total
		oui	non	
Durée MP	≤ 5 ans	11 (18,97%)	23 (39,66%)	34 (58,62%)
	> 5 ans	8 (13,79%)	16 (27,59%)	24 (41,38%)
Total		19 (32,76%)	39 (67,24%)	58 (100%)

$p = 0,9375$ (chi-2)

Tab. 11 : Prévalence TCSP en fonction de la durée de la maladie pour le groupe MPI

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative pour la survenue de TCSP en fonction de la durée de l'évolution de la maladie de Parkinson.

2.11 Comparaison entre la latence moyenne d'endormissement au test itératif de latence d'endormissement et la durée totale de sommeil à la polysomnographie chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique sans démence (diagnostic à la dernière visite)

	Durée totale de sommeil (PSG)	Latence moyenne d'endormissement (TILE)*
n	30	30
moyenne (min)	323,80 (±81,82)	15,85 (±7,89)
minimum (min)	95	1,13
maximum (min)	461	30

*Le test a été régulièrement terminé si le patient ne s'était pas endormi endéans de 30 min

Coefficient de corrélation (Pearson) n=30		
	Durée totale de sommeil (PSG)	Latence moyenne d'endormissement (TILE)
Durée totale de sommeil (PSG)	1,000	-0,00974 0,9593
Latence moyenne d'endormissement (TILE)	-0,00974 0,9593	1,000

Tab. 12 : Relation entre la latence moyenne d'endormissement au TILE et la durée totale de sommeil à la PSG chez le groupe MPI

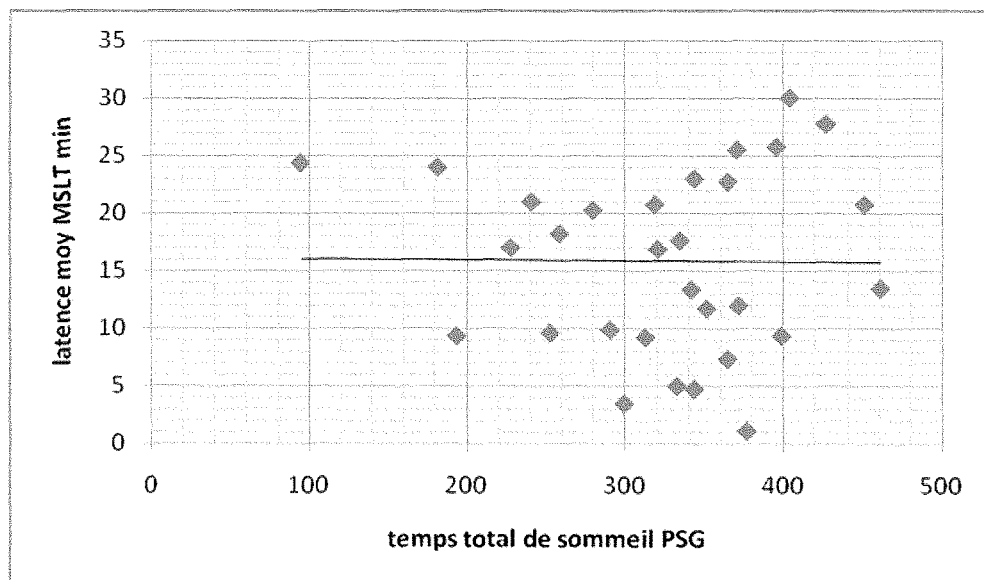


Fig. 10 : Lien entre la latence d'endormissement au TILE et la durée totale de sommeil (PSG)

On ne retrouve pas de lien entre la latence d'endormissement au TILE et la durée totale de sommeil (PSG).

2.12 Comparaison entre la latence moyenne d'endormissement au test itératif de latence d'endormissement et la latence d'endormissement à la polysomnographie chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique sans démence (diagnostic à la dernière visite)

	Latence d'endormissement (PSG)	Latence moyenne d'endormissement (TILE)*
n	30	30
moyenne (min)	48,30 ($\pm 70,14$)	15,85 ($\pm 7,89$)
minimum (min)	95	1,13
maximum (min)	461	30

*Le test a été régulièrement terminé si le patient ne s'était pas endormi endéans de 30 min

	Coefficient de corrélation (Pearson) n=30	
	Latence d'endormissement (PSG)	Latence moyenne d'endormissement (TILE)
Latence d'endormissement (PSG)	1,000	0,23333 0,2146
Latence moyenne d'endormissement (TILE)	0,23333 0,2146	1

Tab. 13 : Relation entre la latence moyenne d'endormissement au TILE et la latence moyenne d'endormissement à la la PSG chez le groupe MPI

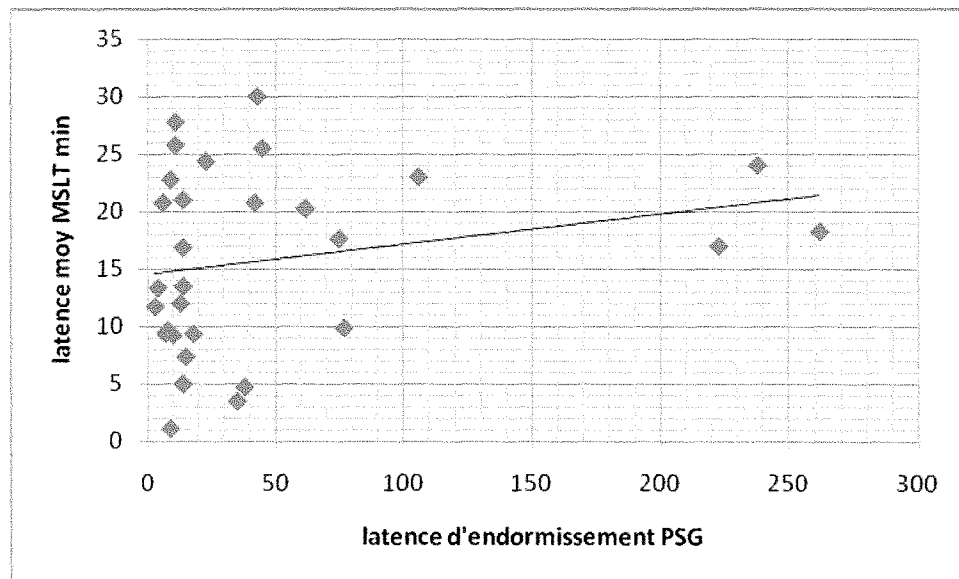


Fig. 11 : Lien entre la latence d'endormissement au TILE et la latence d'endormissement à la PSG

On ne retrouve pas de lien entre la latence moyenne d'endormissement au TILE et la latence de sommeil (PSG).

III. Discussion

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

- 69% des patients ont une efficacité de sommeil en-dessous de 80%
- un tiers des patients présentent des mouvements périodiques
- un tiers des patients présentent un TCSP
- 36% des patients de l'échantillon présentent un SAS (IHA>5)

Les différents sous-groupes étudiés, bien que se caractérisant cliniquement par des évolutions différentes, montrent des perturbations tout à fait comparables de l'architecture du sommeil. Ainsi on ne retrouve pas de différence concernant les proportions des différents stades de sommeil, l'efficacité du sommeil, la durée totale de sommeil, la latence d'endormissement, les microéveils et les macroéveils. Néanmoins on constate que les données architecturales du sommeil des patients parkinsoniens idiopathiques restent mieux préservées que celles des patients parkinsoniens non idiopathiques et des patients déments. Il est tout à fait possible que dans des cohortes plus importantes ces différences tendentielles seraient devenues significatives. Les résultats du groupe 'autres syndromes parkinsoniens' sont à interpréter sous réserve vu la composition hétéroclite de ce groupe dans lequel plusieurs syndromes parkinsoniens d'origine différente sont regroupés (diverses taupathies et diverses atrophies multi-systématisées).

Les points forts de notre étude sont constitués par l'échantillon relativement important de patients avec un syndrome parkinsonien ainsi que par le fait qu'un suivi régulier des patients a eu lieu. En ce qui concerne les points faibles il faut mentionner qu'il s'agit d'une étude rétrospective et que la polysomnographie a été réalisée chez des patients qui étaient déjà sous

traitement anti-parkinsonien et qui fréquemment étaient sous traitement par psychotropes. Par ailleurs on ne peut exclure avec certitude l'existence d'un biais de sélection malgré le fait que la PSG ait été réalisée également chez des patients ne présentant que des perturbations mineures du sommeil.

Malgré ces restrictions évidentes de notre étude, force est de constater que la dysrégulation du sommeil est nette dans les 3 sous-groupes et on doit suspecter qu'il y ait atteinte des centres régulateurs du sommeil dans les trois sous-groupes analysés 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 (1,80).

Il est intéressant de constater qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la survenue de TCSP chez les patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique par rapport aux patients avec un syndrome parkinsonien non idiopathique. D'autres auteurs comme p.ex Arnulf et al (1) ne retrouvent pas non plus de différence de survenue de TCSP en comparant des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique à des patients atteints de PSP. Les auteurs ont analysé la fréquence de survenue de TCSP et de sommeil paradoxal sans atonie en comparant des patients ayant une paralysie supra-nucléaire progressive (taupathie) à des patients ayant une maladie de Parkinson (synucléinopathie) : il n'y a pas de différence dans la fréquence de survenue de TCSP et de sommeil paradoxal sans atonie. Selon les auteurs, ce n'est donc pas la lésion neurologique d'origine (synucléinopathie et taupathie) qui génère le TCSP, mais bien la région cérébrale atteinte par le processus dégénératif (en l'occurrence les centres régulateurs du sommeil). Cependant nous devons admettre qu'en raison du caractère rétrospectif de cette étude, nous n'avons pas pu revoir systématiquement dans tous les détails voulus s'il y a absence (partielle) de l'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal, un élément

polysomnographique pouvant renforcer la suspicion clinique d'un TCSP (102). (Le trouble du comportement en sommeil paradoxal a été défini dans notre étude selon les critères électrographiques (perte de l'atonie musculaire à l'EMG visible à l'œil nu) ou d'après des critères vidéographiques (gesticulations observées par le technicien)). Par contre, Boeve et al (89) ont trouvé que le TCSP (sur suspicion clinique et confirmation de diagnostic par PSG) est disproportionnellement plus fréquent chez les patients atteints de synucléinopathie (AMS, MPI et DCL) que pour toutes les autres maladies neurodégénératives (taupathies comme p.ex la maladie d'Alzheimer, la PSP, la DCB). Diederich et al ont trouvé une prévalence de 16% de survenue de TCSP dans des syndromes parkinsoniens traduisant une taupathie (15). Wetter et al n'ont pas trouvé de différence de survenue de TCSP chez les patients souffrant d'une maladie de Parkinson idiopathique et des sujets souffrant d'atrophie multi-systématisée (80).

On retrouve une différence significative de survenue d'un syndrome d'apnées du sommeil en défaveur de patients avec maladie de Parkinson et démence ou avec démence à corps de Lewy. A première vue ce résultat est difficile à comprendre. Dans ce contexte plusieurs questions restent sans réponse à savoir : S'agit-il d'une dysrégulation progressive de la respiration centrale? Est-ce que le résultat est faussement significatif à cause du petit nombre de patients inclus? Est-ce que le résultat se serait confirmé si le patient avait été revu plus tard au cours de l'évolution de sa maladie ?

On ne retrouve pas de différence pour la survenue de mouvements périodiques chez les patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique sans démence, ceux atteints d'un syndrome parkinsonien et ceux présentant une maladie de Parkinson avec démence ou DCL. Wetter et al (80) ont trouvé un index de mouvements périodiques significativement plus élevé chez les malades parkinsoniens que chez les patients souffrant d'AMS et les patients

contrôles. Cette différence de résultat pourrait s'expliquer par le nombre relativement petit de patients inclus dans l'étude et surtout par le fait que les patients de notre étude étaient tous sous traitement, c'est-à-dire que d'éventuels mouvements périodiques étaient supprimés par le traitement dopaminergique.

Nous avons essayé de voir si des données polysomnographiques sélectionnées pouvaient nous fournir la possibilité de prévoir l'apparition ultérieure d'un syndrome démentiel. En effet, il est envisageable que la déstructuration du sommeil physiologique nocturne entrave aussi les fonctions cognitives. Ceci n'est cependant pas le cas car bien que tous les patients parkinsoniens montrent de nettes entraves de leur sommeil on ne peut qu'affirmer que ceux qui deviennent déments par la suite ne se distinguent pas (polysomnographiquement parlant) de ceux qui persistent non-déments. La présence oui ou non d'un TCSP n'est pas non plus un signe précurseur de démence. Ce résultat est quelque peu en contradiction avec des travaux très récents montrant que les patients présentant uniquement un TCSP idiopathique présentent divers troubles neurocognitifs, et cela même avant l'apparition de tout signe moteur. Selon Vendette et al, il semble exister un lien entre TCSP et troubles cognitifs chez le patient souffrant de maladie de Parkinson (106). Il est possible que les hallucinations plaident de façon précoce en faveur de la survenue d'une diminution des facultés cognitives. Cependant nous n'avons pas disposé d'office d'une évaluation neuropsychologique approfondie lors de la PSG ou lors du diagnostic clinique de démence. L'examen clinique n'a été qu'occasionnellement complété par un bilan neuropsychologique suivant les besoins cliniques. Idéalement un MMSE de dépistage aurait dû être réalisé de façon systématique chez tous les patients participant à l'étude.

Selon la littérature, les hallucinations visuelles sont plus intenses et plus importantes chez les malades parkinsoniens souffrant en plus d'une démence (13, 18). Dans notre étude les hallucinations visuelles sont significativement plus fréquentes chez les patients parkinsoniens avec démence déjà coexistante ou survenant ultérieurement. Ainsi deux tiers des patients déments (diagnostic à la dernière visite) présentaient des hallucinations visuelles lors de la polysomnographie pour seulement 9% des patients souffrant d'une maladie de Parkinson sans évolution démentielle et 29% des patients ayant un autre syndrome parkinsonien. Il paraît donc vraisemblable que l'apparition d'hallucinations fait redouter une évolution démentielle. Une forte association entre hallucinations visuelles et démence a effectivement été discutée par plusieurs auteurs. Nos résultats rejoignent les travaux de Sanchez-Ramos et al, de Fénélon et al, d'Aarsland et al ainsi que de Pacchetti et al (13, 103 - 105).

Par ailleurs la présence d'hallucinations visuelles annonce un mauvais pronostic clinique avec une mortalité plus élevée et une nécessité précoce de placement définitif en maison de soins.

On a été étonné de ne pas trouver dans notre travail de lien entre la présence de TCSP et la présence d'hallucinations visuelles alors qu'une telle relation a été suggérée par plusieurs auteurs (105). Ce résultat fait supposer que le TCSP et les hallucinations ne sont pas d'origine commune comme cela est préconisé par certains auteurs (107-109), mais que TCSP et hallucinations visuelles reflètent bien deux syndromes distincts.

Dans notre étude l'efficacité du sommeil diminue avec la durée d'évolution de la maladie de Parkinson. Ceci a été confirmé par Diederich et al (110) qui

ont pu montrer d'autre part que ce résultat est indépendant de l'âge du patient.

Nous n'avons pas retrouvé de différence de survenue de TCSP et de mouvements périodiques, de SAS en fonction de la durée de maladie. Ces résultats sont à première vue en contradiction avec la littérature plus ancienne (102, 111). Cependant selon la théorie de la dégénérescence ascendante de la maladie de Parkinson (Braak et al) (112), il est probable que les centres régulateurs du sommeil (paradoxal) soient atteints en premier lieu, avant l'apparition d'autres signes moteurs. Nous supposons que dans notre échantillon, cette étape de TCSP avait donc déjà été franchie, une altération ultérieure paraît peu probable. Quant au SAS, il faut rappeler que les patients parkinsoniens et/ou déments perdent souvent du poids au fil des années. La surcharge pondérale (représentant le risque principal pour la survenue d'un SAS) est donc diminuée en cours de l'évolution de la maladie.

Par ailleurs, il est difficile de conclure dans notre travail à une relation directe entre fatigue diurne excessive et qualité du sommeil nocturne, telle qu'on la retrouve fréquemment chez des patients non parkinsoniens (p.ex insomnie → fatigue diurne excessive). Nous n'avons pas non plus pu démontrer qu'une fatigue diurne excessive était en corrélation avec une hypersomnie nocturne (comme on le retrouve dans des hypersomnies idiopathiques). Ce résultat très intéressant montre que la fatigue excessive du patient ne trouve plus d'explication 'banale' (peu de sommeil nocturne entraîne une fatigue excessive diurne). Par contre, la dérégulation des cycles éveil/sommeil est telle qu'il n'y a plus de lien direct entre les deux. Toutefois il faut discuter la possibilité d'une non-association due à l'intervalle de temps excessif ayant existé dans notre étude entre les deux enregistrements de ces examens. Idéalement la série de siestes itératives devrait suivre immédiatement

l'enregistrement nocturne. Cependant de telles conditions 'idéales' d'investigation ne reflètent pas non plus l'environnement naturel du patient.

On ne retrouve pas de lien entre la latence d'endormissement au TILE et la latence d'endormissement à la PSG. On ne retrouve pas non plus de lien entre la latence d'endormissement au TILE et le temps total de sommeil à la PSG. Rye et al (113) avaient trouvé paradoxalement un lien entre une qualité pauvre de sommeil nocturne et une vigilance augmentée la journée, et vice versa.

Finalement, il importe de mentionner que notre étude a peut-être été biaisée par le recrutement et l'échantillon des patients; il ne s'agit effectivement que de patients suivis au Centre Hospitalier du Luxembourg qui souffraient tous de troubles du sommeil.

Un autre point faible de l'étude est qu'il y avait parfois un intervalle considérable entre les deux examens (polysomnographie et TILE).

D'autres limites de cette étude sont dues au fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective et que les enregistrements de polysomnographie sont constitués par des enregistrements de première nuit, le patient n'ayant donc pas pu s'adapter à l'environnement particulier du laboratoire de sommeil.

Conclusion Générale

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.

Il faut noter que les troubles du sommeil sont tout aussi fréquents chez les patients souffrant d'une maladie de Parkinson idiopathique que chez ceux souffrant d'un syndrome parkinsonien non idiopathique. Ceci souligne le fait d'un grand chevauchement des régions cérébrales atteintes par le processus neurodégénératif, bien que le processus pathologique sous-jacent soit différent.

Aussi les perturbations du sommeil ne permettent pas de différencier les patients idiopathiques des patients non idiopathiques ni de prévoir l'évolution de la maladie. Néanmoins la fréquence et l'ampleur des troubles constatés soulignent l'intérêt de la polysomnographie, des tests itératifs de latence d'endormissement, des questionnaires spécifiques dans la prise en charge de ces malades.

Par ailleurs le sommeil nocturne semble être découplé de la fatigue diurne. Ainsi il n'y a pas de relation directe du moins dans notre étude entre données polysomnographiques nocturnes et données de la fatigue diurne (TILE, PDSS, Epworth).

Se pose donc la question si la somnolence diurne ne reflète pas elle aussi, de façon indépendante, le processus dégénératif sous-jacent.

Tandis que plusieurs études ont plaidé en faveur d'une corrélation entre la survenue d'hallucinations et de TCSP nous n'avons pas pu confirmer dans notre étude une telle hypothèse. On doit donc supposer qu'il s'agit de phénomènes différents ayant à la base une pathophysiologie différente.

Nous concluons que des études polysomnographiques prospectives répétées dans des conditions optimales et standardisées doivent être recommandées afin de pouvoir soit confirmer, soit infirmer les données et relations proposées par les résultats de cette analyse rétrospective. Il est toutefois déjà à présent aisé de confirmer l'énoncé d'Arnulf et al, à savoir que les troubles du sommeil sont une partie intégrale de la maladie de Parkinson.

Bibliographie

1. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, Derenne JP, Agid Y. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep*. 2005; 28: 349-354
2. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Plazzi G, Vicini C, Campanini A, D'Angelo R, Provini F, Montagna P. Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2007; 22: 673-678.
3. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9: 347-353
4. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain information service/brain research institute. University of California. 1968
5. Rechtschaffen A, Siegel J.M. Sleep and dreaming. Principles of neuroscience Fourth edition. New York : Mc Graw-Hill. 2000; 936-479
6. Billiard M, Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil. Paris : Masson. 2005
7. Zisapel N, Tarrasch R, Laudon M. The relationship between melatonin and cortisol rhythms: clinical implications of melatonin therapy. *Drug development research*. 2005; 5; 119-25
8. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000; 284 ; 861-68
9. Parkinson James. An Essay on the Shaking Palsy. Sherwood, Neely, and Jones London, 1817
10. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. Fifth edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2007
11. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: Two-fold higher incidence in men. *Neurology*. 2000; 55: 1358-1363

12. Stepens A, Logina I, Liguts V, Aldins P, Eksteina I, Platkajis A, Martinsone I, Terauds E, Rozentale B, Donaghy M. A Parkinsonian Syndrome in Methcathinone Users and the Role of Manganese. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1009-101
13. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000; 123: 733 – 745
14. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 605-610
15. Diederich NJ, Leurgans S, Fan W, Chmura TA, Goetz CG. Visual hallucinations and symptoms of REM sleep behavior disorder in Parkinsonian tauopathies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Nov 20 Epub
16. Goetz CG, Stebbins AT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 1993; 43: 2227–2229
17. Mimura M. Depression and apathy in Parkinson disease. *Brain Nerve*. 2007; 59: 935-942
18. Dujardin K, Defebvre L. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. 2e édition. Paris : Masson. 2007
19. Happe S, Schrödl B, Faltl M, Müller C, Auff E, Zeitlhofer J. Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2001; 104: 275-80
20. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22: 1689-1707
21. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974; 37: 121-30
22. Aarsland D, Andersen K, Larsen J.P, Lolk A. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease: An 8-Year Prospective Study. *Arch Neurol*. 2003; 60: 387-392
23. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and

- factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000; 54: 1596-602
24. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK; DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007; 68: 812-819
 25. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 69: 333-341
 26. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Antony G, Fimmers R, Spottke A, Oertel WH, Deuschl G, Klockgether T, Eggert K; on behalf of the KNP e.V. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): the effect of ageing. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 140-158. Epub 2007 Oct 17
 27. Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, Hirai T, Ito Y, Inoue K. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain*. 2007; 130: 2425-2432
 28. Oka H, Morita M, Onouchi K, Yoshioka M, Mochio S, Inoue K. Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2007; 254: 72-77
 29. Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn*. 2006; 25: 116-122
 30. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord*. 2006; 21: 737-745
 31. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61: 359-363
 32. Conférence de consensus: La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques 3 mars 2000. Amphithéâtre

Charcot – Hôpital de la Pitié Salpêtrière – Paris. Texte des recommandations

33. 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 55: 181-184
34. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, The 056 Study Group. 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 342: 1484-1491
35. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, Hurtig H, Yahr M, the Ropinirole Study Group. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology*. 1998; 51: 1057-1062
36. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Masso JFM, Montastruc JL, Marsden CD. Early Treatment of Parkinson's Disease with Cabergoline delays the Onset of Motor Complications: Results of a Double-Blind Levodopa Controlled Trial. *Drugs*. 1998; 55, Supplement 1 : 23-30
37. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 1034-1038
38. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, Grosset DG, Arnold G, Leenders KL, Hundemer HP, Lledó A, Wood A, Frewer P, Schwarz J. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Movement Disorders*. 2005; 21: 343 – 353
39. Duvoisin RC. A review of drug therapy in parkinsonism. *Bull NY Acad Med* 1965;41 : 898-910
40. Ebling P. The medical management of Parkinson's disease before the introduction of L-Dopa. *Aust NZ J Med* 1971; 1 (suppl) :35-38
41. Verhagen Metman L, Del Dotto P, Van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase T. N. *Neurology* 1998; 50; 1323-1326. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease

42. Barroche G. Optimiser le traitement de la maladie de Parkinson. 42^e Semaine médicale de Lorraine. 29/11/2007
43. Colnat-Coulbois S, Gauchard GC, Maillard L, Barroche G, Vespignani H, Auque J, Perrin PP. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:780-7
44. Litvan I, Cummings JL, Mega M. 1998. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 717–721
45. Askenasy JJ. Sleep in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1993; 87: 167-170
46. Pauleto G, Belgrado E, Marinig R, Bergonzi P. Sleep disorders and extrapyramidal diseases: an historical review. *Sleep Med*. 2004; 5: 163-167
47. Shpirer I, Miniovitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, Pollak L, Rabey JM. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov Disord*. 2006; 21: 1432-1438
48. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998 Nov;13:895-899
49. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002. 17: 775-781
50. Van Hilten JJ, Weggeman M, Van der Velde E. A, Kerkhof G. A, van Dijk J. G, Roos R. A. C. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transmission*. 1993; 3 : 1435-1463
51. Diederich NJ, Comella CL. Sleep disturbances in Parkinson's disease. In Chocroverty S: Sleep and movement disorders. Butterworth Heinemann. Elsevier science. 2003
52. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1989;26:41-46
53. Jellinger KA. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:540-543

54. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol*. 1991; 14: 153-97
55. Paulus W, Jellinger KJ The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease *Neuropathol Exp Neurol*. 1991; 50: 743-755
56. Javoy-Agid F, Agid Y Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology*. 1980 ; 30: 1326-30
57. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GL, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss and sleep disturbances in Parkinson's Disease. *Brain Advance Access published on January 1, 2008*, DOI 10.1093/brain/awm222. *Brain* 131: e88
58. Corsini GU, Zompo M Del, Manconi S, Piccardi MP. Evidence for dopamine receptors in the human brain mediating sedation and sleep. *Life Sci*. 1977; 20: 1613
59. Askenasy J.J.M, Yahr M. D. Reversal of sleep disturbance in Parkinson's disease by antiparkinsonian therapy: a preliminary study. *Neurology* 1985;35: 527-532
60. Van Hilten B, Hoff J.I, Middelkoop H. A, Van der Velde E. A, Kerkhof G. A, Wauquier A, Kamphuisen H. A, Roos R. A. Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol*. 1994; 51: 922-928
61. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:476-479
62. Krieger J. Les syndromes d'apnées du sommeil dans: Billiard M. Le sommeil normal et pathologique. Paris : Masson. 1998: 417-422
63. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *NEJM*. 1993; 328: 1230-35
64. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev*. 2005; 9: 185-200
65. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter M. L, Lacomblez L, Golmard J. L, Derenne J. P, Agid Y. Parkinson's disease and sleepiness – An integral part of PD. *Neurology* 2002; 58: 1019–1024

66. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, GolINVAL S, Nati R, Schlessner M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord.* 2005; 20: 1413-1418
67. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord.* 1999; 14: 922-927
68. Hobson D.E, Lang A.E, Martin W.R.W, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive Daytime Sleepiness and Sudden-Onset Sleep in Parkinson Disease: A Survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA.* 2002; 287: 455-463
69. Abbott R. D, Ross G. W, White L. R, Tanner C. M, Masaki K. H, Nelson J. S, Curb J. D, Petrovitch H. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 65: 1442-1446
70. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med.* 2003; 4: 339-342
71. Allen RP, Piechetti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters A, Montplaisir J. Restless legs syndrome : diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. *Sleep Med* 2003 ;4 :101-19
72. Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT study. *Neurology.* 2005; 65: 239-246
73. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C; International Restless legs syndrome study group. *Sleep Med* 2003; 4 : 121-132
74. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Tijero B, Velasco F, Barcena J, Rouco I, Lezcano E, Lachen MC, Jauregui A, Ugarte A. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2007 ; 22 : 1912-1916
75. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord.* 2003; 18: 181-185
76. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the Relationship Between Parkinson Disease and Restless Legs Syndrome. *Arch Neurol.* 2002; 59: 421-424

77. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med.* 2000; 1: 221-229
78. Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2002; 196: 33-36
79. Lang AE. Restless legs syndrome and Parkinson's disease: insights into pathophysiology. *Clin Neuropharmacol.* 1987; 10: 476-478
80. Wetter TC, Collado-Seidel V, Pollmächer 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; 23: 361-367
81. Askenasy JJ, Weitzman ED, Yahr MD. Are periodic movements in sleep a basal ganglia dysfunction? *J Neural Transm.* 1987; 70: 337-347
82. Baumann CR, Marti I, Bassetti CL. Restless legs symptoms without periodic limb movements in sleep and without response to dopaminergic agents: a restless legs-like syndrome? *Eur J Neurol.* 2007; 14: 1369-72. Epub 2007 Oct 26
83. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep.* 1986; 9: 293-308
84. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002; 25: 120–138
85. Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology.* 2005; 64: 780–786
86. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ et al. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 526–529
87. Olson E. J, Boeve B. F, Silber M. H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 2000; 123: 331-339
88. Boeve B. F, Silber M.H, Saper C.B, Ferman T.J, Dickson D.W, Parisi J.E, Benarroch E.E, Ahlskog J.E, Smith G.E, Caselli R.C, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin S-C, Young T, Wszolek Z, Schenck C.H, Mahowald M.W, Castillo P.R, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to

- neurodegenerative disease. *Brain*, November 2007; 130: 2770 – 2788
89. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001; 16: 622-630
 90. 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 behavior disorder. *Neurology*. 1996; 46: 388–393
 91. Iranzo A, Molinuevo J.L, Santamaría J, Serradell M, Martí J.M, Valdeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurology*. 2006;5: 572-577
 92. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2006; 5:424-432
 93. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*.1992;42: 1371
 94. Tan A, Salgado M, Fahn S. Rapid eye movement sleep behavior disorder preceding Parkinson's disease with therapeutic response to levodopa. *Mov Disord*. 1996; 2 : 214-216
 95. Fantini ML, Gagnon J F, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2003; 61: 1418-1420
 96. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005; 6: 459- 466
 97. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14: 540-545
 98. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992; 15: 376-381
 99. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Hogl B, Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 629-635

100. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: Is rapid titration preferable to slow? *Neurology*. 1999; 52: 1227
101. Grosset K, Needleman F, Macphee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: a clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord*. 2004; 19: 1370-1374
102. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease *Neurology*. 2002; 59: 585-589
103. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1996; 53: 1265-1268
104. Aarsland D, Larsen J. P, Cummings J.L, Laake K. Prevalence and Clinical Correlates of Psychotic Symptoms in Parkinson Disease. A Community-Based Study. *Arch Neurol*. 1999; 56: 595-601
105. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, Terzaghi M, Ossola M, Martignoni E, Moglia A, Nappi G. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20: 1439-1448
106. Vendette M, Gagnon JF, Décary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, Panisset M, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2007; 69: 1843-1849
107. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol*. 1993; 34: 710-714
108. Takata K, Inoue Y, Hazama H, Fukuma E. Night-time hypnopompic visual hallucinations related to REM sleep disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998; 52: 207-209
109. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000; 55: 281-288
110. Diederich NJ, Vaillant M, Mancuso G, Lyen P, Tiete J. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A

- polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Med.* 2005 ; 6:313-318
111. Wetter TC, Trenkwalder C, Gershanik O, Högl B. Polysomnographic measures in Parkinson's disease: a comparison between patients with and without REM sleep disturbances. *Wien Klin Wochenschr.* 2001; 113: 249-253
112. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos R.A.I, Jansen Steur E.N.H, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging.* 2003; 24:197-211
113. Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, Gurecki P. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res.* 2000; 9: 63-69

Annexes

Annexe 1 : Critères diagnostiques cliniques de PSP selon la NINDS-SPSP (Litvan I, Agid Y, Calne D et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy : Report of NINDS-SPSP International workshop. Neurology 1996;47:1-9)

Critères d'inclusion obligatoires :

Paralysie supranucléaire progressive possible

- Évolution progressive
- Début après 40 ans
- Soit paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale vers le haut ou le bas, soit ralentissement des saccades verticales associé à une instabilité posturale franche avec chutes dès la première année d'évolution
- Absence d'éléments en faveur d'autres affections pouvant expliquer les symptômes précédents, comme ceux indiqués dans les critères d'exclusion obligatoires

Paralysie supranucléaire progressive probable

- Évolution progressive
- Début après 40 ans
- Paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale vers le haut ou le bas associée à une instabilité posturale franche avec chutes dès la première année d'évolution
- Absence d'éléments en faveur d'autres affections pouvant expliquer les symptômes précédents, comme ceux indiqués dans les critères d'exclusion obligatoires
- Paralysie supranucléaire progressive certaine
- PSP cliniquement possible ou probable et preuve histopathologique de paralysie supranucléaire progressive typique

Critères d'exclusion obligatoires :

- Antécédent récent d'encéphalite
- Phénomène du membre étranger, déficit de la sensibilité d'origine corticale, atrophie focale frontale ou temporo-pariétale
- Hallucinations ou illusions non liées à un traitement dopaminergique
- Démence corticale de type Alzheimer (amnésie sévère et aphasie ou agnosie, selon les critères NINCDS-ADRIA)
- Syndrome cérébelleux franc et précoce ou dysautonomie précoce inexpiquée (hypotension marquée ou troubles urinaires)
- Signes parkinsoniens sévères et asymétriques (par exemple bradykinésie)
- Anomalies neuroradiologiques focales significatives (par exemple lacunes des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral, atrophie lobaire)
- Maladie de Whipple confirmée par PCR

Critères complémentaires :

- Akinésie ou rigidité symétriques à prédominance proximale
- Posture anormale du cou, notamment rétrocollis
- Peu ou pas de réponse du syndrome parkinsonien à la L-dopa
- Dysarthrie et dysphagie précoces
- Troubles cognitifs précoces dont au moins deux éléments parmi les suivants : apathie, trouble de la pensée abstraite, réduction des fluences verbales, comportement d'utilisation ou d'imitation ou syndrome frontal

Annexe 2 : Consensus pour le diagnostic clinique d'AMS (Gilman S, Low PA, Quinn N et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci. 1999;163 :94-98)

I. Troubles dysautonomiques et urinaires

A. Symptômes

1. Hypotension orthostatique (20 mmHg de systolique ou 10 mmHg de diastolique)
2. Incontinence urinaire ou vidange vésicale incomplète

B. Critères

Chute de la pression artérielle à l'orthostatisme (30 mmHg de systolique ou 15 mmHg de diastolique) ou incontinence urinaire (vidange vésicale partielle ou totale involontaire et persistante, accompagnée de dysfonction érectile chez l'homme)

II. Syndrome parkinsonien

A. Symptômes

1. Bradykinésie (lenteur des mouvements volontaires avec réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude lors des mouvements répétitifs)
2. Rigidité
3. Instabilité posturale (non consécutive à un trouble visuel, vestibulaire, cérébelleux ou proprioceptif)
4. Tremblement (postural, de repos ou les deux)

B. Critères

Bradykinésie plus au moins l'un des critères 2 à 4

III. Syndrome cérébelleux

A. Symptômes

1. Ataxie de la marche (élargissement du polygone de sustentation avec pas de longueur inégale et de direction variable)
2. Dysarthrie ataxique
3. Ataxie des membres
4. Nystagmus persistant entraîné par les mouvements oculaires

B. Critères

Ataxie de la marche plus au moins l'un des critères 2 à 4

IV. Syndrome pyramidal

A. Symptômes

Réflexe cutané plantaire en extension avec hyperréflexie

B. Critères

Aucun symptôme pyramidal n'est utile pour définir le diagnostic d'atrophie multisystémique

Consensus pour les critères d'exclusion d'AMS (Gilman et al, 1999)

I. Anamnèse

- symptômes ayant débuté avant l'âge de 30 ans
- histoire familiale similaire
- maladie systémique ou autres causes identifiables pour les symptômes du tableau 9.2
- hallucinations non liées au traitement

II. Examen physique

- critères DSM-IV de démence
- net ralentissement des saccades verticales ou ophtalmoplégie supranucléaire verticale
- signe de dysfonctionnement cortical focal tel qu'une aphasie, un syndrome du membre étranger et un dysfonctionnement pariétal

III. Examens complémentaires

- preuve métabolique, génétique ou d'imagerie d'une autre cause aux symptômes énumérés sur le tableau 9.2

Annexe 3 : Proposed research criteria for the diagnosis of the clinical syndrome usually accompanied by the pathology of corticobasal degeneration. (Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. Fifth edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2007)

- I. Chronic progressive course
 - II. Asymmetric at onset (includes speech dyspraxia, dysphasia)
 - III. Presence of:
 - 1. Higher cortical dysfunction
and
 - 2. Movement disorders
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 1. Higher Cortical Dysfunction <ul style="list-style-type: none"> a. Apraxia
or b. Cortical sensory loss
or c. Alien limb | <ul style="list-style-type: none"> 2. Movement Disorder <ul style="list-style-type: none"> a. <i>Rigid/akinetic</i> syndrome
resistant to L-dopa
and i. Dystonic limb posturing ii. Spontaneous and reflex focal myoclonus |
|---|---|

Qualifications of Clinical Features

- Rigidity: must be easily detectable without reinforcement.
- Apraxia: must be more than simple use of limb as object; absence of cognitive/motor abnormalities sufficient to account for the disturbance must be clear.
- Cortical sensory loss: must be able to demonstrate preserved primary sensation and be highly asymmetrical to verify the patient understands the test assignment.
- Alien limb phenomenon: must be more than simple levitation.
- Dystonia: must affect a limb and be present at rest from the outset (i.e., not purely action induced).
- Myoclonus: must spread beyond the digits when provoked by external stimuli.

Exclusion Criteria

- Presentation with cognitive disturbances other than apraxias or speech or language disorders.^a
- Presence of moderate to severe global dementia while the patient remains ambulatory.^a
- Presence of L-dopa responsivity (other than mild worsening on withdrawal).
- Presence of down-gaze palsy (including absence of fast component of optokinetic nystagmus) while patient is still ambulatory.^a
- Presence of typical parkinsonian rest tremor.
- Presence of severe autonomic disturbances, including symptomatic postural hypotension, urinary or bowel incontinence, and constipation to the point of repeated impaction.
- Presence of sufficient and appropriately located lesions on imaging studies to account for the clinical disturbances.

^aMay exclude cases of classical pathology but more often excludes alternative pathologies (i.e., reduces sensitivity but increases specificity even more).

Adapted from Kumar R, Bergeron C, Pollanen M, Lang AE. Cortical-basal Ganglionic Degeneration. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. 3rd Edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998; 297–316.

Annexe 4 : Critères de consensus pour le diagnostic clinique de DCL probable et possible (McKeith IG, Galasko D, Kosoka K et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies : report of the consortium of DLB international workshop. Neurology. 1996;47:1113-1124.) révisés en 1998 (McKeith IG, Perry EK, Perry RH for the Consortium on DLB. Report of the second DLB workshop : diagnosis and treatment. Neurology. 1999;53 :902-905)

1. L'élément principal nécessaire au diagnostic de démence à corps de Lewy est un déclin cognitif progressif de sévérité suffisante pour interférer avec les activités sociales ou professionnelles normales. Des troubles de mémoire sévères ou persistants ne surviennent pas nécessairement au stade précoce de la maladie mais deviennent généralement évidents au cours de l'évolution. Les déficits aux tests évaluant les capacités attentionnelles, les fonctions sous-corticofrontales et les capacités visuospatiales peuvent être particulièrement marqués.
2. Deux des symptômes majeurs suivants sont nécessaires au diagnostic de démence à corps de Lewy probable, un seul est nécessaire au diagnostic de démence à corps de Lewy possible :
 - a. fluctuations de l'état cognitif avec variations importantes de l'attention et de la vigilance
 - b. hallucinations visuelles récurrentes, typiquement bien élaborées
 - c. symptômes moteurs parkinsoniens spontanés
3. Symptômes en faveur du diagnostic :
 - a. chutes répétées
 - b. syncope
 - c. perte de conscience brève
 - d. sensibilité aux neuroleptiques
 - e. délire systématisé
 - f. hallucinations dans d'autres modalités que visuelles
 - g. troubles du comportement au cours du sommeil paradoxal
 - h. dépression
4. Le diagnostic de démence à corps de Lewy est moins vraisemblable en présence :
 - a. d'une pathologie vasculaire cérébrale mise en évidence par un déficit neurologique focal ou par les données d'imagerie cérébrale
 - b. d'une maladie somatique ou neurologique pouvant rendre compte du tableau clinique, d'après les investigations cliniques et paracliniques

Annexe 5 : Echelle D'Epworth

(Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale. Sleep.1991;14:540-545)

Echelle d'Epworth pour l'évaluation de la somnolence

Dans les 8 circonstances suivantes, avez-vous un risque de vous endormir dans la journée ?

- si ce risque est inexistant, cochez 0
- si ce risque est minime, cochez 1
- si ce risque est modéré, cochez 2
- si ce risque est important, cochez 3

exemple : si le risque de vous endormir "assis en lisant un livre ou le journal" est modéré cochez : 2

- | | |
|---|---|
| 1. Assis en lisant un livre ou le journal | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| 2. En regardant la télévision | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| 3. Assis, inactif, dans un lieu public
(cinéma, théâtre, salle d'attente) | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| 4. Si vous êtes passager d'une voiture pour un
trajet d'une heure | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| 5. En étant allongé après le repas de midi
lorsque les circonstances le permettent | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| 6. En étant assis, en parlant avec quelqu'un | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| 7. En étant assis, après un repas
sans boisson alcoolisée | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| 8. En étant au volant de la voiture,
au cours d'un arrêt de la circulation de quelques minutes | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |

Total :

Un score supérieur à 10 signe une SDE

Annexe 6 : Le PDSS

Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)

How would you rate the following, based on your experience during the past one week.
(place a cross at the appropriate point on the line)

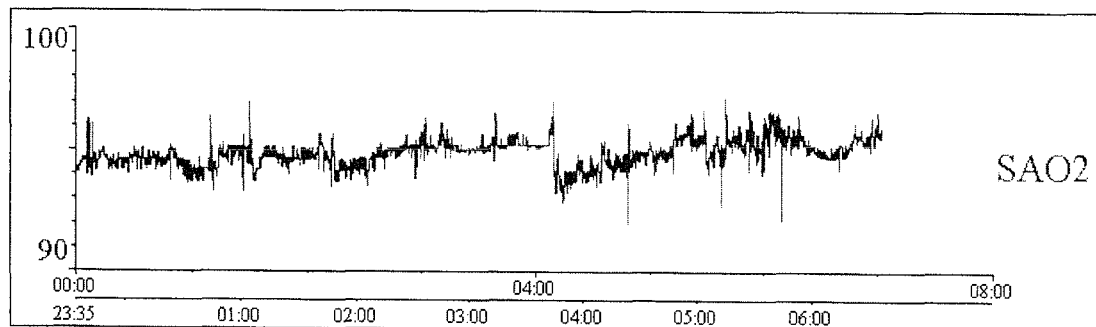
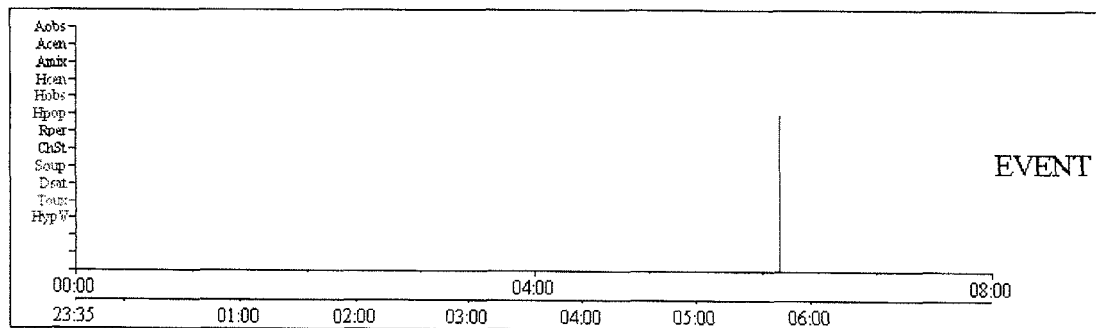
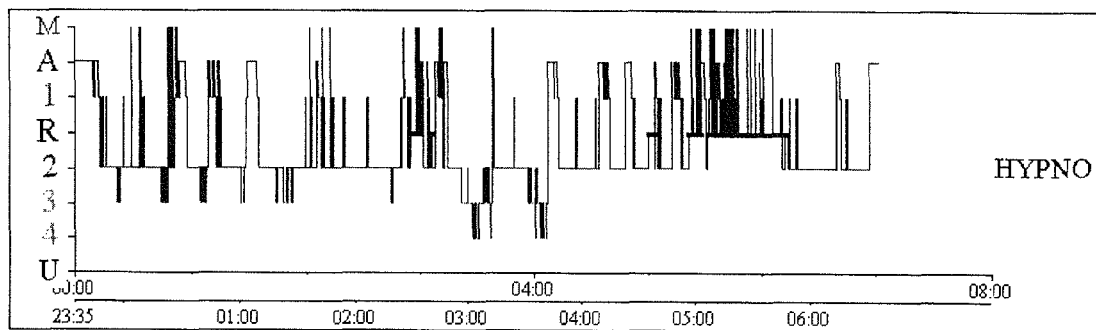
1. The overall quality of your night's sleep is:	AWFUL	EXCELLENT
2. Do you have difficulty falling asleep each night?	ALWAYS	NEVER
3. Do you have difficulty staying asleep?	ALWAYS	NEVER
4. Do you have restlessness of legs or arms at night or in the evening causing disruption of sleep?	ALWAYS	NEVER
5.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

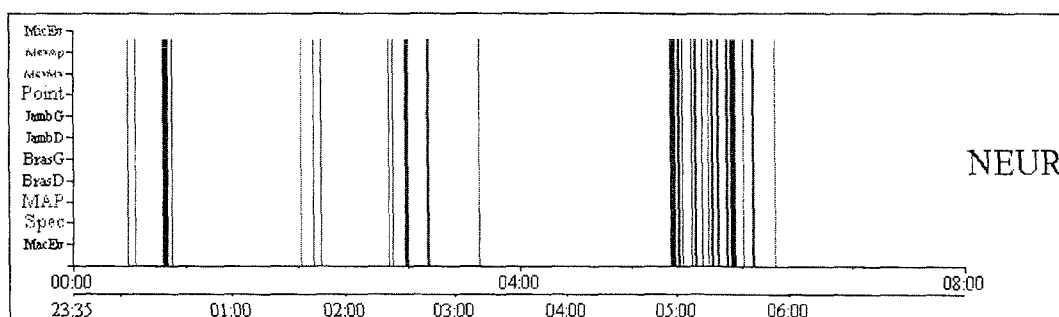
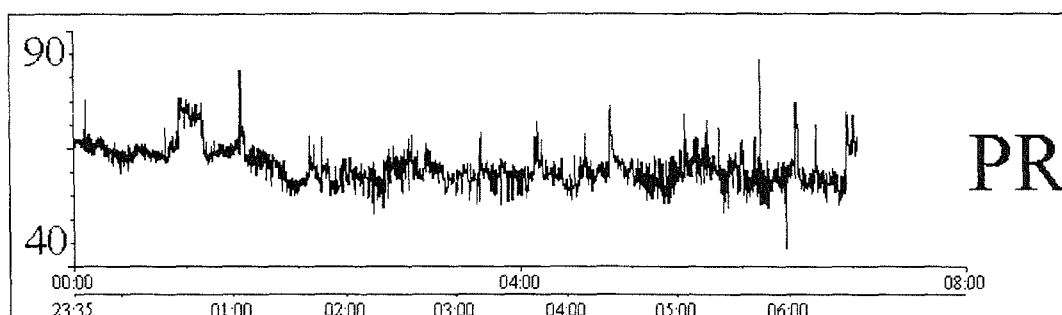
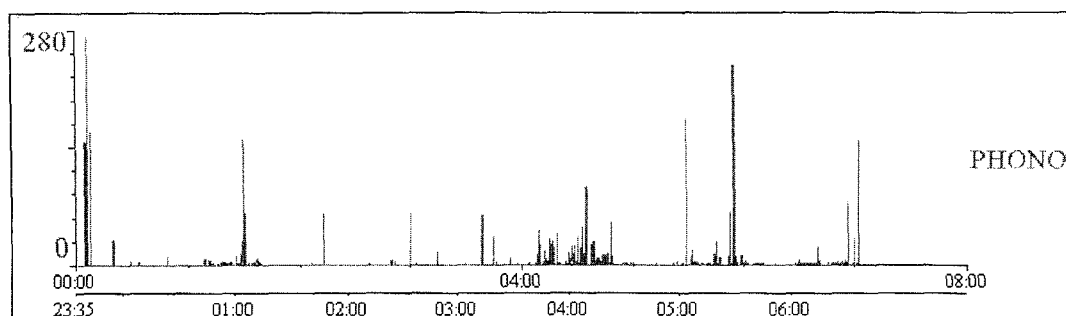
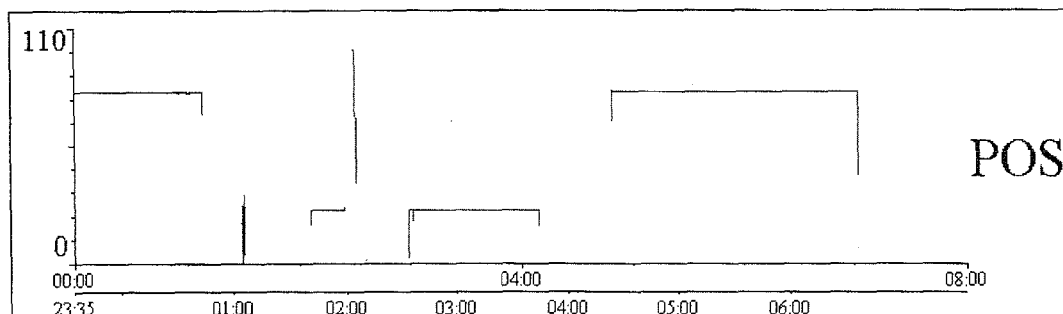
Chaque item est coté de 0 (symptôme sévère et permanent) à 10 (symptôme absent).

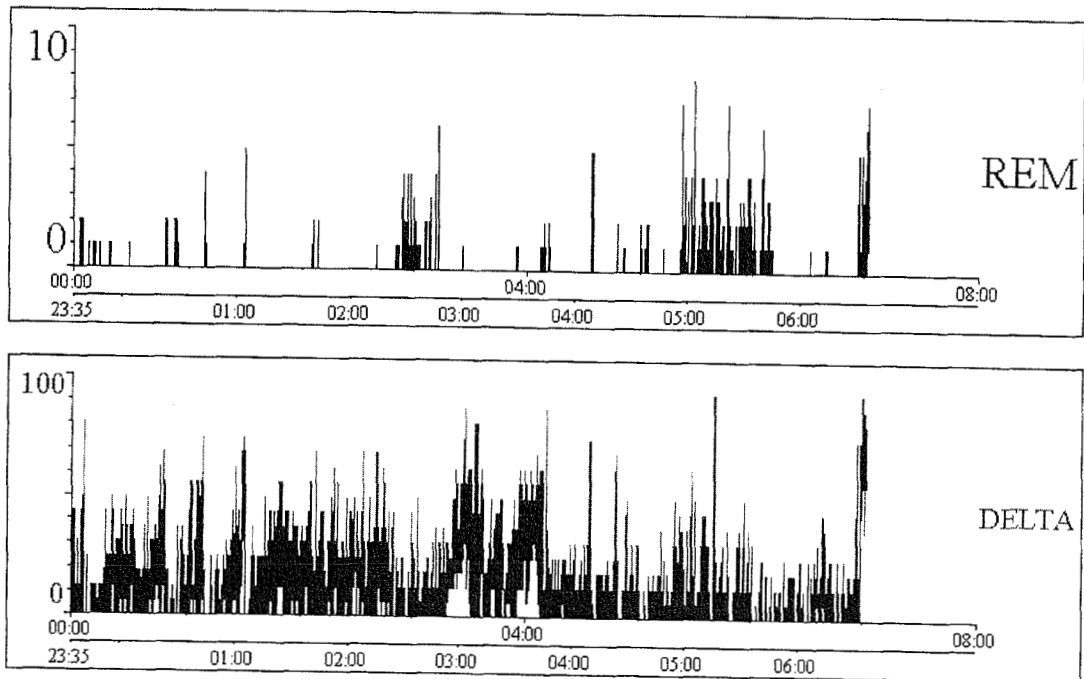
Le score total maximum est de 150 (patient sans symptômes).

Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzella FR, Forbes A, Hogl B, Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73: 629-635

Annexe 7 : La polysomnographie





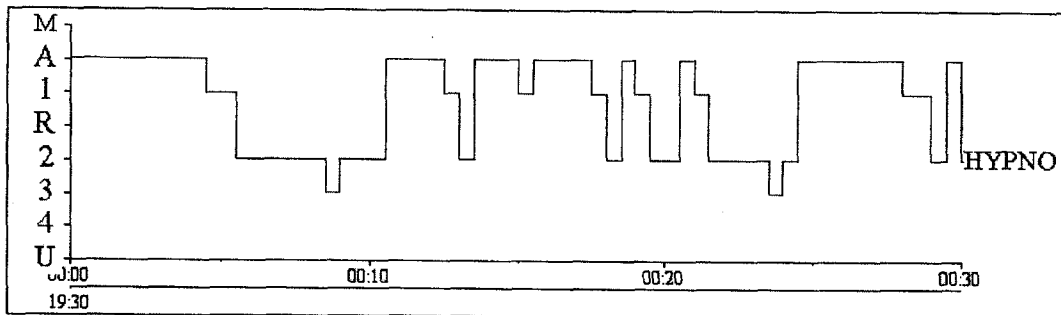


Perturbations modérées de l'architecture du sommeil avec réduction modérée des stades de sommeil lent profond et paradoxal. On note des éléments polysomnographiques de trouble du comportement en sommeil paradoxal (perte momentanée de l'atonie musculaire du menton). D'autre part, on est en présence de quelques micro-éveils et un sommeil profond difficilement interprétable avec notamment intrusion fréquentes d'ondes alpha.

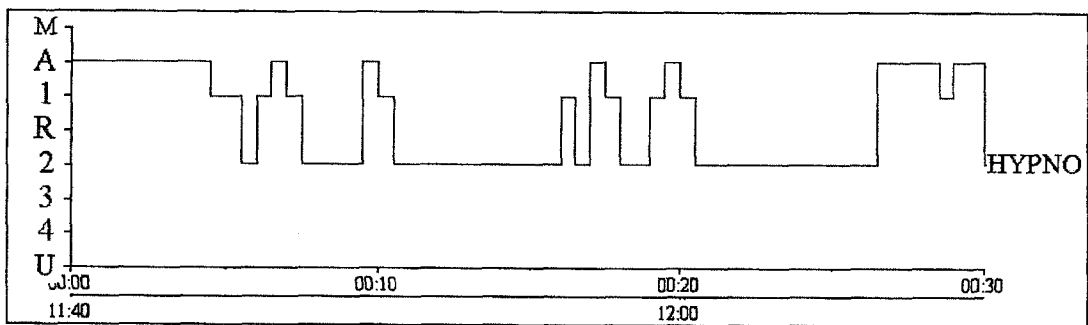
L'index IHA est de 0,2/h. Il y a donc absence de SAS. Il n'y a pas de ronchopathie significative. Il n'a pas de désaturation oxygénique.

En conclusion, on retrouve des modifications caractéristiques de la maladie de Parkinson avec présence d'un TCSP, une réduction des pourcentages de sommeil lent profond et paradoxal.

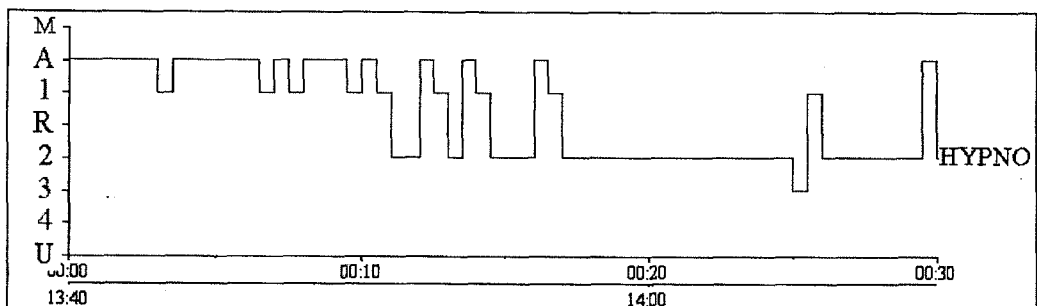
Annexe 8 : Le Test itératif de latence d'endormissement ('MSLT')



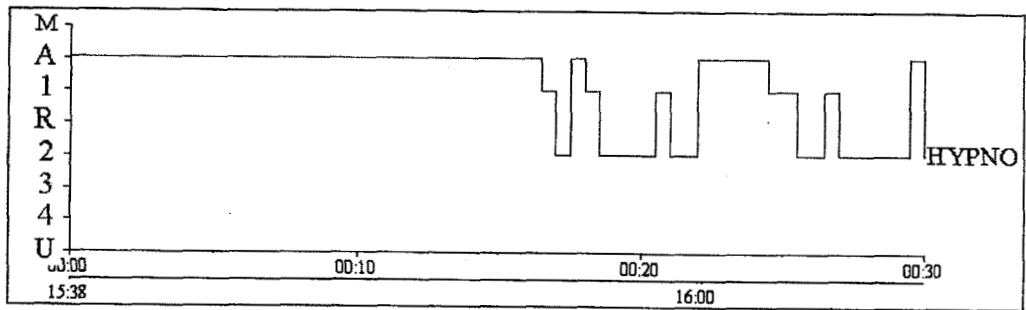
Sieste 1 : Le patient s'endort après 4,5 minutes. Bref épisode de sommeil profond.



Sieste 2 : Le patient s'endort après 4,5 minutes.



Sieste 3 : Le patient s'endort après 3 minutes. Bref épisode de sommeil profond.



Sieste 4 : Le patient s'endort après 16,5 minutes.

La latence moyenne d'endormissement est de 7 minutes.

VU

NANCY, le 22 février 2008

Le Président de Thèse

NANCY, le 3 avril 2008

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. VESPIGNANI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 16 avril 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

ABSTRACT : Methods: Retrospective review of medical records and polysomnography (PSG) in Parkinson disease or Parkinson syndrome patients. They were divided in 3 groups, according to the diagnosis given at the last follow-up visit: (1) Parkinson's disease (PD) without dementia (PDs; n =58), (2) PD plus dementia or Lewy body dementia (PDp; n = 15), (3) various PS syndromes (PSv, n=14). This group included progressive supranuclear palsy (n=5), multiple system atrophy (n=6), and unclassified PS (n =3). A subanalysis was performed on PDs patients who converted to PDp within the follow up period (n=7). Another subanalysis was performed on PDs patients comparing disease duration. **Results:** The patients with PDp performed less well on all the sleep parameters, when compared with the other groups. However, the difference was only significant for presence of sleep apnea syndrome (SAS) ($p=0.01$) and borderline significant for sleep efficiency ($p=0.05$). PDp patients were also older ($p=0.01$) and had more visual hallucinations (VH) ($p<0.001$). There was no significant relationship between VH and REM sleep behaviour disorder (RBD). Conversion from PDs to PDp was unpredictable by PSG parameters. We didn't find a link between daytime sleepiness and nocturnal sleep quality. SAS, RBD, periodic limb movements were not linked to disease duration. **Conclusions:** Polysomnographic abnormalities are unable to reliably distinguish between different PS syndromes, at least in medicated patients with a medium duration of the disease. They can also not predict conversion to a dementia syndrome, although most pronounced in Parkinsonian patients *with* dementia. These findings emphasize that sleep disturbances are an integral part of *all* PS syndromes.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE : **Méthode:** Nous avons réalisé une étude rétrospective de polysomnographies (PSG) et de dossiers médicaux de patients ayant une maladie de Parkinson (MP) idiopathique ou un syndrome parkinsonien dégénératif non idiopathique (SPNI) et se plaignant de troubles du sommeil. Les patients ont été subdivisés en 3 groupes (diagnostiqué à la dernière visite): MP sans démence (MPI, n=58), MP plus démence ou démence à corps de Lewy (MPD, n=15), SPNI (6 patients atrophie mult-systématisée, 5 patients paralysie supranucléaire progressive, 3 patients SPNI d'origine non déterminée). Nous avons réalisé une sous-analyse de patients MPI lors de la PSG et qui ont développé une démence ultérieurement au cours du suivi après la PSG (n=7). Une sous-analyse de données de PSG de patients MPI en fonction de la durée de la maladie a également été réalisée.

Résultats: Les données architecturales du sommeil des patients MPD étaient moins bien préservées que celles des autres groupes. Néanmoins, la différence était seulement significative pour la présence d'un syndrome d'apnées du sommeil (SAS) ($p=0.01$) et pour l'efficacité du sommeil ($p=0.05$). Les patients MPD étaient également plus âgées que ceux des 2 autres groupes ($p=0.01$) et ils présentaient plus d'hallucinations visuelles (HV) ($p<0.01$). On n'a pas retrouvé de lien entre la présence de trouble de comportement en sommeil paradoxal (TCSP) et la présence d'HV. Les données PSG étaient incapables de prévoir l'apparition ultérieure d'un syndrome démentiel. On ne retrouvait pas non plus de relation directe entre fatigue diurne excessive et qualité du sommeil nocturne. Aucune différence de survenue de TCSP, de mouvements périodiques et de SAS n'a été retrouvée en fonction de la durée de maladie.

Conclusion: Les perturbations du sommeil ne permettent pas de différencier les patients parkinsoniens idiopathiques des patients non idiopathiques ni de prévoir l'évolution de la maladie. Les troubles du sommeil sont une partie intégrale de la maladie de Parkinson.

TITRE EN ANGLAIS : Comparison of polysomnographic abnormalities in different Parkinsonian syndromes. A retrospective study in 87 patients.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2008

MOTS CLÉS : Parkinson, Polysomnographie, Troubles du sommeil, Démence

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex