



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*
Discipline ou spécialité : *Neuro-épidémiologie et Santé Publique*

Présentée et soutenue par *Laurence NEGRE-PAGES*
Le *02 juillet 2008*

Titre : *Douleur et Anxiété dans la maladie de Parkinson*

JURY

Mme le Docteur Hélène Grandjean, Université de Toulouse
M. le Professeur Philippe Damier, Université de Nantes
M. le Professeur Alain Destée, Université de Lille
M. le Professeur François Tison, Université de Bordeaux
M. le Docteur Didier Bouhassira, Université de Paris
Mme le Docteur Sandrine Andrieu, Université de Toulouse
Mme le Docteur Maryse Lapeyre Mestre, Université de Toulouse

Ecole doctorale :

Unité de recherche : *Service de pharmacologie clinique (UF recherche clinique) et Unité INSERM U558*

Directeur(s) de Thèse : *M. le Professeur Olivier Rascol, Université de Toulouse*

Rapporteurs :

UNIVERSITE PAUL SABATIER -TOULOUSE III

THESE DE DOCTORAT

SPECIALITE

Neuro-épidémiologie

& Santé Publique

Présentée le 2 Juillet 2008 par

Laurence NÈGRE-PAGÈS

**DOULEUR ET ANXIETE
DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

M. le Professeur Olivier Rascol, Université de Toulouse

Mme le Docteur Hélène Grandjean, Université de Toulouse

M. le Professeur Philippe Damier, Université de Nantes

M. le Professeur Alain Destée, Université de Lille

M. le Professeur François Tison, Université de Bordeaux

M. le Docteur Didier Bouhassira, Université de Paris

Mme le Professeur Sandrine Andrieu, Université de Toulouse

Mme le Docteur Maryse Lapeyre Mestre, Université de Toulouse

Je dédie humblement ce travail aux malades parkinsoniens et leur famille et tiens à leur exprimer toute ma gratitude et mon profond respect pour avoir partagé avec nous de leur temps et pour avoir décrit avec tant d'acuité et de dignité leur quotidien difficile et éprouvant. En espérant ne pas trop les décevoir.

A Olivier,

Aux miens,

*A Arthur, Julie et Marylou, les petits rayons de lumière,
A Fabienne, ma « grande sœur » des soleils d'été ! Força !*

A mes amis,

*A Valérie, Laurent, Tarik, Cathy, Betty et
Philippe pour leur soutien et leur amitié sans
faille, qui savent la longueur du chemin et qui,
par leurs encouragements et leur humour,
m'ont offert l'éclairage nécessaire dans les
moments difficiles.*

*Au Docteur Saint Paul, qui me permet de voir
et de comprendre...Merci.*

Ma reconnaissance et ma gratitude vont à l'équipe de recherche qui, avec brio et talent, s'est constituée autour de moi et de ce travail, et qui aujourd'hui encore m'accompagne dans d'autres recherches, avec professionnalisme, courage et détermination. Je voudrais dire à Agathe, Ange, Christine, Marina, Sophie, combien je suis sensible à leurs qualités individuelles, leur générosité, leur enthousiasme, leur sérieux et leurs capacités d'adaptation dans un quotidien quelquefois mouvant et aux exigences contraignantes. Vous avez parcouru un immense chemin ! J'ai beaucoup de chance de coordonner vos efforts dans cette aventure, avant tout humaine, et que je « nous » souhaite la plus longue, la plus riche et innovante possible...

A Evelyne, qui m'accompagne de sa gentillesse, de sa disponibilité et de son soutien depuis les premiers balbutiements de cette recherche. Derrière ton quotidien surchargé, tu as vu naître, grandir et croître cette belle aventure au gré du vent et des tempêtes. Chaque fois, tu as chassé la grisaille. Chaque fois, tu nous as encouragé de tes sourires. Tu me dis souvent que tu es heureuse de cette aventure singulière parce que tu trouves qu'elle est riche, et qu'elle nous épanouit les uns les autres. Nous sommes ravis de la partager avec toi et elle t'appartient aussi un peu. Tu vois, la thèse arrive avec le soleil, au moment de l'été, une saison qui elle, tient généralement ses promesses. Il nous fallait sans doute cette pluie battante pour faire remonter les nappes phréatiques. Nous manquions d'eau ! Il paraît qu'il va faire beau ! Peut être alors, tu avais raison !

Je tiens à remercier les neurologues libéraux et hospitaliers et les médecins généralistes pour leur participation à cette recherche et la confiance qu'ils nous ont témoigné tout au long de ce travail en dépit de leur quotidien souvent surchargé. Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans leur précieuse collaboration. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde estime.

Mes remerciements vont aussi au Docteur Ana Senard pour ton soutien constant, ton amitié et le travail énorme que tu réalises avec nous auprès des malades ; aux docteurs Valérie Cochen, Isabelle Bordeaux et Wafa Regragui pour votre aide et votre collaboration précieuse dans cette recherche.

A Monsieur le Professeur Olivier RASCOL,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Par vos réflexions théoriques et votre expérience clinique, vous avez suscité ce travail de thèse et vous m'avez accompagnée, toujours avec beaucoup de disponibilité et d'écoute, dans sa réalisation. Au cours de ces nombreuses années de collaborations et plus particulièrement au travers de ce travail, j'ai eu la chance de rencontrer votre esprit scientifique passionné, indépendant, vif, riche et de bénéficier de votre enseignement toujours ouvert sur la différence des cultures et des disciplines qui ont été pour moi le terreau fertile à l'expérimentation et à la créativité. Quand nous avons décidé de poursuivre ensemble ce programme de recherche, vous m'avez souvent dit que l'idée de cohorte venait de moi. C'est vrai, mais l'épidémiologie est une science de l'observation et cette idée n'aurait jamais germé en moi sans la richesse de nos échanges et sans votre sens clinique qui, associés au profond respect que vous portez à vos malades et leur qualité de vie, ont souvent nourri mes initiatives. « Ce qu'il y a provient de ce qu'il n'y a pas » (Laozi), vous en souvenez vous ? C'est un espace libre et immense à la création. Au cours de ces années, j'ai aussi rencontré et apprécié l'étendue de vos qualités humaines. Votre sollicitude à mon égard et la confiance que vous m'accordez au quotidien me touchent considérablement. Pour tout ceci, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect, de ma gratitude et de mon amitié sincère.

A Madame le Docteur Hélène GRANDJEAN,

Tu me fais l'honneur de co-présider ce jury de thèse et de juger également ce travail. Au cours de ces longues heures de réflexions à tester la justesse et la fiabilité des données que nous produisons, j'ai eu la chance et le véritable plaisir de partager ton esprit de méthodologiste rigoureux, toujours vif, à l'écoute de l'autre dans sa large acception, et ouvert à la discussion et aux débats d'idées. Tu m'as appris, par ton riche savoir théorique et ta volonté constante de comprendre et de transmettre un message, que les chiffres sont des exécuteurs testamentaires qu'il faut apprendre à regarder, qu'ils sont la porte d'entrée pour découvrir la maladie autrement. Tu m'as permis de me sentir à mon aise dans la double filiation propre à notre discipline transversale, et qui est nécessaire au soutien et à la compréhension d'autres langages scientifiques. Au cours de ces années, j'ai eu la chance de te rencontrer humainement. Ton souci de l'Autre, ton ouverture à sa différence, ton empathie sincère et ton accompagnement toujours bienveillant à mon égard m'ont souvent émue et beaucoup touchée. Trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mon amitié sincère.

A Monsieur le Professeur Alain DESTEE

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites de juger ce travail et de siéger à ce jury de thèse. J'ai eu le privilège, dans des vies antérieures, moins académiques, de profiter de votre expérience clinique sur la maladie de Parkinson et de bénéficier de votre savoir. J'ai toujours été sensible à la qualité de vos conseils scientifiques, votre humour, votre gentillesse et votre bienveillance. Veuillez accepter ici l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur le Professeur Philippe DAMIER

Je tiens à te remercier de l'honneur que tu me fais de bien vouloir juger ce travail et de siéger à ce jury de thèse. J'ai eu le plaisir de partager avec toi, à de nombreuses reprises, des moments professionnels sur le développement des médicaments dans la maladie de Parkinson. A ces occasions, j'ai toujours apprécié la richesse de nos échanges, ton sens critique, ta disponibilité, et ta délicatesse. Trouve ici l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur le Professeur François TISON

Je tiens à te remercier de l'immense plaisir que tu me fais de bien vouloir juger ce travail et de siéger à ce jury de thèse. Nous avons eu le plaisir de partager de nombreux moments professionnels à divers titres. Tes talents didactiques, tes réflexions sur l'annonce diagnostique de la maladie de Parkinson, et nos discussions sur l'intérêt que tu portes à tes malades dans leur globalité y compris psychique ont éveillé ma curiosité et accru mon enthousiasme pour approfondir mes connaissances. Ton respect de la différence, ton esprit d'équipe aiguisé, et ton humilité me touchent fortement. Trouve ici le témoignage de mon profond respect et de ma sympathie.

A Monsieur le docteur Didier BOUHASSIRA,

Je suis très touchée de ta participation à ce jury de thèse. Je tiens à t'exprimer tous mes remerciements pour ton accompagnement bienveillant, ta disponibilité et tes encouragements tout au long de ce travail. Avec le Docteur Nadine Attal, vous nous avez fait partager votre large expérience clinique et votre savoir sur la douleur en alimentant, toujours avec générosité, nos pensées de vos fructueuses observations. DoPaMiP nous a offert l'opportunité d'une riche collaboration. Je souhaite que nous la poursuivions le plus longtemps possible. Trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude et de ma sympathie.

A Madame le Professeur Sandrine ANDRIEU,

Chère Sandrine, je suis très touchée et très émue de ta participation à ce jury de thèse. Le sujet âgé a souvent alimenté nos discussions de débats riches et passionnés...comment comprendre l'étiologie de ses pathologies multifactorielles ? Vaste sujet ! A de nombreuses reprises, avec l'équipe à laquelle tu appartiens, j'ai partagé des moments professionnels généreux, construits, dynamiques et enthousiastes. J'apprécie vraiment ces moments. Ta générosité, ton esprit d'équipe, ton approche méthodologique claire et didactique m'ont toujours impressionné. Je voulais te remercier pour tous ces moments d'échanges et de complicité, pour ta délicatesse à mon égard, pour ton soutien constant et ton amitié sincère, aussi dans les moments difficiles, qui me touchent beaucoup. Trouve ici le témoignage de ma profonde amitié.

A Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE,

Je te remercie de ta participation à ce jury de thèse, qui me fait plaisir. Nous avons eu peu d'opportunités de collaborations scientifiques mais je suis sensible à ton dynamisme, ta détermination et à tes qualités pédagogiques qui ont permis la création d'une unité et d'un master, autour du médicament, dont le succès parle de lui-même. J'ai été touchée que tu me proposes d'y présenter nos travaux concernant les essais cliniques de petits effectifs. Peut être aurons nous l'opportunité de collaborer un jour ensemble sur des projets de pharmaco-épidémiologie, pourquoi pas sur DoPaMiP? Trouve ici le témoignage de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur Jean Louis MONTASTRUC,

Les contingences professionnelles et administratives nous privent de votre participation à ce jury de thèse, à mon grand regret ! Je tiens néanmoins à vous exprimer vivement toute ma gratitude pour m'avoir chaleureusement accueilli dans votre service de pharmacologie clinique où j'ai pu réaliser ce travail. Au cours de ces nombreuses années, j'ai été touchée par votre sens aigu de la transmission du savoir et des connaissances. A l'occasion de chaque expérience professionnelle, j'ai apprécié l'aisance avec laquelle vous confrontiez l'observation aux différentes approches théoriques. Votre esprit pétillant, votre générosité de cœur et votre capacité à diriger cette équipe de pharmacologie m'ont toujours beaucoup impressionné. Votre respect de la différence et votre bienveillance à mon égard me touchent beaucoup. Veuillez trouver ici le témoignage de mon amitié sincère et l'assurance de mes sincères remerciements.

A l'équipe de pharmacologie clinique, à l'équipe de Santé publique et l'Unité INSERM U558 qui m'ont accueilli.

Ce travail est aussi le fruit de longs cheminements et de multiples rencontres professionnelles et personnelles. Il trouve en certains points ses origines dans d'autres univers qui m'ont apporté d'autres regards pour la compréhension des maladies et la richesse d'autres questionnements:

- A Monsieur le Professeur Jean Pierre Lépine, Aux Docteurs Isabelle Gasquet et Annie Fourier, pour l'amitié, la confiance et la sollicitude dont vous avez toujours fait preuve à mon égard ;

- A Monsieur le Professeur Olivier Badot de l'ESC Paris, qui fut aussi mon maître, et qui m'a initié à la gestion de projets et à un autre regard sur le monde industriel du médicament ;

- A mes amis et collègues industriels, pour cet autre regard, si souvent complémentaire du regard académique ; pour la confiance qu'ils m'ont accordée en soutenant ce travail.

Enfin, encore merci à Isabelle pour son œil orthographique et à Marina, pour avoir donné à ce parallépipède toute sa dimension informatique !

INTRODUCTION	14
ARTICLES ET COMMUNICATIONS LIÉES A LA RECHERCHE	17
CHAPITRE I - RAPPEL SUR LA MALADIE DE PARKINSON.....	21
I.1. Épidémiologie de la maladie de Parkinson.....	21
I.2. Diagnostic, signes cliniques et évolution de la maladie de Parkinson	22
I.2.1. Le diagnostic de la maladie de Parkinson.....	22
I.2.2. Les signes moteurs dans la maladie de Parkinson	25
I.2.3. Les signes cliniques non moteurs associés à la maladie de Parkinson	26
I.2.4. L'évolution de la maladie de Parkinson	27
I.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson.....	29
I.3.1. Physiopathologie des troubles moteurs dans la maladie de Parkinson.....	29
I.3.2. Physiopathologie des troubles non moteurs dans la maladie de Parkinson	32
I.4. Etiologie de la maladie de Parkinson	33
I.5. Les traitements anti-parkinsoniens	35
I.6. Évaluation de la maladie de Parkinson	43
CHAPITRE II - PROBLÉMATIQUE : LA DOULEUR CHRONIQUE ET L'ANXIÉTÉ DANS LA MALADIE DE PARKINSON.....	51
II.1. La douleur dans la maladie de Parkinson.....	51
II.1.1. Introduction	51
II.1.2. La prévalence de la douleur chronique dans la maladie de Parkinson.....	52
II.1.3. La douleur chronique dans la maladie de Parkinson	53
II.1.4. Les mécanismes physiopathologiques responsables des douleurs chroniques chez le Parkinsonien	55
II.1.5. La prise en charge de la douleur chronique chez le parkinsonien.....	56
II.2. L'anxiété dans la maladie de Parkinson.....	58
II.2.1. Introduction	58
II.2.2. La prévalence de l'anxiété dans la maladie de Parkinson.....	60
II.2.3. Les facteurs associés à l'anxiété dans la maladie de Parkinson.....	60
II.2.4. Anxiété et dépression dans la maladie de Parkinson.....	61
II.2.5. Les limites méthodologiques des études sur l'anxiété	62
II.2.6. Les mécanismes physiopathologiques de l'anxiété chez le parkinsonien	63

II.2.7.	Les traitements de l’anxiété dans la maladie de Parkinson.....	65
II.2.8.	Les outils d’évaluation de l’anxiété dans la maladie de Parkinson	66
II.3.	Les lacunes à combler	70
 CHAPITRE III – TRAVAIL EXPÉRIMENTAL : L’ÉTUDE DOPAMIP		72
III.1.	Objectifs et hypothèses.....	72
III.2.	Méthodologie	73
III.2.1.	La population de l’étude et les critères de sélection.....	73
III.2.1.1.	Les médecins neurologues et généralistes.....	73
III.2.1.2.	Les patients parkinsoniens et non parkinsoniens	74
III.2.2.	La taille de l’échantillon et le recrutement des malades	74
III.2.2.1.	Le calcul du nombre de sujets	74
III.2.2.2.	Le recrutement de la population étudiée.....	76
III.2.3.	Le recueil de l’information.....	76
III.2.4.	L’assurance de la qualité des données recueillies	77
III.2.5.	Variables étudiées et calculées à partir du questionnaire des données cliniques	79
III.2.6.	Variables étudiées et variables calculées à partir de l’auto-questionnaire patient	87
III.2.7.	Catégorisation des malades	88
III.2.7.1.	Catégorisation des patients parkinsoniens douloureux	88
III.2.7.2.	Catégorisation des patients parkinsoniens anxieux et dépressifs	90
III.3.	Analyse Statistique	90
III.4.	Aspects éthiques, réglementaires et administratifs de l’étude	94
 CHAPITRE IV - RESULTATS		96
IV.1.	Caractéristiques générales des malades parkinsoniens et non parkinsoniens	97
IV.2.	Caractéristiques spécifiques de la population des malades parkinsoniens	103
IV.3.	Facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson [Article 1].....	118
IV.4.	Facteurs associés à la symptomatologie anxieuse dans la maladie de Parkinson [Article 2].....	129

CHAPITRE V - DISCUSSION GENERALE.....	152
V.1. Limites méthodologiques de l'étude DoPaMiP.....	152
V.1.1. Choix du schéma de l'étude	152
V.1.2. Choix de la population source et représentativité	153
V.1.3. Choix du groupe témoin	154
V.1.4. Taux de participation	155
V.1.5. Choix des outils de mesure	156
V.2. Discussion des résultats de l'étude DoPaMiP.....	157
V.2.1. Comparaison entre les malades Parkinsoniens et non Parkinsoniens	157
V.2.2. Caractéristiques spécifiques des malades parkinsoniens	158
V.2.3. Facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson	160
V.2.3.1. Définition de la douleur chronique	160
V.2.3.2. Prévalence de la douleur chronique et caractéristiques des patients douloureux	161
V.2.3.3. Caractéristiques des douleurs parkinsoniennes et non parkinsoniennes.....	162
V.2.3.4. Hétérogénéité des douleurs parkinsoniennes	163
V.2.3.5. Catégorisation des malades parkinsoniens douloureux	164
V.2.3.6. Consommation d'antalgiques chez les malades parkinsoniens douloureux	165
V.2.4. Facteurs associés à l'anxiété dans la maladie de Parkinson	165
V.2.4.1. Définition de l'anxiété.....	165
V.2.4.2. Catégorisation des patients parkinsoniens anxieux et dépressifs à partir de l'échelle HADS	166
V.2.4.3. Prévalence de la symptomatologie anxieuse et caractéristiques des patients anxieux.....	167
V.2.4.4. Caractéristiques cliniques des malades parkinsoniens anxieux.....	168
V.2.4.5. Consommation de psychotropes	168
CHAPITRE VI - CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	171
VI.1. Conclusions.....	171
VI.2. Perspectives de l'équipe de recherche DoPaMiP.....	172
VI.2.1. Le développement d'activités de recherche et des collaborations scientifiques	172
VI.2.2. La poursuite de travaux entrepris et l'exploitation de la base de données DoPaMiP	173
VI.2.3. Le développement de l'étude de cohorte de parkinsoniens en Midi-Pyrénées (ParkMiP)	173
VI.2.4. L'extension de l'étude de cohorte de parkinsoniens en Midi-Pyrénées (ParkMiP) à d'autres régions françaises avec le soutien de l'Association France Parkinson (Projet CoPark)	175

BIBLIOGRAPHIE	177
CHAPITRE VII - ANNEXES	188
VII.1. Annexe 1 : UPDRS.....	188
VII.2. Annexe 2 : Hoehn & Yahr	196
VII.3. Annexe 3 : Schwab & England.....	197
VII.4. Annexe 4 : PDQ39	198
VII.5. Annexe 5 : MMSE	202
VII.6. Annexe 6 : Topographie	208
VII.7. Annexe 7 : HADS	209
VII.8. Annexe 8 : PSQI.....	212
VII.9. Annexe 9 : Mc Gill	216
VII.10. Annexe 10 : QCD	217
VII.11. Annexe 11 : SF36.....	219

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une affection neuro-dégénérative invalidante, d'aggravation progressive, coûteuse, qui affecte environ une personne sur mille dans le monde, qui devrait progresser avec le vieillissement de la population et pour laquelle, il n'existe à l'heure actuelle, aucun traitement curatif.

La maladie de Parkinson se caractérise principalement par la présence de signes moteurs « dopa-sensibles » (akinésie, rigidité et tremblements), largement étudiés jusqu'à nos jours, auxquels se limitent encore les thérapeutiques actuelles mais qui n'expliquent parfois que de façon modeste l'altération de la qualité de vie des malades. D'autres signes moins explorés, peuvent également apparaître, dès le début de la maladie ou au cours de son évolution, et contribuent à la détérioration globale de la qualité de vie des malades, à la progression du handicap, et au placement en institution (Hely et al., 2005). Il s'agit des **signes non moteurs** tels que la douleur, l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, la dysautonomie, les troubles cognitifs, et des **signes moteurs peu ou non « dopa-sensibles »** tels que les troubles de la marche, les troubles de l'équilibre ou les chutes.

Depuis l'avènement de la L-Dopa en 1967 et la découverte de son efficacité sur les symptômes moteurs, la recherche médicale sur la maladie de Parkinson s'est longtemps focalisée sur la prise en charge de la mobilité des malades parkinsoniens négligeant souvent les autres aspects de la maladie. Depuis quelques années seulement, les symptômes non moteurs suscitent un intérêt croissant. La compréhension de leurs mécanismes et de leur relation avec la maladie de Parkinson représente un enjeu important en termes de compréhension plus globale de la maladie, de prise en charge des malades, de traitements, d'innovation et de progrès thérapeutique. Il existe à ce jour peu d'études épidémiologiques disponibles sur ces symptômes et la plupart d'entre elles concernent des populations de malades, souvent de faible taille, issues d'essais cliniques ou de centres spécialisés et peu d'entre elles se réfèrent à des populations de référence comparables. Or, la description précise de la fréquence des symptômes non moteurs et des facteurs cliniques qui leur sont associés constitue un pré requis indispensable à la conduite de recherches plus fondamentales, à une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie et à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le travail présenté ici s'inscrit dans un programme d'étude de la maladie de Parkinson entrepris depuis plusieurs années par les équipes de recherche toulousaines et dans le cadre du développement d'activités de recherches épidémiologiques et cliniques dans ce domaine.

L'objectif de ce projet multidisciplinaire (Epidémiologie, Neurologie, Pharmacologie, Psychiatrie, Spécialistes de la douleur) est d'apporter une meilleure connaissance des symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson.

Pour mener à bien cet objectif de recherche, et face à la constellation des symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson, nous avons décidé dans un premier temps, d'axer nos investigations sur l'évaluation de la douleur chronique, un des symptômes non moteurs fréquemment rencontré dans la maladie de Parkinson, peu étudié et rarement pris en compte par les neurologues. Nous avons donc mis en place et conduit l'étude épidémiologique transversale DoPaMiP (Etude transversale de la **do**leur chronique chez des patients **Park**insoniens ambulatoires vivant en **Midi-Pyr**énées) dont l'objectif initial était de mesurer la prévalence de la douleur chronique chez des patients parkinsoniens et de comparer le profil des malades avec ou sans douleur chronique. En outre, et comme nous disposons d'une base de données suffisamment large sur les caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson, nous nous sommes intéressés, à partir de la base de données de l'étude DoPaMiP et sur le même modèle que la douleur chronique, à d'autres signes non moteurs ou non dopa sensibles peu étudiés de la maladie de Parkinson (symptômes anxieux et dépressifs, troubles du sommeil, freezing, dyskinésies, chutes, et parole,) ainsi qu'à la prise en charge thérapeutique de ces malades (consommation d'anti-parkinsoniens, consommation d'analgésiques, d'antidépresseurs, d'anxiolytiques, d'antidiabétiques, etc.). Seules les études de la douleur chronique et des symptômes anxieux seront présentées ici.

Le projet DoPaMiP a été initié en janvier 2004 et s'est achevé en décembre 2005. Il a permis d'initier un programme d'étude épidémiologique, de développer une activité en réseau avec des neurologues hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées, de familiariser les neurologues aux recherches sur la maladie de Parkinson et de renforcer ainsi les actions de Formation Médicale Continue.

Les données cliniques issues de cette recherche devraient pouvoir constituer un support intéressant pour tester des hypothèses physiopathologiques, faciliter le développement de plans expérimentaux et de critères de jugements d'essais cliniques d'intervention visant à améliorer les symptômes non moteurs étudiés et donner leur juste place aux problèmes de la douleur chronique et des symptômes anxieux dans la maladie de Parkinson.

Ce travail sera présenté de la façon suivante :

- **Chapitre I - Rappel sur la maladie de Parkinson**
- **Chapitre II - Problématique de recherche - La douleur chronique et l'anxiété dans la maladie de Parkinson**
- **Chapitre III – Le travail expérimental : L'étude DoPaMiP**
- **Chapitre IV - Principaux résultats**
- **Chapitre V - Discussion générale**
- **Chapitre VI - Conclusions et perspectives**

Ce travail de recherche a pu être réalisé grâce aux conseils cliniques du Professeur Olivier Rascol et à son rôle de coordination auprès du groupe des neurologues investigateurs de cette recherche. Les conseils méthodologiques ont été apportés par le Docteur Hélène Grandjean. Pour ma part, j'ai participé activement à la conception et à la rédaction du protocole expérimental. J'ai assuré en totalité le développement et la conduite de ce projet. J'ai par ailleurs encadré et dirigé, tout au long de l'étude, le travail de l'équipe de recherche (attachée de recherche clinique, opératrice de saisie et biostatisticienne) pour la mise en œuvre du protocole, l'assurance qualité des données, la conception de la base de données, la saisie des données ainsi que l'analyse des résultats, leurs discussions et leurs communications dans les congrès scientifiques. J'ai personnellement rédigé les articles présentés dans ce mémoire. Enfin, j'ai également assuré la coordination et le suivi administratif et financier de cette étude.

Le projet DoPaMiP a reçu le soutien financier du Programme Régional Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 2002-2004) et des laboratoires pharmaceutiques Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma, Wyeth Lederlé, ainsi que de l'Institut UPSA de la douleur et de l'association de malades France Parkinson, que nous remercions.

ARTICLES ET COMMUNICATIONS LIÉES A LA RECHERCHE

- **Articles**

L. Nègre-Pagès, D.Bouhassira, H.Grandjean, O. Rascol, on behalf the DoPaMiP study group. *Chronic Pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey.* (Article soumis le 10 décembre 2007 à **Mouvement Disorders Journal** - accepté 27 avril 2008- in press)

L. Nègre-Pagès, O. Rascol, on behalf the DoPaMiP study group. *Anxiety symptoms in Parkinson's disease: results of the French cross-sectional DoPaMiP survey.* (Article soumis le 14 mars 2008 au **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**)

O. Rascol, C. Brefel-Courbon, **L. Nègre-Pagès**, W. Regragui, A. Gerdelat-Mas, T. Slaoui. Douleur chronique et maladie de Parkinson : un symptôme trop souvent méconnu. La lettre du neurologue. Suppl.au vol.X, n°4, avril 2006 (article publié)

- **Communications orales**

L. Nègre-Pagès, O. Rascol, H. Grandjean, Chronic pain in PD: prevalence of symptoms and treatment, EFNS congress, Glasgow, September 2006

L. Nègre-Pagès, O. Rascol, H. Grandjean and DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: preliminary results of the DoPaMiP study, a cross-sectional survey in south-west of France. Les Nouvelles Rencontres Prescrire. Toulouse, 20-21 May 2006

O. Rascol, **L. Nègre-Pagès** and DoPaMiP Study Group. Depression/anxiety symptoms and antidepressant/anxiolytics consumption in Parkinson's Disease: the DoPaMiP study, Société française de pharmacologie, Montpellier, avril 2006

O. Rascol, **L. Nègre-Pagès**, and DoPaMiP Study Group. La douleur chronique dans la maladie de Parkinson, Journées de Neurologie de Langue Française, Toulouse, avril 2006

L. Nègre-Pagès, H. Grandjean, O. Rascol and DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: preliminary results of the DoPaMiP study, a cross-sectional survey in south-west of France. Session 4 : "Pharmaco épidémiologie" IX^e Congrès de la Société Française de Pharmacologie, Bordeaux, 26-28 avril 2005

- **Communications affichées**

L. Nègre-Pagès, H. Grandjean, O. Rascol, Maladie de Parkinson et douleur chronique : étude épidémiologique transversale en Midi-Pyrénées, ADELFI, Septembre 2004

O. Rascol, **L. Nègre-Pagès**, H. Grandjean and DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: preliminary results of the DoPaMiP study, a cross-sectional survey in south-west of France. Les Nouvelles Rencontres Prescrire. Toulouse, 20-21 mai 2006

L. Nègre-Pagès, H. Grandjean, O. Rascol. Chronic pain in PD: interim analysis of the DoPaMiP study, a cross sectional survey in SW of France, WPC Washington, Marsh 2006

L. Nègre-Pagès, H. Grandjean, O. Rascol. Depression and anxiety: interim analysis of the DoPaMiP study, a cross sectional survey in SW of France, WPC Washington, Marsh 2006

L. Nègre-Pagès, H. Grandjean, O. Rascol. Chronic pain and PD: preliminary analysis of drug consumption in the DoPaMiP study. American Academy of Neurology (AAN), April 2006

W. Regragui, **L. Nègre-Pagès**, O. Rascol, on behalf the DoPaMiP Study Group. Frozen gait in Parkinson's disease: analysis of the DoPaMiP survey. The 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, October 29-November 2, 2006

L. Nègre-Pagès, O. Rascol, on behalf the DoPaMiP Study Group. Depression and anxiety symptoms in Parkinson's disease in the DoPaMiP Study. The 10th International Congress of Parkinson's disease and Movements Disorders, Kyoto, Japan, October 29-Novembre 2, 2006

L. Nègre-Pagès, O. Rascol, DoPaMiP Study Group, L-Dopa-included dyskinesia in Parkinson's disease: analysis of the DoPaMiP study, a cross-sectional survey in South-West of France. The movement Disorder Society's 11th The International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Istanbul, Turkey, June 3-7, 2007

O. Rascol, **L. Nègre-Pagès**, H. Grandjean, G. Angibaud, N. Attal, A. Marina, C. Azais, J.-P. Balagué, M. Barreda, S. Bonenfant, D. Bouhassira, J.-M. Boulesteix, C. Carel, D. Castan, C. Colombier, A. Danielli, J. David, C. Guiraud-Chaumeil, G. Larre, J. Rey-Zermati, W. Regragui, J.-R. Rouane, A.-M. Salandini, A. Senard, J. Siboni, X. Soulages, N. Stambouli, A. Mabialah. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross sectional DoPaMiP study. 2nd International Congress on Neuropathic Pain, Berlin, Germany, 7-10 June 2007

L. Nègre-Pagès, H. Grandjean, O. Rascol et DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease. 11th Annual Meeting of the French Society of Pharmacology and Therapeutics, the 74th Annual Meeting of the Society of Physiology, the 28th Pharmacovigilance Meeting, the 8th APNET Seminar and the 5th CHU CIC Meeting. Toulouse, Centre des Congrès Pierre Baudis, 11-13 avril 2007.

O. Rascol, **L. Nègre-Pagès**, and DoPaMiP Study Group. Falls in Parkinson's disease: analysis of the DoPaMiP study, a cross-sectional survey in South-West of France. The 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Brussels, Belgium, August 25-28 2007

L. Nègre-Pagès, O. Rascol and DoPaMiP Study Group. L-Dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: the French DoPaMiP survey. The 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Brussels, Belgium, August 25-28 2007

O. Rascol, **L. Nègre-Pagès**, and DoPaMiP Study Group. Frozen gait in Parkinson's disease. The 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Brussels, Belgium, August 25-28 2007

O. Rascol, **L. Nègre-Pagès** and DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional DoPaMiP Study. 8^e Colloque de la Société des Neurosciences, Montpellier, 22-25 mai 2007

CHAPITRE I- RAPPEL SUR LA MALADIE DE PARKINSON

I.1 Epidémiologie de la maladie de Parkinson

I.2 Diagnostic, signes cliniques et évolution de la maladie de Parkinson

I.2.1 Le diagnostic clinique de maladie de Parkinson

I.2.2 Les signes moteurs dans la maladie de Parkinson

I.2.3 Les signes non moteurs dans la maladie de Parkinson

I.2.4 L'évolution de la maladie de Parkinson

I.3 Physiopathologie de la maladie de Parkinson

I.3.1 La physiopathologie des signes moteurs

I.3.2 La physiopathologie des signes non moteurs

I.4 Etiologie de la maladie de Parkinson

I.5 Traitements de la maladie de Parkinson

I.6 Echelle d'évaluation et de suivi de la maladie de Parkinson

CHAPITRE I - RAPPEL SUR LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson dite idiopathique (dont on ne connaît pas la cause) est une affection dégénérative chronique, affectant le système nerveux central et responsable d'anomalies motrices d'évolution progressive. Le tableau clinique est lié à une perte des neurones de la substance noire (*locus niger*) et à une atteinte de la voie nigro-striée. C'est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle représente 80% des syndromes parkinsoniens. Décrite en 1817 par James Parkinson sous le nom de « paralysie agitante » ou « shaking palsy », elle est principalement définie par une triade symptomatique affectant le mouvement : **tremblement** de repos; **akinésie** (lenteur et pauvreté des mouvements) et **rigidité** musculaire.

I.1. Épidémiologie de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson a été largement étudiée d'un point de vue épidémiologique. Les données d'épidémiologie descriptive sont nombreuses et parfois divergentes. Elles diffèrent principalement par des approches méthodologiques différentes et des études de qualité variable (biais de sélection des malades souvent issus de centres spécialisés, petite taille des échantillons conduisant à de grands intervalles de confiance ou biais liés à la définition clinique de la maladie). Globalement, la maladie de Parkinson existe dans tous les pays et atteint toutes les ethnies. Elle touche près de 6,3 millions de personnes dans le monde (Chrysostome et al., 2003). Une personne sur mille en serait atteinte dans le monde (Lang et al., 1998) et on estime qu'elle serait 2 à 5 fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement (Chrysostome et al., 2003). La prévalence de la maladie serait de 1,7% (De Rijk et al., 2000) en Europe où plus d'un million de personnes seraient touchées (Rascol, 1998 ; Alperovitch, 2003 ; Tison et al., 1994). La maladie de Parkinson débute dans 80% des cas entre 45 et 75 ans, dans moins de 10% des cas elle débute avant 40 ans et plus rarement après 80 ans (Tanner, 1992). Dans les pays occidentaux, sa prévalence augmente avec l'âge : elle est de 1 à 2 pour 1000 dans la population générale, elle est rare avant 50 ans et s'élève de 6 à 8 pour 1000 entre 65 et 69 ans ; elle passe de 26 à 35 pour 1000 entre 85 et 89 ans (Chrysostome et al., 2003). Dans la grande majorité des études, la prévalence de la maladie est similaire pour les hommes et les femmes ou montre une légère prédominance masculine (Chrysostome et al., 2003).

En France, d'après les données de l'étude PAQUID (Tison et al., 1994), on estime que la prévalence de la maladie est d'environ 1,9% chez les plus de 65 ans, avec une augmentation de la prévalence avec l'âge. On dénombre en France environ 10 000 nouveaux cas de maladie de Parkinson par an et on estime que 10% à 20% des cas de

maladie de Parkinson ne sont pas diagnostiqués. Etant donné le vieillissement général de la population, il est permis de penser que la prévalence de cette maladie augmentera dans les prochaines décennies. Si l'on rapporte les données de prévalence (1,9% chez les personnes de plus de 65 ans) à la population des plus de 65 ans vivant en Région Midi-Pyrénées, on peut estimer à plus de 7 500 le nombre de patients parkinsoniens dans cette région (INSEE, 2003).

Il existe peu de données concernant la mortalité dans la population des malades parkinsoniens mais les études disponibles montrent qu'en dépit d'une amélioration de l'espérance de vie, les taux de mortalité des malades parkinsoniens sont 2 à 3 fois plus élevés que dans la population générale (Chrysostome et al., 2003).

Les aspects socio-économiques de la maladie ont été peu étudiés. Les études économiques disponibles mettent en exergue une grande variabilité du coût direct de la maladie de Parkinson allant de 5000 à 10 000 euros par patient et par an, occasionné en grande partie par l'hospitalisation, puis les médicaments et les soins infirmiers et lié principalement à la sévérité de la maladie de Parkinson, sa forme clinique et la survenue des complications (Scheife et al., 2000 ; Dodel et al., 1998). Une étude récente de l'Assurance maladie, réalisée en 2000 en France métropolitaine a permis d'évaluer les coûts de la maladie. Le coût moyen annuel de soins médicaux était de 5827 euros. Une fois ajustées sur l'âge, les dépenses variaient selon les Régions avec des forts taux de dépenses pour les Régions de Corse, PACA et Languedoc-Roussillon et étaient fortement corrélés à la densité d'infirmiers libéraux plus importante dans ces 3 Régions (Lajugie et al., 2005). Ces coûts économiques seraient comparables à d'autres pathologies chroniques telles que le diabète ou les accidents cérébraux (Welsh, 2004 ; Schenkman et al., 2001)

I.2. Diagnostic, signes cliniques et évolution de la maladie de Parkinson

I.2.1. Le diagnostic de la maladie de Parkinson

Le diagnostic de maladie de Parkinson est avant tout clinique mais comme dans de nombreuses pathologies neuro-dégénératives, ce diagnostic ne peut être, en théorie, établi de façon certaine que par l'étude histologique post mortem du cerveau (dégénérescence dopaminergique de la substance noire, inclusions neuronales intra cytoplasmiques, synucléine-positives dites à « corps de Lewy »). De nombreux critères ont été proposés pour poser le diagnostic clinique de la maladie de Parkinson au cours du temps, mais leur sensibilité (capacité à ne pas manquer un diagnostic) et leur spécificité (capacité à ne pas faire de diagnostic à tort) sont variables. Aujourd'hui, le diagnostic de maladie de

Parkinson repose sur des critères consensuels fondés sur les travaux anatomo-cliniques de la United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDBB) (Gibb et al., 1988) qui confrontent la présentation clinique des malades aux stigmates neuropathologiques de la maladie (dénervation dopaminergique nigro-striée et inclusion intra cytoplasmiques positives nucléines, les corps de Loewy) (tableau 1). Les critères cliniques habituellement retenus sont les trois signes cardinaux de la maladie (tremblement de repos, bradykinésie, rigidité) auxquels s'ajoutent l'asymétrie, l'absence de signes atypiques, l'absence d'autres étiologies et une réponse marquée à la L-Dopa (Anaes, 2000). On estime que la combinaison du tremblement, de l'asymétrie des symptômes, du syndrome akinéto-rigide associée à l'absence de signes atypiques pour la maladie de Parkinson possède les meilleures valeurs prédictives positives (Anaes, 2000). Cependant, ces signes ne s'expriment pas avec la même intensité chez tous les patients et tous les patients ne présentent pas l'intégralité des signes.

En début de maladie, la distinction entre la maladie de Parkinson idiopathique et d'autres affections neurologiques présentant des signes comparables, (les « syndromes parkinsoniens »), peut être rendue difficile. Ces affections sont essentiellement :

- des syndromes d'origine médicamenteuse, c'est à dire induits par des médicaments aux propriétés antidopaminergiques comme principalement les neuroleptiques ;
- de maladies neuro-dégénératives :
 - paralysie supra-nucléaire
 - atrophie multisystématisée : cérébelleuse, pyramidale, dysautonomique
 - atrophie olivo-ponto-cérébelleuse
 - maladie à corps de Lewy
 - dégénérescence striato-nigrique
 - dégénérescence cortico-basale
- des syndromes parkinsoniens d'origine vasculaire.

L'évolution et la mauvaise réponse de ces syndromes parkinsoniens aux traitements anti-parkinsoniens dopaminergiques contribuent généralement à faciliter le diagnostic différentiel.

Tableau 1 - Critères diagnostiques cliniques de la maladie de Parkinson (UKPDBB) (Hugues et al. 1992)

Vérification des critères diagnostiques du syndrome Parkinsonien

- ❖ Bradykinésie
- ❖ Au moins un signe parmi les suivants :
 - Rigidité musculaire
 - Tremblements de repos
 - Instabilité posturale non expliquée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

Critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson

- ❖ Début unilatéral
- ❖ Présence d'un tremblement de repos
- ❖ Evolution progressive
- ❖ Amélioration significative (>70%) par la L-Dopa du côté initialement atteint
- ❖ Mouvements choréiques intenses induits par la L-Dopa
- ❖ Sensibilité à la L-Dopa pendant 4 ans au moins
- ❖ Durée d'évolution supérieure à 9 ans

Vérification de l'absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson

- ❖ Antécédents d'AVC répétés et progression par à-coups
- ❖ Antécédents de traumatismes crâniens répétés
- ❖ Antécédent documenté d'encéphalite
- ❖ Crises oculogyres
- ❖ Traitement neuroleptique durant les premiers symptômes
- ❖ Antécédents familiaux de plusieurs cas de syndromes Parkinsoniens (critère relatif)
- ❖ Rémission prolongée
- ❖ Signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution
- ❖ Paralysie supra nucléaire du regard
- ❖ Syndrome cérébelleux
- ❖ Dysautonomie sévère et précoce
- ❖ Démence sévère et précoce avec troubles de la mémoire, du langage et des praxies
- ❖ Signes de Babinski
- ❖ Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur le scanner
- ❖ Absence d'amélioration sous fortes doses de L-Dopa (en l'absence de malabsorption)
- ❖ Exposition au MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine)

1.2.2. Les signes moteurs dans la maladie de Parkinson

La triade Parkinsonienne (tremblement de repos, akinésie et rigidité) est traditionnellement considérée comme caractéristique de la maladie de Parkinson.

- *Le tremblement de repos*

Le tremblement Parkinsonien est un tremblement de repos. C'est le signe le plus connu de la maladie, bien qu'il puisse être absent dans 1/3 des cas. Au début, le tremblement est le plus souvent unilatéral et prédomine aux extrémités distales. Il se manifeste lorsque le membre est en état de relâchement. Il est plutôt lent et régulier. Il disparaît au maintien postural, lors des mouvements volontaires ou pendant le sommeil. Il peut s'accroître dans certaines situations stressantes (émotions, épreuve du calcul mental). Avec la progression de la maladie, il devient bilatéral. L'intensité du tremblement peut être variable dans la journée et d'un jour à l'autre.

- *La bradykinésie/ akinésie*

La bradykinésie se définit par une lenteur des mouvements volontaires, pouvant aller jusqu'à l'incapacité totale à réaliser un mouvement que l'on nomme l'akinésie. Ce ralentissement concerne les membres mais aussi la face. Il en résulte des symptômes et des signes cliniques : la marche est lente avec des pas plus lents et plus courts, une gêne dans la réalisation des actes courants de la vie (habillage, déshabillage, hygiène corporelle, repas), la voix devient faible et monotone, les mimiques du visage s'appauvrissent. Ce ralentissement se manifeste le plus souvent lors de la mise en route des mouvements.

- *La rigidité*

La rigidité résulte d'une augmentation du tonus musculaire. Elle est ressentie par le patient comme une tension musculaire particulière pouvant être douloureuse. Elle est souvent plus marquée d'un côté. A l'examen clinique, on retrouve, lors de l'exécution des mouvements passifs, des mouvements saccadés (phénomène de « la roue dentée »). Elle se manifeste aussi par la diminution du balancement du ou des bras lors de la marche.

L'akinésie et la rigidité sont associées aux premiers stades de la maladie dans 20 à 30% des cas.

1.2.3. Les signes cliniques non moteurs associés à la maladie de Parkinson

Il est reconnu depuis longtemps que la maladie de Parkinson n'est pas réductible à la seule symptomatologie motrice et au seul déficit dopaminergique dans le striatum. Il semblerait en effet que d'autres aires, non directement impliquées dans le contrôle moteur, soient également altérées, expliquant le fait que la majorité, si ce n'est la totalité des malades, présentent une constellation d'autres symptômes dits non moteurs (douleurs, dépression, anxiété,...) au cours de la maladie (Goetz et al., 1986 ; Braak, 2003). De plus, dans certains cas, il semblerait que ces symptômes (tableau 2) (troubles olfactifs, constipation, dépression, et troubles du sommeil) puissent survenir très précocement et précéder l'apparition des signes moteurs de quelques années (Jankovic et al., 2007 ; Chaudhuri et al., 2006).

Tableau 2 : Les principaux signes non moteurs dans la maladie de Parkinson (Jankovic et al., 2007 ; Defebvre et al., 2006)

Les principaux signes non moteurs dans la maladie de Parkinson	
Troubles neuropsychiatriques	Troubles de l'humeur (anxiété, dépression) ; Apathie et anhédonie ; troubles frontaux dysexécutif ; Démence et psychose
Troubles du sommeil	Fragmentation du sommeil et insomnie ; comportements oniriques en sommeil paradoxal ; mouvements périodiques des jambes ; somnolence diurne excessive
Troubles Dysautonomiques	Hypersialorrhée ; troubles de la déglutition ; hypotension orthostatique ; troubles vésico-sphinctériens ; troubles sexuels ; troubles du transit intestinal ; troubles de la sudation
Symptômes sensoriels et douleur	Troubles de l'olfaction ; sensations somesthésiques anormales ; douleur

Depuis ces dernières années, les recherches sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson se sont développées et ont été encouragées car plusieurs études ont montré que ces signes présents au cours de la maladie de Parkinson influencent de manière significative l'altération de la qualité de vie des malades, leur institutionnalisation et les coûts en matière de dépenses de santé (Hely et al., 2005). A titre illustratif, le gouvernement anglais, face à ce problème, a récemment mandaté le National Institute For Clinical Excellence (NICE) pour la mise en place de recommandations sur la prise en charge des symptômes non moteurs de la maladie.

Cependant, à l'heure actuelle, ces symptômes non moteurs restent mal connus (Jankovic et al, 2007). Les rares données issues des études disponibles sont souvent biaisées parce que réalisées sur de petites populations de malades, non représentatives, issues d'essais cliniques ou de consultations spécialisées et elles ne permettent pas de connaître de façon suffisamment précise la prévalence de ces symptômes. En outre, la relation de ces symptômes avec la maladie de Parkinson reste complexe car ces signes sont parfois fortement intriqués à la fois avec l'âge avancé des malades, la sévérité de la maladie et sa prise en charge. Il est, par exemple, souvent difficile de distinguer l'influence des médicaments anti-parkinsoniens au long cours pouvant être à l'origine de l'apparition des signes non moteurs de ceux dus à l'évolution de la maladie elle-même.

1.2.4. L'évolution de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie qui s'aggrave avec le temps. Bien que le processus dégénératif soit progressif, l'évolution de la maladie dans le temps et la détérioration des malades est difficile à prévoir. Elle est fonction du patient, de la forme clinique, de la réponse aux traitements, de la présence de pathologies associées. On considère généralement que la maladie de Parkinson évolue en moyenne pendant 17 ans avec classiquement 4 grandes périodes évolutives (Defebvre et al., 2006) :

- **Une première période pré-symptomatique** où la sévérité des lésions neuro-dégénératives reste suffisamment limitée pour que les processus endogènes compensateurs du cerveau empêchent l'expression clinique de la maladie. La durée de cette phase est inconnue mais s'étendrait sur plusieurs années ;
- **Une seconde période symptomatique, appelée « Lune de miel »**, où la qualité de la réponse thérapeutique autorise le patient à continuer de mener une vie pratiquement normale. C'est la période de meilleure efficacité du traitement ; elle est d'une durée variable, habituellement de quelques années.
- **Une troisième période où apparaissent des complications motrices liées au traitement.** Ces complications motrices se définissent par la résurgence des signes parkinsoniens à certains moments de la journée (**fluctuations motrices, épisodes « OFF »**) et par la survenue de mouvements involontaires (**dyskinésies**) induits par la L-Dopa. Les deux phénomènes s'associent souvent précocement. Les études disponibles sur ce sujet indiquent que ces complications existent chez environ 60% à 80% des patients après 3 à 5 ans de traitement et que 51% des patients présentent des fluctuations après 18 mois de traitement par la L-Dopa (Defebvre, 2006).

Les fluctuations motrices correspondent à des variations à la réponse thérapeutique au cours de la journée, entraînant l'alternance de périodes de mobilité correcte (période On) et de mobilité réduite (période Off), parfois prévisibles et rythmées par les prises médicamenteuses, parfois imprévisibles. D'un point de vue physiopathologique, on explique les fluctuations par la conjonction de fluctuations des taux de la dopamine cérébrale secondaire à celle des taux plasmatiques de lévodopa (la lévodopa a une demi-vie d'élimination courte d'environ 90 minutes), mais aussi par des anomalies pharmacodynamiques post-synaptiques (Metman et al., 2000) secondaires à la stimulation pulsatile anormale des récepteurs dopaminergiques consécutive à l'administration discontinue et à la demi-vie d'élimination plasmatique courte de la lévodopa. Les fluctuations prévisibles apparaissent généralement plus précocement que les fluctuations imprévisibles.

Cliniquement, on décrit plusieurs types de fluctuations :

- akinésie de fin de dose (phénomène de wearing off) qui correspond à une disparition de l'effet du cumul des prises de L-Dopa et à un raccourcissement progressif de la réponse après les prises de médicament ;
- akinésie matinale au réveil ;
- akinésie nocturne (difficulté à se retourner dans le lit) ;
- Les autres types de fluctuations dites « imprévisibles » qui s'opposent aux précédentes par le fait qu'elles ne sont pas toujours clairement liées aux prises de médicament. On parle d'akinésie nyctémérale qui survient à horaire régulier, le plus souvent en début ou fin d'après-midi. Elle pourrait résulter d'une malabsorption de la L-Dopa et d'une compétition entre la L-Dopa et les acides aminés alimentaires au niveau de la barrière digestive ou hémato-encéphalique. On parle également des effets on/off qui se caractérisent par le passage brutal, en quelques secondes parfois, d'un état moteur normal (on) à un état Parkinsonien sévère (off). Ils seraient dus à des phénomènes « d'hypersensibilité » des récepteurs à la L-Dopa, et au fractionnement de doses faibles de dopa dans la journée

Les dyskinésies correspondent à des mouvements involontaires anormaux non contrôlables par la volonté. Ces dyskinésies sont induites par la prise de L-Dopa et surviennent chez près d'un tiers des patients au bout de 4 à 6 ans de traitement (Defebvre, 2006). Une étude récente réalisée à la Mayo clinic a montré que la fréquence moyenne des dyskinésies était sensiblement égale à 40% après 4 à 6 ans de traitement par dopathérapie (Ahlskog et al., 2001). On les classe en fonction de leur survenue par rapport

à l'administration d'une prise unique de L-Dopa (dyskinésies de début, de fin ou de pic de dose). Les principaux facteurs de risque des dyskinésies sont un âge de début précoce de la maladie de Parkinson, l'intensité de la dénervation dopaminergique et la durée de traitement par la L-Dopa. Les dyskinésies seraient dues à une dysrégulation de la réponse des récepteurs dopaminergiques associée à des anomalies des mécanismes post-transductionnels secondaires à la pulsatilité anormale de la stimulation dopaminergique résultant de la demi-vie brève de la lévodopa.

On les distingue des dystonies « OFF » survenant souvent le matin, au réveil, à distance de la prise vespérale précédente de L-Dopa et siégeant volontiers dans les membres inférieurs (par exemple : dystonie du gros orteil)

A ce stade évolutif de la maladie, la triade Parkinsonienne s'aggrave avec généralement l'apparition progressive des signes tardifs non dopaminergiques (troubles de la marche, chute, troubles de la parole et de la déglutition, troubles cognitifs) qui annoncent l'évolution de la maladie à un stade de gravité supérieur.

- **Le déclin d'efficacité, dernier stade de la maladie**, correspond à la période la plus handicapante, et au processus progressif de grabatisation. A ce stade, les troubles non moteurs rendent souvent compte de la majorité du handicap des malades.

I.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson

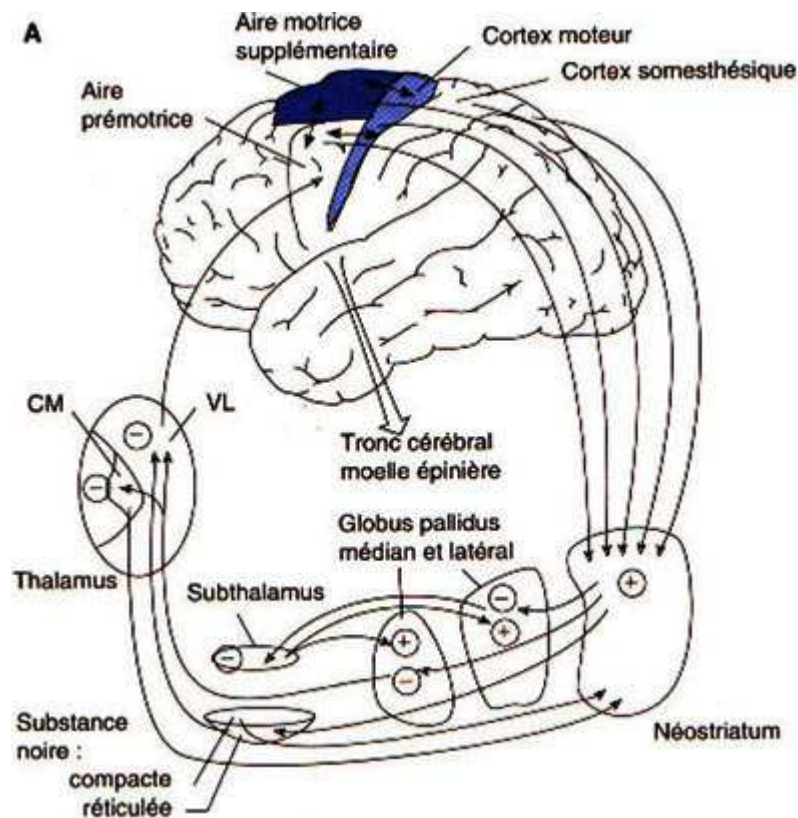
I.3.1. Physiopathologie des troubles moteurs dans la maladie de Parkinson

Le cœur lésionnel de la maladie de Parkinson se caractérise principalement par la perte des neurones dopaminergiques situés dans une structure des ganglions de la base : la pars compacta du locus niger encore appelé « substance noire ».

Les ganglions de la base constituent un ensemble sous-cortical de noyaux de substance grise situé approximativement au milieu du cerveau humain. Ils sont constitués en particulier de multiples structures comme le montre la figure 1: Le striatum formé du noyau caudé et du putamen ; le pallidum formé du globus pallidus interne (GPi) et du globus pallidus externe (GPe) ; le noyau sous-thalamique (ou corps de Luys) ; la substance noire : compacte (SNpc, substantia nigra pars compacta), réticulée (SNr, substantia nigra pars reticulata) et latérale (SNI, pars lateralis).

Le locus niger est une structure qui comprend les corps cellulaires des neurones dopaminergiques contenant de la mélanine. Ces neurones transmettent l'influx nerveux le long d'axones se distribuant au niveau du striatum (noyau caudé et putamen) et qui libèrent de la dopamine dans la fente synaptique. Dans la maladie de Parkinson, la perte des neurones dopaminergiques dans la pars compacta du locus niger entraîne un dérèglement du contrôle dopaminergique au niveau du striatum et, par voie de conséquence,

des projections extra striatales vers le pallidum et le noyau sous thalamique, au niveau des circuits moteurs et limbiques des ganglions de la base. On admet que les premiers signes de la maladie apparaissent lorsqu'une baisse de 60 à 80% de la dopamine est atteinte dans le striatum. Le taux de mortalité des cellules nigro-striées n'est pas exactement connu mais les techniques de neuro-imagerie permettent d'estimer que la mort cellulaire se produit avec un taux de 10% par an (Morrish et al., 1998).



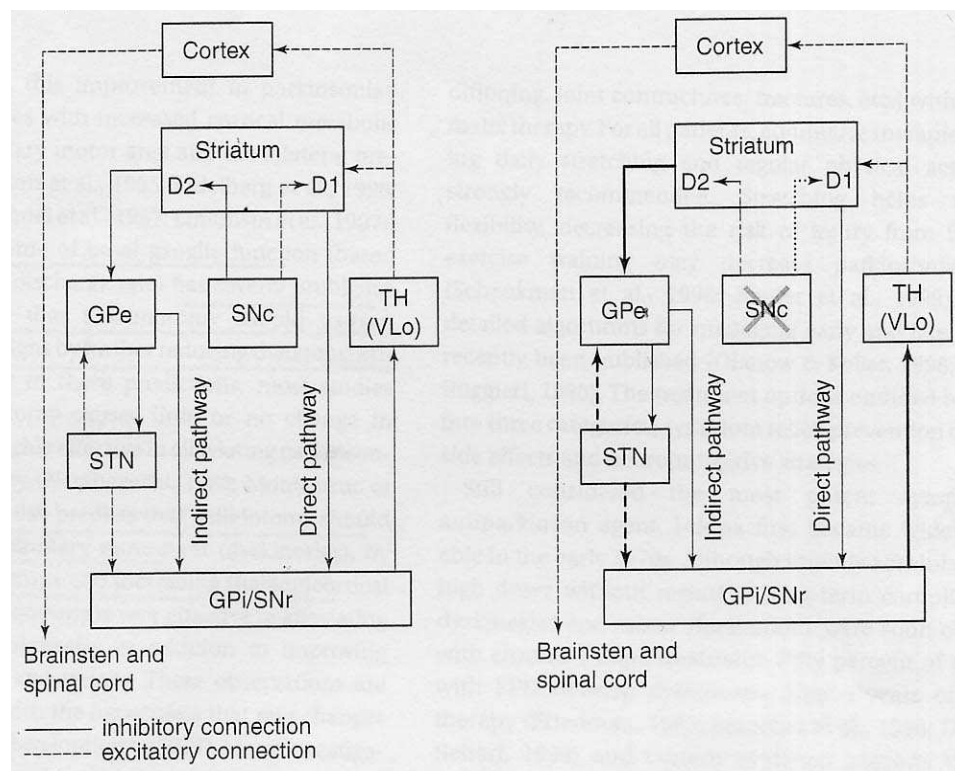
Les ganglions de la base régulent les mouvements en particulier automatiques et ont pour rôle essentiel de réaliser (phase de préparation) et de contrôler (phase d'exécution) une succession d'actions motrices planifiées (volontaires). Les ganglions de la base ne fonctionnent pas de manière autonome, mais en relation avec d'autres structures du système nerveux central et forment avec le cortex cérébral et le thalamus un circuit sensori-moteur « cortico-striato-thalamo-cortical » en boucle qui joue un rôle fondamental dans la motricité volontaire. Les informations en provenance des aires frontales, préfrontales et pariétales du cortex traversent les ganglions de la base et retournent à l'aire motrice via le thalamus. Les ganglions de la base exerceraient ainsi une action facilitatrice sur le mouvement en focalisant les informations en provenance de différentes régions corticales. Ils sont aussi susceptibles d'agir comme un filtre bloquant la réalisation des mouvements lorsque ceux-ci sont inadaptés. De façon très schématique, en condition physiologique normale, le thalamus sélectionnerait les programmes moteurs et serait freiné dans cette tâche par le striatum. Les neurones dopaminergiques du locus niger

projetant vers le striatum activeraient les neurones striataux porteurs de récepteurs dopaminergiques D1 et inhiberaient les cellules striatales porteuses de récepteurs dopaminergiques D2. Les neurones cholinergiques striataux seraient également sous l'influence inhibitrice de la voie nigro-striée. Les neurones porteurs de récepteurs D1 projetteraient vers le pallidum interne qu'ils inhiberaient (voie directe). Les cellules striatales porteuses de récepteurs D2 feraient, quant à elles, relais dans le pallidum externe puis le noyau sous thalamique pour atteindre le pallidum interne sur lequel elles exercent un contrôle excitateur (voie indirecte). Au cours de la maladie de Parkinson, la dégénérescence des neurones du locus niger produisant la dopamine entraînerait une perturbation de la transmission des influx du striatum. Le pallidum interne serait à la fois désinhibé par la réduction du tonus dopaminergique D1 et activé par la réduction du tonus dopaminergique D2. Le résultat final engendrerait une activité anormalement élevée des neurones du pallidum interne dont les projections GABAergiques inhiberaient de façon accrue et inappropriée le thalamus moteur. Ce phénomène serait à l'origine de la symptomatologie Parkinsonienne.

La figure 2 (selon Ewatt et al., 2000) décrit le schéma de fonctionnement des ganglions de la base en situation normale et pathologique chez les malades parkinsoniens.

Situation normale

Situation dans la maladie de Parkinson



GPe = globus pallidus externe ; SNC= substance noire pars compacta ; TH = thalamus ; VLo= noyau ventro latéral ; STN= noyau sous thalamique ; GPi = globus pallidus interne ; SNr substance noire pars réticulata ; indirect pathway = voie indirecte ; direct pathway= voie directe ; inhibitory connection = voie inhibitrice ; excitatory connection = voie excitatrice ;

La boucle motrice que nous venons de décrire ne résume pas à elle seule le rôle des ganglions de la base. En fait, plusieurs des circuits impliquant les ganglions de la base ne seraient pas seulement moteurs, mais seraient aussi impliqués dans le traitement des processus mnésiques, cognitifs, émotifs et affectifs. On décrit par exemple, à côté des boucles motrices et occulo-motrices, des boucles limbiques sur le modèle de la boucle décrite précédemment. Les ganglions de la base sont encore largement méconnus et semblent jouer un rôle beaucoup plus large que leur simple contribution au contrôle moteur.

1.3.2. Physiopathologie des troubles non moteurs dans la maladie de Parkinson

Les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson sont généralement expliqués par l'extension du processus neuro-dégénératif au-delà de la voie dopaminergique nigrostriée. Cependant, à l'heure actuelle, les substrats neuro-anatomiques et neurochimiques de la plupart des symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson restent inconnus et les hypothèses physiopathologiques avancées ne sont que spéculatives. Une récente hypothèse (Braak et al., 2003) à la base de la compréhension de l'extension progressive intracérébrale de la maladie de Parkinson a été développée ces dernières années. Cette théorie toujours discutée introduit un concept de six stades d'évolution dans le processus pathologique de la maladie de Parkinson et confère aux symptômes non moteurs un rôle de signes précoces ou de marqueurs pré-cliniques de la maladie.

Brièvement, selon cette hypothèse, la maladie de Parkinson démarerait insidieusement, de façon très lente, puis s'étendrait progressivement à différentes aires cérébrales ayant la particularité commune d'être constituées de neurones à axones fins, longs et peu ou pas myélinisés. Seuls ces neurones et ces zones seraient atteints par les corps de Lewy (agrégation de protéines intracellulaires).

Le premier stade résiderait dans l'atteinte du bulbe olfactif et du noyau dorsal du nerf vague (X^e paire de nerfs crâniens) dont les conséquences seraient le dysfonctionnement de l'olfaction et l'apparition de nombreux signes non moteurs de notre maladie, en particulier les problèmes d'hypotension et certains troubles du rythme cardiaque, les anomalies de la voix et de la déglutition, la constipation ou une fatigue chronique anormale.

Le deuxième stade évolutif de la maladie se caractériserait par la progression du processus physiopathologique dans la partie inférieure du tronc cérébral et d'autres aires (extension de l'atteinte du nerf vague, noyau pédonculo-pontin, locus coeruleus, noyau sub-coeruleus, noyau du raphé). Ces atteintes expliqueraient une grande variété de troubles psychopathologiques : troubles de l'attention, de la mémoire, du sommeil et de l'état de veille, de l'affectivité ainsi que de la régulation adaptative ou stress.

Le troisième stade évolutif se caractériserait par l'atteinte et la destruction neuronales plus importantes de zones sous-jacentes (amygdale, ganglion de Meynert, pars compacta du locus niger). Les atteintes de l'amygdale et du ganglion de Meynert seraient à l'origine de dysfonctionnements des réponses du système nerveux végétatif, des mécanismes de la douleur et des mécanismes émotionnels. Et ce serait à ce niveau, lorsque le processus neuro-dégénératif atteindrait la substance noire et les autres noyaux sous-corticaux entre les stades 3 et 4, que l'aggravation des atteintes entraînerait des symptômes plus nets faisant passer la personne atteinte du stade moteur pré-clinique au stade de la symptomatologie motrice pour finalement être cliniquement diagnostiquée.

Le quatrième stade de l'hypothèse de Braak se caractériserait par l'atteinte des structures néo-corticales et limbiques entraînant l'émergence de symptômes neuropsychiatriques.

Les deux derniers stades 5 et 6 de l'hypothèse de Braak seraient corrélés avec une extension maximale des processus neuro-dégénératifs et la présence de corps de Lewy. L'atteinte du système autonome, limbique et somato-moteur serait majeure.

Les hypothèses de Braak sont à ce jour toujours discutées et à confirmer.

I.4. Etiologie de la maladie de Parkinson

L'étiologie exacte de la maladie de Parkinson reste encore mal connue et il existe toujours une mauvaise compréhension des mécanismes moléculaires précis conduisant à la dégénérescence des systèmes neuronaux dopaminergiques et non dopaminergiques caractéristiques de la maladie. Les hypothèses actuelles sont que la maladie de Parkinson pourrait résulter d'une intrication complexe entre des facteurs toxiques environnementaux et des traits de susceptibilité génétique. Il est fort probable que la maladie soit en fait multifactorielle avec des paramètres agissant éventuellement en synergie.

L'hypothèse étiologique des facteurs environnementaux et toxiques a été largement étudiée. Elle a été renforcée, dans les années 1980, par l'observation, en Californie de cas de syndromes parkinsoniens chez des toxicomanes fabriquant eux-mêmes un analogue neurotoxique de l'héroïne, la 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 4,6-tétrahydropyridine ou MPTP qui provoque un dysfonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale (voir Rascol, 1998). Cette observation soutient l'hypothèse qu'une substance environnementale pourrait provoquer la maladie de Parkinson, concept conforté par l'existence de modèles animaux de la maladie issus de lésions dopaminergiques d'origine toxique (6-OH dopamine, MPTP). La neurotoxicité de substances MPTP-like contenue dans certains herbicides (i.e le paraquat), pesticides ou insecticides (i.e. la roténone) a alors été évoquée. De même l'exposition prolongée aux solvants organiques ou à des métaux lourds a également été discutée (Defebvre et al, 2006) mais le rôle d'un composé spécifique n'a jamais pu être démontré jusqu'à aujourd'hui et les résultats des études épidémiologiques sur ce sujet restent contradictoires. Enfin, des relations inverses entre la

consommation de tabac, la consommation de café et la survenue de maladie de Parkinson ont été observées, même si l'interprétation de ces résultats reste encore discutée (Chrysostome et al , 2003).

L'hypothèse d'une contribution génétique dans la genèse de la maladie de Parkinson a été plus récemment démontrée dans les cas de maladie à début précoce et dans les formes familiales (10% des cas auraient des antécédents familiaux au premier degré) (Tanner, 1992)

Des formes familiales de maladie de Parkinson ont en effet permis d'identifier, ces dernières années, plusieurs gènes impliqués dans la maladie dont les plus connus sont :

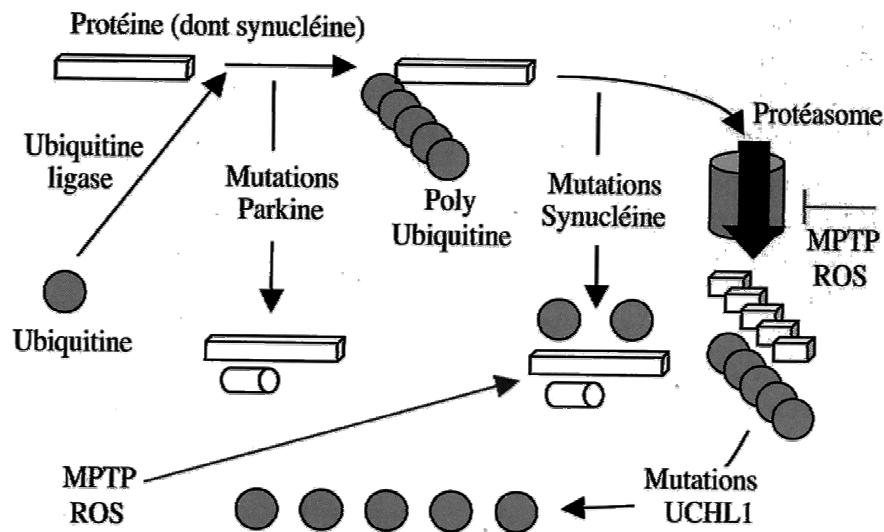
- le gène de l'alpha-synucléine, protéine essentiellement exprimée dans les neurones, associés à des formes autosomiques dominantes de maladie de Parkinson ;
- le gène de la parkine, le gène PINK-1 ou le gène de DJ-1 dont les mutations sont responsables de formes autosomiques récessives de la maladie

En l'état actuel des recherches, divers « scénarii » physiopathologiques sont envisagés. On peut ainsi considérer par exemple que l'alpha-synucléine, mutée ou produite en excès, serait responsable d'un assemblage en fibrilles anormales insolubles qui pourrait rendre compte, par un gain de fonction toxique, de la mort neuronale dans certains cas de la maladie de Parkinson. D'autres observations suggèrent que des mutations des gènes de la parkine ou d'UCH-L1 seraient à l'origine de la maladie de Parkinson par perte de fonction des mécanismes de dégradation des protéines cellulaires par le protéasome.

La présence d'alpha-synucléine, de parkine et d'UCH-L1 dans les corps de Lewy est en faveur de ce type de dysfonctionnement des voies de repliement et de dégradation des protéines dans les formes familiales de maladie de Parkinson et dans la forme sporadique.

D'autres hypothèses plus anciennes, qui n'excluent pas nécessairement celles que nous venons de décrire, proposent que la dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale et le stress oxydatif jouent un rôle dans la mort neuronale et conduisent au phénomène d'apoptose. D'autres mécanismes, tels que l'excito-toxicité du glutamate ou les processus inflammatoires, ont également été évoqués dans les mécanismes de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson.

La figure 3 (d'après Defebvre et al, 2006) reprend un scénario possible de la complexité de ces mécanismes.



Phénomènes conduisant à l'accumulation anormale de protéines dans les neurones au cours de la maladie de Parkinson. Les avancées récentes de la génétique ont permis de montrer que trois des protéines mutées dans les formes familiales de la maladie de Parkinson sont impliquées dans le système ubiquitine-protéasome. La parkine est une ubiquitine ligase, c'est-à-dire qu'elle fixe des étiquettes ubiquitine sur les protéines à dégrader (synucléine ou autre : parallélogramme) alors que UCH-L1 est une ubiquitine hydrolase permettant d'hydrolyser les chaînes de poly-ubiquitine (chaînes de cercles gris) et de recycler les monomères d'ubiquitine (cercles gris). La synucléine, lorsqu'elle est mutée ou produite en excès, sature le protéasome (cylindre vertical), chargé de dégrader les protéines ubiquitinylées et s'accumule au sein des neurones sous forme de protofibrilles ou de fibrilles (corps de Lewy). De la même façon, les mutations de la parkine et d'UCH-L1 favorisent l'accumulation intracellulaire de protéines dont la synucléine. Les produits du stress oxydatif (ROS, *Reactive Oxygen Species*) et les inhibiteurs du complexe I de la chaîne respiratoire (MPTP par exemple) favorisent l'agrégation de la synucléine soit directement soit en inhibant le protéasome.

I.5. Les traitements anti-parkinsoniens

- **Les traitements médicamenteux**

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie de Parkinson, et notamment du fonctionnement des ganglions de la base, a largement fait progresser, au cours de ces dernières années, les thérapeutiques anti-Parkinsoniennes. Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson reste à ce jour strictement symptomatique et vise à restaurer le déficit dopaminergique striatal responsable des symptômes moteurs de la maladie. Actuellement, aucun médicament n'a démontré d'efficacité ni sur la prévention de la maladie, ni sur sa progression et il n'existe pas de traitement curatif de la maladie (Rascol et al., 2003).

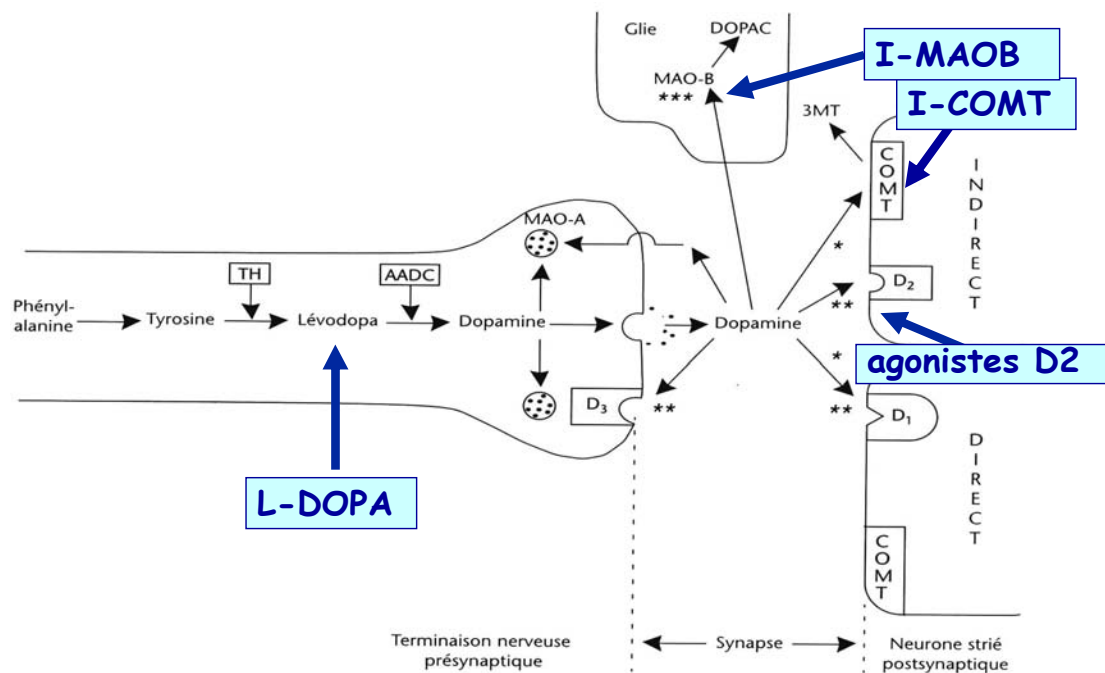
Historiquement, le premier traitement pharmacologique proposé (l'extrait de belladonne) visait à abaisser l'hyperactivité cholinergique striatale. Après la découverte de la L-Dopa à la fin des années 1960, l'objectif principal des traitements pharmacologiques est devenu la restauration du tonus dopaminergique.

La dopathérapie a ainsi inauguré le concept du remplacement d'un neuromédiateur déficient dans une maladie neuro-dégénérative, suivi rapidement par la commercialisation d'autres médicaments susceptibles de potentialiser la transmission dopaminergique striatale déficiente.

Aujourd'hui encore, on doit admettre que ce sont essentiellement les troubles moteurs (akinésie, rigidité, tremblement) qui sont les plus accessibles aux thérapeutiques. Les symptômes non moteurs sont plus souvent négligés dans la prise en charge thérapeutique, ceci pour deux raisons principales : d'une part, la complexité et de la méconnaissance des mécanismes sous-jacents de ces symptômes (Shulman et al., 2007) et d'autre part, l'insuffisance de preuve pour la prise en charge de ces symptômes avec les traitements anti-parkinsoniens classiques, d'autant que l'expérience clinique se confronte à l'inefficacité des traitements dopaminergiques sur la plupart de ces symptômes (Goetz et al., 2005). Seuls certains agonistes dopaminergiques comme, par exemple, le pramipexole ou certains inhibiteurs de la monoamine oxydase (comme par exemple la sélégiline) prétendent à une efficacité dans le traitement de la dépression mais avec un niveau de preuve faible.

La diversité des tableaux cliniques possibles de la maladie de Parkinson, la progression des symptômes moteurs et non moteurs et les complications liées au traitement conduisent généralement les médecins à utiliser de façon très variée l'arsenal thérapeutique que nous allons décrire plus loin et dont les principaux mécanismes d'action des traitements anti-parkinsoniens au niveau de la synapse dopaminergique du striatum sont brièvement résumés dans la figure 4 ci-après.

Figure 4 : Mécanisme d'action des traitements anti-Parkinsonniens au niveau de la synapse dopaminergique striatale –d'après Impact Internat- sept 97



Succinctement, les stratégies thérapeutiques actuelles reposent sur 5 grands mécanismes pharmacologiques et ne sont pas exclusives les unes des autres :

- blocage antagoniste des récepteurs cholinergiques muscariniques du striatum (médicaments anticholinergiques) ;
- apport d'un précurseur de la dopamine : la L-DOPA exogène (précurseur de la dopamine qui est transformée en dopamine sous l'effet de la dopa-décarboxylase) ;
- stimulation directe des récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques) ;
- réduction du catabolisme de la dopamine (inhibiteurs enzymatiques IMAO-B ; ICOM-T) ;
- blocage antagoniste des récepteurs au glutamate (amantadine).

Nous aborderons brièvement chacune d'entre elles dans ce chapitre. Nous les avons regroupés en deux grandes catégories : les médicaments anti-parkinsoniens dopaminergiques et les médicaments anti-parkinsoniens non dopaminergiques.

- **Les médicaments anti-parkinsoniens dopaminergiques**

- La L-Dopa

La L-Dopa a été introduite dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson à la fin des années 1960 (Cotzias et al., 1967). C'est le traitement de référence qui demeure le plus efficace pour traiter la symptomatologie motrice de la maladie de Parkinson (Rascol et al., 2003).

La L-Dopa est précurseur de la dopamine, capable de traverser la barrière hémato-encéphalique. Seul, son stéréo-isomère lévogyre est actif. Elle est essentiellement absorbée au niveau du jéjunum, où des phénomènes de compétition avec des acides aminés aromatiques provenant de l'alimentation protidique peuvent survenir, expliquant une part de la variation intra-individuelle d'activité du médicament. La demi-vie plasmatique de la L-Dopa est courte, de l'ordre de 1,5 à 3 heures (en présence d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase). Une fois distribuée dans les différents tissus de l'organisme, la L-Dopa est décarboxylée en dopamine par la dopa-décarboxylase. La dopamine ainsi libérée va exercer son activité au niveau central dans le cerveau et au niveau périphérique.

Dans le cerveau, elle va se fixer sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques du striatum compensant ainsi le déficit dopaminergique endogène.

En périphérie, la décarboxylation de la L-Dopa réduit sa biodisponibilité et par conséquent le passage encéphalique. Elle provoque aussi, par la dopamine périphérique ainsi produite, la stimulation des récepteurs dopaminergique de la paroi du tube digestif et du centre bulbaire du vomissement, à la source d'effets indésirables (hypotension artérielle orthostatique, nausées et vomissements). Dans les années 1970, le développement de molécules inhibitrices de la dopa-décarboxylase et leur association à la L-DOPA a permis de diminuer significativement la quantité de L-Dopa transformée au niveau périphérique. L'utilisation des inhibiteurs de la décarboxylase périphérique (le bensérazide ou la carbidopa) ont donc été généralisés et a permis de réduire considérablement les effets indésirables liés à la formation périphérique de dopamine, et de multiplier par 10 la biodisponibilité de la L-dopa dans le cerveau.

Lorsque la perte neuronale devient importante, la seule dopathérapie ne permet plus d'assurer une stimulation dopaminergique stable. L'état moteur du patient tend alors à suivre l'évolution de la concentration plasmatique en L-Dopa et des troubles moteurs nouveaux apparaissent (fluctuations motrices, dyskinésies). En outre, la pulsatilité anormale de la stimulation des récepteurs dopaminergiques dérèglerait les mécanismes transductionnels post-synaptiques contribuant à la genèse des complications motrices.

Diverses solutions ont été proposées pour tenter de retrouver une stimulation dopaminergique plus stable ou plus continue. Les formes à libération prolongée (LP) de L-Dopa prolongent la demi-vie plasmatique en ralentissant l'absorption digestive, mais possèdent une faible biodisponibilité (2/3 à 3/4 de celle de la forme standard de L-Dopa). De

plus, elles restent sensibles aux anomalies de la motricité gastro-intestinale, particulièrement fréquentes en cas de maladie évoluée (Edwards et al., 1992). Le plus souvent, il devient nécessaire au bout de quelques années d'évolution de recourir à un fractionnement des doses de L-DOPA (Nutt et al., 1996), voire à son administration intraduodénale à la pompe, réservée aux formes graves en raison de la complexité du procédé (LinksNyholm et al. 2008)

Malheureusement, les mesures développées pour limiter les effets indésirables de la dopathérapie ou pour augmenter sa durée d'action au niveau synaptique suffisent rarement. De plus, certains troubles moteurs (troubles de la parole, de la marche, de la posture, de l'équilibre) ou non moteurs de la maladie de Parkinson (hallucinations, troubles cognitifs, hypotension orthostatique) ne répondent pas à la L-Dopa voire tendent à s'aggraver en dépit d'une dopathérapie optimale.

- Les agonistes dopaminergiques

C'est à partir de la description moléculaire des différents sous-types de récepteurs dopaminergiques cérébraux que la recherche sur les propriétés anti-Parkinsoniennes des agonistes dopaminergiques s'est développée dans les années 80-90 (Rascol, 2007). Tous les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs D2, généralement considérés comme étant principalement responsables des effets moteurs de la dopamine. A l'inverse de la L-Dopa, leur activité pharmacologique est indépendante du stock de neurones dopaminergiques puisqu'ils agissent directement sur les récepteurs post-synaptiques qui restent, au moins en partie, préservés au cours de la maladie (Playford et al., 1992).

On distingue deux classes parmi ces produits. Les plus anciens sont des alcaloïdes de l'ergot de seigle ou "ergopeptines". Ils possèdent, outre des propriétés agonistes dopaminergiques, des propriétés alpha - adrénergiques ou sérotoninergiques, potentiellement responsables d'effets indésirables (vasospasme, œdème des membres inférieurs, fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale). Les agonistes plus récents sont des composés synthétiques non ergotés plus sélectifs des récepteurs D2. Les agonistes dopaminergiques sont efficaces sur les signes moteurs cardinaux de la maladie. Ils induisent, comme la L-Dopa, des effets indésirables en particulier des effets digestifs, cardiovasculaires ou psychiatriques (confusions ou les hallucinations), ainsi qu'une somnolence diurne et un syndrome de dysrégulation dopaminergique (troubles obsessionnels compulsifs, conduites de jeu pathologie, hypersexualité).

L'apomorphine, qui stimule à la fois les récepteurs D1 et D 2, occupe une place à part dans la stratégie thérapeutique. Elle est exclusivement utilisée par voie sous-cutanée en injections (itératives ou de façon continue à l'aide d'une pompe) aux stades avancés de la maladie pour corriger les fluctuations de l'efficacité des traitements par la L-Dopa, dits effets « on-off » réfractaires au traitement *per os maximum*. Elle représente une alternative possible au

traitement chirurgical dans les formes motrices sévères de la maladie. Son efficacité sur les symptômes parkinsoniens est comparable à celle de la L-Dopa.

Les propriétés anti-Parkinsoniennes des agonistes dopaminergiques ont été documentées dans de nombreux essais cliniques versus placebo. Ces médicaments sont généralement prescrits dans le but de retarder et d'épargner le recours à la L-Dopa et le risque de survenue de complications motrices. Aux stades plus avancés de la maladie, la prescription d'un agoniste dopaminergique réduit la durée et la sévérité des fluctuations motrices.

Leur efficacité anti-Parkinsonienne est plus faible que celle de la lévodopa sur les signes moteurs (Watts, 1997) et leur efficacité sur les signes moteurs dopa-résistants (troubles de la parole, de la marche, de la posture, de l'équilibre) ou sur les signes non moteurs de la maladie de Parkinson (hallucinations, troubles cognitifs, hypotension orthostatique) n'est pas établie. Des propriétés antidépressives ont été évoquées pour certains agonistes dopaminergiques (Corrigan et al., 2000) mais cette propriété n'a jamais été objectivement et formellement démontrée dans une population de malades parkinsoniens.

- Les inhibiteurs enzymatiques

Le concept sous-jacent au développement des inhibiteurs des enzymes de dégradation de la dopamine (la monoamine oxydase, MAO, et la cathécol-o-méthyl-transférase COMT) consiste à prolonger l'effet thérapeutique de la L-Dopa et de la dopamine en inhibant les enzymes participant à sa dégradation.

- La MAO a été la première cible pharmacologique dans ce domaine, aboutissant à la commercialisation en Europe, dans les années 70, de la sélégiline (Deprenyl*), un inhibiteur non compétitif sélectif de la MAO-B. Les propriétés anti-Parkinsoniennes de la sélégiline sont plutôt modestes sur les signes moteurs (Rascol et al., 2003 ; Hoehn et al., 1967; Folstein et al., 1975) et discutables sur les signes moteurs dopa-résistants et sur les signes non moteurs de la maladie de Parkinson. Un hypothétique effet neuroprotecteur de la sélégiline a été évoqué mais reste toujours discuté (rascol et al., 2003). Enfin, une surmortalité a été rapportée chez des patients recevant cette molécule (Lees, 1995), mais des études plus récentes semblent infirmer ce résultat (Donnan et al, 2000). D'autres molécules sont plus récentes, comme la rasagiline (voir Rascol, 2005).

- Les inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT) (entacapone, tolcapone) sont des inhibiteurs compétitifs sélectifs. Leur objectif est d'augmenter la biodisponibilité de la L-Dopa et sa demi-vie plasmatique.

L'entacapone (Comtan*) est le seul inhibiteur de la COMT couramment disponible, la tolcapone étant réservée aux échecs thérapeutiques des traitements classiques en raison du risque de toxicité hépatique. L'entacapone agit essentiellement au niveau périphérique (tube digestif, foie et plasma), en inhibant la transformation par la COMT de la L-Dopa en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD), un métabolite inactif présumé bloquer la pénétration de la L-Dopa dans le cerveau. Ces molécules ne sont pas actives en monothérapie et ont montré une efficacité dans le traitement des fluctuations d'effet d'intensité modérée (augmentation de la durée des périodes "on"). A l'heure actuelle, il n'existe aucune étude démontrant l'impact de ces médicaments sur les signes non moteurs de la maladie ou la progression de la maladie (Rascol et al., 2003)

- **Les médicaments anti-parkinsoniens non dopaminergiques**

- Les médicaments anticholinergiques

Les anticholinergiques (trihexyphénidyle, Artane*, tropatépine, Lepticur*) ont constitué l'essentiel du traitement pharmacologique de la maladie de Parkinson avant l'avènement de la L-DOPA. L'utilisation de substances atropiniques paraît avoir été introduite en France vers 1870 par Charcot, qui en avait remarqué l'effet bénéfique sur le tremblement. Actuellement, ils ne sont plus guère utilisés. Schématiquement, ils réduisent l'hyperactivité cholinergique striatale résultant de la réduction du tonus inhibiteur dopaminergique nigrostrié. Ils sont censés agir préférentiellement sur la rigidité et le tremblement (Fahn, 1998 ; Benabid et al. 2006). Leur efficacité est modeste au prix d'effets secondaires importants comme les hallucinations, la confusion les troubles de la mémoire, la constipation, la dysurie, la sécheresse buccale, etc... Il n'existe pas de données informatives sur l'effet de ces molécules sur les symptômes non moteurs ou la progression de la maladie.

- Les autres médicaments

Un des autres médicaments symptomatiques de la maladie de Parkinson non dopaminergiques est l'amantadine (Mantadix*) : c'est un agent anti-Parkinsonien dont le mécanisme d'action est complexe et mal connu (inhibition de la recapture de la dopamine et effet dopamino-métique direct post-synaptique, antagoniste des récepteurs NMDA, effet antimuscarinique). Il est à présent surtout utilisé pour ses propriétés antidyskinétiques symptomatiques.

D'autres molécules agissant sur la transmission dopaminergique (inhibiteurs de la recapture) ou sur d'autres neurotransmetteurs (récepteur à l'adénosine, récepteur au glutamate, récepteur à la sérotonine, récepteur aux opiacés, ...) sont actuellement en cours de développement.

- **Les traitements neurochirurgicaux**

Face aux limites des traitements responsables au long cours de fluctuations motrices et de dyskinésies, grâce aux progrès de la neuro-imagerie et à l'amélioration des connaissances sur le fonctionnement des ganglions de la base, les techniques de neurochirurgie et notamment les techniques de stimulation cérébrale profonde se sont développées dans le traitement de la maladie de Parkinson.

La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques consiste à implanter une électrode connectée à un « pacemaker », installée au niveau sous-claviculaire, qui stimule les deux noyaux sous-thalamiques. Les mécanismes d'actions de cette technique chirurgicale restent mal connus mais « normaliseraient » l'out-put de la voie striato-palidale indirecte. La stimulation pourrait agir en brouillant le pattern d'activité pathologique des populations neuronales observé au cours de la maladie de Parkinson. Aujourd'hui, ces opérations sont réalisées dans une quinzaine d'hôpitaux en France. Les indications de cette neurochirurgie sont strictes et concernent moins de 10% des patients, regroupant les formes avec des complications motrices sévères de la maladie.

Enfin, d'autres techniques sont actuellement en développement et restent encore du domaine de la recherche comme **la thérapie cellulaire** (greffes cérébrales de cellules embryonnaires, implantation de cellules encapsulées capables de libérer des agents « protégeant » des neurones dopaminergiques) ou la **thérapie génique**...

En dépit des découvertes majeures qui ont jalonné le siècle précédent, beaucoup de progrès restent à accomplir en matière de traitement de la maladie de Parkinson. Pour le malade, l'efficacité relative des stratégies thérapeutiques actuelles se limite en fait à la prise en charge symptomatique des troubles moteurs au prix d'effets indésirables conséquents provoqués par les médicaments anti-parkinsoniens (fluctuations, mouvements anormaux, complications non motrices (hallucinations, sédation,..) et qui restent parfois difficiles à contrôler.

Les enjeux à venir en terme de traitements anti-parkinsoniens résident probablement dans le contrôle des signes non moteurs comme des signes moteurs non dopa sensibles de la maladie, souvent fort invalidants pour le patient, et dans le contrôle de la progression de la maladie. Ceci passe indiscutablement par une meilleure connaissance des mécanismes mis en jeu dans la maladie, par le développement et la progression de méthodes d'investigations et d'évaluations cliniques, ainsi que par le développement de nouveaux agents pharmacologiques, à visée neuro-protectrice ou symptomatique.

I.6. Évaluation de la maladie de Parkinson

Plusieurs instruments de mesure validés, pour l'essentiel des échelles multidimensionnelles, analytiques, permettent d'évaluer les malades parkinsoniens (Anaes, 2000) dans un but de suivi de la maladie ou de recherche.

Par souci de concision, nous avons retenu dans ce travail, les outils d'évaluation les plus largement utilisés à savoir :

- **les échelles d'évaluation globale de la maladie** qui se fondent sur la cotation des symptômes neurologiques (échelle UPDRS et échelle de Hoehn & Yahr) et de leurs conséquences sur la vie quotidienne des malades (échelle de Schwab and England) ;
- **les échelles de qualité de vie** (échelle SF - 36 et PDQ-39).

Les échelles évaluant spécifiquement tel ou tel symptôme (évaluation des fonctions cognitives, état psychique, fluctuations motrices, dyskinésies, etc.) n'ont pas été détaillées dans ce travail.

- **Évaluation globale de la maladie**

L'échelle UPDRS

L'**Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)** a été développée à la fin des années 1980 dans le but de rendre compte, de façon comparable, de l'ensemble des situations cliniques observables dans la maladie de Parkinson y compris celles induites par les traitements médicamenteux (Fahn et al., 1987). C'est l'instrument le plus largement utilisé dans la pratique courante (MDS Task Force, 2003).

L'UPDRS est un instrument composite qui comprend 4 sections utilisables. Ces 4 sections explorent :

- pour la section I, l'état mental comportemental et thymique (4 items) ;
- pour la section II, l'activité de la vie quotidienne selon les périodes ON (sous l'effet du traitement, période de mobilité optimale) ou OFF (période de moins bonne mobilité), 13 items ;
- pour la section III, l'examen moteur, 14 items ;
- pour la section IV, les complications motrices dues au traitement dans la semaine précédant l'examen, 11 items, 3 parties : fluctuations motrices, dyskinésies et autres complications.

Dans les sections I, II et III, les items sont cotés en 5 points allant de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Dans la section IV, la cotation s'effectue de 0 à 4 ou de 0 à 1 selon les items.

- UPDRS I : état mental comportemental et thymique

Cette section évalue spécifiquement l'état mental comportemental et thymique du patient Parkinsonien de manière relativement grossière. Il paraît donc important qu'une approche clinique complémentaire plus structurée et plus précise évalue le malade.

- UPDRS II : activité de la vie quotidienne

Cette section évalue spécifiquement les activités de la vie quotidienne du malade à partir de l'interrogatoire du patient et du soignant. Elle peut être remplie en condition ON (sous l'effet du traitement, période de mobilité optimale) et en condition OFF (période de moins bonne mobilité) et reflète le bénéfice thérapeutique tel qu'il est jugé par le malade et son entourage. Cette section est sensible au changement. Elle est proche d'une échelle de handicap moteur et comporte des items physiques redondants avec la section motrice (tremblement et marche). Elle aborde les activités de la vie quotidienne et le handicap de manière globale, mais n'est en aucun cas une évaluation de la qualité de vie qui elle, nécessite une approche à part.

- UPDRS III : examen moteur

Cette section est spécifiquement adaptée à l'évaluation de la motricité chez les malades parkinsoniens. Il s'agit d'une évaluation spécifique de cette maladie qui sert de mesure pour quantifier sa progression venant en plus de la cotation de l'échelle de Hoehn & Yahr qui n'est pas suffisamment précise. Cette section est également adaptée à l'évaluation de la dopasensibilité. On considère généralement et de manière empirique qu'une amélioration de plus de 30% de l'UPDRS III est cliniquement significative. Cette section permet d'évaluer correctement la motricité axiale aussi bien que la motricité segmentaire, les signes cardinaux que sont le tremblement, l'akinésie, la rigidité, mais également les symptômes tardifs de la maladie tels que les troubles de la marche.

- UPDRS IV : complication du traitement dans la semaine précédant l'interrogatoire

Cette section évalue les complications du traitement anti-Parkinsonien et elle est divisée en trois sous-sections : l'évaluation des dyskinésies, des fluctuations et des autres complications. Cette partie de l'UPDRS reste surtout actuellement utilisée dans le domaine de la Recherche Clinique et Thérapeutique. L'UPDRS IV est remplie à partir de l'interrogatoire du malade sur la situation clinique observée la semaine précédente. Il s'agit d'une échelle facile et rapide à remplir.

L'UPDRS est généralement remplie au moment des consultations ou de l'hospitalisation des malades. Elle permet de comparer les résultats des études menées par différentes équipes. Elle présente donc un intérêt particulier dans l'expérimentation clinique. La réponse à tous

les items de toutes les sections de l'échelle demande globalement entre 10 et 20 minutes selon l'état clinique du malade.

L'UPDRS présente plusieurs avantages. Elle s'adapte aussi bien aux malades en début de maladie qu'aux malades présentant un handicap sévère ; ses propriétés clinimétriques ont été largement étudiées concluant à une bonne validité, une bonne fiabilité avec une forte homogénéité de l'échelle ainsi qu'une bonne corrélation entre l'évaluation objective dérivée de la cotation du médecin dans la section III et l'évaluation subjective dérivée de l'évaluation des malades dans la section II. (Martinez Martin et al., 1994; MDS Task Force, 2003).

Cependant, même si l'UPDRS est aujourd'hui l'échelle de référence dans l'évaluation globale de la maladie de Parkinson, certaines de ses limites ont été discutées.

-Elle reste inégale au niveau des informations qu'elle capture et nécessite de faire appel, dans certains cas, notamment pour les sections I et IV, à des approches cliniques ou des instruments d'évaluations plus structurés. En effet, alors que la section II et III évaluent de façon détaillée les signes moteurs de la maladie, la section I évalue de façon grossière la présence de dépression, de démence ou de psychose et ne permet pas de fournir un diagnostic clinique précis de ces symptômes ni de leur sévérité. De même, la section IV ne permet qu'une évaluation grossière des complications au traitement.

- Elle ne tient pas compte des pathologies associées fréquentes chez les malades d'un âge relativement avancé qui peuvent notamment influencer les réponses à la section II.

- Certains items de la section II sont redondants avec certains items de la partie III (notamment les items relatifs à la bradykinésie).

- Enfin, dans les stades précoces de la maladie où le niveau des signes et symptômes peut être subtil, sa sensibilité reste également discutée.

La Société des Mouvements anormaux (Movement Disorders Society -MDS) a donc décidé de créer un groupe de travail pour proposer prochainement une nouvelle version modifiée de l'UPDRS, la MDS-UPDRS, qui comprendrait 4 sections, étant désormais :

- la section I : aspects non moteurs dans la vie quotidienne avec l'introduction de nouveaux items sur l'anxiété, l'apathie et le sommeil ;
- la section II : aspects moteurs dans la vie quotidienne ;
- la section III : examens moteurs ;
- la section IV : complications motrices liées au traitement.

Chaque domaine devrait renvoyer à un ensemble d'autres échelles pour compléter la MDS UPDRS (MDS Task Force, 2003). Dans le travail qui sera présenté plus loin, nous utiliserons l'échelle UPDRS telle qu'elle est classiquement utilisée aujourd'hui selon la version proposée

par Fahn (1987), bien que la traduction française de l'UPDRS n'ait jamais été réellement validée. L'échelle est présentée en détail en annexe 1 de ce document.

L'échelle Hoehn & Yahr

L'échelle de Hoehn et Yahr (H&Y) (Annexe 2) est l'outil d'évaluation le plus ancien et le plus utilisé pour étudier l'histoire naturelle de la maladie de Parkinson et déterminer son stade évolutif. Elle a par la suite été incorporée à l'échelle UPDRS dont elle constitue la partie V. Il s'agit d'une échelle globale définie originellement en 5 stades de handicap allant du stade normal au stade grabataire. L'échelle de Hoehn & Yahr met l'accent sur deux critères essentiels de la maladie de Parkinson : un critère diagnostique (unilatéralité ou bilatéralité) et un critère évolutif (apparition de l'instabilité posturale). Dans les années 1990, l'échelle de Hoehn et Yahr a été adaptée et des demi-points d'intervalles supplémentaires ont été rajoutés pour augmenter la sensibilité de l'échelle mais cette adaptation, pourtant largement utilisée, n'a jamais fait l'objet de validation.

- stade I : signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne ;
- stade I.5 : signes unilatéraux avec atteinte axiale ;
- stade II : signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap ;
- stade II.5 : atteinte bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée
- stade III : atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome ;
- stade IV : handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie ;
- stade V : malade en chaise roulante ou alité; n'est plus autonome ;

L'échelle de Hoehn et Yahr a récemment été revue par Goetz et al., 2004. Les faiblesses de l'échelle de Hoehn et Yahr résident dans le fait qu'elle évalue en même temps deux phénomènes différents, d'une part la détérioration clinique et d'autre part le handicap et qu'elle n'est pas linéaire. Par exemple un patient avec une atteinte unilatérale (stade I) qui développe une instabilité posturale avant de développer une atteinte bilatérale sera coté au stade III sans jamais passer par le stade II. Elle est de fait peu sensible et ne peut donc pas être utilisée seule pour le suivi des effets d'un médicament anti-Parkinsonien. Cependant, la forte corrélation entre les stades Hoehn et Yahr élevés et la déplétion dopaminergique ainsi qu'avec les items de l'UPDRS évaluant les aspects moteurs de la maladie (section III), notamment ceux de la mobilité des extrémités, la posture, la marche, la rigidité et la bradykinésie corporelle globale (Defebvre et al., 2006 ; Hoehn et al., 1967 ; Goetz et al., 2004), montre que l'échelle Hoehn et Yahr reste fort utile pour le classement des patients dans une recherche (Goetz et al., 2004).

L'échelle de Schwab England

L'échelle de Schwab et England (Annexe 3) vient elle aussi souvent en complément de l'UPDRS. C'est une échelle spécifique de la maladie de Parkinson qui évalue le niveau de dépendance d'un patient à son environnement. Elle apprécie globalement le degré d'autonomie du malade et la possibilité d'effectuer des activités. Elle est remplie à partir de l'interrogatoire du patient et du soignant. Cette échelle est extrêmement bien corrélée à la section II de l'UPDRS II, mais peu discriminante pour évaluer la dépendance.

- **Évaluation de la qualité de vie**

La qualité de vie est de plus en plus prise en compte dans les maladies chroniques dont la maladie de Parkinson. La notion de qualité de vie vise à mieux prendre en considération la perception par le patient de son propre état de santé et est considérée comme un indicateur de l'impact fonctionnel de la maladie sur la vie du malade. La notion de qualité de vie se fonde sur la définition de l'OMS qui ne définit pas seulement la santé comme l'absence de maladie, mais comme « un état complet de bien-être physique, psychologique et social ». La notion de qualité de vie reflète une expérience intérieure. La qualité de vie appliquée à la santé ou « Health Related Quality of Life » des Anglo-Saxons prend, elle, en compte non pas toutes les dimensions de la qualité de vie en général, mais celles qui peuvent être modifiées par la maladie ou son traitement. Enfin, la notion d'état de santé « health status » prend en compte les dimensions fonctionnelles altérées par la maladie.

Il existe plusieurs études sur la qualité de vie des malades parkinsoniens. De façon générale, ces recherches montrent que la qualité de vie des patients se détériore de façon progressive avec l'évolution de la maladie. La dépression, le handicap, la sévérité de la maladie (particulièrement les signes axiaux) et l'altération cognitive influencent l'altération de la qualité de vie (Kuopio et al., 2000 ; GDS study, 2002 ; Schrag et al., 2000) et il semble que ce soit surtout les domaines relatifs à la fonction physique ou à la mobilité qui soient les plus altérés (Martinez Martin, 1998 ; Schrag et al., 2000).

Il existe classiquement deux grandes familles d'instruments permettant d'évaluer la qualité de vie (years) : les instruments de mesure de Qualité de Vie génériques, des instruments de mesure de Qualité de Vie spécifiques. Les instruments de mesure de Qualité de Vie génériques fournissent des données sur l'état de santé et la qualité de vie, quelle que soit la pathologie ou même en l'absence de pathologie. Les instruments de mesure de Qualité de Vie spécifiques d'une pathologie fournissent des données propres à une maladie.

Dans le domaine de la maladie de Parkinson, les deux types d'instruments sont utilisés. Nous avons choisi de présenter ici l'échelle de qualité de vie générique Short Form Health Survey SF-36 (Jenkinson et al., 1993) largement utilisée dans les recherches (Jenkinson et al., 1995) et validée en français (Leplège A et al., 1998). Parmi les échelles de qualité de vie spécifiques de la maladie de Parkinson, l'échelle PDQ-39 est la plus largement utilisée dans

les études et la seule qui soit validée en français (Auquier et al., 2001). Les deux questionnaires ont souvent été utilisés en même temps dans des études de validation car les dimensions explorées par le PDQ-39 sont également mesurées par le SF-36. Les études de comparaison des deux instruments montrent que le questionnaire PDQ-39 permet une analyse plus fine du retentissement de la maladie sur la qualité de vie des malades (Jenkinson et al., 1995).

Nous avons choisi de détailler brièvement ces deux instruments qui seront utilisés plus loin dans notre travail pour étudier la qualité de vie des malades.

Le Short Form 36 Health Survey Questionnaire ou SF-36 est un questionnaire de qualité de vie auto-administré permettant de calculer un profil de qualité de vie liée à la santé quelle que soit la maladie étudiée. Il est constitué de 36 items regroupés en 8 dimensions ou sous-échelle évaluant dans le mois précédant, l'activité physique (10 items), la vie et les relations avec les autres (2 items), les douleurs physiques (2 items), la santé perçue (5 items), la vitalité (4 items), les limitations dues à l'état physique (4 items), la santé psychique (5 items) et l'évolution de la santé perçue (1 question). Chacune de ces dimensions varie de 0 à 100 dans le sens d'un meilleur état de santé. Les résultats sont donnés sous la forme de scores pondérés par sous-échelle. Deux scores globaux, un pour l'état psychique, l'autre pour l'état physique ont été développés (annexe 11)

Le Parkinson's Disease Questionnaire ou PDQ-39 est un questionnaire de qualité de vie spécifique de la maladie de Parkinson qui comporte 39 items permettant une mesure de la qualité de vie des malades d'un point de vue moteur et psychologique. Les 39 questions concernent le mois précédent et peuvent être regroupées en 8 dimensions : la mobilité (10 items), l'activité de la vie quotidienne (6 items), le bien-être affectif (6 items), la gêne psychologique (4 items), le soutien social (3 items), les troubles cognitifs (4 items), la communication (3 items), l'inconfort physique (3 items). Cette échelle est un auto-questionnaire. Chaque item est coté de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Pour chaque dimension, la somme des scores de chaque item est ensuite pondérée pour obtenir un score allant de 0 (normal) à et 100 (perturbation maximale), à l'inverse du SF-36. Cette échelle permet le calcul d'un score global de qualité de vie, le PDQ-39 Summary Index. Le PDQ-39 a l'avantage de prendre en compte le point de vue du malade dans sa globalité physique et mentale, et non pas seulement le point de vue du thérapeute. Sa consistance interne et son homogénéité ont été étudiées et s'avèrent satisfaisantes. Des résultats similaires ont été retrouvés lors de la validation de sa traduction en français (Auquier et al., 2001). Le PDQ-39 présente cependant quelques inconvénients. C'est une échelle peu discriminante au stade initial de la maladie et son remplissage nécessite parfois la présence d'un aidant pour certains items. Aujourd'hui, l'utilisation d'échelle de qualité de vie n'est pas rentrée dans la

pratique quotidienne des médecins. Il s'agit essentiellement d'un instrument de Recherche Clinique et Thérapeutique (annexe 4).

CHAPITRE II- PROBLEMATIQUE : LA DOULEUR CHRONIQUE ET L'ANXIETE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

II.1 La douleur dans la maladie de Parkinson

II.1.1 Introduction

II.1.2 La prévalence de la douleur chronique chez les malades parkinsoniens

II.1.3 La douleur chronique dans la maladie de Parkinson

II.1.4 Les mécanismes physiopathologiques de la douleur

II.1.5 Les échelles d'évaluation de la douleur dans la maladie de Parkinson

II.1.6 La prise en charge de la douleur dans la maladie de Parkinson

II.1.7 Les limites méthodologiques des études disponibles

II.2 L'anxiété dans la maladie de Parkinson

II.2.1 Introduction

II.2.2 La prévalence de l'anxiété chez les malades parkinsoniens

II.2.3 Les facteurs associés à l'anxiété dans la maladie de Parkinson

II.2.4 Comorbidité anxio-dépressive dans la maladie de Parkinson

II.2.5 Les mécanismes physiopathologiques de l'anxiété

II.2.6 Les échelles d'évaluation de l'anxiété dans la maladie de Parkinson

II.2.7 La prise en charge de l'anxiété dans la maladie de Parkinson

II.2.8 Les limites méthodologiques des études disponibles

II.3 Les lacunes à combler

CHAPITRE II - PROBLÉMATIQUE : LA DOULEUR CHRONIQUE ET L'ANXIÉTÉ DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La douleur chronique et les symptômes anxieux sont des signes non moteurs, peu étudiés, de la maladie de Parkinson. A l'heure actuelle, force est de constater qu'il existe une méconnaissance de ces symptômes pourtant cliniquement pertinents et invalidants à la fois pour le malade et son entourage. Ce chapitre a pour objectif de recenser les principales données cliniques disponibles issues des études antérieures sur ces sujets dans la maladie de Parkinson et d'en dégager leurs forces et leurs limites. Il présente également l'intérêt, la valeur ajoutée et les hypothèses de recherche de notre travail.

Nous avons utilisé l'opportunité de l'étude DoPaMiP pour étudier à la fois la douleur chronique et la symptomatologie anxieuse dans une population ambulatoire de malades parkinsoniens. Nous avons fait l'hypothèse que les caractéristiques cliniques de la maladie intervenaient de façon déterminante dans la présence des douleurs chroniques et dans la présence des symptômes anxieux.

II.1. La douleur dans la maladie de Parkinson

II.1.1. Introduction

La douleur est un symptôme rarement pris en compte dans la maladie de Parkinson. A titre d'exemple, une recherche bibliographique informatique au sein de la base de données « PubMed », effectuée à l'aide des mots « pain » et « Parkinson » nous a permis d'identifier moins de deux cents références durant les dix dernières années.

La douleur est décrite comme un phénomène complexe à plusieurs composantes. On distingue :

- *la composante sensori-motrice* : c'est une composante subjective. Elle correspond au décodage du message sensoriel dans ces caractéristiques de qualité (piqûre, brûlure, ...), d'intensité, de durée et de localisation.
- *la composante affectivo-émotionnelle* : elle correspond aux aspects désagréables de la douleur c'est-à-dire la façon dont le patient ressent la douleur.
- *la composante cognitive* : elle correspond aux processus mentaux mis en jeu par la douleur c'est-à-dire la signification qu'elle revêt pour le patient. La signification est différente selon qu'il s'agisse d'une affection curable ou non, d'une affection aiguë ou chronique.

- *la composante comportementale* : il s'agit des manifestations de la douleur qu'elles soient conscientes ou inconscientes. Il peut s'agir de manifestations verbales, d'attitudes, de manifestations (cris, pleurs, ...).

Le terme de « douleur chronique » se définit, selon les recommandations de l' International Association for the Study of Pain (IASP) comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 à 6 mois et (ou) susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient, attribuable à toute cause non maligne* » (International Association for the Study of Pain, 1986).

II.1.2. La prévalence de la douleur chronique dans la maladie de Parkinson

Les rares données disponibles dans la littérature sur la maladie de Parkinson permettent de conclure que les « troubles sensitifs » sont courants dans cette pathologie, quel que soit son stade évolutif, parfois même avant que celle-ci ne soit diagnostiquée, sans qu'il soit possible de proposer une prévalence exacte. En France comme dans les autres pays industrialisés, les études sur la prévalence de la douleur chez le patient Parkinsonien sont très insuffisantes. Elles sont anciennes et réalisées sur un petit nombre de sujets. Elles diffèrent en matière de terminologie et de définition précise du terme de « douleur », de méthode et d'outils diagnostiques utilisés, ce qui ne permet pas de disposer de données fiables et précises, de comparer les études entre elles, ou de quantifier la sévérité de la douleur, sa prise en charge ou son retentissement sur la qualité de vie (Quinn et al., 1986). On estime toutefois de façon globale que 40 à 60% des parkinsoniens « souffriraient » (Goetz et al., 1986 ; Ford, 1998 ; Giuffrida et al., 2005) même si les symptômes moteurs occupent souvent le devant de la scène et occultent l'expression de la symptomatologie douloureuse et il existe très peu d'information sur le retentissement de ces douleurs sur la qualité de vie des malades. Il n'existe pas non plus dans la littérature de comparaison entre la prévalence de la douleur chronique chez des malades parkinsoniens et des malades non parkinsoniens

L'expérience clinique empirique souligne la grande diversité des douleurs ressenties par les malades parkinsoniens. On ne doit pas parler de « douleur chronique » au singulier, mais de « douleurs chroniques » au pluriel. En effet, comme il n'existe pas de symptomatologie douloureuse spécifique de la maladie de Parkinson, la distinction entre les douleurs inhérentes à la maladie et celles qui ne le sont pas est souvent difficile à établir et a d'ailleurs été l'objet d'une des problématiques méthodologiques les plus importantes dans notre recherche. Dans une population de Parkinson dont l'âge est plutôt avancé, toutes les douleurs chroniques ne relèvent pas nécessairement de la maladie de Parkinson. Les associations fortuites ne sont pas exceptionnelles.

II.1.3. La douleur chronique dans la maladie de Parkinson

Les douleurs que l'on peut qualifier de « Parkinsoniennes », c'est-à-dire celles pour lesquelles un faisceau suffisant d'arguments sémiologiques, chronologiques, topographiques et/ou pharmacologiques permet d'établir une relation causale avec la maladie de Parkinson, ne constituent pas, elles mêmes, une entité homogène. Il existe au contraire une grande hétérogénéité clinique. La synthèse en la matière s'avère difficile à établir en raison de l'ambiguïté de certains tableaux cliniques et de l'absence de consensus et de cadre nosologique précis. Il faut prendre en compte l'intrication des comorbidités, la diversité des symptômes et l'influence des traitements. En outre, la douleur des parkinsoniens peut varier au rythme des fluctuations motrices ou de l'effet des traitements. Elle précède parfois la survenue des troubles moteurs. Elle peut avoir un siège bilatéral ou prédominer d'un côté, assez souvent celui où les troubles moteurs s'avèrent les plus intenses. L'examen neurologique de la sensibilité ne met pas en évidence d'anomalie objective.

Chez certains malades, il est relativement aisé d'identifier et de décrire la douleur, voire de l'associer à un mécanisme spécifique. Ainsi certaines douleurs pourraient être liées aux symptômes moteurs de la maladie. C'est par exemple précisément le cas des douleurs à type de crampes en rapport avec la contracture musculaire, des dystonies douloureuses du petit matin ou en condition « OFF ». On décrit aussi des douleurs causées par d'autres mouvements anormaux involontaires comme les dyskinésies diphasiques de début ou de fin de dose. Dans la majorité des cas toutefois, la symptomatologie douloureuse s'avère difficile à caractériser (Goetz et al., 1986). Nombre de malades rapportent des sensations pénibles à type de douleurs musculaires mal définies, qui ne sont pas réellement des crampes car la contracture musculaire n'est ni apparente ni perceptible, mais qui les rappellent en terme de sensation. On évoque dans d'autres cas une douleur de type « radiculaire », unilatérale ou bilatérale. On s'interroge alors sur d'éventuelles irradiations à type de névralgie cervico-brachiale, de lombo-sciatique ou de cruralgie que l'examen neurologique clinique voire électromyographique ne documente pas. Dans d'autres cas encore, on décrit des tableaux qualifiés de douleurs « rhumatologiques » « ostéo-articulaires », parfois aggravées par l'effort ou le mouvement, mais sans que cela soit systématique. Nombre de maladies de Parkinson débutantes sont diagnostiquées chez le rhumatologue, sans qu'il ne s'agisse obligatoirement pour autant du classique mais rare syndrome algo-dystrophique inaugural de la maladie (Vaserman-Lehuédé et al., 1999). Ailleurs, d'autres malades rapportent des paresthésies douloureuses tantôt superficielles et cutanées, à type de brûlures ou de fourmillements pénibles, de sensations de passage d'électricité, tantôt profondes à type de broiement, d'étau, d'oppression d'un ou de plusieurs membres, du thorax ou de l'abdomen qui évoquent des manifestations voisines des douleurs « neuropathiques », en dépit de l'absence de tout stigmate clinique objectif de lésion neurologique autre que le syndrome

Parkinsonien. On a aussi décrit des douleurs viscérales, invalidantes mais plus rares, de topographie abdominale, buccale, voire génitale (Quinn et al., 1986). Quelques malades signalent encore des sensations authentiquement douloureuses rentrant dans le cadre de l'akathisie ou du syndrome des jambes sans repos. Il faut reconnaître que les frontières subjectives de ces définitions cliniques s'avèrent parfois difficiles à délimiter et présentent souvent des recouvrements troublants (Ford, 1998).

En résumé, il est rare qu'un malade ressemble à un autre. Quelques tableaux cliniques se dégagent (dystonies douloureuses, douleurs « pseudo-neuropathiques »), mais un travail de fond, aussi exhaustif que minutieux reste à réaliser. Il mérite d'être entrepris pour préciser la riche sémiologie douloureuse du malade Parkinsonien et mieux définir ainsi les principales entités nosologiques qui y correspondent. Seule cette démarche permettra d'établir les bases sur lesquelles praticiens et chercheurs se fonderont pour prendre en charge les malades et faire progresser nos connaissances. Des études relativement récentes, portant sur la description de la douleur, ont ainsi essayé de classifier les sensations douloureuses des patients parkinsoniens en 5 catégories. Même si ces études ne s'accordent pas sur la proportion de patients relevant de chacune de ces catégories douloureuses (Ford, 1998) elles ont permis de distinguer :

- les douleurs « musculo - squelettiques » ;
- les douleurs « névritiques ou radiculaires » ;
- les douleurs associées aux mouvements anormaux (dystonies, dyskinésies) ;
- les douleurs « centrales » pseudo-neuropathiques ;
- et l'inconfort akatisique.

Ces classifications sont bien sur discutées et il n'existe à ce jour aucun consensus permettant de distinguer clairement les douleurs chroniques clairement liées à la maladie de Parkinson de celles qui ne le sont pas.

Néanmoins, l'analyse de la plainte exprimée par le patient, associée à l'examen clinique, contribue à guider le clinicien et à caractériser la symptomatologie douloureuse.

Du fait du caractère subjectif et multidimensionnel de la douleur (composante sensorielle, affective/émotionnelle, cognitive et comportementale), l'étude de la symptomatologie douloureuse dépasse la seule analyse de son mécanisme étiologique. Les composantes affectives ou émotionnelles font partie intégrante de la douleur et lui confèrent un caractère désagréable ou agressif, pouvant entraîner les patients vers des états anxieux ou dépressifs qui se répercutent également sur l'altération de l'état général et de la santé (ANAES, 1999).

Parmi les comorbidités fréquemment associées à la maladie de Parkinson et pouvant influencer l'expérience douloureuse, on distingue la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil (Quinn et al., 1986).

II.1.4. Les mécanismes physiopathologiques responsables des douleurs chroniques chez le Parkinsonien

L'hétérogénéité des divers syndromes douloureux rencontrés chez le malade Parkinsonien décourage toute tentative d'explication univoque du mécanisme causal. De façon synthétique, il semble raisonnable d'opposer deux grands cadres étiologiques : le domaine des douleurs Parkinsoniennes relevant apparemment d'un mécanisme que l'on pourrait qualifier de « mécanique » périphérique et celui des douleurs pour lesquelles il semble plus légitime d'incriminer le dysfonctionnement « central » dopaminergique.

On associe intuitivement sans grande hésitation certaines douleurs Parkinsoniennes à une cause périphérique. Il en est ainsi par exemple de la douleur de la dystonie en raison de la contracture musculaire que provoque cette dernière. Il en est de même des douleurs en rapport avec les déformations spécifiques qu'occasionne la maladie de Parkinson, comme la camptocormie ou la « main » Parkinsonienne. Cependant, il est parfois plus difficile de conclure avec certitude à la contribution de la maladie. Ainsi, dans le cas de douleurs arthrosiques, ostéo-articulaires ou de conflits radiculaires avérés, il n'est pas rare de se demander dans quelle proportion la maladie de Parkinson aggrave ces douleurs par le trouble de la posture, la rigidité ou les mouvements anormaux qu'elle engendre.

A l'inverse, il existe des observations de douleurs Parkinsoniennes évoquant sans équivoque clinique un mécanisme neurologique central et une contribution du déficit dopaminergique au trouble nociceptif. Les arguments en faveur d'un tel mécanisme sont nombreux. Les malades décrivent ces douleurs avec les caractéristiques sémiologiques des douleurs neuropathiques (Attal et al., 2004). On ne retrouve aucune cause « périphérique » à la douleur, qu'elle soit mécanique ou musculaire. Ces douleurs prédominent dans le ou les membres le(s) plus sévèrement atteint(s). Elles s'aggravent ou surviennent électivement en période « OFF » chez les malades fluctuant et sont améliorées par la lévodopa, les autres médicaments dopaminergiques et la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques pour les patients ayant bénéficié de cette intervention.

Au regard de ces arguments cliniques, on doit établir un parallèle avec d'autres éléments confortant l'hypothèse de l'implication des ganglions de la base et du déficit dopaminergique central dans la genèse de douleurs Parkinsoniennes. D'un point de vue anatomique, plusieurs noyaux des ganglions de la base présentent des connections avec des structures cérébrales impliquées dans la nociception, aussi bien en terme d'afférences thalamiques, corticales ou amygdaliennes que d'efférences thalamiques ou médullaires (Chudler et al., 1995). D'un point de vue électrophysiologique, on a décrit chez l'animal, des neurones de la substance noire et du striatum dont l'activité électrique varie en réponse à des stimulations douloureuses (Pay et al., 1982). D'un point de vue pharmacologique, l'administration de

lévodopa exerce un effet antalgique à certaines doses chez le rat (Paalzow, 1992). En imagerie fonctionnelle, on a décrit chez l'homme sain des activations putaminales bilatérales en réponse à des stimulations nociceptives périphériques (Tracey et al., 2000) et l'on a associé en tomographie par émission de positrons (TEP) certains syndromes douloureux comme le « burning mouth syndrome » avec des anomalies de marqueurs dopaminergiques cérébraux (Jääskeläinen et al., 2001).

Chez le Parkinsonien, l'analyse des seuils de perception douloureuse corrobore aussi l'hypothèse dopaminergique de la douleur. Djaldetti et al. (2004) ont récemment montré que le seuil de perception douloureux à la chaleur était significativement abaissé dans un groupe de parkinsoniens douloureux par rapport à un groupe de parkinsoniens ne se plaignant pas de douleur. Ce seuil était plus abaissé du côté le plus sévèrement atteint. Brefel-Courbon et collaborateurs. ont montré que le seuil de perception douloureux au froid était anormalement élevé dans un groupe de sujets Parkinsoniens par rapport à des sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe (Brefel-Courbon et al., 2005). Chez ces sujets, l'imagerie fonctionnelle en TEP (H_2O^{15}) révélait l'activation anormale de plusieurs aires cérébrales « nociceptives ». Dans le même travail, la lévodopa normalisait le seuil de perception douloureuse des malades et réduisait les hyperactivations cérébrales observées en TEP. Des études récentes (Gerdelat-Mas et al., 2007 ; Slaoui et al., 2006) ont confirmé l'altération de la perception douloureuse chez les malades parkinsoniens et ont également montré que la lévodopa modulait l'activité dopaminergiques.

II.1.5. La prise en charge de la douleur chronique chez le parkinsonien

Ici encore, il n'existe pratiquement pas de données disponibles dans la littérature médicale. Nous citerons pour illustrer cette carence le document de l'Evidence Based Medicine Review de la Movement Disorders Society qui propose une analyse exhaustive, synthétique et actualisée du niveau de preuve de tous les traitements utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Ce document ne mentionne à aucun moment la question de la prise en charge de la douleur dans cette pathologie (Rascol et al., 2002 ; Goetz et al., 2005). Globalement, le rôle des médicaments anti-parkinsoniens dans la douleur est peu ou pas évalué. Certains patients verraient leur douleur diminuer par l'adaptation posologique du traitement dopaminergique (Nutt, 1984) mais à l'inverse, des auteurs ont montré que la lévodopa pouvait majorer la symptomatologie douloureuse (Quinn et al., 1986). Il existe quelques arguments en faveur d'un effet bénéfique des traitements dopaminergiques notamment en lien avec le rôle des ganglions de la base. Il a ainsi été suggéré que l'action des ganglions de la base sur la modulation des neurones nociceptifs pourrait agir par un mécanisme dopaminergique, la dopamine agissant comme inhibiteur tonique de l'activité thalamique (Chudler, 1995). Ainsi, tout médicament augmentant la neurotransmission dopaminergique au niveau des ganglions de la base pourrait avoir un effet antalgique.

En conclusion, la douleur apparaît comme un symptôme fréquent qui reste encore méconnu dans la maladie de Parkinson, probablement négligé au profit de la prise en charge des troubles moteurs. La littérature reste peu abondante dans le domaine de la douleur et il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'études épidémiologiques portant sur de grands nombres de malades, non sélectionnés dans des centres spécialisés et utilisant une définition et des outils d'explorations validés de la douleur. Sur le plan thérapeutique, les interventions sont réduites et n'ont jamais fait l'objet, à notre connaissance, d'études cliniques. Force est également de constater que l'efficacité des antalgiques classiques n'a jamais été évaluée chez ces malades.

Il est aussi très surprenant de constater qu'il n'existe aujourd'hui aucune recommandation ni aucun consensus sur cette question qui a pourtant des répercussions importantes sur la qualité de vie des malades. L'évaluation de la douleur chronique chez les malades parkinsoniens représente donc, un défi diagnostique et thérapeutique auxquels les techniques d'exploration épidémiologiques peuvent apporter un soutien. C'est pour cette raison que nous avons fait le choix d'étudier les douleurs chroniques dans ce travail.

II.2. L'anxiété dans la maladie de Parkinson

II.2.1. Introduction

De manière générale, l'intérêt pour les troubles psychiques dans la maladie de Parkinson s'est développé à partir des années 70, même si l'on retrouve une première évocation par Benjamin Ball en 1882 de cas de dépression chez des patients atteints de « paralysie agitante » (Ball, 1882). Les troubles psychiatriques seraient présents chez plus de 65% des malades parkinsoniens. Ils ont, pour le malade et son entourage, une grande importance car ils aggravent le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne et constituent un défi dans la prise en charge thérapeutique aux stades avancés de la maladie de Parkinson, notamment en raison des limites de l'efficacité des traitements sur les signes moteurs (Schrag, 2004).

Il est couramment admis que les parkinsoniens ont un risque accru de dépression. Une méta-analyse récente évaluant la prévalence de la dépression chez les malades parkinsoniens a montré que 17% des patients présentaient un épisode dépressif majeur, 22% des dépressions mineures et 13% des dysthymies et que la symptomatologie dépressive était présente chez 35% des malades (Reijnders et al., 2008). Ces données confortent les résultats d'études antérieures (Cummings, 1992) sur ce sujet et confirment la forte prévalence de ces symptômes chez les malades parkinsoniens.

Si la dépression a fait l'objet de nombreux travaux depuis quelques décennies, en revanche, l'anxiété des malades parkinsoniens a été beaucoup moins étudiée que la dépression alors qu'elle paraît toute aussi fréquente (Richard, 2001).

L'anxiété est un phénomène psychologique normal qui, chez certains individus, peut revêtir un caractère pathologique du fait de son intensité, du caractère anodin des circonstances qui la déclenchent ou du fait des comportements qu'elle peut induire, comme l'évitement systématique de certaines situations ou de certains objets. La symptomatologie anxieuse revêt deux composantes dont l'importance relative varie en fonction des patients : l'une somatique, d'expression clinique très variée, l'autre psychique ou subjective, qui est la seule spécifique dans la mesure où les symptômes somatiques peuvent être retrouvés dans d'autres affections médicales. De façon très schématique, les troubles anxieux constituent un ensemble de troubles psychiatriques divers qui ont en commun une anxiété pathologique c'est-à-dire une émotion envahissante qui entraîne de manière permanente ou discontinue une souffrance significative ou une gêne au fonctionnement individuel. D'un point de vue psychopathologique, on peut distinguer l'anxiété généralisée ou diffuse de l'anxiété phobique aux circonstances de déclenchement spécifiques, des crises aiguës d'angoisse (attaque de panique), d'apparition spontanée et marquées par une intense symptomatologie subjective et somatique. La constellation des troubles anxieux est définie précisément dans le DSM-IV (American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders

(DSM-IV), 2000) qui distingue : l'attaque de panique ; le trouble phobique (phobie spécifique, phobie sociale, agoraphobie) ; le trouble obsessionnel compulsif ; le trouble panique ; le trouble de stress post-traumatique et l'anxiété généralisée.

Les mécanismes cérébraux jouant un rôle dans l'expression de la symptomatologie anxieuse sont encore mal connus. On pense que le cortex préfrontal et temporal et le système limbique (amygdale) qui participent à la création des émotions, jouent un rôle central dans le traitement de l'information liée à l'anxiété (Charney, 2003). D'autres structures cérébrales qui participent au contrôle de l'émotion comme l'hypothalamus, les noyaux gris centraux, le striatum pourraient également être impliquées.

Le système noradrénergique central, et d'autres systèmes de neuromédiateurs notamment l'acide gama amino butyrique (GABA), la sérotonine et la dopamine pourraient également être impliqués dans les mécanismes de l'anxiété. L'ensemble de ces systèmes de neurotransmetteurs est anormal chez le parkinsonien offrant ainsi une corrélation anatomo-biochimique potentielle à la symptomatologie anxieuse chez ces malades.

La revue de la littérature utilisant les mots clés « Parkinson's disease », « Parkinsonism » or « Parkinson disease », and « anxiety » and « anxious symptoms » publiée jusqu'en février 2007, montre qu'il existe peu d'études disponibles consacrées principalement à ce sujet dans la maladie de Parkinson. La première étude formelle a été conduite par Rubin et collaborateurs et est relativement récente (Rubin et al., 1986). Depuis, on ne relève environ qu'une dizaine d'études spécifiquement dédiées à l'anxiété chez les malades parkinsoniens. L'anxiété dans la maladie de Parkinson est généralement définie au sens des caractéristiques des « troubles anxieux » tels qu'ils sont décrits selon les critères du DSM-IV (American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 2000).

D'un point de vue phénoménologique, les caractéristiques cliniques des symptômes anxieux et celles liées la maladie de Parkinson peuvent, en certains points, se confondre, ce qui rend quelquefois le diagnostic d'anxiété difficile chez ces malades. Le premier obstacle au diagnostic est lié aux signes somatiques communs entre les deux pathologies. Alors que les caractéristiques essentielles de l'anxiété sont la présence d'un degré inapproprié d'appréhension, de craintes ou d'inquiétude, les troubles anxieux sont également associés à d'autres modifications subjectives de l'humeur et à des modifications somatiques, cognitives et comportementales. Il arrive que ces dernières puissent, en certains points, mimer les symptômes physiques de la maladie de Parkinson. Par exemple, l'agitation peut être confondue avec le tremblement et, l'incapacité à rester immobile avec les dyskinésies. De plus, les patients rapportent souvent que les symptômes moteurs s'aggravent lorsqu'ils se sentent nerveux ou anxieux. Inversement, un certain nombre de signes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson peuvent prendre des caractéristiques des troubles anxieux. Par exemple, la tension musculaire, la fatigue, les troubles de la concentration ou les difficultés de sommeil sont tous des critères DSMIV associés à l'anxiété généralisée.

L'akatisie, les palpitations, l'hyperhydrosie qui peuvent survenir lors des attaques de panique, peuvent également survenir de façon épisodique dans la maladie de Parkinson et conduire à des confusions diagnostiques (Berrios et al., 1995). Ainsi, chez des patients présentant une symptomatologie anxieuse, en l'absence d'information sur l'évolution et le développement dans le temps des différents symptômes moteurs et non moteurs, il peut être difficile d'attribuer la présence de certains signes à l'anxiété ou la maladie de Parkinson.

II.2.2. La prévalence de l'anxiété dans la maladie de Parkinson

Selon les études disponibles sur ce sujet, il est désormais reconnu que l'anxiété est un symptôme fréquemment rencontré dans la maladie de Parkinson. Les taux de prévalence des malades parkinsoniens présentant une symptomatologie anxieuse varient entre 24% et 40% (Richard, 2005 ; Schulman et al., 2001 ; Menza et al., 1993 ; Menza et al., 1994 ; Gotham et al., 1986 ; Stein et al., 1990). Toutes les études s'accordent à dire que ces taux sont supérieurs à ceux observés dans la population générale ou dans des populations du même âge présentant d'autres troubles cliniques ou neurologiques. Les taux de prévalence de l'anxiété observés chez des malades de plus de 65 ans varient entre 3 et 14% (Bland, 1988 ; Ritchie, 2004)).

Globalement, tous les types d'anxiété ont été rapportés chez les malades parkinsoniens. Le trouble panique est le plus fréquemment rencontré et sa prévalence varie entre 13 et 30% selon les études (Nuti et al., 2004 ; Lauterbach et al., 2003 ; Stein et al., 1990 ; Cole et al., 1996).

Aucune étude n'a jamais réellement différencié le trouble panique de l'attaque de panique. Seule une étude a permis de montrer que les attaques de panique étaient présentes chez 14.3% des malades alors que seulement 3.6% des malades présentaient un trouble panique selon le DSM-IV (Lauterbach et al., 2003). L'anxiété généralisée a été rapportée chez plus de 11% des patients. Seule, une étude s'est intéressée à la phobie sociale et a rapporté des taux de prévalence de 15% sur de petits échantillons de malades parkinsoniens (Nuti et al., 2004 ; Stein et al., 1990). Les troubles obsessionnels compulsifs et du comportement ont été rapportés chez les patients parkinsoniens mais il semble que leur prévalence ne soit pas plus élevée que dans une population témoin (Nuti et al., 2004 ; Harbishettar et al., 2005). Il n'existe pas, à notre connaissance, de données de prévalence disponibles sur la phobie spécifique ou le trouble de stress post traumatique.

II.2.3. Les facteurs associés à l'anxiété dans la maladie de Parkinson

Les relations entre la maladie de Parkinson et les symptômes anxieux restent mal connues et les études sur ce sujet sont controversées. Selon certaines études, l'anxiété chez les malades Parkinsoniens serait associée à la progression des signes moteurs (Vázquez et al., 1993), à des troubles de la marche plus sévères, à la présence de dyskinésies (Vázquez et

al., 1993), à la présence de freezing à la marche (Lauterbach et al., 2003) ou à la présence de fluctuations motrices on/off (Siemers et al., 1993 ; Henderson et al., 1992). La plupart des auteurs ont en effet noté que l'anxiété survenait plutôt chez les patients pendant les périodes « OFF » (Stein et al., 1990 ; Vázquez et al., 1993 ; Henderson et al., 1992 ; Siemers et al., 1993). Une autre étude a révélé que, chez la plupart des patients, les troubles de l'humeur s'amélioraient de façon significative lors du passage d'un état « OFF » à un état « ON » mais que le patient s'aggravait de nouveau, en condition « ON » lorsque les dyskinésies apparaissaient. Ces résultats suggèrent que l'anxiété pourrait être liée à une mécanisme réactionnel des malades à la symptomatologie motrice (Menza et al., 1990) et qu'un niveau élevé de dopamine pourrait réduire les troubles de l'humeur et de l'anxiété. Cependant, ces résultats sont discutés (Richard et al., 2001). Certains auteurs n'ont pas retrouvé de corrélation entre la sévérité de la maladie de Parkinson et l'anxiété (Stein et al., 1990) et il a même été noté par Lauterbach et Duvoisin une atténuation des attaques de panique chez des patients parkinsoniens au stade avancé de la maladie (Lauterbach et al., 1991). D'autres études ont mis en évidence des niveaux élevés d'anxiété ou de troubles anxieux chez des patients Parkinsoniens avant le début de leur maladie en comparaison avec des groupes contrôles, suggérant que les troubles anxieux pourraient être soit un facteur de risque de la maladie de Parkinson soit un signe précoce pré-moteur de la maladie (Weisskopf et al., 2003; Gonera et al., 1997 ; Shiba et al., 2000). Enfin, certains auteurs ont aussi rapporté une altération de la qualité de vie par l'anxiété (Marinus et al., 2002).

II.2.4. Anxiété et dépression dans la maladie de Parkinson

La comorbidité de la symptomatologie anxieuse et dépressive, en population générale, est fréquente aux âges avancés de la vie et on estime qu'elle varie entre 38% et 65% (Coppeland et al., 1992 ; Lenze et al., 2000). Les patients parkinsoniens sont des malades plutôt âgés, et ils n'échappent pas à cette constatation. Les études montrent en effet que l'anxiété et la dépression coexistent très fréquemment chez le parkinsonien mais que la fréquence de l'association entre l'anxiété et la dépression est plus élevée chez les malades parkinsoniens que dans des populations témoins du même âge (Gotham et al, 1986 ; Nuti A. et al, 2004), suggérant une relation particulière entre la maladie de Parkinson et ces symptomatologies psychiatriques.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun argument permettant de déterminer si l'anxiété et la dépression sont des entités séparées chez les malades parkinsoniens où s'il existe un continuum entre les deux symptômes (Richard, 2005). Il reste donc à déterminer si l'anxiété chez les malades parkinsoniens reflète un trouble dépressif sous-jacent, un sous-type particulier de dépression (dépression atypique, dépression anxieuse ou dépression agitée), ou constitue un trouble psychiatrique indépendant. Alors que la dépression apparaît souvent comme un signe inaugural de la maladie de Parkinson et précède l'apparition des signes moteurs, l'anxiété semble survenir plutôt après l'apparition de la maladie (Richard et al.,

1996). Menza et collaborateurs ont montré que 92% des patients parkinsoniens anxieux présentaient aussi un trouble dépressif et que la dépression expliquerait 44% de la variance des scores d'anxiété à niveau de sévérité ou de dose de L-Dopa équivalent. D'autres études ont montré que la co-morbidité d'un trouble panique et d'un épisode dépressif majeur surviendrait chez 25% à 57% des patients (Lauterbach et al., 2003 ; Schiffer et al., 1988) conduisant Schiffer et collaborateurs à suggérer que les patients parkinsoniens présenteraient une « dépression atypique » dans laquelle l'anxiété serait un symptôme prédominant (Schiffer et al., 1988 ; Henderson et al., 1992).

Cependant, bien que la survenue simultanée des deux symptômes soit fréquente, d'autres études ont montré que l'anxiété pourrait survenir en l'absence de dépression.

II.2.5. Les limites méthodologiques des études sur l'anxiété

Endépit de leur intérêt indéniable, la plupart des études portant sur l'anxiété dans la la maladie de Parkinson posent un certain nombre de problèmes méthodologiques, qui expliquent probablement la dispersion des taux de prévalence d'anxiété observée chez les malades Parkinsoniens et le caractère disparate des résultats obtenus.

Le schéma d'étude est très variable de l'une à l'autre. Il s'agit soit d'études transversales où le malade est évalué au moment de la consultation par un neurologue, soit d'enquêtes postales où le malade est convié à compléter des auto-questionnaires, soit d'études cas-témoins.

Les études de prévalence de l'anxiété dans la maladie de Parkinson portent pour la plupart sur de **petits nombres de sujets et sur de petites séries**, ce qui ne permet pas d'obtenir des mesures fiables et précises ou de comparer les études entre elles. Outre le petit nombre des malades, la plupart de ces études portent sur **des patients parkinsoniens présentant déjà un trouble de l'humeur**, le plus souvent un état dépressif, et **recrutés dans des centres spécialisés ou des registres d'hôpitaux**.

Par ailleurs dans la plupart des études disponibles, la notion d'anxiété est utilisée au sens générique du terme et il est difficile de différencier si ces études s'intéressent à la présence des symptômes ou bien à la présence d'un diagnostic clinique avéré, les deux concepts étant souvent confondus. D'autre part, lorsque le DSM est utilisé pour poser le diagnostic d'anxiété, la notion d'anxiété est souvent appréhendée au sens de « présence d'un trouble anxieux » sans forcément préciser de quel type d'anxiété il s'agit (par exemple s'il s'agit d'un trouble panique ou d'une phobie spécifique ou d'un trouble obsessionnel compulsif etc...). Aucune étude disponible chez les malades parkinsoniens n'a fait appel à notre connaissance à l'intervention d'un psychiatre pour établir le diagnostic.

Du fait du **chevauchement possible entre la symptomatologie parkinsonienne et anxieuse, le choix des outils diagnostiques de l'anxiété dans la maladie de Parkinson** est un élément important à prendre en compte pour l'analyse des taux de prévalence. Les taux de prévalence observés peuvent en partie être affectés par les outils d'évaluation

utilisés. En effet, les instruments de mesure ne capturent pas toujours les symptômes reflétant la phénoménologie parfois atypique des symptômes anxieux des malades parkinsoniens. Globalement, nous avons retrouvé deux types d'approches « diagnostiques » dans les études sur la prévalence de l'anxiété dans la maladie de Parkinson. La première consiste à utiliser les critères diagnostiques reconnus d'une des éditions du Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM). L'autre approche consiste à avoir recours à des échelles ou des auto-questionnaires, non validés dans la maladie de Parkinson, permettant d'établir à partir d'un score seuil la présence et la sévérité des symptômes. Aucune de ces deux approches n'est réellement satisfaisante car la présence d'items somatiques (troubles du sommeil, ralentissement, asthénie, ...) dans le DSM comme dans la plupart des échelles ou auto-questionnaires de mesure utilisés en population générale vient biaiser les résultats pouvant être modifiés par la maladie de Parkinson elle-même. En outre, les échelles utilisent des scores seuil permettant de catégoriser le malade en « anxieux OUI/NON » et ces seuils ne sont pas forcément correctement validés chez les malades Parkinsoniens. Une autre limite de ces études est qu'il est difficile de faire la part, avec les instruments d'évaluation utilisés, entre des symptômes anxieux persistants, de type anxiété généralisée ou syndrome de stress post-traumatique et la symptomatologie anxieuse épisodique ou situationnelle telles que les attaques de panique ou l'anxiété liés aux épisodes de blocage des malades parkinsoniens.

Les mesures d'anxiété ne sont pas équivalentes dans différents contextes culturels et les études montrent que les comparaisons internationales en matière de troubles anxieux et de consommation de médicaments psychotropes doivent tenir compte des différences socioculturelles (Ballenger et al., 2001).

Tout ceci contribue à rendre les études sur l'anxiété dans la maladie de Parkinson difficilement utilisables et comparables entre elles.

II.2.6. Les mécanismes physiopathologiques de l'anxiété chez le parkinsonien

Les mécanismes physiopathologiques de l'anxiété ne sont pas bien connus, ni en population générale ni chez les malades parkinsoniens. Il se peut néanmoins que l'anxiété et la maladie de Parkinson partagent des mécanismes neurobiologiques sous-jacents communs. En effet, outre les lésions des neurones dopaminergiques, on retrouve dans la maladie de Parkinson comme dans l'anxiété des altérations des systèmes noradrénergiques centraux, des altérations des systèmes sérotoninergiques et GABAergique.

Le système noradrénergique central étroitement lié à la régulation de la vigilance et à la réponse de l'organisme à des stress divers semble impliqué dans les mécanismes de

l'anxiété comme le démontre l'augmentation de certains marqueurs périphériques catécholaminergiques dans plusieurs études cliniques (Bremner et al., 1996). Il existe, par ailleurs, des arguments en faveur d'un dysfonctionnement des récepteurs alpha-2-adrénergique et du locus coeruleus dans le développement de l'anxiété et en particulier des attaques de panique ou du stress post-traumatique (Nutt et al., 1992). Dans la maladie de Parkinson des anomalies de ce système ont également été retrouvées. Il semble, en effet, que la voie dorsale ascendante noradrénergique qui naît dans le locus coeruleus et qui projette vers le cortex cérébral l'amygdale, l'hippocampe soit particulièrement affectée (Agid, 1989 ; Weiner et al., 1989). Des études ont mis en évidence que la perte de cellules catécholaminergiques dans le locus coeruleus des malades parkinsoniens pourrait conduire à l'émergence d'attaques de panique (voir Richard et al., 1996). La relation entre le dysfonctionnement des systèmes noradrénergiques des malades Parkinsoniens et l'anxiété a été renforcée par une étude utilisant la yohimbine chez des malades parkinsoniens qui montre que la présence des lésions neurochimiques associées à la maladie de Parkinson pourrait prédisposer à l'émergence de symptômes anxieux ou d'attaques de panique (voir Richard et al. 1996).

La découverte de l'utilité des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS), renforçant la neurotransmission cérébrale sérotoninergique dans le traitement des troubles de l'humeur et des troubles anxieux, a permis d'établir qu'un dysfonctionnement sérotoninergique était probablement impliqué dans l'étiologie des troubles anxieux (Boulenger et al., 1997). Des altérations du système de neurotransmission de la sérotonine sont évoquées dans la genèse du trouble obsessionnel compulsif, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et des troubles paniques (Insel et al., 1990 ; Miner et al., 1995 ; Charney et al., 1990). Dans la maladie de Parkinson, des anomalies du système sérotoninergique ont également été démontrées. Menza et collaborateurs (1999) ont mis en évidence, chez des patients parkinsoniens, un polymorphisme fonctionnel dans la région du gène transporteur de la sérotonine et ont rapporté que les patients possédant des allèles courts du transporteur de la sérotonine seraient plus enclins à présenter des troubles anxieux, ce qui a été également décrit dans la population générale (Menza et al., 1999). Il semble qu'il y ait également chez le parkinsonien une perte des neurones sérotoninergiques dans le noyau du raphé dorsal et une diminution de la concentration en sérotonine dans le cortex frontal, l'hypothalamus et les noyaux gris centraux. Il est donc possible, que des altérations du système sérotoninergique jouent un rôle dans la symptomatologie anxieuse des malades parkinsoniens. Cependant, une étude clinique récente investigant le rôle de la sérotonine dans les troubles de l'humeur des malades parkinsoniens avec administration de buspirone (agoniste des récepteurs 5HT1A) a montré que les systèmes sérotoninergiques ne jouaient pas nécessairement un rôle dans la pathophysiologie de la maladie de Parkinson

ils ne semblaient pas jouer un rôle dans les troubles de l'humeur de ces malades (Scholtissen et al., 2006).

Le rôle potentiel du système GABAergique dans la genèse de l'anxiété est lui aussi suggéré à partir notamment de l'efficacité des benzodiazepines dans le traitement du trouble panique et de l'anxiété généralisée. Globalement, ces médicaments produisent leurs effets en activant les récepteurs GABA dans le cerveau. Dans la maladie de Parkinson, une augmentation de concentration de GABA, dans le putamen et dans le pallidum, ainsi qu'une diminution de concentration de GABA, dans les aires corticales, ont été également observées (Richard et al. 1996 ; Walsh et al., 2001).

Enfin, certaines études ont montré que la dopamine pouvait également être impliquée dans le développement de l'anxiété notamment la phobie sociale ou le trouble panique. Il existe des arguments d'imagerie suggérant que l'anxiété serait associée à des débuts de maladie de Parkinson précoces et une symptomatologie prédominant à gauche et qui montrent notamment des anomalies de l'hémisphère droit dans le trouble panique (Fleminger, 1991). Les résultats d'une étude d'imagerie (Weintraub et al., 2005) suggèrent une corrélation inverse entre la sévérité des symptômes anxieux et dépressifs et la disponibilité des transporteurs de la dopamine dans les ganglions de la base.

Toutes ces observations suggèrent que l'anxiété chez le parkinsonien n'est peut être pas liée simplement à des difficultés psychologiques et/ou sociales d'adaptation à la maladie mais plutôt à des processus neurobiologiques intriqués les uns avec les autres.

II.2.7. Les traitements de l'anxiété dans la maladie de Parkinson

Il n'existe, à l'heure actuelle, à notre connaissance, aucun essai clinique ni aucun consensus sur le traitement de l'anxiété dans la maladie de Parkinson.

Les médicaments les plus couramment utilisés pour traiter l'anxiété comprennent les benzodiazépines (agoniste GABA), la buspirone (agoniste 5HT1-A), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Les imipraminiques, les tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs ou non de la MAOA ne sont généralement pas utilisés en première ligne de traitement. Il existe peu d'études cliniques ayant évalué le traitement de l'anxiété chez le sujet âgé et à notre connaissance, aucune étude ne s'est particulièrement intéressée au traitement optimal de l'anxiété chez les malades parkinsoniens.

Les études portant sur l'influence des médicaments anti-parkinsoniens sur l'anxiété sont rares. Certaines études (Stein et al., 1990 ; Menza et al., 1993) n'ont pas retrouvé d'influence des doses de L-Dopa sur la présence ou non des symptômes anxieux chez les malades parkinsoniens. Seul Vasquez et collaborateurs (1993) ont montré que les attaques

de panique étaient associées à la prise de L-Dopa mais pas à celle d'agoniste dopaminergique.

La sélégiline est un IMAO de type B couramment utilisé chez les malades parkinsoniens pour prolonger la durée d'action de la L-Dopa chez des patients fluctuants. Il semblerait que ce médicament ait des propriétés antidépressives dans des populations psychiatriques mais à doses élevées. Aucune influence de ce médicament sur l'anxiété n'a été démontrée. Une étude conduite par Lang et collaborateurs (1982) rapporte des niveaux anormaux d'anxiété chez 19% (n=5/26) des malades lorsque le pergolide est associé à leur traitement de base. Mais ces résultats ont été controversés par Menza et collaborateurs (1993) qui ne retrouvent pas d'influence du pergolide ni de la sélégiline sur les niveaux d'anxiété des malades Parkinsoniens.

Une autre étude réalisée par Siemers et collaborateurs (1993) n'a pas observé de différence dans les scores de dépression et d'anxiété en fonction de la présence ou de l'absence d'un médicament anti-parkinsonienne en adjonction avec la L-Dopa. Dans cette même étude, les auteurs ne retrouvent pas d'influence de la sélégiline ni du pergolide sur les niveaux d'anxiété. Seul l'agoniste dopaminergique pramipexole a été étudié par Corrigan et collaborateurs, 2000. Il semblerait que le médicament soit efficace sur les symptômes dépressifs mais son effet n'a jamais été étudié sur l'anxiété.

II.2.8. Les outils d'évaluation de l'anxiété dans la maladie de Parkinson

Deux types d'approches sont principalement utilisés pour étudier les phénomènes psychiques des malades parkinsoniens anxieux :

- **l'approche catégorielle** qui étudie les phénomènes anxieux comme des catégories distinctes d'autres catégories. Les instruments d'évaluation standardisés correspondants sont destinés à établir la présence ou l'absence de critères diagnostiques (**DSM-IV**).
- **l'approche dimensionnelle** qui étudie les phénomènes anxieux comme des grandeurs non directement mesurables, mais liées à un cumul d'indicateurs. Les instruments d'évaluation standardisés correspondants sont destinés à dépister la symptomatologie et à quantifier la sévérité clinique des symptômes anxieux.

Pour la plupart, les études relatives à l'anxiété dans la maladie de Parkinson que nous avons pu identifier dans la littérature, se réfèrent à une approche dimensionnelle des phénomènes anxieux. Pour l'essentiel, à l'exception de l'échelle HADS, aucun des instruments identifiés n'a jamais été étudié d'un point de vue clinimétrique dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, un grand nombre de ces instruments comporte des items somatiques susceptibles d'interférer avec les caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson.

Nous avons pu identifier six échelles d'évaluation de l'anxiété validées, dans une langue qui n'est pas forcément le français, utilisées chez des patients parkinsoniens. Nous avons choisi

de limiter notre revue bibliographique à l'utilisation de ces instruments dans l'anxiété et dans la maladie de Parkinson. Ces échelles d'évaluation sont décrites brièvement ci dessous. Un paragraphe spécifique décrira plus largement l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), que nous avons utilisée dans nos travaux.

Inventaire d'anxiété de Beck : Il s'agit d'un auto-questionnaire comprenant une liste de 21 items mesurant la sévérité somatique, affective et cognitive des symptômes associés aux attaques de panique et d'anxiété généralisée (Beck et al., 1988). Chaque item est coté pour la sévérité et/ou la fréquence du symptôme, pendant les 7 derniers jours, sur une échelle en 4 points allant de 0 à 3. Les scores les plus élevés indiquent une symptomatologie sévère, L'inventaire d'anxiété de Beck a été utilisé dans quelques études épidémiologiques chez les patients Parkinsoniens mais n'a jamais été validé dans cette population (Shulman et al., 2001 ; Shulman et al., 2002).

Auto-questionnaire d'anxiété de Zung et l'Inventaire des états d'anxiété (Anxiety Status Inventory (ASI)) : L'auto-questionnaire d'anxiété de Zung et l'inventaire des états d'anxiété ont été développés en même temps (Zung, 1971) et font partie d'un seul et même instrument. L'échelle d'auto-évaluation de l'anxiété (SAS) permet d'évaluer le niveau d'inquiétude éprouvée par le patient. L'inventaire d'état d'anxiété (ASI) permet au cotateur d'évaluer les symptômes d'anxiété du patient. Le SAS et l'ASI comportent chacun 20 items (cotés de 1 à 4) et évaluent la sévérité des troubles anxieux en fonction de l'intensité, de la fréquence et de la durée des symptômes. Dans le domaine de la maladie de Parkinson, bien que l'échelle d'auto-évaluation de l'anxiété ait été utilisée dans plusieurs études épidémiologiques (Richard, 2005 ; Menza et al., 1993; Henderson et al., 1992 ; Pal et al., 2004), elle n'a pas été validée. L'inventaire des états d'anxiété n'a été utilisé que dans une seule étude avec des malades parkinsoniens mais n'a jamais été validé. Les propriétés clinimétriques de l'inventaire ne sont pas connues dans la population de malade parkinsonien. Cet instrument n'a jamais été validé en français.

Inventaire d'anxiété trait- état de Spielberger (Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI)) : L'inventaire d'anxiété état-trait (State Trait Anxiety Inventory ou STAI) est une échelle d'autoévaluation destinée à évaluer d'une part l'anxiété-trait et d'autre part l'anxiété-état au travers de 20 items qui ne concernent que les aspects psychologiques et non somatiques de l'anxiété. Son originalité réside dans la possibilité de quantifier de façon indépendante l'anxiété actuelle au moment de la passation du questionnaire (anxiété-état) et le tempérament anxieux habituel du sujet (anxiété-trait). Pour l'anxiété-état, le patient doit préciser le point qui correspond le mieux à l'intensité de ce qu'il ressent selon 4 degrés (non, plutôt non, plutôt oui, oui). Pour l'anxiété-trait, le sujet doit préciser ce qui correspond le mieux à la fréquence de ce qu'il ressent également selon 4 degrés (presque jamais, parfois, souvent, presque toujours). La note totale varie de 20 à 80. Les qualités psychométriques de

la version française ont été établies par Bruchon-Schweitzer et Paulhan (Spielberger, 1993). Dans la population de malades parkinsoniens, la STAI a été utilisée pour détecter les symptômes anxieux, évaluer leur sévérité ou étudier les marqueurs biologiques de l'anxiété. Cependant, aucune étude de validation, ni aucune propriété clinimétrique de cet instrument ne sont actuellement disponibles, à notre connaissance, dans cette population de malades.

Echelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) : La HAM-A est un instrument d'évaluation quantitative de l'anxiété. Le clinicien doit choisir en fonction de son expérience l'intensité qui lui paraît la mieux correspondre à l'état du patient. L'échelle d'anxiété de Hamilton comprend 14 items qui couvrent la totalité des dimensions de l'anxiété : psychique, somatique musculaire et viscérale, troubles cognitifs et du sommeil, humeur dépressive. Les items ne sont pas, à proprement parler, définis, mais à chacun d'entre eux correspond une liste de symptômes donnés à titre d'exemples et aboutissant à leur définition par extension. Ils sont évalués à l'aide de 5 degrés de gravité, de l'absence jusqu'à l'intensité invalidante. La note globale varie de 0 à 60. Il existe une note d'anxiété psychique (items 1 à 6 et 14) et une note d'anxiété somatique (item 7 à 13). Le seuil admis en général pour une anxiété significative est de 20 (Hamilton, 1969). Cette échelle a été validée en français (Pichot et al., 1981). Par contre, elle ne l'a pas été dans la population de malades parkinsoniens, bien qu'utilisée dans plusieurs études d'épidémiologie et de symptomatologie de l'anxiété dans cette population (Nuti et al., 2004 ; Vázquez et al., 1993 ; Berrios et al., 1995).

Hospital Anxiety and Depression Scale (échelle HADS) : Parmi les instruments recensés pour évaluer l'anxiété dans la maladie de Parkinson, l'échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) est la seule pour laquelle des propriétés clinimétriques sont disponibles dans la maladie de Parkinson. Il s'agit d'un auto-questionnaire structuré de 14 items qui évalue, de façon indépendante, le niveau actuel de la symptomatologie anxieuse et dépressive en éliminant les items somatiques et cognitifs. Cette échelle est plus destinée à quantifier les symptômes qu'à poser un diagnostic.

L'HADS se décompose en 2 sous-échelles de 7 items, l'HADS-A (évaluant la symptomatologie anxieuse) et l'HADS-D (évaluant la symptomatologie dépressive). Sur chaque sous-échelle, les réponses sont cotées de 0 à 3 évaluant de manière semi-quantitative l'intensité du symptôme au cours de la semaine écoulée. Pour chacune des sous-échelles, la cotation de 2 items positifs est inversée. L'intervalle des scores possibles sur chaque sous-échelle varie de 0 à 21. Les scores les plus élevés correspondent à la présence d'une symptomatologie plus sévère. Un score global correspondant à la somme des 2 sous-échelles peut également être calculé.

Toutes les revues de la littérature sur l'échelle HADS (Bjelland et al., 2002 ; Herrmann, 1997) indiquent qu'il s'agit d'un instrument rapide pour évaluer séparément les dimensions

anxieuse et dépressive, aisé à remplir par des sujets de niveaux culturels, d'âges et de sexe variés en médecine générale ambulatoire (Zigmond et al., 1983).

De par sa construction, cette échelle peut être utilisée chez des patients présentant des troubles d'origine somatique, dans la mesure où les dimensions somatiques ne sont pas prises en compte. L'échelle n'évalue pas les formes sévères de troubles ce qui fait qu'elle est plus sensible aux formes légères et modérées de la symptomatologie anxieuse et dépressive. L'échelle a fait l'objet de nombreuses validations dans diverses populations de malades. La littérature s'accorde également pour indiquer que les propriétés psychométriques de l'échelle HADS sont bonnes. Dans l'étude princeps, les coefficients de Spearman étaient de 0.70 pour la dépression et de 0.74 pour l'anxiété. Des notes des deux sous-échelles de l'HADS ont été déterminées avec les valeurs suivantes :

- 7 ou moins, pas d'anxiété ;
- 8 à 10, doute ;
- 11 et plus, anxiété certaine.

Dans ces conditions et dans une population de 100 patients pour la dépression, les auteurs de l'échelle avaient observé 1% de faux positifs et 1% de faux négatifs. Pour l'anxiété, ces chiffres étaient de 5 et 1%.

Les études de validation de la version française ont été réalisées chez des patients hospitalisés en médecine interne (Lépine et al., 1986). Des corrélations de 0,65 et 0,44 ont été retrouvées respectivement avec l'échelle de Covi et l'échelle d'anxiété d'Hamilton. La structure factorielle de l'échelle a été étudiée, dans cette même étude de validation, et les auteurs avaient relevé l'absence de l'homogénéité de la dimension anxieuse alors que l'échelle dépression semblait plus homogène. Cependant, ces résultats ont été discutés depuis et les méta-analyses portant sur ce sujet concluent à la pertinence de l'HADS dans sa dimension anxieuse pour étudier la symptomatologie anxieuse (Bjelland et al., 2002 ; Herrmann, 1997). Dans une optique de dépistage des symptômes dépressifs ou anxieux, il semble qu'un score seuil de 8 puisse être retenu quelles que soient les populations étudiées (Bjelland et al., 2002 ; Herrmann, 1997). Une étude norvégienne récente sur les propriétés psychométriques de l'HADS confirme ce score seuil de 8 pour le dépistage d'anxiété ou de dépression sur chacune des sous-échelles (Olsson et al., 2005).

Trois études ont évalué les propriétés psychométriques de l'échelle HADS dans la maladie de Parkinson (Marinus et al., 2002 ; Leentjens et al., 2001 ; Mondolo et al., 2006). Deux d'entre elles (Leentjens et al., 2001 ; Mondolo et al., 2006) portent sur de petits nombres de malades parkinsoniens (quelques dizaines) présentant des troubles dépressifs majeur selon le DSM. Les auteurs proposent des notes seuils de l'HADS pour discriminer les troubles dépressifs chez les patients parkinsoniens. Ces résultats semblent difficilement utilisables car il n'est pas nécessairement fondé que les valeurs observées chez quelques dizaines de

parkinsoniens déprimés soient applicables à une population de malades parkinsoniens anxieux. Seuls Marinus et collaborateurs se sont intéressés aux propriétés psychométriques de l'HADS dans une population plus large de malades parkinsoniens (n=177) sans trouble de l'humeur et ont conclu à l'utilisation des scores seuils de 8 identiques à ceux proposés par les auteurs de l'échelle.

II.3. Les lacunes à combler

L'anxiété apparaît comme un symptôme fréquemment rencontré dans la maladie de Parkinson, mais qui reste encore méconnu dans ses mécanismes physiopathologiques, contrairement à d'autres symptômes non moteurs comme les troubles cognitifs qui ont été largement explorés. La littérature reste peu abondante dans ce domaine. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'études épidémiologiques d'évaluation de ces symptômes portant sur de grands nombres de malades, tout venant, non sélectionnés dans des centres spécialisés, et utilisant des définitions communes de l'anxiété ou des outils validés.

Par ailleurs, sur le plan thérapeutique, les interventions sont réduites et font rarement l'objet d'études cliniques. Les principales interventions possibles pour améliorer la symptomatologie anxieuse chez les malades parkinsoniens reposent sur l'utilisation des anxyolytiques classiques mais ces derniers n'ont jamais fait l'objet d'aucune évaluation.

Comme pour la douleur, il est aussi très surprenant de constater qu'il n'existe aujourd'hui aucune recommandation ni aucun consensus sur cette question qui a pourtant des répercussions importantes sur la vie des malades et de leur famille. L'évaluation de l'anxiété chez les malades parkinsoniens représente un défi diagnostique et thérapeutique auxquels les techniques d'exploration épidémiologiques peuvent apporter un soutien. Nous avons donc fait le choix d'étudier les symptômes anxieux dans notre population de malades.

CHAPITRE III - METHODOLOGIE

III.1 Objectifs et hypothèses

III.2 Méthodologie

III.2.1 La population de l'étude et les critères de sélection

III.2.1.1 Les médecins neurologues et généralistes

III.2.1.2 Les patients Parkinsoniens et les sujets d'âge et de sexe comparables

III.2.2 La taille de l'échantillon et le recrutement des malades

III.2.2.1 Le calcul du nombre de sujets

III.2.2.2 Le recrutement de la population

III.2.3 Le recueil de l'information

III.2.4 L'assurance qualité des données recueillies

III.2.5 Les variables étudiées et les variables calculées à partir du questionnaire clinique

III.2.6 Les variables étudiées et les variables calculées à partir de l'auto-questionnaire patient

III.3 Analyse statistique

III.4 Aspects éthiques, réglementaires et administratifs de la recherche

CHAPITRE III – TRAVAIL EXPÉRIMENTAL : L'ÉTUDE DOPAMIP

Ce chapitre décrit la méthodologie de l'étude DoPaMiP. J'ai contribué à la rédaction du protocole. J'ai par ailleurs dirigé et encadré le travail de l'équipe constituée pour mener à bien et suivre cette recherche. Ce travail a permis d'aboutir à la constitution d'une base de données analysable de 450 malades parkinsoniens et 98 malades non parkinsoniens d'âge et de sexe comparables.

L'étude DoPaMiP (Etude épidémiologique transversale de la douleur chronique chez des patients Parkinsoniens ambulatoires vivant en Midi-Pyrénées) est une étude épidémiologique, transversale, conduite en 2005 dans la région Midi-Pyrénées dont l'objectif initial était de mieux comprendre les phénomènes douloureux chez des malades parkinsoniens. Un total 450 malades parkinsoniens et 98 sujets d'âge et de sexe comparables ont été inclus dans cette étude. En outre, à l'issue de cette étude, dans la mesure où nous disposons d'une caractérisation précise d'une large population de malades, nous avons également étudié la prévalence et les facteurs associés à la symptomatologie anxieuse des malades parkinsoniens. Ce chapitre décrit le déroulement de nos recherches.

III.1. Objectifs et hypothèses

Les objectifs initiaux de cette étude étaient d'estimer la prévalence de la douleur chronique chez des malades parkinsoniens ambulatoires vivant en région Midi-Pyrénées, de comparer cette prévalence à celle d'une population d'âge et de sexe comparable, de comparer le profil clinique des malades parkinsoniens avec ou sans douleur chronique, d'évaluer le retentissement de la douleur chronique sur la qualité de vie des patients parkinsoniens et de décrire sa prise en charge.

En outre, cette étude devait permettre de disposer d'une base de données de malades Parkinsoniens suffisamment large pour permettre d'étudier d'autres signes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson en particulier les symptômes anxieux.

Nos hypothèses de travail étaient les suivantes :

- **Pour la douleur chronique** : (1) une prévalence élevée de la douleur chronique chez les malades parkinsoniens (Goetz et al., 1986) ; (2) une corrélation entre la présence des douleurs parkinsoniennes, la sévérité de la maladie et certains symptômes de nature dopa-sensibles (akinésie, rigidité) ou non dopa sensibles (troubles de la marche, dysarthrie), avec l'âge, et avec d'autres symptômes chez le

parkinsonien tels que l'anxiété ou la dépression (Quinn et al., 1986) ; (3) un retentissement significatif des douleurs chroniques sur la qualité de la vie des malades (Quinn et al., 1986) ;

- **Pour les symptômes anxieux** : (1) la prévalence élevée des symptômes anxieux chez les malades parkinsoniens (Richard, 2005) ; (2) une corrélation des symptômes anxieux avec la sévérité de la maladie ainsi qu'avec les symptômes dépressifs (Vasquez et al, 1993 ; Richard et al., 2001 ; Lauterbach et al., 2003) ;
- **Pour la douleur chronique et pour les symptômes anxieux** : la prévalence élevée de ces paramètres chez les malades parkinsoniens en comparaison avec une population de malades souffrant d'autre pathologie chronique autre que la maladie de Parkinson (Elliott et al., 1999 ; Ritchie, 2004)

III.2.Méthodologie

III.2.1. La population de l'étude et les critères de sélection

III.2.1.1. Les médecins neurologues et généralistes

En France et selon les données IMS que nous avons pu obtenir de nos partenaires industriels, 80% des malades parkinsoniens sont vus régulièrement par un neurologue pour la prise en charge de la maladie de Parkinson. Un réseau informel de neurologues avec lesquels le service de neurologie du CHU avait l'habitude de travailler (n = 32) a donc été contacté pour participer à notre recherche. Ces médecins n'ont pas été sélectionnés sur la base d'une représentativité des médecins neurologues exerçant dans la Région (n=95) mais sur la base du volontariat et des partenariats scientifiques déjà établis, ce qui nous paraissait être un facteur clé de succès dans ce projet.

Au moment de la conception de notre projet, une étude pilote préalable de faisabilité sur les capacités de recrutement a été réalisée auprès de chacun des neurologues susceptibles de participer à la recherche. Le nombre moyen annuel de patients parkinsoniens ambulatoires, vus en consultation par ces neurologues au moment de la mise en route du projet, étaient d'environ 40, avec un intervalle entre deux consultations variant entre 3 et 6 mois. Sur la base de ces informations, nous avons proposé à chaque neurologue de recruter 25 patients répondant aux critères de sélection et de non sélection, sur une période de 8 mois.

Au total, 29 médecins neurologues libéraux et hospitaliers exerçant en milieu rural ou urbain ont effectivement participé à notre recherche.

En parallèle, 4 médecins généralistes avec lesquels le service de neurologie du CHU avait l'habitude de travailler dont 2 exercent en milieu rural et 2 en milieu urbain ont participé au recrutement des malades du groupe de comparaison.

III.2.1.2. Les patients parkinsoniens et non parkinsoniens

Un échantillon de 450 patients parkinsoniens, de plus de 18 ans, non institutionnalisés, vivant en Midi-Pyrénées, consultant un neurologue libéral ou hospitalier quel que soit le motif de consultation, apte à remplir un questionnaire et sélectionnés de manière consécutive au moment de la consultation, a été interrogé et examiné par des neurologues exerçant dans la région Midi-Pyrénées. Les patients souffrant de syndromes parkinsoniens atypiques (Paralysie Supranucléaire Progressive, Atrophie Multi Systématisée, Dégénérescence cortico-basale, Démence à corps de Lewy), ayant subi une intervention neurochirurgicale dans le cadre de leur maladie de Parkinson, ayant une altération des fonctions cognitives (MMSE<24) ou présentant une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital (i.e. cancer) n'étaient pas inclus dans l'étude afin d'éviter des biais dans l'évaluation de la douleur chronique et des facteurs associés à la maladie de Parkinson tels que les symptômes dépressifs ou anxieux.

Comme il n'existait pas de données publiées comparant la prévalence de la douleur chronique des patients parkinsoniens à des sujets d'âge et de sexe comparables, nous avons utilisé l'opportunité de l'étude DoPaMiP pour constituer a posteriori, en plus du groupe de malades parkinsoniens, un groupe de sujets non parkinsoniens, d'âge et de sexe comparables, consultant en médecine générale. Un échantillon de 98 sujets non parkinsoniens, comparables en terme d'âge, de sexe et de répartition géographique, de plus de 18 ans, non institutionnalisés, vivant en Midi-Pyrénées, consultant un médecin généraliste quel que soit le motif de consultation, apte à remplir un questionnaire et sélectionnés de manière consécutive au moment de la consultation ont donc été également interrogés et examinés par des médecins généralistes de la région Midi-Pyrénées. Ce groupe de malade a servi de groupe de comparaison en particulier pour comparer la prévalence de la douleur chronique et de la symptomatologie anxieuse avec la population de malades Parkinsoniens.

III.2.2. La taille de l'échantillon et le recrutement des malades

III.2.2.1. Le calcul du nombre de sujets

- Le calcul du nombre de sujets pour l'étude de la douleur chronique

La population ciblée par l'étude était constituée de patients parkinsoniens ambulatoires consultant un neurologue libéral ou hospitalier, quel que soit le motif de la consultation et répondant aux critères de sélection. L'objectif principal de notre étude, à partir duquel a été

calculé le nombre de patients, était la fréquence de la douleur chronique dans une population de malades parkinsoniens. Pour le calcul du nombre de patients parkinsoniens nous avons pris en compte les résultats des rares études publiées sur ce sujet. Selon ces dernières, environ 50% des patients parkinsoniens souffraient de douleurs liées à leur maladie de Parkinson (Goetz et al., 1986; Ford, 1998; Quinn et al., 1986).

Pour un risque attendu de survenue de la douleur chronique chez les patients parkinsoniens de $p=50\%$, avec une précision souhaitée $\pm 5\%$ où ϵ_α = écart-réduit pour un risque α de 5% ($\epsilon_\alpha=1.960$), avec la formule suivante, le recrutement de 383 sujets était nécessaire.

$$n = \frac{(\epsilon_\alpha)^2 p (1 - p)}{i^2}$$

Par ailleurs, nous avons émis l'hypothèse que certaines caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson comme les complications motrices, par exemple, étaient deux fois plus importantes (OR=2) chez les patients parkinsoniens douloureux que chez les patients parkinsoniens non douloureux et que leur fréquence, chez les patients parkinsoniens non douloureux, est de l'ordre de 20%. Sur la base de ces éléments, le recrutement de 385 patients parkinsoniens était suffisant pour une puissance de 80%, alpha = 5% en test bilatéral.

- Le calcul du nombre de sujets pour l'étude de la symptomatologie anxieuse

Selon les données de la littérature, environ 40% des patients parkinsoniens souffrent de symptomatologie anxieuse (Richard, 2005).

Avec un risque attendu de survenue de symptômes anxieux chez les patients parkinsoniens estimé à $p= 40\%$ et avec une précision souhaitée $\pm 5\%$ ($\alpha = 5\%$), le recrutement de 370 patients parkinsoniens était suffisant.

- Le calcul du nombre de sujets du groupe de comparaison

Le calcul du nombre de patients consultant en médecine générale a été calculé à partir des études publiées sur la prévalence de la douleur en population générale (Hasselström et al., 2002 ; Elliott et al., 1999). Selon ces études, la douleur chronique serait présente chez environ 2 à 45% des patients consultant en médecine générale, et augmenterait avec l'âge. Sur la base de notre expérience clinique empirique, nous avons fait l'hypothèse que la fréquence de la douleur chronique serait de 50% chez les malades parkinsoniens et de 30% dans le groupe de comparaison. Dans ce contexte, le recrutement de 90 sujets par groupe

était suffisant pour comparer la prévalence de la douleur chronique dans ces deux populations (puissance = 80%, alpha = 5%).

III.2.2.2. Le recrutement de la population étudiée

Les 25 premiers patients souffrant d'une maladie de Parkinson, vus de façon consécutive en consultation au cabinet du médecin neurologue, acceptant de participer à l'étude, et répondant aux critères de sélection et de non sélection ont été inclus dans cette étude. Les modalités de recrutement étaient identiques pour le groupe de comparaison.

III.2.3. Le recueil de l'information

Les patients répondant aux critères de sélection étaient informés au moment de la consultation des objectifs de l'étude et de leur possibilité d'y participer. Après avoir donné leur consentement éclairé et écrit pour participer à l'étude, un bilan neurologique complet (incluant un examen neurologique de la sensibilité) et un examen clinique étaient réalisés. Les données cliniques étaient directement reportées par le médecin dans un questionnaire papier rendu anonyme et identifié par un numéro d'ordre unique permettant de faire le lien entre les documents de l'enquête et l'identité du patient. Dans notre travail, et pour faciliter la passation des entretiens cliniques, tous les malades parkinsoniens ont été évalués en condition « ON », c'est-à-dire sous l'effet du médicament anti-parkinsonien.

Le questionnaire complété par le médecin relevait les paramètres suivants :

- données sociodémographiques du patient ;
- données relatives à la maladie de Parkinson (critères diagnostiques, sévérité de la maladie de Parkinson et prise en charge médicamenteuse) ;
- évaluation des fonctions cognitives utilisant le questionnaire Mini Mental State Evaluation (MMSE) ;
- liste exhaustive des pathologies associées au moment de la visite et de leurs prises en charge éventuelles ;
- évaluation globale de la douleur [topographie, intensité (Échelle visuelle d'Évaluation, VAS)];
- examen neurologique de la sensibilité [sensibilité superficielle, profonde, thermique, réflexes ostéotendineux, existence de troubles trophiques (dans le territoire douloureux dans le cas où le patient souffre de douleurs)] ;
- description, caractérisation précise et prise en charge de la (ou des) douleurs chroniques [questionnaire de Mc Gill (QDSA), Questionnaire Concis des Douleurs (QCD)].

Le questionnaire patient consistait en une batterie d'auto-questionnaires comprenant :

- une échelle d'évaluation de la symptomatologie anxieuse et dépressive (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) ;
- une échelle d'évaluation des troubles du sommeil (Pittsburg Sleep Quality Index - PSQI) ;
- une échelle d'évaluation de la qualité de vie (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire - PDQ39) ;
- un questionnaire de recours au système de santé.

La passation des questionnaires et auto-questionnaires était identique dans le groupe des malades Parkinsoniens et dans le groupe de comparaison à l'exception des variables relatives à la maladie de Parkinson qui n'étaient pas relevées dans le groupe témoin. En moyenne, la durée totale de l'entretien clinique a été de 90 minutes. Aucun malade n'a refusé de participer à l'étude. Les questionnaires complétés étaient retournés par le médecin, par enveloppe T, à la Faculté de Médecine de Toulouse où était installée l'équipe de recherche et où ils ont été conservés. La base de données a été gelée en avril 2006 et ne contient que des questionnaires exploitables. Pour des raisons de sécurité, tous les ordinateurs ont été protégés par un mot de passe et n'ont été accessibles qu'aux membres de l'équipe de recherche.

III.2.4. L'assurance de la qualité des données recueillies

La qualité d'une étude épidémiologique repose sur la capacité à disposer d'un effectif de répondants suffisants pour assurer une précision adéquate et une puissance nécessaire au moment des analyses. Elle se base sur la cohérence des données recueillies et sur la capacité à minimiser les taux de non-réponses aux questions. Si ce dernier aspect est important dans toute étude épidémiologique de mesure de prévalence, il l'est encore plus dans le cadre d'une étude explorant un sujet de santé subjective tel que la douleur ou les symptômes dépressifs et anxieux où les non répondants sont susceptibles d'être différents des répondants. Comme nous l'avons décrit précédemment, la qualité des données recueillies a été vérifiée en permanence tout au long de la recherche et un système d'assurance qualité des données recueillies a été mise en oeuvre à plusieurs niveaux pendant la durée de l'étude.

Tous les questionnaires utilisés pour le diagnostic et la description clinique de la maladie de Parkinson, de la douleur chronique ou de la symptomatologie anxieuse et dépressive sont des questionnaires validés en français et recommandés pour l'exploration de ces signes cliniques. Une étude pilote a été réalisée avant le début de l'étude proprement dite, afin d'évaluer la compréhension des questionnaires spécifiquement élaborés pour les besoins de l'étude (sociodémographie, douleurs, recours aux soins), la durée des entretiens et les procédures de fonctionnement de la recherche. Des entretiens ont donc été réalisés par 3

médecins neurologues volontaires sur un échantillon indépendant de 15 patients répondant aux critères de sélection et dont le consentement éclairé avait été préalablement obtenu. Cette étape a permis de vérifier que les concepts décrits par les items que nous avons nous-mêmes élaborés étaient bien compris, que leurs formulations étaient optimales et que l'organisation de la recherche pouvait être validée et étendue à d'autres centres.

En outre, pour assurer l'homogénéité et la validité des données recueillies, tous les médecins qui acceptaient de participer à l'étude DoPaMiP étaient préalablement formés aux objectifs de la recherche, à la passation des questionnaires ainsi qu'aux procédures d'organisation et aux bonnes pratiques de la recherche.

- Le contrôle qualité des données recueillies

Un contrôle qualité des données a été mis en place à deux niveaux pour cette étude.

Le premier niveau de contrôle de qualité a été réalisé en début d'enquête sur un échantillon aléatoire de 10% des questionnaires, au cabinet du neurologue et du médecin généraliste, par un attaché de recherche clinique dédié au projet. Tous les neurologues ont été contrôlés. Lorsque plus de 10% des données étaient manquantes ou aberrantes, la totalité des questionnaires était vérifiée et les informations étaient rectifiées par le neurologue sur site. Le deuxième niveau de contrôle de qualité était réalisé au moment de la réception et de la saisie des questionnaires (logiciel ACCESS 10.1). Avant, pendant et après la saisie des données, un contrôle de cohérence visuel et informatique était effectué sur la totalité de l'information recueillie pouvant justifier de recontacter le neurologue en cas de nouvelles données manquantes ou aberrantes.

Au total, sur les 450 questionnaires (700 variables) et auto-questionnaires (150 variables) de malades parkinsoniens et 98 questionnaires et auto-questionnaires du groupe de comparaison, nous n'avons déploré aucun questionnaire manquant. Seules 4 échelles ont été concernées par des non-réponses partielles, c'est-à-dire des données manquantes uniquement sur certaines variables, réparties de la façon suivante :

	Nombre de patients Parkinsoniens avec au moins une donnée manquante	Nombre de patients non Parkinsoniens avec au moins une donnée manquante
Questionnaire clinique		
<i>UPDRS</i>	31 (7%)	
Auto questionnaires		
<i>HADS</i>	43 (10%)	0
<i>PSQI</i>	93 (21%)	0
<i>PDQ-39</i>	100 (22%)	
<i>Recours aux soins</i>	49 (11%)	0

La gestion des données manquantes a fait l'objet d'une procédure spécifique d'analyse. Les groupes de patients avec et sans données manquantes ont été systématiquement comparés

sur leurs caractéristiques sociodémographiques et sur les paramètres cliniques principales (notamment la sévérité) de la maladie de Parkinson. Les résultats sont présentés dans le chapitre IV – Résultats.

Lorsque la situation le permettait, nous avons traité ces données manquantes soit par une méthode d'imputation validée (méthode d'imputation multiple pour le questionnaire PDQ39), soit par une méthode d'imputation simple (méthode d'imputation par la moyenne pour le questionnaire HADS lorsque les patients présentaient moins de 25% de données manquantes à ce questionnaire). Cela nous a permis de récupérer la totalité des informations manquantes sur l'échelle PDQ39 et de ramener à 28 le nombre de patients non exploitables sur l'échelle HADS. Les données manquantes sur l'échelle UPDRS, PSQI ou sur le questionnaire de recours aux soins n'ont pas pu être imputées.

Des contacts téléphoniques réguliers étaient maintenus avec les investigateurs pendant toute la durée de l'étude par l'attaché de recherche clinique pour faire le point sur l'état d'avancement de l'étude (état d'avancement des recrutements ; problèmes éventuels rencontrés pour le recrutement des patients ou dans le cadre du déroulement de l'enquête).

- Cohérence des données cliniques rapportées

Il n'existe pas de symptomatologie douloureuse spécifique de la maladie de Parkinson et la distinction entre les douleurs inhérentes à la maladie et celles qui ne le sont pas, peut être difficile à établir. Par ailleurs, il n'existe pas non plus de classification disponible pour les douleurs Parkinsoniennes. Aussi, il nous est apparu important pour cette première étude de confronter les descriptions cliniques de la douleur décrites par les investigateurs avec l'avis de 2 experts neurologues extérieurs. Une réévaluation clinique de la totalité des questionnaires sur les aspects descriptifs de la maladie de Parkinson et de la douleur a donc été réalisée. Le Professeur Olivier RASCOL et le Docteur Wafa Regragui ont réalisé ce travail. Lorsque l'avis des experts et du neurologue investigateur divergeait, ce dernier était contacté et une rectification issue d'une décision commune était apportée au dossier du malade.

III.2.5. Variables étudiées et calculées à partir du questionnaire des données cliniques

- Description générale de la population

Cette description a été établie à partir d'un questionnaire spécifiquement élaboré pour recueillir les données sociodémographiques (sexe, âge, situation de vie, statut professionnel, type d'emploi occupé, niveau d'études, âge à l'arrêt des études et situation d'aide).

L'âge était catégorisé en 5 modalités (≤ 50 ans, entre 51 et 60 ans, entre 61 et 70 ans, entre 71 et 80 ans, ≥ 81 ans). La situation de vie indiquait si la personne vivait seule ou était

accompagnée. On entendait par « accompagnée » une personne vivant en couple, avec sa famille ou en institution. Le statut professionnel était une variable à 6 modalités et distinguait, selon la catégorisation de l'INSEE, les actifs, les retraités, les personnes en recherche d'emploi, au foyer, en invalidité ou en arrêt maladie. Le type d'emploi occupé concernait le dernier emploi exercé par la personne et était décrit selon les 7 modalités possibles de l'INSEE à savoir agriculteur, artisan, cadre, profession intermédiaire, employé, ouvrier et sans activité professionnelle. Le niveau d'étude était une variable à 6 modalités définie par l'INSEE et distinguait l'absence d'étude, le niveau d'études, primaire, collège, enseignement technique, lycée et supérieur. La situation d'aide (aucune aide versus une aide professionnelle de jour, de nuit ou d'un membre de la famille) était également recherchée au moment de l'entretien clinique.

Les pathologies associées et les médicaments pris au moment de la consultation étaient relevés. Les pathologies autres que la maladie de Parkinson ont été codées et catégorisées selon la classification internationale des maladies de l'OMS. Les affections les plus fréquentes sont présentées dans nos analyses :

- affections cardio-vasculaires (I10-I15; I20-I25; I30-I52; I60-I69; I70-I79; I95-I99) ;
- troubles du métabolisme (E00 – E90) ;
- troubles de l'humeur (F00 – F99 à l'exception de F98.5, F06.7, F31.9) ;
- troubles ostéo-articulaires (M00 – M99) ;

Les troubles les plus fréquents à l'intérieur de ces grandes affections ont été analysés à savoir : les troubles cardio-vasculaires (hypertension, arythmie...), les troubles du métabolisme (hypercholestérolémie, hypothyroïdie, diabète...), les troubles ostéo-articulaires (arthrose, gonarthrose, ostéoporose...). Parallèlement, une variable qualitative binaire (présence d'au moins une pathologie associée / aucune) a été créée.

Tous les patients ont été interrogés sur leur consommation de médicaments (enregistrés selon le système de codage international Anatomical Therapeutic Chemical ATC de l'OMS). Les médicaments pris au moment de la visite ont été regroupés par classe. Les questions portaient sur les médicaments pris au moment de la visite. Le nom commercial du médicament et le motif de prescription étaient renseignés à partir de la déclaration du patient. Pour les besoins de notre recherche, les antalgiques et les médicaments psychotropes ont été spécifiquement étudiés. Les médicaments les plus fréquemment rapportés par les malades ont été analysés selon 3 modalités à savoir : les médicaments du système cardio-vasculaires, les médicaments du système métabolique, les médicaments psychotropes. Parallèlement, une variable qualitative à deux modalités (absence de prise de médicaments, prise d'au moins un médicament autre que le traitement anti-Parkinsonien) a été définie.

Pour les besoins de nos analyses sur la douleur chronique et l'anxiété dans la maladie de Parkinson, les médicaments antalgiques et psychotropes ont été plus spécifiquement analysés, de la façon suivante :

- Les antalgiques ont été regroupés en 4 classes selon les recommandations de l'OMS (World Health Organization (WHO). Cancer pain relief. Geneva, 1986) :
 - Niveau 1 - antalgiques non morphiniques: aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, diflunisal, floctafénine, nefopam, noramidopyrine, paracétamol ;
 - Niveau 2 – antalgiques opioïdes faibles : codéine ± paracétamol, dextropropoxyphène ± paracétamol, tramadol ;
 - Niveau 3 - antalgiques opioïdes forts : agonistes purs (fentanyl, hydromorphone, morphine, pethidine), agonistes mixtes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) ;
 - Co-analgésiques : anti-comitiaux, antidépresseurs tricycliques, hypnotiques, anxiolytiques

- Les psychotropes déclarés être pris par le patient au moment de la visite ont été regroupés en 2 grandes classes selon la classification ATC de l'OMS :
 - *les anxiolytiques et les hypnotiques (N05B – N05C)* incluant les benzodiazépines; le méprobamate; l'hydroxyrine; la buspirone; le zolpidem; la zolpiclone; et les antihistaminiques HA ;
 - *les antidépresseurs (N06A)* incluant les antidépresseurs imipraminiques; les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ; les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRS – NO) ; les inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs (IMAO non sélectif) ; les inhibiteurs de la monoamine oxydase A (IMAO-A) ; et les autres antidépresseurs (miansérine, mirtazapine, tiameine, viloxamine).

- Description de la maladie de Parkinson

L'analyse des paramètres relatifs à l'histoire et à la prise en charge de la maladie de Parkinson a porté sur les éléments suivants : la date de début de diagnostic de la maladie de Parkinson, le côté et le membre le plus atteint, la présence ou pas de dysautonomie.

La durée de la maladie de Parkinson était calculée à partir de la date de début de diagnostic de la maladie de Parkinson. Cette variable a été catégorisée en trois modalités (< 5 ans, entre 5 et 10 ans, > 10 ans). L'âge du patient au début de la maladie a été calculé à partir de l'âge du patient au moment de la visite et de la date de début de diagnostic. Cette variable était catégorisée en deux modalités selon sa médiane dans notre population de patients parkinsoniens (≤ 65 ans et > 65 ans). L'asymétrie de la maladie de Parkinson permettait de connaître le côté le plus atteint par la maladie (gauche ou droite). Une variable binaire reflétant la présence/absence d'au moins un trouble dysautonomique a été créée. On

entendait par « troubles dysautonomiques », la présence, au moment de l'entretien clinique, d'hypotension orthostatique symptomatique et/ou de constipation chronique et/ou de troubles mictionnels non prostatiques et/ou de dysfonction érectile lorsqu'il s'agissait d'un homme.

La sévérité de la maladie de Parkinson a été analysée à partir de l'échelle United Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), des stades Hoehn & Yahr de la maladie de Parkinson et de la présence de complications motrices.

Le calcul des scores et des sous-scores de l'échelle UPDRS a été effectué selon l'algorithme d'analyse classique de cet instrument. Nous avons calculé pour chaque malade, les scores totaux sur chacune des 4 parties de l'UPDRS : l'état mental et le comportement thymique (score total de l'UPDRS I) ; les activités de la vie quotidienne rapportées par le patient (score total de l'UPDRS II), les signes moteurs évalués par le neurologue au moment de l'examen (score total de l'UPDRS III en conditions ON et OFF), et les complications du traitement au cours de la dernière semaine (score total de l'UPDRS IV). Par ailleurs, chaque item de l'UPDRS a été catégorisé en deux modalités et nous avons distingué la présence (modalité de l'item ≥ 1) ou l'absence (modalité de l'item < 1) du trouble exploré par l'item concerné.

Pour les besoins de notre recherche, nous avons de plus calculé :

- le score total de l'UPDRS, défini par la somme de l'UPDRS II (activités de la vie quotidienne) et de l'UPDRS III (examen moteur). Le score maximal théorique est de 108 (valeur de score correspondant à la plus grande sévérité) ;
- le score « répondeur à la L-Dopa » de l'UPDRS, défini par la somme des scores aux items tremblement (item 20), akinésie (items 23 à 26 + 31), rigidité (items 22) avec un score maximal théorique de 76 ;
- le score « axial » de l'UPDRS, défini par la somme des items chutes, freezing, posture, instabilité posturale (items 13+14+18+28+30) avec un score maximal théorique de 20 ;
- une variable binaire reflétant la présence/absence d'au moins une complication motrice a été créée pour les besoins de l'étude. On entendait par complication motrice la présence de fluctuations motrices et/ou de dyskinésies. La présence d'au moins une complication motrice était retenue lorsque le score UPDRS à l'un des deux items fluctuation (item 32) ou dyskinésie (item 36) de l'UPDRS IV était supérieur ou égal à 1.

Les stades Hoehn & Yahr de la maladie de Parkinson ont été étudiés pour évaluer la sévérité de la maladie de Parkinson. Ils ont été catégorisés en 5 modalités (≤ 1.5 ; 2 ; 2.5 ; 3 ; ≥ 4). La moyenne des scores ainsi que la fréquence des malades à chacun des stades sont présentées dans nos résultats.

La prise en charge des malades parkinsoniens a été analysée à partir des médicaments anti-parkinsoniens et des doses relevées au moment de l'entretien clinique. Les médicaments

anti-parkinsoniens ont été analysés selon la classification N04, ATC de l'OMS. Les médicaments anti-parkinsoniens commercialisés en France au moment de l'étude ont été regroupés en 7 classes :

- L-Dopa (sous ses différentes formes) ;
- Agonistes dopaminergiques (Bromocriptine, Piribédil, Lisuride, Pergolide, Ropinirole) ;
- inhibiteurs de la Monoamine Oxydase de type B (IMAO-B) (Sélagiline) ;
- inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyltransférase (ICOMT) (Entacapone, Tolcapone et Stalevo) ;
- anticholinergiques (Artane, Lepticur);
- antiglutamatergiques (Amantadine) ;
- apomorphine (en raison de son utilisation particulière par voie sous cutanée).

L'évaluation de la prise en charge de la maladie de Parkinson comprenait plusieurs variables créées :

- une variable binaire à deux modalités (patients traités par un médicament anti-Parkinsonien oui/non) ;
- les patients traités par un médicament anti-Parkinsonien étaient catégorisés selon une variable à trois modalités (patients traités par un médicament anti-Parkinsonien en monothérapie (un seul type de médicament anti-Parkinsonien), bithérapie (deux types différents de médicaments anti-parkinsoniens), polythérapie (trois types différents ou plus de médicaments anti-parkinsoniens).

La dose quotidienne de médicament anti-Parkinsonien (en mg/jour) et la date de première prise de L-Dopa étaient relevées. La dose quotidienne d'équivalent de L-Dopa est une variable que nous avons créée et qui a été calculée de la façon suivante : 100 mg de Dopa équivalent à 10 mg de Bromocriptine, ou à 1 mg de Pergolide, ou à 5 mg de Ropinirole, ou à 50 mg de Piribédil. La prise d'Entacapone (ICOM-T) augmente de 25 % la dose totale de L-Dopa et la prise de Stalevo augmente également de 25% la dose totale de L-Dopa (Moro et al., 1999).

- Évaluation des fonctions cognitives

Le Mini Mental State (MMSE) est un test clinique standardisé en 11 items qui explore et évalue de manière systématique et quantitative les principales fonctions cognitives (l'orientation, l'attention, la mémoire, le calcul, le langage et les praxies). Il s'agit d'un outil validé en français et largement utilisé pour le dépistage des altérations des fonctions cognitives. Cet outil n'est pas spécifique à la maladie de Parkinson. La somme des 11 items permet de calculer un score total. Un score total inférieur à 24 est prédictif d'une altération des fonctions cognitives (annexe 5) (Folstein et al., 1975), constituant un critère d'exclusion

pour notre étude. Sur la base d'étude réalisée chez le sujet âgé (Skoog et coll., 2005), le score MMSE a été catégorisé en deux modalités dans nos analyses :

- fonctions cognitives élevées à l'inclusion [29-30] ;
- fonctions cognitives légèrement diminuées à l'inclusion [24-28].

- Évaluation de la douleur

A l'issue de l'examen neurologique (incluant un examen de la sensibilité) et de l'interrogatoire clinique, les neurologues interrogeaient les malades pour savoir s'ils souffraient ou non de douleur. La présence de douleur a été définie à partir d'une variable qualitative binaire (présence/absence de douleurs).

Pour les patients douloureux, les neurologues devaient ensuite distinguer :

- les malades souffrant d'une douleur chronique (> 3 mois) selon la définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP) à savoir « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 à 6 mois et (ou) susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient, attribuable à toute cause non maligne* » (Anaes, 1999) ;
- des malades dont la douleur était inférieure à 3 mois (douleur non chronique).

Pour les douleurs non chroniques, les médecins devaient préciser le type et la cause de ces douleurs. Pour les patients se plaignant de douleurs chroniques, le questionnaire était poursuivi selon les modalités décrites ci après. Les 3 douleurs chroniques principales étaient relevées. La douleur chronique la plus intense était explorée la première et la plus en détail.

Les patients douloureux pour lesquels les critères de la douleur ne remplissaient pas la définition internationale de la douleur chronique et pour lesquels la douleur était inférieure à trois mois ont été exclus de nos analyses d'autant que la taille de ce groupe était négligeable (n=25). Nous ne pensons pas que cela puisse avoir des répercussions substantielles sur les résultats ni ne pose de problèmes en terme de puissance statistique.

Pour chaque douleur chronique rapportée par le patient, les informations suivantes étaient relevées :

- **Description de la douleur :**

- ✓ Intensité de la douleur mesurée au moment de la consultation avec une échelle visuelle analogique (EVA). Cette échelle se présente sous forme de réglette allant de 0 à 100 millimètres où le patient doit attribuer un chiffre correspondant à l'intensité de

sa douleur : 0 en absence de douleur et 100 la douleur maximale imaginable (ANAES, 1999). Le patient répond en traçant une croix sur la ligne. La distance entre la position du trait et l'extrémité « douleur absente » sert d'indice numérique pour le traitement des données. Les scores calculés à partir de cette échelle d'intensité ont une valeur descriptive.

- ✓ Topographie de la douleur : un schéma du corps humain donnant la topographie des zones douloureuses permettait de localiser la douleur chronique et de la corrélérer avec la partie du corps atteinte par la maladie de Parkinson. L'analyse topographique de la douleur chronique reposait sur un schéma scindé en 4 zones de face et de dos (tête, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs) (Annexe 6) ;
- ✓ Date d'apparition de la douleur chronique ;
- ✓ Fréquence de survenue : il s'agissait pour le médecin de préciser si la douleur était présente en permanence ou de façon intermittente et de préciser comment elle variait au cours de la journée ;
- ✓ Facteurs déclenchants de la douleur : survenue ou aggravation à la marche, à l'effort, en position debout ou assise, aux changements de position, par la toux, l'anxiété ou les émotions ;

De plus, seulement pour la douleur chronique la plus intense, les informations suivantes étaient relevées :

- ✓ Qualification verbale de la douleur : à partir de l'auto-questionnaire, validée et recommandée par l'ANAES (ANAES, 1999). Nous avons utilisé le questionnaire de la douleur de Saint-Antoine (QDSA) abrégé, seulement pour la douleur la plus intense. Il comporte 16 mots cotés de 0 (absent) à 3 (fort) et permet de faciliter la reconnaissance de certaines douleurs et d'apprécier le retentissement sensitif et émotionnel de la douleur (annexe 9). Dans nos analyses, le score sensitif correspond à la somme des dix premiers items. Le score émotionnel correspond à la somme des six derniers items.
- ✓ Retentissement de la douleur sur le comportement quotidien (ANAES, 1999) : à partir du Questionnaire Concis sur les Douleurs (QCD), validé en français, tel qu'il est recommandé par l'ANAES (ANAES, 1999). Il s'agit d'un questionnaire multidimensionnel qui explore les principales dimensions de la douleur : intensité, soulagement, incapacité fonctionnelle, retentissement social, vie de relation, détresse

psychologique (annexe 10). Chaque dimension est cotée par le malade et considérée comme une information séparée.

- Relation de la douleur chronique avec la maladie de Parkinson :

✓ Diagnostic étiologique de la douleur chronique et recherche d'une relation avec la maladie de Parkinson : les neurologues investigateurs devaient ensuite spécifiquement investiguer la relation entre la douleur chronique et la maladie de Parkinson, à partir d'un questionnaire en 6 items que nous avons spécifiquement élaboré pour les besoins de l'étude, à partir de rares données de la littérature (Goetz et al., 1988 ; Ford, 1998) et de l'expérience clinique empirique des experts neurologues qui ont participé à ce projet. Les items explorés avaient pour objectif de fournir des arguments au neurologue investigateur, pour définir à partir de son sens clinique, l'existence d'une relation entre la douleur chronique et la maladie de Parkinson. Il ne s'agissait pas d'un algorithme diagnostique mais d'une classification des malades parkinsoniens douloureux. Cette classification est probablement imparfaite et sera discuté plus loin mais en l'absence de données scientifiques nous n'avons pas trouvé de meilleure solution. Les items explorés par les neurologues étaient les suivants :

- l'opinion personnelle et subjective du patient sur la relation entre la douleur chronique et la maladie de Parkinson ;
- la recherche d'une cause connue ou inconnue expliquant la douleur chronique ;
- l'identification d'un lien chronologique entre la survenue des signes cliniques de la maladie de Parkinson et la douleur chronique (la douleur était-elle apparue en même temps que la maladie de Parkinson ?) ;
- l'identification d'un lien topographique entre les signes cliniques de la maladie de Parkinson et la douleur chronique (la douleur était-elle localisée du même côté que la maladie de Parkinson ?) ;
- la présence d'une corrélation entre la douleur chronique et la présence de complications motrices Parkinsoniennes (effet ON/OFF, dyskinésies, dystonies) ;
- la recherche d'une influence entre l'effet des médicaments parkinsoniens et la douleur chronique.

A l'issue de ces explorations cliniques, les neurologues investigateurs devaient décider si la douleur chronique pouvait être considérée comme liée ou non à la maladie de Parkinson et leur catégorisation a été revue par deux experts indépendants. Les modalités de catégorisation des malades sont décrites plus loin.

- ✓ Prise en charge et recours aux soins pour la douleur au moment de la consultation : à partir d'un questionnaire a été spécifiquement établi. Ce questionnaire précisait si le patient avait ou non fait état de sa douleur chronique à un professionnel de santé et si un médicament à visée antalgique avait été prescrit ou pris en automédication. Lorsque tel était le cas, le patient devait préciser le type de médicament pris et indiquer l'efficacité de ce médicament sur l'intensité de la douleur avec une échelle visuelle analogique (EVA). Les médicaments antalgiques ont été codés et catégorisés selon les modalités que nous avons décrites plus haut. Le recours aux soins permettait d'obtenir des renseignements sur les types de recours aux soins sollicités (homéopathie, kinésithérapie, thermalisme ...) par les patients au cours du dernier mois ainsi que les types de professionnels de santé consultés (généralistes, neurologues, psychothérapeute), le nombre moyen de consultations et le motif de consultation durant cette même période.

III.2.6. Variables étudiées et variables calculées à partir de l'auto-questionnaire patient

- Évaluation de la symptomatologie dépressive et anxieuse (HADS)

Le questionnaire Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) est un auto-questionnaire structuré de 14 items qui permet d'évaluer le niveau actuel de la symptomatologie dépressive et anxieuse en éliminant les symptômes somatiques susceptibles de fausser les évaluations (Zigmond et al., 1983) (annexe 7). Il est demandé au patient de compléter le questionnaire en fonction de son état au cours de la semaine écoulée. Chaque réponse est cotée sur une échelle en 4 points, de 0 à 3, évaluant de manière semi-quantitative l'intensité du symptôme au cours de la semaine écoulée. L'intervalle des notes possibles s'étend donc pour chaque sous-échelle HADS-A pour l'anxiété et HADS-D pour la dépression de 0 à 21. Les scores les plus élevés correspondent à une symptomatologie plus grave.

- Évaluation des troubles du sommeil (Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI))

Il s'agit d'un auto-questionnaire qui évalue la qualité et les troubles du sommeil au cours du mois précédant l'interview. 19 items permettent d'évaluer 7 composantes : la qualité subjective du sommeil, le sommeil latent, la durée de sommeil, l'efficacité du sommeil habituel, les troubles du sommeil, l'utilisation de substances pour dormir, les troubles diurnes. La somme des scores des 7 composantes permet de calculer un score global. Un score inférieur à 5 définit un « mauvais dormeur » (Buysse et al., 1998) (annexe 8).

- Évaluation de la qualité de vie : le Parkinson's Disease Questionnaire -39 (PDQ39)

L'évaluation de la qualité de vie des malades parkinsoniens a été réalisée à partir de l'auto-questionnaire spécifique de la maladie de Parkinson (PDQ-39) (Jenkinson et al., 1998). C'est un questionnaire auto-administré, constitué de 39 items et regroupés en 8 dimensions ou sous-échelles. Il explore la mobilité, les activités de la vie quotidienne, le bien être affectif, la gêne psychologique, le soutien social, les troubles cognitifs, la communication et l'inconfort physique, vécus au cours du mois écoulé. Les réponses aux items sont cotées en 5 grades (jamais, rarement, parfois, souvent, toujours). Les résultats sont donnés sous la forme de scores par sous-échelle, pondérés en fonction du nombre d'items présents dans la dimension correspondante (annexe 4). Le score global varie de 0 (normal) à 100 (altération maximale de la qualité de vie).

- Évaluation de l'utilisation du système de santé

L'utilisation du système de santé a été évaluée à partir d'un questionnaire standardisé spécifique qui relevait :

- Le type de traitement reçu dans le mois écoulé (traitements médicamenteux, ou non) et pour quel motif ;
- le recours à un professionnel de santé dans le mois écoulé (médecin généraliste, psychiatre, psychologue ou psychothérapeute, médecin spécialiste autre, autre professionnel de santé, personne pratiquant la médecine « naturelle », autre...) ;
- Le nombre de consultation et les mois de consultations dans le mois écoulé ;
- L'hospitalisation et motif de l'hospitalisation.

III.2.7. Catégorisation des malades

III.2.7.1. Catégorisation des patients parkinsoniens douloureux

La catégorisation des malades parkinsoniens douloureux reposait sur le jugement clinique du neurologue. A l'issue des investigations neurologiques et cliniques, du diagnostic étiologique de la douleur et de la recherche d'une relation entre la douleur et la maladie de Parkinson, les neurologues devaient décider si la douleur chronique pouvait être considérée comme liée ou non à la maladie de Parkinson selon les recommandations suivantes :

- ***la douleur chronique était considérée comme non liée à la maladie de Parkinson***, si, sur la base de l'histoire médicale du patient, l'examen clinique, possiblement des résultats d'analyses biologiques ou des résultats d'imageries, cette douleur pouvait être attribuée à un autre problème de santé clairement identifié et de cause clairement connue autre que la maladie de Parkinson que le neurologue devait préciser et que, de l'avis du patient et du neurologue, la

maladie de Parkinson ne modifiait pas l'expression clinique de la douleur chez ces malades. Il s'agissait du groupe des douleurs non Parkinsoniennes ;

- **la douleur chronique était considérée comme liée à la maladie de Parkinson** si, sur la base de l'histoire médicale du patient, l'examen clinique, possiblement des résultats d'analyses biologiques ou des résultats d'imageries, cette douleur pouvait être attribuée directement et exclusivement à la maladie de Parkinson ou s'il s'agissait d'une douleur d'une autre origine aggravée indirectement par la maladie de Parkinson (voir article). Il s'agissait du groupe des douleurs Parkinsoniennes ;

Sur cette base, les malades parkinsoniens ont été catégorisés en trois modalités :

- patients parkinsoniens sans aucune douleur ;
- patients parkinsoniens avec une douleur chronique parkinsonienne ;
- patients parkinsoniens avec une douleur chronique non parkinsonienne.

Lorsque le neurologue concluait à l'existence d'un lien entre la douleur et la maladie de Parkinson, il lui était demandé de définir, toujours à partir de son sens clinique, si la maladie de Parkinson était une cause indirecte de cette douleur car elle aggravait une douleur d'autre origine (par exemple lorsque l'immobilité, la rigidité, les troubles de la posture ou du mouvement aggravaient une douleur d'origine ostéo-articulaire) ou bien si la maladie de Parkinson était une cause directe de cette douleur (c'est-à-dire que la douleur ne pouvait être attribuée à une autre cause que la seule maladie de Parkinson). Les douleurs directement liées à la maladie de Parkinson étaient classifiées selon les cinq différentes catégories déjà décrites dans la littérature (Goetz et al., 1986 ; Ford, 1998) :

- les douleurs musculo-articulaires (myalgies, crampes, sensations déplaisantes pseudo rhumatismales...) ;
- les douleurs liées aux mouvements anormaux (dystonies OFF ou dyskinésies ON) ;
- les douleurs neuropathiques (brûlures, sensations bizarres ...) ;
- les douleurs akatisiques ;
- autres.

Dans un souci de qualité des données et pour valider la classification des douleurs par les neurologues, tous les dossiers patients ont été systématiquement revus par deux experts extérieurs sur les critères étiologiques de la douleur chronique et sur le lien entre la douleur chronique et la maladie de Parkinson (comme décrit plus haut).

III.2.7.2. Catégorisation des patients parkinsoniens anxieux et dépressifs

La catégorisation des malades présentant une symptomatologie dépressive et anxieuse a reposé sur le score seuil de dépistage de >7 , tel qu'il est recommandé par les auteurs qui ont développé cet instrument (Zigmond et al., 1983), pour définir la présence possible et/ou probable des symptômes anxieux sur la sous-échelle HADS-A et des symptômes dépressifs sur la sous-échelle HADS-D. L'utilisation de ce score correspond aux recommandations applicables en population générale. Pour chacune des deux symptomatologies les malades ont donc été catégorisés en deux groupes. Par exemple :

- patient ne présentant pas de symptomatologie anxieuse si le score HADS-A ≤ 7 ;
- patient avec une symptomatologie anxieuse possible et/ou probable si le score HADS-A > 7 .

III.3. Analyse Statistique

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence de la douleur chronique et de l'anxiété et de leurs facteurs associés dans la maladie de Parkinson. Il s'agit avant tout d'une étude exploratoire qui comporte une importante partie descriptive.

Dans un premier temps, nous avons décrit les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sous forme de fréquence et d'intervalle de confiance à 95%, de moyennes et d'écart types.

Nous avons ensuite comparé les populations de malades parkinsoniens et non parkinsoniens sur les paramètres communs relevés à partir des questionnaires de l'étude DoPaMiP. Ces comparaisons ont été réalisées à l'aide d'une analyse bivariée. Pour les variables qualitatives, les tests du χ^2 ou le test exact de Fisher (selon la taille des effectifs) ont été utilisés. Un calcul de rapport de cotes (Odds ratio) a permis de quantifier la force de l'association entre les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et les deux populations de malades. Pour les variables quantitatives, les comparaisons ont été étudiées à l'aide du test t de Student. On considérait qu'il y avait une différence entre les deux groupes de patients pour un seuil de significativité à 5% ($p < 0.05$).

Les analyses spécifiques portant sur la mesure de la prévalence et la recherche des facteurs associés à la douleur chronique et aux symptômes anxieux et dépressifs ont ensuite été réalisées. La recherche des facteurs associés à la douleur chronique et aux symptômes anxieux et dépressifs au sein des différents groupes de malades a été réalisée à l'aide d'une Analyse de la Variance (ANOVA) pour la comparaison des moyennes et d'une analyse post

hoc (test t de Student ou test du chi-2). On considèrerait qu'il y avait une diffèrence entre les deux groupes de patients pour un seuil de significativité à 5% ($p < 0.05$).

- Le choix des modèles pour ètudier la relation entre la prèsence des symptômes non moteurs et la maladie de Parkinson

Un modèle explicatif de règression logistique pas à pas descendante a ètè utilisè pour ètudier la relation entre la douleur chronique Parkinsonienne et les caractèristiques de la maladie de Parkinson ainsi que la relation entre la symptomatologie anxieuse et dèpressive et les caractèristiques de la maladie de Parkinson.

Des procèdures automatiques de sèlection des variables (logiciel SAS version 9.1) *et des procèdures manuelles* ont ètè conjointement rèalisèes. Elles ont permis d'obtenir les mêmes rèsultats. Les rèsultats des trois diffèrentes règressions logistiques sont prèsentès en terme de rapport de cotes (odds ratio) et d'un intervalle de confiance à 95%, pour chacune des variables indèpendantes incluses dans les analyses multivarièes.

L'ètude DoPaMiP regroupe plus de 700 variables caractèrisant la maladie de Parkinson. Certaines des variables relevèes notamment servant à caractèriser la dimension « sèvèritè » (Hoehn & Yahr, UPDRS, Schwab and England) et la dimension « àge » (àge du patient, àge au dèbut de la maladie et durèe de la maladie) ont de forts liens statistiques les unes avec les autres (colinèarité) et sont redondantes dans l'information qu'elles apportent. Cette forte corrèlation entre les variables ne permet pas de s'en remettre au hasard pour choisir les variables qui figurent dans un modèle. Ce cas s'est prèsentè pour nous, à chaque fois, dans les modèles explicatifs de la douleur chronique et dans les modèles explicatifs de la symptomatologie anxieuse et dèpressive. Les domaines suivants ont ètè concernès par ces problèmes de multicolinèarité :

- domaine explorant la notion de durèe dans la maladie de Parkinson : àge du patient, àge du patient au dèbut de la maladie de Parkinson et dèlai ècoulé entre la date du diagnostic de la maladie de Parkinson et la date de la visite dans DoPaMiP ;
- domaine explorant la sèvèritè de la maladie : stades Hoehn & Yahr, UPDRS score global et sous-scores, prèsence de complications motrices, prèsence de fluctuations motrices, prèsence de dyskinèsies, dose de LevoDopa.

Nous avons gèrè ce phènomène par des choix de variables reposant sur des arguments tels que la pertinence par rapport à la question posèe, la pertinence clinique des variables sèlectionnèes et la « qualitè » des variables recueillies notamment en rapport avec le taux des donnèes manquantes. Le choix de ces variables est prèsentè dans les descriptions des modèles ci-après.

- La sélection des variables
 - *La variable dépendante : la douleur chronique Parkinsonienne*

La douleur chronique Parkinsonienne (douleur présente depuis plus de 3 mois et pour lequel un lien avec la maladie de Parkinson a clairement été établi) que l'on cherchait à expliquer, est une donnée issue de notre catégorisation. C'est une variable dichotomique codée en présence/absence.

- *Le choix des variables explicatives pour la douleur chronique Parkinsonienne*

Les variables liées aux patients présentant des douleurs chroniques Parkinsoniennes, avec un seuil de significativité statistique de 5% ($p < 0,05$) dans les analyses bivariées et les variables jugées importantes selon nos connaissances cliniques et bibliographiques, ont été incluses dans le modèle initial comme variables explicatives.

Les variables (âge au début de la maladie de Parkinson, durée de la maladie de Parkinson, présence/absence de fluctuations motrices, présence/absence de dyskinésies, sévérité de la maladie de Parkinson définie par la somme de l'UPDRS II et de l'UPDRS III, durée de traitement par la dopathérapie, présence/absence de symptomatologie anxieuse, présence/absence de symptomatologie dépressive) ont été retenues. Elles ont été ensuite catégorisées en variables binaires selon leur valeur médiane (par exemple médiane à 27 pour le sous-score UPDRS II + III) ou l'existence d'un niveau de seuil validé (par exemple niveau de seuil à 8 pour la présence d'une symptomatologie anxieuse sur l'échelle HADS-A), avant d'être introduites dans le modèle.

- *La variable dépendante : la symptomatologie anxieuse*

La symptomatologie anxieuse que l'on cherchait à expliquer, est une donnée issue de notre catégorisation à partir du score seuil >7 sur l'échelle HADS-A. Elle a été comparée au groupe de patients sans aucune symptomatologie anxieuse ($\text{HADS-A} \leq 7$). La symptomatologie anxieuse était une variable dichotomique codée en présence possible ou probable du symptôme/absence.

- *Le choix des variables explicatives pour la symptomatologie anxieuse*

Les variables liées aux patients présentant une symptomatologie anxieuse avec un seuil de significativité statistique de 5% ($p < 0,05$) dans les analyses bivariées et les variables jugées

importantes selon nos connaissances cliniques et bibliographiques, ont été incluses dans le modèle initial comme variables explicatives.

Les variables (âge du patient, sexe, âge au début de la maladie de Parkinson, présence/absence de complications motrices, présence/absence de troubles du sommeil, présence/absence de symptomatologie dépressive, durée de traitement par la dopathérapie) ont été retenues. Elles ont été ensuite catégorisées en variables binaires selon leur valeur médiane (par exemple médiane à 65 ans pour l'âge au début de la maladie de Parkinson) ou l'existence d'un niveau de seuil validé (par exemple niveau de seuil >7 pour la présence d'une symptomatologie dépressive sur l'échelle HADS-D), avant d'être introduite dans le modèle.

- *La variable dépendante : la symptomatologie dépressive*

La symptomatologie dépressive que l'on cherchait à expliquer, est une donnée issue de notre catégorisation à partir du score seuil >7 sur l'échelle HADS-D. Elle a été comparée au groupe de patients sans aucune symptomatologie dépressive ($HADS-D \leq 7$). La symptomatologie dépressive était une variable dichotomique codée en présence possible ou probable du symptôme/absence.

- *Le choix des variables explicatives pour la symptomatologie dépressive*

Les variables liées aux patients présentant une symptomatologie dépressive avec un seuil de significativité statistique de 5% ($p < 0,05$) dans les analyses bivariées et les variables jugées importantes selon nos connaissances cliniques et bibliographiques, ont été incluses dans le modèle initial comme variables explicatives.

Les variables (sexe, présence/absence d'une aide quotidienne, niveau des fonctions cognitives au MMSE, durée de la maladie de Parkinson, présence/absence de complications motrices, sévérité de la maladie de Parkinson définie par la somme de l'UPDRS II et de l'UPDRS III, présence/absence de troubles du sommeil, présence/absence de symptomatologie anxieuse, présence/absence de douleurs chroniques, dose quotidienne de L-Dopa, prise quotidienne d'agonistes dopaminergiques, prise quotidienne d'IMAO-B, présence/absence d'affections autres que la maladie de Parkinson) ont été retenues. Elles ont été ensuite catégorisées en variables binaires qualitatives selon leur valeur médiane (par exemple médiane à 5 ans pour la durée de la maladie de Parkinson) ou l'existence d'un niveau de seuil validé (par exemple niveau de seuil à 5 pour la présence d'un trouble du sommeil sur l'échelle PSQI), avant d'être introduites dans le modèle.

Une simplification du modèle a été réalisée en excluant les variables les moins significatives selon une procédure descendante. Un test d'adéquation du modèle a été effectuée par la méthode de Hosmer et Lemeshow (chi 2 de comparaison d'une distribution observée à une distribution théorique, le modèle est d'autant meilleur que le degré de signification du test p est élevé). Les problèmes liés à la présence de synergies entre les variables (interactions de premier ordre) ont été recherchés dans notre modèle. En d'autres termes, nous avons cherché à savoir si la liaison observée entre une variable explicative et la variable dépendante était influencée par la présence ou non dans le modèle d'un tiers facteur. Pour le modèle de la douleur chronique Parkinsonienne, comme pour le modèle de la symptomatologie anxieuse et celui de la symptomatologie dépressive aucune interaction n'a été retrouvée.

III.4. Aspects éthiques, réglementaires et administratifs de l'étude

Ce projet a fait l'objet d'une demande d'approbation auprès du Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Toulouse. Le projet ne relevant pas du cadre de la loi Huriet, le CCPPRB nous a alors indiqué que l'étude ne relevait pas de ses compétences. La recherche a été conduite conformément aux articles L.4113-6, L.4113-9 et L.4113-10 du Code de la Santé Publique et conformément aux Recommandations et Bonnes Pratiques en Epidémiologie. Les procédures qui ont été utilisées dans cette recherche concernant la conduite, l'évaluation et la documentation de l'étude ont été conçues pour assurer que le Promoteur et les investigateurs respectent les principes éthiques définis dans la déclaration d'Helsinki. Ce projet a obtenu l'approbation de la Commission Nationale Informatique et Liberté le 27 février 2004 et un avis favorable du Conseil National de l'Ordre des Médecins.

Le premier malade a pu être inclus dans la recherche le 28 mars 2004 et le dernier malade inclus le 21 octobre 2005. La base de données a pu être clôturée en avril 2006.

Le coût global de ce travail s'élève à 315 Keuros sur la durée totale du projet (3 années) dont 25% ont été financés par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique, 10% par des associations de malades ou de lutte contre la douleur et 65% grâce au soutien financier et inconditionnel d'industriels pharmaceutiques sous la forme de bourse de recherche. La mise en œuvre et la conduite de ce travail ont nécessité des moyens humains (attachée de recherche clinique, study nurse, opérateur de saisie et biostatisticien) et logistiques (achat d'ordinateurs, impression de 1200 questionnaires médecins et patients, paiement des investigateurs de la recherche à hauteur de 45€ par malade, etc.).

CHAPITRE IV - RESULTATS

IV.1 Caractéristiques générales des populations de malades parkinsoniens et non parkinsoniens

IV.2 Caractéristiques spécifiques des malades parkinsoniens

IV.3 Facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson [Article 1]

IV.4 Facteurs associés à l'anxiété dans la maladie de Parkinson [Article 2]

CHAPITRE IV - RESULTATS

Ce chapitre décrit les principaux résultats des travaux que nous avons réalisés. Nous décrirons dans un premier temps les caractéristiques générales des deux populations de malades parkinsoniens et non parkinsoniens ainsi que les caractéristiques spécifiques des malades parkinsoniens.

Dans un deuxième temps, nous présenterons deux articles scientifiques issus de cette recherche, l'un portant sur la prévalence et les facteurs associés à la douleur chronique chez les malades parkinsoniens (article in press) et l'autre portant sur la prévalence et les facteurs associés à l'anxiété dans la maladie de Parkinson (article soumis).

Les variables étudiées ici sont issues des cahiers d'observations DoPaMiP remplis par les médecins investigateurs et les patients.

IV.1. Caractéristiques générales des malades parkinsoniens et non parkinsoniens

Caractéristiques sociodémographiques des patients parkinsoniens et non parkinsoniens (tableau 3)

Les populations étudiées sont constituées de 450 malades parkinsoniens et de 98 malades non parkinsoniens recrutés sur des critères d'âge et de sexe comparables. L'âge moyen était de 68.8 ± 9.7 ans pour les malades parkinsoniens et de 70.3 ± 9.3 ans pour les malades non parkinsoniens. La proportion d'hommes étaient de 56% (n=254) chez les patients parkinsoniens et de 54% (n=53) chez les malades non parkinsoniens.

Globalement, les caractéristiques sociodémographiques (situation de vie, niveau d'études, statut professionnel, type d'emploi occupé) ne différaient pas entre les deux populations. Moins de 25% des patients vivaient seuls. 50% d'entre eux avaient un niveau d'études équivalent au primaire ou au collège. Nos malades étaient retraités dans 80% des cas et les patients non parkinsoniens étaient sensiblement plus actifs. Tous nos malades avaient, pour la plupart, occupé des postes de cadre ou d'employé.

Les patients parkinsoniens avaient plus souvent recours à une aide pour les seconder dans leur quotidien, reflétant probablement les difficultés générées par la maladie de Parkinson.

Tableau 3 : Caractéristiques sociodémographiques des patients parkinsoniens et non parkinsoniens

	Patients Parkinsoniens [n = 450]		Patients non Parkinsoniens [n = 98]		p-Value
	m ± ET Ou n, %, IC95*		m ± ET Ou n, %, IC95*		
Sexe [% hommes]	254	56 [52-61]	53	54 [44-64]	0.67
Age moyen [ans]	68.8	± 9.7	70.3	± 9.3	0.17
≤ 50	19	4 [2-6]	2	2 [0-5]	0.43
51-60	68	15 [12-18]	16	16 [9-24]	
61-70	142	32 [27-35]	25	26 [17-34]	
71-80	185	41 [37-46]	43	44 [34-54]	
≥ 81	36	8 [5-10]	12	12 [6-19]	
Situation de vie					0.11
Seul	79	18 [14-21]	24	25 [16-33]	
Accompagné	371	82 [79-86]	74	75 [67-84]	
Niveau d'études					0.09
Non scolarisé	7	2 [0-3]	2	2 [0-5]	
Niveau primaire	138	31 [26-35]	45	46 [36-56]	
Niveau collègue	105	23 [19-27]	14	14 [7-21]	
Lycée Technique	68	15 [12-18]	12	12 [6-19]	
Niveau Lycée	45	10 [7-13]	9	9 [3-15]	
Etudes Supérieures	85	19 [15-22]	16	16 [9-24]	
Age moyen à l'arrêt des études [ans]	17.5	± 5.9	16.9	± 4.3	0.21
Statut professionnel					0.05
Actif	37	8 [6-11]	17	17 [10-25]	
Retraité	371	82 [79-86]	78	80 [72-88]	
En recherche d'emploi	2	0.4 [0-1]	0	0	
Au foyer	12	2 [1-4]	2	2 [0-5]	
En invalidité	14	3 [1-5]	1	1 [0-3]	
En arrêt maladie	14	3 [1-5]	0	0	
Type d'emploi occupé					0.21
Agriculteur	49	11 [8-14]	7	7 [2-12]	
Artisan	42	9 [7-12]	6	6 [1-11]	
Cadre	92	20 [17-24]	24	25 [16-33]	
Profession intermédiaire	68	15 [12-18]	7	7 [2-12]	
Employé	133	30 [25-34]	37	38 [28-47]	
Ouvrier	30	7 [4-9]	7	7 [2-12]	
Sans activité professionnelle	36	8 [5-10]	9	9 [3-15]	
Recours à une aide					< .0001
Au moins 1 recours	174	39 [34-43]	11	11 [5-17]	
Aucun recours	275	61 [57-66]	87	89 [82-95]	

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ;

Caractéristiques cliniques des patients parkinsoniens et non parkinsoniens (tableau 4)

Les caractéristiques cliniques des patients parkinsoniens et non parkinsoniens ont été comparées.

Comme on pouvait s'y attendre en raison de notre stratégie de recrutement, les pathologies autres que la maladie de Parkinson étaient plus fréquemment rapportées dans le groupe de malades non parkinsoniens (95% versus 81% ; $p=0.0007$). Les troubles cardiovasculaires, les troubles du métabolisme et les troubles ostéo-articulaires ont été les pathologies les plus souvent rencontrées dans les deux populations.

Un score de 24 et plus au Mini Mental State Evaluation (MMSE) n'est généralement pas considéré comme reflétant une altération des fonctions cognitives. Le score moyen du MMSE était de 28.0 ± 2.2 dans le groupe de malades parkinsoniens versus 28.6 ± 1.8 dans le groupe de malades non parkinsoniens ($p=0.004$). En outre, nous avons relevé une différence significative entre les groupes de malades lorsque l'on découpe la population en utilisant des niveaux de seuil distinguant les fonctions cognitives légèrement altérées à l'inclusion des fonctions cognitives élevées à l'inclusion (score seuil au MMSE : 28/29). 53% des patients parkinsoniens dépassaient la valeur seuil de 28 au MMSE versus 72% pour le groupe de malades non parkinsoniens ($p=0.0005$).

Le score moyen du Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) était de 7.6 ± 4.0 pour les malades parkinsoniens versus 6.1 ± 3.8 pour les malades non parkinsoniens ($p=0.002$). 52% des patients parkinsoniens dépassaient la valeur seuil de 5 sur l'échelle PSQI versus 47% pour le groupe de comparaison ($p=0.01$), témoignant de troubles du sommeil plus altérés chez les malades parkinsoniens que chez les malades non parkinsoniens.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des patients parkinsoniens et non parkinsoniens

	Patients Parkinsoniens [n = 450]		Patients non Parkinsoniens [n = 98]		p-Value
	m ± ET Ou n, %, IC95*		m ± ET Ou n, %, IC95*		
Présence d'au moins 1 pathologie autre que la maladie de Parkinson	364	81 [77-84]	93	95 [90-99]	0.0007 0.2 [0.1-0.6]
Troubles cardio-vasculaires	178	40 [35-44]	62	63 [54-73]	<.0001 0.4 [0.2-0.6]
<i>Hypertension</i>	113	25 [21-29]	48	49 [39-59]	
<i>Arythmie</i>	20	4 [3-6]	10	10 [4-16]	
<i>Autres</i>	15	3 [2-5]	3	3 [0-6]	
Troubles du métabolisme	145	32 [28-36]	54	55 [45-65]	<.0001 0.4 [0.2-0.6]
<i>Hypercholestérolémie</i>	90	20 [16-24]	34	35 [25-44]	
<i>Hypothyroïdie</i>	26	6 [4-8]	5	5 [1-9]	
<i>Diabète</i>	18	4 [2-6]	10	10 [4-16]	
Troubles ostéo articulaires	111	25 [21-29]	43	44 [34-54]	0.0001 0.4 [0.3-0.7]
<i>Arthrose</i>	21	5 [3-7]	19	19 [12-27]	
<i>Gonarthrose</i>	8	2 [1-3]	3	3 [0-6]	
<i>Ostéoporose</i>	23	5 [3-7]	0	0	
Score MMSE	28.0	± 2.2	28.6	± 1.8	0.004 0.0005
24 ≤ MMSE ≤ 28	210	47 [42-51]	27	28 [19-36]	2.8 [1.7-4.6]
29 ≤ MMSE ≤ 30	239	53 [48-58]	71	72 [64-81]	1
Score PSQI	7.6	± 4.0	6.1	± 3.8	0.002 0.01
PSQI ≤5	125	28 [24-32]	45	46 [36-56]	1
PSQI >5	232	52 [47-56]	46	47 [37-57]	1.9 [1.2-3]

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ; MMSE=Mini-Mental State Examination; PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index

Consommation de médicaments et recours aux soins des malades parkinsoniens et non parkinsoniens (tableau 5)

La prise de médicaments pour une pathologie autre que la maladie de Parkinson était moins fréquente dans le groupe de malades parkinsoniens que dans le groupe de malades non parkinsoniens (81% versus 95%; $p=0.003$). Les malades parkinsoniens déclaraient également prendre quotidiennement moins de médicaments que les malades non parkinsoniens, en moyenne (3.4 ± 2.4 versus 4.4 ± 2.2 ; $p=0.0003$), mais si l'on rajoute à cela la prise de médicaments anti-parkinsoniens (2.4 ± 2.0), la tendance est inversée. Les classes de médicaments les plus fréquemment prescrites étaient celles du système métabolique, du système cardio-vasculaire et des troubles de l'humeur. Ce sont les hypocholestérolémiants et les antithrombotiques qui étaient les plus fréquemment prescrits dans nos deux populations. Les hypocholestérolémiants et les antidiabétiques étaient significativement plus fréquemment prescrits chez les malades non parkinsoniens

En terme de recours au système de santé, les malades parkinsoniens consultaient plus souvent un professionnel de santé au cours du mois précédant que les malades non parkinsoniens (80% versus 41%; $p<0.0001$). Le médecin généraliste était le plus fréquemment consulté (74% des malades parkinsoniens versus 23% des malades non parkinsoniens; $p<0.0001$), suivi par le neurologue dans 55% des cas seulement pour les malades parkinsoniens.

Tableau 5 – Consommation de médicaments et recours aux soins des malades parkinsoniens et non parkinsoniens

	Patients Parkinsoniens [n = 450]		Patients non Parkinsoniens [n = 98]		p-Value
	m ± ET Ou n, %, IC95*		m ± ET Ou n, %, IC95*		
Nombre de médicaments moyens par jour autres que les anti-Parkinsoniens	3.4	± 2.4	4.4	± 2.2	0.0003
Patients traités avec au moins un médicament autre qu'anti-Parkinsonien	364	81 [77-85]	93	95 [91-99]	0.003
Nombre moyen d'anti-Parkinsoniens pris par jour	2.4	± 2.0	0	-	
Médicaments contre les troubles du métabolisme					
<i>Hypocholestérolémiants</i>	87	19 [16-23]	34	35 [25-44]	0.0009
<i>Médicaments de l'hypothyroïdie</i>	41	9 [6-12]	9	9 [3-15]	0.98
<i>Antidiabétique</i>	28	6 [4-8]	12	12 [6-19]	0.04
Médicaments contre les troubles cardio-vasculaires					
<i>Antithrombotiques</i>	80	18 [14-21]	24	24 [16-33]	0.12
<i>Antiarythmiques</i>	30	7 [4-9]	10	10 [4-16]	0.22
<i>Antihypertenseurs</i>	14	3 [2-5]	7	7 [2-12]	0.07
Médicaments contre les troubles de l'humeur					
IRS	36	8 [5-10]	9	9 [3-15]	0.70
Benzodiazépine	35	8 [5-10]	10	10 [4-16]	0.43
Zolpiclone	7	2 [0-3]	5	5 [1-9]	0.04
Recours à un professionnel de santé au moins une fois dans le mois précédent	361	80.2 [76-84]	40	41 [31-50]	< .0001 13.7 [8.1-23.1]
Médecin généraliste	331	73.6 [69-78]	23	23 [15-32]	< .0001 12 [7.1-20.4]
Neurologue	247	55 [50-59]	0	0	< .0001
Psychothérapeute	9	2 [1-3]	0	0	0.22
Hospitalisation	32	7 [5-9]	2	2 [0-5]	0.05

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ; IRS=Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la sérotonine;

IV.2. Caractéristiques spécifiques de la population des malades parkinsoniens

Les variables étudiées ici sont issues des questionnaires cliniques et des auto-questionnaires patients de l'étude DoPaMiP. Une analyse descriptive de la population des malades parkinsoniens a été réalisée. Un « effet centre » sur le profil clinique des malades parkinsoniens recrutés dans notre étude a été recherché. Nous avons notamment regardé s'il y avait des différences en matière de sévérité de la maladie de Parkinson selon que le patient était vu en cabinet, dans une structure hospitalière de type Centres Hospitaliers Généraux (CHG) ou au Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse. Les tableaux ci-après présente les résultats de cette analyse.

- **Principaux résultats**

Caractéristiques cliniques des patients parkinsoniens (tableaux 6, 7, 7bis)

Notre population de malades parkinsoniens présente une durée moyenne de la maladie relativement courte (5.9 ans \pm 5.0) avec 48% des patients pour lesquels la durée de la maladie de Parkinson est inférieure à 5 ans, 31% de patients pour lesquels la durée de la maladie de Parkinson est comprise entre 5 ans et 10 ans et 21% de patients pour lesquels elle est supérieure à 10 ans. Dans 90% des cas, la maladie est latéralisée avec une fréquence égale des atteintes à gauche ou à droite. Près d'un patient sur deux présentent au moins un trouble dysautonomique, la constipation chronique étant le trouble le plus fréquent (tableau 6).

Tableau 6 : Description de la Maladie de Parkinson

	Patients Parkinsoniens [n = 450]	
	m \pm ET Ou n, %, IC95*	
Durée moyenne de la Maladie de Parkinson (MP)	5.9	\pm 5.0
Durée MP < 5 ans	218	48 [44-53]
5 ans \leq Durée MP < 10 ans	138	31 [26-35]
Durée MP \geq 10 ans	94	21 [17-25]
Age moyen au début de la maladie	63.4	\pm 10.6
Asymétrie de la Maladie de Parkinson		
Gauche	187	42 [37-46]
Droite	221	49 [44-54]
Présence d'au moins un trouble dysautonomique	227	50 [46-55]
Hypotension orthostatique	56	12 [9-15]
Constipation chronique	156	35 [30-39]
Troubles mictionnels non prostatiques	68	15 [12-18]
Dysfonction érectile	85	19 [15-23]

*Données présentées sous forme de moyennes (m) \pm écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ;

Les signes cliniques classiques de la triade parkinsonnienne sont fréquemment rapportés sur l'échelle UPDRS. 53% des patients présentent un tremblement de repos (n=237), 80% présentent une rigidité (n=358) et 81% ont une bradykinésie (n=354).

Du point de vue de la sévérité, la population parkinsonnienne de l'étude DoPaMiP présente une sévérité modérée, avec un score modéré de Hoehn & Yahr à 2.2 ± 0.8 et des scores UPDRS modérés sur la triade classique de la maladie de Parkinson à savoir : la rigidité (3.9 ± 3.1), item 22 de l'UPDRS dont le score maximal s'élève à 20, le tremblement au repos (1.5 ± 1.8), item 20 de l'UPDRS dont le score maximal s'élève à 20 ou l'akinésie (8.1 ± 5.3), items 23, 24, 25, 26 et 31 de l'UPDRS dont le score maximal s'élève à 36 (malades évalués en condition « ON »). En revanche, les troubles de la marche sont fréquents (69%, n=311) et sont associés à des chutes (19%, n=87), des troubles de la posture (65%, n=292), des troubles de la stabilité posturale (51%, n=230), à des troubles de la déglutition (17%, n=77) et à des symptômes dits axiaux comme la parole (54%, n=241).

Tableau 7 : Sévérité de la Maladie de Parkinson

Patients Parkinsoniens		
[n = 450]		
	m ± ET	
	Ou n, %, IC95*	
Complications motrices (CM)		
Patients ayant au moins une CM	164	36 [32-41]
Patients n'ayant aucune CM	284	63 [59-68]
Fluctuations	130	29 [25-33]
Dyskinésies	110	24 [20-28]
Fluctuations+ Dyskinésies	75	17 [13-20]
Fluctuations seulement	55	12 [9-15]
Dyskinésies seulement	34	8 [5-10]
Stade de la maladie Hoehn & Yahr [ON]		
Médiane	2	-
Moyenne	2.2	± 0.8
0 à 1.5	83	18 [15-22]
2	163	36 [32-41]
2.5	95	21 [17-25]
3	72	16 [13-19]
4 à 5	28	6 [4-8]
UPDRS ON		
Score total UPDRS	33.3	± 17.1
Score I [mental]	2.6	± 2.1
Score II [ADL]	9.3	± 5.6
Score III [moteur]	19.1	± 10.8
Score II + Score III	28.4	± 15.1
Score d'instabilité et troubles de la marche	3.4	± 2.9
Score axial	4.2	± 3.2
Score réponse à L-Dopa [tblt + rigid + brad]	13.5	± 8
Score tremblement	1.5	± 1.8
Score rigidité	3.9	± 3.1
Score akinésie	8.1	± 5.3

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ; UPDRS= Unified Parkinson's disease Rating Scale ; ADL= activités de la vie quotidienne ; tblt= tremblement ; rigid = rigidité ; brad = bradykinésie

Tableau 7 bis : Présence des troubles selon les différents items de l'UPDRS en condition ON

		Patients Parkinsoniens	
		[n = 450]	
		m ± ET	
		Ou n, %, IC95*	
UPDRS I [≥ 1]			
	Présence d'affaiblissement intellectuel	234	52 [47-57]
	Présence de troubles de la pensée	105	23 [19-27]
	Présence de dépression	217	48 [44-53]
	Présence de manque de motivation	252	56 [51-61]
UPDRS II ON [≥ 1]			
	Présence d'un trouble de la parole	212	47 [42-52]
	Présence d'un trouble de la salivation	154	34 [30-39]
	Présence d'un trouble de la déglutition	77	17 [14-21]
	Présence d'un trouble de l'écriture	327	73 [69-77]
	Difficulté pour s'alimenter	244	54 [50-59]
	Difficulté pour s'habiller	295	66 [61-70]
	Difficulté pour l'hygiène	246	55 [50-59]
	Difficulté pour se retourner dans le lit	274	61 [56-65]
	Présence de chutes non liées au piétinement	87	19 [16-23]
	Présence de freezing	166	37 [32-41]
	Présence d'un trouble de la marche	311	69 [65-73]
	Présence de tremblements	291	65 [60-69]
	Présence de troubles sensitifs subjectifs	177	39 [35-44]
UPDRS III [≥ 1]			
	Présence d'un trouble de la parole	241	54 [49-58]
	Présence d'un trouble de l'expression faciale	345	77 [73-81]
	Présence de tremblement de repos	237	53 [48-57]
	Présence de tremblements d'action ou postural des mains	113	25 [21-29]
	Présence de rigidité	358	80 [76-83]
	Tapotement des doigts perturbé	351	78 [74-82]
	Mouvements des mains perturbés	314	70 [66-74]
	Mouvements alternatifs rapides perturbés	333	74 [70-78]
	Agilité de la jambe perturbée	282	63 [58-67]
	Difficultés pour se lever d'une chaise	176	39 [35-44]
	Présence d'un trouble de la posture	292	65 [60-69]
	Présence d'un trouble de la démarche	294	65 [61-70]
	Présence d'un trouble de la stabilité posturale	230	51 [46-56]
	Présence de bradykinésie corporelle	364	81 [77-85]
UPDRS IV [≥ 1]			
	Présence d'incapacité entraînée par les dyskinésies	55	12 [9-15]
	Présence de douleurs entraînées par les dyskinésies	29	6 [4-9]
	Présence de dystonies matinales	69	15 [12-19]
	Présence de troubles du sommeil	194	43 [-]
	Présence d'hypotension orthostatique	51	11 [-]

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ; UPDRS= Unified Parkinson's disease Rating Scale

Prise en charge des patients parkinsoniens (tableau 8)

Du point de vue de la prise en charge, les patients reçoivent un traitement pour leur maladie de Parkinson dans 96% des cas (n=432) depuis 5.2 ± 4.5 ans en moyenne, 29% (n=130) sont traités en monothérapie et 67% (n=302) en trithérapie et plus. La prise en charge thérapeutique se décompose de la façon suivante : L-Dopa (78 %, n = 351), agonistes dopaminergiques (65 %, n = 292), et inhibiteur de la Mono Amine Oxydase B ou IMAO B (15%, n = 66) avec une dose quotidienne moyenne d'équivalent L-Dopa de 948,6 mg (\pm 792 mg). Cette prise en charge est cohérente avec le niveau de sévérité modéré de la population étudiée.

Tableau 8 : Évaluation de la prise en charge des patients parkinsoniens pour leur maladie de Parkinson

		Patients Parkinsoniens [n=450]	
		m ± ET Ou n, %, IC95*	
Durée de traitement par L-Dopa (ans)		5.2	± 4.5
Patients traités pour la maladie de Parkinson		432	96 [94-98]
Médicaments anti-parkinsoniens			
	Ldopa	351	78 [74-82]
	Stalevo	31	7 [5-9]
	Agoniste	292	65 [60-69]
	ICOMT	89	20 [16-23]
	IMAOB	66	15 [12-19]
	Anti-cholinergique	24	5 [3-7]
	Anti-glumatergique	35	8 [5-10]
	Injection d'apomorphine	4	1 [0-2]
	Autres	19	4 [2-6]
Patients traités en monothérapie		130	29 [25-33]
	Prenant uniquement de la Ldopa	82	18 [15-22]
	Prenant uniquement des agonistes	47	10 [8-13]
Patients traités en bithérapie		144	32 [28-36]
Patients traités en trithérapie et plus		158	35 [31-39]
Dose de médicaments anti-parkinsoniens			
	Dose équivalent L-Dopa (mg/jr)	948.6	± 792
	Dose en monothérapie (mg/jr)	453	± 342
	Dose en bithérapie (mg/jr)	801.3	± 560.6
	Dose en trithérapie et plus (mg/jr)	1482.4	± 906.9
	Dose de Ldopa (mg/jr)	575.4	± 357

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ;

Qualité de vie des malades parkinsoniens (tableau 9)

Le score global de qualité de vie est de 27.6 ± 14.0 pour un score maximal de sévérité à 100, en accord avec la sévérité modérée de la maladie de Parkinson. C'est la dimension de l'inconfort physique, liée aux questions sur la douleur qui est la plus altérée (41.0 ± 20.5) alors que celle du soutien social est la moins altérée (9.8 ± 16.8).

Tableau 9 : Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ39)

Patients Parkinsoniens		
[n=450]		
	m ± ET*	
Score total PDQ39 moyen	27.6	± 14
Mobilité	31.8	± 25.5
Activité de la vie quotidienne	28.9	± 22.5
Bien être émotionnel	30.9	± 21.1
Gêne	24.6	± 24.2
Support social	9.8	± 16.8
Affaiblissement cognitif	28.6	± 18.4
Communication	25.4	± 21.0
Mal être corporel	41.0	± 20.5

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET)

Recherche d'un effet centre

Nous n'avons retrouvé aucune différence sur le profil clinique des malades en matière de caractéristiques sociodémographiques ou de sévérité de la maladie de Parkinson selon que le patient était vu en cabinet ou dans une structure hospitalière. Le tableau 10 ci-après présente les résultats de cette analyse.

Tableau 10 : Analyse de l'effet centre entre les neurologues libéraux et hospitaliers

	Patients recrutés chez les neurologues libéraux (n=182)		Patients recrutés chez les neurologues hospitaliers (n=268)		p-Value
	m ± ET Ou n, %, IC95*		m ± ET Ou n, %, IC95*		
Sexe [% hommes]	108	59 [52-66]	146	54 [49-60]	0.31
Situation de vie					0.27
Seul	33	18 [13-24]	46	17 [13-22]	
En couple	130	71 [65-78]	182	68 [62-74]	
En famille	13	7 [3-11]	34	13 [9-17]	
En institution	6	3 [1-6]	6	2 [1-4]	
Durée moyenne de la Maladie de Parkinson (ans)	5.2	± 4.4	6.3	± 5.3	0.05
Stade de la maladie Hoehn & Yahr (ON)					0.05
0 à 1.5	34	19 [13-24]	49	18 [14-23]	
2	72	40 [32-47]	91	34 [28-40]	
2.5	46	25 [19-32]	49	18 [14-23]	
3	23	13 [8-17]	49	18 [14-23]	
4 à 5	6	3 [1-6]	22	8 [5-12]	
UPDRS ON					
Score total UPDRS	33.5	± 17.1	33.1	± 17.1	0.79
Score II + Score III	29.8	± 15.4	27.4	± 14.8	0.12
Présence de douleurs					0.91
Au moins une	122	67 [60-74]	181	68 [62-73]	
Aucune	60	33 [26-40]	87	32 [27-38]	
Score dépression (HADS-D)	6.9	± 3.3	6.5	± 4.1	0.27
Score anxiété (HADS-A)	8.2	± 3.6	8.2	± 4	0.92
Présence d'au moins 1 pathologie associée	144	79 [73-85]	220	82 [78-87]	0.73
PDQ39	26.9	± 13.1	28.1	± 14.6	0.37

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ;UPDRS= Unified Parkinson's disease Rating Scale; HADS-D=Hospital Anxiety and Depression Scale-Subscore for Depression; HADS-A=Hospital Anxiety and Depression Scale-Subscore for Anxiety; PDQ39= Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire ;

Profil des patients parkinsoniens répondants et non répondants aux auto-questionnaires

Nous n'avons pas retrouvé de différence sur le profil clinique des malades répondants et non répondants aux auto-questionnaires évaluant la symptomatologie anxieuse et dépressive (HADS), les troubles du sommeil (PSQI), la qualité de vie (PDQ39) ainsi que le recours aux soins. Les tableaux 11 à 14 ci après présentent les résultats de ces analyses.

Tableau 11 : Profil des patients parkinsoniens répondants et non répondants à l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

	Patients sans donnée manquante		Patients avec au moins une donnée manquante		p-value	
	m ± ET Ou n, %, IC95*		m ± ET Ou n, %, IC95*			
Effectif total	407		43			
Sexe (Homme)	232	57	22	51	0.46	
Age (ans) moyen	68.6	± 9.9	70.7	± 7.1	0.08	
	≤ 50	19	5	0	0.23	
	51-60	62	15	6		
	61-70	132	32	10		
	71-80	161	40	24		
	≥ 81	33	8	3		
Situation de vie						
	Seul	68	17	11	26	-
	En couple	285	70	27	63	
	En famille	42	10	5	12	
	En institution	12	3	0	0	
Niveau d'éducation					0.65	
	Non scolarisé	7	2	0	0	
	Ecole primaire	126	31	12	28	
	Collège	97	24	8	19	
	Lycée	61	15	7	16	
	Technique	38	9	7	16	
	Etudes supérieures	76	19	9	21	
Score MMSE	28.0	± 2.3	28.4	± 1.6	0.28	
Stade de la maladie Hoehn & Yahr (ON)					0.73	
	0 à 1.5	76	19	7	16	
	2	150	37	13	30	
	2.5	83	20	12	28	
	3	64	16	8	19	
	4 à 5	26	6	2	5	
UPDRS ON						
	Score total UPDRS moyen ± ET	33.3	± 17.2	32.1	± 16.4	0.66
	Score II + Score III	28.5	± 15.1	27.7	± 15.4	0.75

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE=Mini-Mental State Examination;

Tableau 12 : Profil des patients parkinsoniens répondants et non répondants à l'échelle Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

	Patients sans donnée manquante		Patients avec au moins une donnée manquante		p-value
	m ± ET Ou n, %, IC95*		m ± ET Ou n, %, IC95*		
Effectif total	357		93		
Sexe (Homme)	210	56	44	54	0.04
Age (ans) moyen	68.6	± 9.6	69.4	± 10.3	0.47
≤ 50	15	4	4	4	0.79
51-60	56	16	12	13	
61-70	116	32	26	28	
71-80	142	40	43	46	
≥ 81	28	8	8	9	
Situation de vie					0.06
Seul	54	15	25	27	
En couple	253	71	59	63	
En famille	40	11	7	8	
En institution	10	3	2	2	
Niveau d'éducation					0.38
Non scolarisé	7	2	0	0	
Ecole primaire	116	32	22	24	
Collège	79	22	26	28	
Lycée	52	15	16	17	
Technique	36	10	9	10	
Etudes supérieures	66	19	19	20	
Score MMSE	28.0	± 2.4	28.1	± 1.8	0.58
Stade de la maladie Hoehn & Yahr (ON)					0.42
0 à 1.5	68	19	15	16	
2	121	34	42	45	
2.5	79	22	16	17	
3	58	16	14	15	
3	23	6	5	5	
4 à 5					
UPDRS ON	33.6	± 17.5	32	± 15.4	0.44
Score total UPDRS moyen ± ET	28.7	± 15.3	27.1	± 14.1	0.37
Score II + Score III					

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE=Mini-Mental State Examination;

Tableau 13 : Profil des patients parkinsoniens répondants et non répondants à l'échelle Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ39)

	Patients sans donnée manquante		Patients avec au moins une donnée manquante		p-value
	m ± ET Ou n, %, IC95*		m ± ET Ou n, %, IC95*		
Effectif total	350		100		0.21
Sexe (Homme)	203	58	51	51	
Age (ans) moyen	68.5	± 9.6	69.7	± 10.1	0.27
≤ 50	14	4	5	5	0.45
51-60	55	16	13	13	
61-70	114	33	28	28	
71-80	143	41	42	42	
≥ 81	24	7	12	12	
Situation de vie					0.41
Seul	57	16	22	22	
En couple	247	71	65	65	
En famille	38	11	9	9	
En institution	8	2	4	4	
Niveau d'éducation					0.45
Non scolarisé	6	2	1	1	
Ecole primaire	111	32	27	27	
Collège	82	23	23	23	
Lycée	47	13	21	21	
Technique	38	11	7	7	
Etudes supérieures	64	18	21	21	
Score MMSE	28.1	± 2.3	27.8	± 2	0.17
Stade de la maladie Hoehn & Yahr (ON)					0.08
0 à 1.5	71	20	12	12	
2	125	36	38	38	
2.5	72	21	23	23	
3	58	17	14	14	
4 à 5	17	5	11	11	
UPDRS ON					
Score total UPDRS moyen	32.9	± 17.4	34.5	± 16	0.42
Score II + Score III	28.1	± 15.3	29.3	± 14.2	0.51

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE=Mini-Mental State Examination;

Tableau 14 : Profil des patients parkinsoniens répondants et non répondants au questionnaire de recours aux soins

	Patients sans donnée manquante		Patients avec au moins une donnée manquante		p-value
	m ± ET Ou n, %, IC95*		m ± ET Ou n, %, IC95*		
Effectif total	401		49		
Sexe (Homme)	230	57	24	49	0.26
Age moyen (ans)	68.7	± 9.7	69.5	± 9.5	0.59
≤ 50	18	4	1	2	0.74
51-60	60	15	8	16	
61-70	127	32	15	31	
71-80	166	41	19	39	
≥ 81	30	8	6	12	
Situation de vie					0.42
Seul	71	18	8	16	
En couple	274	68	38	78	
En famille	45	11	2	4	
En institution	11	3	1	2	
Niveau d'éducation					0.70
Non scolarisé	7	2	0	0	
Ecole primaire	126	31	12	24	
Collège	94	23	11	22	
Lycée	58	14	10	20	
Technique	38	10	7	14	
Etudes supérieures	76	19	9	18	
Score MMSE	28.0	± 2.3	27.9	± 2	0.74
Stade de la maladie Hoehn & Yahr (ON)					0.96
0 à 1.5	75	19	8	16	
2	143	36	20	41	
2.5	86	21	9	18	
3	64	16	8	16	
4 à 5	25	6	3	6	
UPDRS ON					
Score total UPDRS moyen ± ET	33.1	± 17.2	34.3	± 16.5	0.67
Score II + Score III	28.2	± 15.1	29.5	± 14.7	0.60

*Données présentées sous forme de moyennes (m) ± écart type (ET) ou effectif n (pourcentage) et [Intervalle de confiance à 95% (IC95)] ; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE=Mini-Mental State Examination;

IV.3. Facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson [Article 1]

**Article accepté pour publication dans la revue
Mouvement Disorders le 27 avril 2008**

L'étude DoPaMiP avait pour objectif d'étudier la prévalence et les facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson et de décrire le profil des malades parkinsoniens avec et sans douleur.

450 patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique et 98 malades non parkinsoniens d'âge et de sexe comparables, ambulatoires, sans troubles cognitifs de la région Midi-Pyrénées ont été évalués à l'aide de questionnaires validés et standardisés selon les modalités décrites au chapitre méthodologie. La définition de la douleur chronique que nous avons utilisé, était celle de l'International Association for the Study of Pain (IASP) qui fait référence au plan national et international et qui est également retenue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle décrit la douleur chronique comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 mois et/ou susceptible d'affecté de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient attribuable à toutes causes non malignes ». L'étiologie de la douleur, liée ou non à la maladie de Parkinson, reposait sur le jugement clinique du neurologue et était déterminée à l'aide d'un questionnaire standardisé fondé sur des arguments cliniques et anamnestiques.

Globalement nos résultats ont confirmé la forte prévalence de la douleur chronique chez les malades parkinsoniens et ont montré que la proportion de malades parkinsoniens souffrant de douleurs chroniques (n=278/450) était deux fois plus importante que celle observée avec les mêmes critères dans le groupe de patients non parkinsoniens, après ajustement des principales comorbidités, en particulier les pathologies ostéo-articulaires fréquentes dans cette tranche d'âge. 25 patients parkinsoniens souffraient de douleurs non chroniques (<3 mois) et ont été exclus de l'analyse.

25% (n=111) des patients parkinsoniens souffraient de douleurs chroniques non liées à la maladie de Parkinson (douleurs non Parkinsoniennes), le plus souvent des douleurs arthrosiques. Dans environ 40% des cas (n=167), les malades souffraient de douleurs chroniques liées directement ou indirectement à leur maladie (douleurs parkinsoniennes). Dans ce groupe de malades, les douleurs « parkinsoniennes », c'est-à-dire celles pour lesquelles un faisceau suffisant d'arguments sémiologiques, chronologiques, topographiques

et/ou pharmacologiques permettaient d'établir une relation causale avec la maladie de Parkinson, ne constituaient pas une entité homogène. Dans 62% des cas (n=103), il n'existait pas de causes autres que la maladie de Parkinson pour expliquer la douleur alors que chez 38% (n=64) des patients, la douleur chronique n'était pas considérée comme directement liée à la maladie de Parkinson mais plutôt aggravée par la maladie (i.e douleurs ostéo-articulaires aggravées par les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (akinésie, rigidité ou anomalies de la posture)).

La présence des douleurs chroniques parkinsoniennes était associée à un âge précoce des patients au début de la maladie de Parkinson, à la présence de complications motrices et à une symptomatologie dépressive plus sévère. En outre, ces patients avaient des scores affectifs plus élevés sur l'échelle de McGill et une qualité de vie plus altérée à cause de ces douleurs (échelle QCD), suggérant que les douleurs parkinsoniennes étaient plus déplaisantes que les douleurs non parkinsoniennes. Les douleurs parkinsoniennes différaient significativement des douleurs non parkinsoniennes. En particulier, les douleurs parkinsoniennes étaient plus sévères, présentes depuis moins longtemps, plus fréquemment aggravées par les émotions et les fluctuations motrices et s'amélioraient plus fréquemment sous l'effet des médicaments anti parkinsoniens. Bien que les douleurs parkinsoniennes soient plus intenses que les douleurs non Parkinsoniennes, elles ont été moins souvent rapportées par les malades auprès d'un professionnel de santé (74% versus 86% ; p=0.02). L'analyse de la consommation des antalgiques a été étudiée. Près de 50% des malades parkinsoniens avec une douleur chronique liée à la maladie de Parkinson consommaient un antalgique (généralement de niveau I et le paracétamol dans la majorité des cas) ce qui était une consommation plus faible que celle du groupe de malades avec des douleurs chroniques non parkinsoniennes (68%), alors que l'intensité de la douleur est significativement plus élevée dans le groupe des patients avec des douleurs chroniques parkinsoniennes (6.5 ± 2.0 versus 6.0 ± 2.2 ; p=0.03).

Nos résultats soulignent la fréquence élevée des douleurs chroniques chez les malades parkinsoniens. L'hétérogénéité des symptomatologies douloureuses parkinsoniennes reflète probablement la diversité et la complexité des mécanismes physiopathologiques sous jacents qui restent à explorer. Nos travaux mettent en exergue l'absence de la prise en charge thérapeutique spécifique de ces douleurs, qui sont spontanément peu rapportées par les malades.

Chronic Pain in Parkinson's Disease: The Cross-Sectional French DoPaMiP Survey

AQ2

L. Nègre-Pagès, PhD,¹ W. Regragui, MD,^{2,3} D. Bouhassira, MD,³
H. Grandjean, MD,⁴ and O. Rascol, MD, PhD,^{5,6,7*}

AQ3

¹Department of Clinical Pharmacology, University Hospital, Toulouse, France, and LN-Pharma, Toulouse, France

²Department of Neurology, University of Rabat, Morocco

³INSERM U-792, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, France and Université Versailles-Saint-Quentin, Versailles, France

⁴INSERM U-558, Faculty of Medicine, Toulouse, France

⁵Department of Clinical Pharmacology, University Hospital, Toulouse, France

⁶Department of Neurosciences, University Hospital, Toulouse, France

⁷INSERM U-825/CIC, Hôpital Purpan, Toulouse, France,

on behalf of the DoPaMiP Study Group (Investigators listed at end of report)

Abstract: Pain is a frequent, but poorly studied symptom of Parkinson's disease (PD). DoPaMiP survey aimed to assess the prevalence of chronic pain in PD, to describe PD patients with chronic pain, and to record analgesic consumption. About 450 parkinsonian patients underwent structured standardized clinical examination and completed self-reported questionnaires in a cross sectional survey. Pains related or unrelated to PD were identified according to predefined criteria. About 98 patients with other chronic disorders than PD were examined to assess if pain was more frequent in PD than in this population. Two thirds parkinsonian patients (278 of 450) had chronic pain. Twenty-five patients with non-chronic pain (<3-month duration) were excluded from subsequent analysis. Twenty six percent (111 of 425) parkinsonian patients had pain unrelated to PD ("non-PD-pain", caused mainly by osteoarthritis), while 39.3% (167 of 425) had chronic pain related to PD ("PD-

pain"). In this last group, PD was the sole cause of pain in 103 and indirectly aggravated pain of another origin (mainly osteoarthritis) in 64. Parkinsonian patients with "PD-pain" were younger at PD onset, had more motor complications, more severe depressive symptoms than those without pain or with "non-PD pain." "PD-pain" was more intense ($P = 0.03$), but was less frequently reported to doctors ($P = 0.02$), and was associated with less frequent analgesic consumption than "non-PD-pain." Pain was twice more frequent in PD patients than in patients without PD after adjustment for osteo-articular comorbidities (OR = 1.9; 95% CI 1.2-3.2). Chronic pain is frequent but underreported in PD. Awareness of this problem should be increased and the assessment of analgesic strategies improved. © 2008 Movement Disorder Society

Key words: parkinson's disease; chronic pain; cross sectional survey

Pain is underrecognized in Parkinson's disease (PD). Studies are rare, limited to small series of tertiary centers, without comparative group, and no standard definition nor systematic assessment of different types of chronic pain.¹⁻⁴ The aims of the DoPaMiP (Douleur et

maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées) survey were (1) to estimate chronic pain prevalence in a general PD population using a validated definition, (2) to compare PD patients with and without pain regarding symptoms and treatments, and (3) to assess if pain was more frequent in this population than in patients with other chronic disorders than PD.

METHODS

Study Design and Population

The first 25 consecutive Parkinsonian patients attending the outpatient clinics of 28 of the 95 neurologists of

*Correspondence to: Prof. O. Rascol, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31 000 Toulouse, France. E-mail: rascol@cict.fr

Received 10 December 2007; Revised 24 April 2008; Accepted 27 April 2008

Published online 00 Month 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.22142

the Midi-Pyrénées Region were asked to participate in this cross-sectional survey. Inclusion criteria were: UK PD Society Brain Bank diagnosis,⁵ age ≥ 18 years, Mini Mental State Examination (MMSE) score > 24 ,⁶ no deep brain stimulation, no serious, immediately life-threatening disease. Outpatients consulting GPs for other reasons than PD were recruited to compare pain prevalence.

Patient Assessment

Sociodemographic characteristics and PD history, comorbidities, and treatments were collected using structured interviews. Neurologists (pretrained for the survey) carried out detailed neurological examination, and identified patients with or without chronic pain ("no pain" group) according to the International Association for the Study of Pain (IASP) definition (unpleasant sensory and emotional experiences with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage and lasting for more than 3 months).⁷ Pain intensity was assessed with a 100-mm visual analog scale (0 = no pain, 100 = worst pain imaginable).⁸ Specific predefined information on pain characteristics were collected based on DoPaMiP experts consensus: patient's opinion about the relationship between pain and PD, topography, duration, frequency, aggravating factors, temporal and topographical relationship with PD symptoms (onset and location), influence of motor complications (fluctuations, OFF dystonia, ON dyskinesia), and antiparkinsonian medications. Neurologists used this information and their best clinical judgment to separate chronic pain into two categories: "non-PD-pain" (pain related to another cause than PD and not aggravated by PD) and "PD-pain" (pain that was caused or aggravated by PD). In this last category, pain was considered to be (1) directly related to PD ("PD-Pain direct") if it could not be attributed to any other health problem according to medical history, clinical examination, laboratory test, or imaging results, or (2) indirectly related to PD ("PD-pain indirect") if another diseases caused pain (e.g. osteoarthritis) but PD aggravated pain intensity because of rigidity, abnormal posture, or movements. Patients reporting more than one pain described their most severe pain first.

Parkinsonism was assessed in the ON condition, using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)⁹ and the Hoehn and Yahr scale.¹⁰

PD patients completed questionnaires rating (1) depressive and anxious symptoms (Hospital Anxiety and Depression Rating Scale—HADS),¹¹ (2) sleep

quality (Pittsburgh Sleep Quality Index—PSQI),¹² and (3) health-related quality of life (PD Questionnaire—PDQ-39).¹³ The Brief Pain Inventory items concerning pain interference (from 0: does not interfere, to 10: complete interference) were used to measure the impact of chronic pain on general activity, mood, walking ability, normal working, relations with other people, sleep and enjoyment of life in these patients.¹⁴ The French version¹⁵ of the McGill Pain Questionnaire short form¹⁶ was used to measure the sensory and affective dimensions of pain. Finally, patients with chronic pain were asked whether they had reported this pain to a doctor and which analgesics they had taken for this pain.

Patients with other disorders than PD were assessed in the same way by the GPs, except for PD-specific outcomes. They were recruited at the end of the survey, to include patients of the same age range (mean = 70 years) and sex ratio (55% males) than in the PD group.

Data Management and Quality Control

Data were stored by the Toulouse Clinical Pharmacology Unit. Random independent monitoring was performed in 10% of the sample. Missing values or inconsistencies were discussed with investigators. Two PD experts (OR, WR) reviewed all cases for consistency. The protocol was approved by the French regulatory authorities, including data protection committees. The study was undertaken in accordance with Guidelines for Good Epidemiology Practice and ADELFA (*Association Française des Epidémiologistes de Langue Française*) recommendations. All patients provided informed written consent.

Variables Studied

Different UPDRS scores were used to assess PD symptoms: total score [Part II (activities of daily living) + Part III (motor examination), (most severe score = 108)]; "dopa-responsive" subscore [tremor (item 20) + akinesia (items 23 – 26 + 31) + rigidity (item 22), maximal score = 76]; and "axial" subscore [falling, freezing, speech, posture; postural stability (items 13 + 14 + 18 + 28 + 30), maximal score = 20]. Two HADS subscores (one for depressive and one for anxious symptoms, most severe score for each = 21) were used, with subscores > 7 indicating patients with possible or probable anxiety or depression symptoms.^{11,17} PSQI score > 5 was used to define patients with "poor sleep quality."¹² Health-related quality of

life was evaluated using total score and each dimension subscores of the PDQ-39 scale.¹³

Comorbidities were classified into six WHO categories (cardiovascular, metabolism, osteoarticular, sleeping, mood, and "others").¹⁸ Concurrent medication use during the previous month was analyzed, using the drug coding system of the anatomical therapeutic chemical (ATC) classification.¹⁹ Analgesics were classified according to the WHO three-level classification system.²⁰ Patients' levodopa equivalent daily dose (accounting for dopamine agonists, COMT and MAO-B inhibitors) was calculated as previously described.²¹

Statistical Analysis

Demographic and clinical characteristics are presented as frequencies, proportions or means \pm standard deviation (SD) with 95% confidence intervals (CI).

A sample size of 385 PD patients allowed detecting a chronic pain prevalence of 50% (precision = 0.05)—an hypothesis in line with the literature²—and showing an odds ratio (OR) of 2 on associated factors for which the prevalence in patients with no pain was estimated to be 20% (alpha = 5%; beta = 80%). A sample size of 90 subjects per group allowed detecting a difference in pain prevalence between 2 different groups (patients and without PD), assuming that pain would be present in 30% of non PD patients²² and twice more frequent in the PD group (alpha = 5%, beta = 80%). Based on these estimations, we planned to include 450 patients in the PD group and 100 patients in the non PD chronic disorder group, ensuring power in spite of possible missing data.

Analysis was restricted to the most severe and troublesome pain in patients reporting more than one chronic pain ($n = 93$). Patients suffering from non chronic pain (lasting <3 months; $n = 25$) were included only in the initial global population description. They were excluded from subsequent analyses, as some of these cases may have corresponded to a short-term acute syndrome, whereas others may have corresponded to the early phase of a chronic syndrome. The different parkinsonian groups (no pain, non-PD-pain, PD-pain—including direct or indirect) were compared, using ANOVA and Student's t tests. Bivariate Chi-squared analyses were carried out, with the level of significance set at 0.05. A backward logistic regression analysis was performed to identify the factors best predicting the occurrence of PD-pain, by comparison with patients with no pain, with a P -value threshold of 0.05 used to exclude factors.²³ Correlates identified as significant were included in the model as explanatory variables. These variables were

categorized using the median value or cutoff points. Hosmer and Lemeshow tests and likelihood ratio tests were used to check the quality of the models. We assessed potential interactions in these two models, but found no such interactions.

Statistical analyses were carried out with SAS software version 9.1 for Windows.

Role of the Funding Source

The survey was funded by the French Programme Hospitalier Regional de Recherche Clinique and unrestricted grants from pharmaceutical companies. None of these had any input into study design, data analysis, or manuscript preparation.

RESULTS

A total of 450 patients with PD and 98 with non-PD disorders were included. Their main sociodemographic profiles were comparable. Non-PD patients had more frequent somatic comorbidities [cardiovascular disease (hypertension and arrhythmia), metabolic disorders (dyslipidemia) and osteoarthritis] as expected from recruitment strategy (they visited GPs for another disease than PD). PD patients had more severe, sleep quality, anxiety and depression scores, as previously reported (Table 1).

Different Types of Chronic Pain Observed in PD Patients (see Fig. 1)

About 147 of the 450 parkinsonian patients (32.6%) reported no pain while chronic pain was present in 278 (61.8%). Twenty-five patients were excluded from subsequent analyses because pain did not fulfill the IASP definition (last <3 months).

Among the 278 PD patients with chronic pain, 167 (60.1%) did so, at least partly, because of PD (PD-pain group). In these, no other cause of pain than PD could be identified in 103 (PD-pain direct group), whereas PD aggravated a pain of other origin (mainly osteoarthritis) in 64 (PD-pain indirect). The PD-pain direct group was heterogeneous according to pain description, pain being associated with abnormal movements ("OFF" dystonia) in 20 patients, resembling neuropathic pain in 14 others—although sensory examination was normal—and being associated with akathisia in 4. Pain was less precisely described in many other cases including various sensations such as deep aching, myalgia, cramps, stiffness or articular or abdominal discomfort ($n = 63$).

The other 111 PD patients with chronic pain (39.9%) had so because of another disorder than PD (osteoar-

TABLE 1. Principal demographic and clinical characteristics of parkinsonian patients and patients with disorders other than PD

	Parkinsonian patients (n = 450)	Patients with disorders other than PD (n = 98)	P value
Age (years)	68.8 ± 9.7	70.3 ± 9.3	0.17
Sex (% male)	254 (56.4%) [52-61]	53 (54.1%) [44-64]	0.67
Age at which left education (years)	17.5 ± 5.9	16.9 ± 4.3	0.21
PSQI score	7.6 ± 4	6.1 ± 3.8	0.002
HADS-D score	6.6 ± 3.8	3.9 ± 3.2	<0.0001
HADS-A score	8.2 ± 3.9	6.5 ± 3.2	<0.0001
Comorbidities (%)	364 (80.9%) [77-85]	93 (94.9%) [91-99]	0.0007
Cardiovascular	178 (39.6%) [34-44]	62 (63.3%) [54-73]	<0.0001
Metabolic	145 (32.2%) [28-37]	54 (55.1%) [45-65]	<0.0001
Osteoarticular	111 (24.7%) [21-29]	43 (43.9%) [34-54]	<0.0001

Data are means ± SD or number (percentage) [95% CI].
 HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety subscore; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression subscore; MMSE = Mini-Mental State Examination; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; UPDRS = Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

thritis in 88/111) with no influence of PD on pain expression according to the patient and the neurologist.

Comparison of Parkinsonian Patients With No Pain, PD-Pain, and Non PD-Pain

The mean VAS and SF-McGill scores were significantly greater in PD-pain than in non PD-pain patients

(Table 2). Overall, patients with PD-pain were younger than those without pain (no pain) or with non-PD pain. They were also younger at PD onset with indices of more severe PD (longer duration and dopa-therapy exposure, more severe UPDRS and Hoehn and Yahr scores, more frequent motor complications, higher L-DOPA daily dose) (Table 2). Conversely, sleep quality scores were not different.

T2

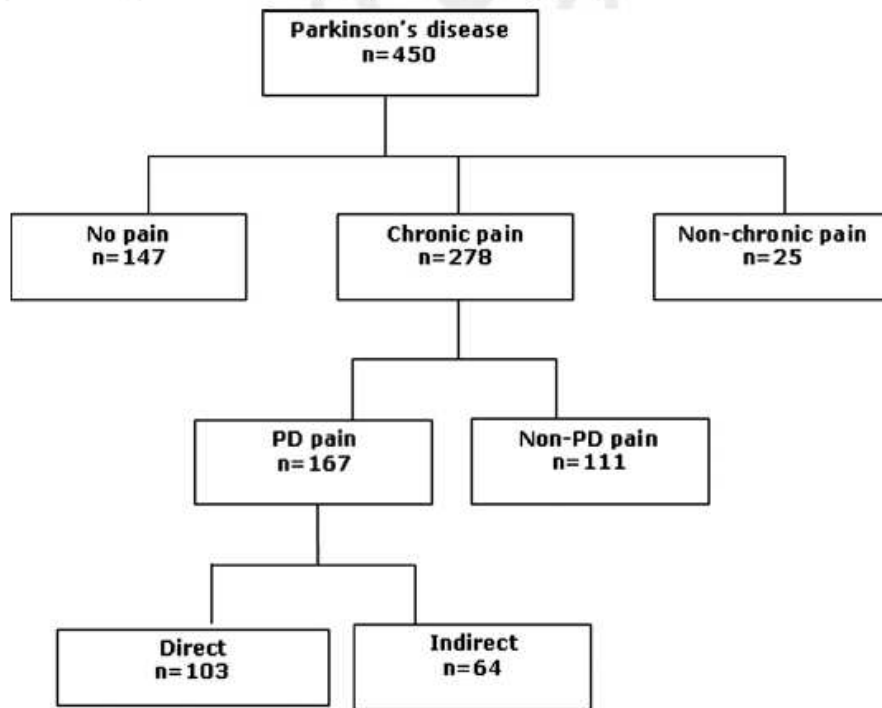


FIG. 1. Types of pain reported by PD patients in the DoPaMiP survey.

CHRONIC PAIN IN PARKINSON'S DISEASE

TABLE 2. Demographic and clinical characteristics of parkinsonian patients with no pain, chronic pain related to PD (PD-pain) or chronic pain unrelated to PD (non-PD-pain)

	No pain (n = 147)	PD-pain (n = 167)	Non-PD-pain (n = 111)	P value
Pain intensity (VAS)	-	6.5 ± 2.0 [6.2-6.8]	6.0 ± 2.2 [5.6-6.4]	0.03
SF-McGill score	-	16 ± 9.4 [14.4-17.5]	12.3 ± 8.3 [10.8-13.9]	0.002
Sensory score	-	6.9 ± 4.1 [6.3-7.6]	6.3 ± 4.3 [5.5-7.1]	0.25
Emotional score	-	9.1 ± 6.8 [8-10.1]	6.2 ± 5.1 [5.2-7.2]	0.0003
Sex (% male)	61.2% [53-69]	53.9% [46-61]	51.4% [42-61]	0.24
Age (years)	69.7 ± 10.4 [68-71.4]	66.4 ± 9.8 [64.9-67.9]	71.7 ± 7.7 [70.3-73.1]	<0.0001 ^{†††○○○}
MMSE score	28.0 ± 2.2 [27.6-28.3]	27.9 ± 2.6 [27.5-28.3]	28.0 ± 1.8 [27.6-28.3]	0.98
PD duration (years)	5.1 ± 5.5 [4.2-6.0]	7.1 ± 4.9 [6.3-7.8]	5.0 ± 4.4 [4.2-5.9]	0.0004 ^{†††○○○}
Age at PD onset (years)	65.1 ± 11.5 [63.2-67]	59.8 ± 10.1 [58.3-61.4]	67.2 ± 8.7 [65.6-68.9]	<0.0001 ^{†††○○○}
UPDRS (II+III) ON score	25.6 ± 13.9 [23.2-27.9]	32.3 ± 16.4 [29.7-34.9]	26.5 ± 13.5 [23.8-29.1]	0.0002 ^{†††○○○}
UPDRS axial subscore	3.8 ± 3.3 [3.2-4.4]	4.9 ± 3.4 [4.4-5.5]	3.9 ± 3.0 [3.4-4.5]	0.006 ^{††}
UPDRS dopa-responsive subscore	13 ± 7.6 [11.7-14.3]	15 ± 8.6 [13.6-16.3]	12.1 ± 7.3 [10.7-13.5]	0.01 ^{†○○}
Hoehn and Yahr stage	2.1 ± 0.8 [2.0-2.3]	2.4 ± 0.8 [2.3-2.5]	2.1 ± 0.7 [2.0-2.3]	0.002 ^{††○○}
Patients with motor fluctuations	19.1% [13-25]	44.9% [37-52]	19.8% [12-27]	<0.0001 ^{†††○○○}
Patients with dyskinesia	16.3% [10-22]	38.3% [31-46]	16.2% [9-23]	<0.0001 ^{†††○○○}
PSQI score	7.6 ± 3.9 [6.8-8.3]	7.8 ± 3.8 [7.2-8.4]	7.7 ± 4.3 [6.7-8.6]	0.89
Levodopa equivalent dose (mg/day)	771 ± 657 [661-882]	1175 ± 877 [1038-1311]	819 ± 674 [687-950]	<0.0001 ^{†††○○○}
Dopatherapy duration (years)	4.7 ± 4.6 [3.9-5.6]	6.1 ± 4.5 [5.4-6.8]	4.5 ± 4.2 [3.7-5.4]	0.01 ^{†○○}

Data are means ± SD [95% CI] or percentages [95% CI].
[†]P < 0.05; ^{††}P < 0.01; ^{†††}P < 0.001; PD-pain versus no pain.
[○]P < 0.05; ^{○○}P < 0.01; ^{○○○}P < 0.001; PD pain versus non-PD pain.
 No statistical significance observed between non-PD pain versus no pain.
 MMSE = Mini-Mental State Examination; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

T3 Several health-related quality of life items related to PD (PDQ-39) or chronic pain (BPI) as well as anxiety/depression scores indicated significant alteration in patients with PD-pain with respect to the others (Table 3). In multivariate logistic regression analysis, factors associated with PD-pain were younger age at PD onset,

presence of motor fluctuations and depressive symptoms (HADS-D >7) (Table 4).

T4 Analgesic consumption was reported by fewer patients with PD-pain than non-PD-pain and than patients with other disorders than PD exhibiting chronic pain (57 of 98) (Table 5).
 T5

TABLE 3. Anxiety and depression HADS scores and quality of life related to PD or chronic pain in PD patients

	No pain (n = 147)	PD-pain (n = 167)	Non-PD-pain (n = 111)	P value
PDQ-39 total score	24 ± 14 [21-26]	32 ± 14 [30-34]	27 ± 13 [25-30]	<0.0001 ^{†††○○○}
Mobility	27 ± 26 [22-31]	38 ± 25 [34-42]	32 ± 25 [27-37]	0.0005 ^{†††}
Activities of daily living	24 ± 23 [20-28]	34 ± 23 [30-37]	29 ± 21 [25-33]	0.0006 ^{†††}
Emotional well being	26 ± 20 [23-29]	37 ± 21 [33-40]	31 ± 22 [27-35]	<0.0001 ^{†††○○}
Stigma	24 ± 24 [20-27]	27 ± 24 [24-31]	22 ± 24 [17-26]	0.14
Social support	9 ± 17 [7-12]	12 ± 18 [10-15]	8 ± 16 [5-12]	0.14
Cognitive impairment	26 ± 18 [23-29]	31 ± 19 [28-34]	29 ± 18 [25-32]	0.03 ^{††}
Communication	24 ± 21 [21-28]	29 ± 21 [26-32]	22 ± 21 [18-26]	0.02 ^{†○○○}
Bodily discomfort	30 ± 20 [27-34]	49 ± 18 [46-52]	44 ± 18 [40-47]	<0.0001 ^{†††○○○}
BPI scores				
General activity	-	3.7 ± 3.1 [3.2-4.2]	2.7 ± 2.8 [2.2-3.2]	0.007
Mood	-	2.7 ± 2.8 [2.3-3.2]	1.7 ± 2.6 [1.2-2.2]	0.004
Walking ability	-	3.1 ± 3.1 [2.6-3.6]	2.8 ± 3.3 [2.2-3.5]	0.47
Normal working	-	3.6 ± 3.1 [3.1-4.1]	3.3 ± 3.1 [2.7-3.8]	0.39
Relations with other people	-	2.2 ± 2.8 [1.8-2.7]	1.4 ± 2.4 [1.0-1.9]	0.02
Sleep	-	2.1 ± 3.0 [1.6-2.5]	1.6 ± 2.7 [1.1-2.1]	0.15
Enjoyment of life	-	2.6 ± 3.0 [2.1-3.1]	1.2 ± 2.2 [0.8-1.6]	<0.0001
HADS-D score	5.9 ± 4 [5.2-6.5]	7.5 ± 3.7 [6.9-8.1]	6.8 ± 3.6 [6.0-7.5]	0.002 ^{†††}
HADS-A score	7.3 ± 3.9 [6.7-8.0]	9.1 ± 3.8 [8.5-9.7]	8.0 ± 3.6 [7.3-8.7]	0.0003 ^{†††○○}

Data are mean ± SD [95% CI].
 HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety subscore; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression subscore; BPI = Brief Pain Inventory.
[†]P < 0.05; ^{††}P < 0.01; ^{†††}P < 0.001; PD-pain versus no pain.
[○]P < 0.05; ^{○○}P < 0.01; ^{○○○}P < 0.001; PD pain versus non-PD pain.
[○]P < 0.05; ^{○○}P < 0.01; ^{○○○}P < 0.001; non-PD pain versus no pain.

TABLE 4. Logistic regression model of factors significantly associated with PD-pain, with parkinsonian patients with no pain used as the control group

	OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]*
Age at PD onset		
≤65 years	3 [1.9-4.8]	3 [1.7-5.4]
>65 years	1	1
Motor fluctuations		
Presence	3.5 [2.1-5.8]	2.8 [1.5-5.1]
Absence	1	1
Depressive symptoms (HADS-D > 7)		
Yes	2.1 [1.3-3.4]	2 [1.1-3.6]
No	1	1

Adjusted R-square value 0.23.

Goodness of fit, Hosmer and Lemeshow¹⁹ - Pr > Chi²: 0.8039.

*OR adjusted for age at onset, PD duration, motor fluctuations, dyskinesia, UPDRS II+III, dopatherapy duration, HADS-A and HADS-D.

HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression subscore; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety subscore; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; OR = odds ratio.

Comparison of PD Patients With Different Subtypes of Chronic Pain: PD-Pain Direct, PD-Pain Indirect, or Non-PD Pain

PD-pain direct (considered as being caused only by PD) differed from the two other pain subtypes in many aspects (Table 6): it was more recent, occurred less frequently before PD onset, was less frequently worsened by physical effort, worsened more frequently during OFF episodes and was better improved by antiparkinsonian drugs. It was also more frequently located in the lower limbs and was less frequently reported to doctors.

Both PD-pain direct and indirect subtypes were more frequently worsened by anxiety/emotions, were more frequently aggravated during OFF episodes and improved by antiparkinsonian drugs than non PD-pain subtype.

Comparison of the Prevalence of Chronic Pain in PD Patients and Patients With Other Disorders Than PD

Chronic pain occurred in 278 of 450 Parkinsonian patients (61.8%) and in 57 of 98 patients with other disorders than PD (58.2%) (*P* = 0.51). Osteoarthritis was an important cause of pain in both groups and was significantly more prevalent in patients with other disorders than PD. After adjustment for osteo-articular comorbidity, parkinsonian patients were found to be twice as likely to suffer from chronic pain as patients with non-PD disorders [OR = 1.9; 95% CI 1.2-3.2].

DISCUSSION

DoPaMiP is the first cross-sectional survey to investigate chronic pain in a large population of Parkinsonian patients seen in general neurological practice. Our estimate of the prevalence of chronic pain in PD (61.8%) is within the range of previous reports, which have varied from 30 to 85%.^{1,2,24-28} This variability may be accounted for by differences in chronic pain definitions, a lack of distinction between pain related and unrelated to PD or recruitment bias in specialized tertiary centers.

This survey was not population-based but our patients were recruited consecutively by 30% of the neurologists in the Midi-Pyrénées area. More than 80% of patients diagnosed with PD in France are managed by a neurologist. The DoPaMiP population included 6% of the entire parkinsonian population of the area,^{29,30} and its demographic characteristics were similar to those of ambulatory parkinsonian populations reported in other studies.³¹ Therefore, we assume that our patients were representative of the general PD pop-

TABLE 5. Analgesic consumption (yes/no) during the month preceding assessment in parkinsonian patients with chronic pain related to PD (PD-pain) or unrelated to PD (non-PD-pain) and in patients with disorders other than PD and chronic pain

	PD-pain (n = 167)	Non-PD-pain (n = 111)	Patients with disorders other than PD and chronic pain (n = 57)	P value
Any analgesic	50.3% [43-58] ^{oo ee}	67.6% [59-76]	70.2% [58-82]	0.003
Level I ^a	34.1% [27-41] ^{o, eee}	48.6% [39-58]	61.4% [49-74]	0.0007
Level II ^a	9.6% [5-14]	15.3% [9-22]	10.5% [3-19]	0.33
Level III ^a	0.6% [0-2]	0	0	-
Co-analgesic ^a	10.8% [6-16]	16.2% [9-23]	15.8% [6-25]	0.36

Data are percentages [95% CI].

^aWHO three-level classification system (Level I - non-opioids; Level II - weak opioids; Level III - strong opioids; co-analgesic - tricyclic antidepressants, antiepileptics, hypnotics/anxiolytics).²⁰ Medications are listed in this table only if they have been consumed by the patient in order to treat chronic pain and not for other purposes

^o*P* < 0.05; ^{oo}*P* < 0.01; PD pain versus non PD-pain.

^{ee}*P* < 0.01; ^{eee}*P* < 0.001; PD pain versus patients with disorders other than PD and chronic pain.

CHRONIC PAIN IN PARKINSON'S DISEASE

TABLE 6. Comparison of chronic pain characteristics among parkinsonian patients with chronic pain unrelated to PD (non-PD-pain), chronic pain indirectly related to PD (PD-pain-indirect) and chronic pain directly related to PD (PD-pain-direct)

	Non-PD-pain (n = 111)	PD-pain indirect (n = 64)	PD-pain direct (n = 103)	P value
Pain duration (years)	10.2 ± 12.7 [7.8–12.6]	9.3 ± 11 [6.6–12.0]	3.7 ± 3.8 [3.0–4.5]	<0.0001 ^{†††††}
Patients with pain onset preceding PD diagnosis	60.4% [51.3–69.5]	48.4% [36.2–60.7]	10.7% [4.7–16.6]	<0.0001 ^{†††††}
Pain activating factor				
Effort	69.4% [60.8–77.9]	67.2% [55.7–78.7]	48.5% [38.9–58.2]	0.004 ^{†††}
Anxiety	11.7% [5.7–17.7]	26.6% [15.7–37.4]	30.1% [21.2–39]	0.002 ^{†††††}
Emotions	9.0% [3.7–14.3]	25% [14.4–35.6]	29.1% [20.4–37.9]	0.0007 ^{†††††}
Pain worsened during off episodes	0.9% [0–2.7]	18.8% [9.2–28.3]	24.3% [16.0–33.2]	<0.0001 ^{†††††}
Pain improved by antiparkinsonian drugs	3.6% [0–7]	12.5% [4.0–21.2]	47.6% [38.1–57.0]	<0.0001 ^{†††††}
Pain topography				
Head	12.6% [6.4–18.8]	10.9% [3.3–18.6]	8.7% [3.3–14.2]	0.66
Back	44.1% [34.9–53.4]	60.9% [49–72.9]	12.6% [6.2–19]	<0.0001 ^{†††††}
Upper limbs	23.4% [15.5–31.3]	14.1% [5.6–22.6]	21.4% [13.4–29.3]	0.32
Lower limbs	31.5% [22.9–40.2]	29.7% [18.5–40.9]	67% [57.9–76.1]	<0.0001 ^{†††††}
Pain mentioned to GP or neurologist	85.6% [79.1–92.1]	82.8% [73.6–92.1]	68.0% [59–77]	0.004 ^{†††}

Data are means ± SD [95% CI] or percentages [95% CI].
 VAS = Visual Analog Scale.
[†]P < 0.05; ^{††}P < 0.01; ^{†††}P < 0.001; PD-pain indirect versus non-PD pain.
^{††††}P < 0.05; ^{†††††}P < 0.01; ^{††††††}P < 0.001; PD-pain direct versus non-PD pain.
^{†††††††}P < 0.05; ^{††††††††}P < 0.01; ^{†††††††††}P < 0.001; PD-pain direct versus PD pain indirect.

ulation and that a figure of 2 of 3 parkinsonian patients suffering from chronic pain is a reasonable estimation.

One can discuss the fact that we recruited patients visiting GPs for other reasons than PD to compare pain prevalence in another population. Comparing parkinsonian patients with their spouses would have been biased by the burden carried out by caregivers, while recruiting 70-year-old subjects free of chronic disorders would have created a too artificial group of comparison. We had therefore to adjust for painful co-morbidity (osteoarthritis) when comparing the groups to show that chronic pain is more frequent in patients with PD than without.

There are no validated tools to establish whether pain should be considered or not as part of PD features in a given patient. Many parkinsonian patients may suffer because of disorders other than PD, such as osteoarthritis, while other may suffer specifically because of PD. It is important to separate these entities. We addressed this issue by asking the neurologists who assessed our patients to classify pain regarding this issue according to careful examination, specific questions based on experts' consensus and best clinical judgment. This approach may lead to selection bias. However, neurologists concluded that ~25% of Do-PaMiP Parkinsonian patients suffered from chronic pain for another cause than PD, and this is consistent with previous surveys in the general population.^{32–34} Conversely, they concluded in almost 40% of the Par-

kinsonian population that chronic pain was related to PD. The fact that these 2 groups (PD- and non-PD pain) had different age at onset, prevalence of motor complications, quality of life and affective scores suggests that this separation is clinically meaningful and that PD-pain is indeed a specific entity.

The subdivision of PD-pain into direct and indirect PD-pain was also based on specialists' clinical judgment. The numerous differences in the clinical features between these two subtypes (onset, topography, activating factors, effect of antiparkinsonian drugs, mentioning to doctors by the patient...) suggest that this categorization may also have clinical relevance, with PD pain direct representing a separate entity. It is important to emphasize, however, that the PD-pain direct group was not homogeneous regarding pain description. Several subcategories of PD pain reported in this survey were consistent with previous studies, including pain associated with OFF dystonia or described as abnormal sensations similar to neuropathic pain syndromes, in spite of no objective sensory deficit.^{2,8} Most cases, however, did not correspond to well define syndromes and were reported as vague painful sensations. This heterogeneity deserves further investigations and probably reflects the multiplicity of the underlying mechanisms.

Peripheral mechanical factors, such as muscular contraction, dystonia or abnormal posture, may play a role in certain patients, accounting for the analgesic efficacy of botulinum toxin in these cases.³⁵ However,

several anatomical, electrophysiological and pharmacological arguments also link PD-pain to the central dopaminergic deficit³⁶⁻⁴⁰ while central non dopaminergic mechanisms cannot be excluded.⁴¹ Some findings of the DoPaMiP survey are compatible with the dopaminergic hypothesis: PD-pain worsened during OFF episodes and improved on antiparkinsonian drugs. Moreover, PD-pain patients were younger at PD onset, had a more severe "dopa-responsive" UPDRS subscore and more frequent motor fluctuations, such factors indicating a more severe dopamine deficit. Being younger (but not earlier age at onset) and motor complications have already been shown to be associated with pain in PD.^{2,4}

DoPaMiP showed that pain was associated with higher scores for depression and health-related quality of life in PD. Depression has already been reported to be more severe in Parkinsonian patients with pain, although the overall prevalence of depression in these patients was not higher than that in patients without pain.^{4,42} Sleep problems are commonly reported in patients with PD with and without pain.⁴² We found no overall difference in sleep quality between the 3 groups of Parkinsonian patients, although Parkinsonian patients generally slept less well than non PD patients. This suggests that factors other than pain may have a more profound impact on sleep quality in PD. Conversely, after adjustment for other factors, possible/probable depressive symptoms were found to be significantly correlated with the presence of PD-pain when patients with no pain were used as the control group. Whether pain is a contributing factor for depression or vice-versa remains to be explored.

Finally, DoPaMiP was the first study to assess analgesic consumption in PD patients. Almost 50% of parkinsonian patients with PD-pain took at least one analgesic during the previous month. This analgesic consumption was lower than that of patients with non-PD-pain (and of patients with other disorders than PD), despite greater indices of PD-pain intensity and impact on health-related quality of life. This lower level of analgesic consumption may reflect the lower frequency with which patients reported PD-pain to their physicians, as opposed to non-PD-pain. Memorization bias may explain this observation, but this seems unlikely considering the large number of patients interviewed. It is possible that a poor understanding of the mechanisms underlying pain raised doubts about analgesics efficacy in this situation, or that other types of management, such as dopaminergic drug adjustment, were preferred. This issue merits further investigation. The efficacy of analgesics has never been assessed specifically

in Parkinsonian patients, and assessments of the effects of these drugs in this population appear to be required, given that almost 50% of Parkinsonian patients with PD-pain consumed analgesics. Such assessments would help to determine whether Parkinsonian patients benefit from analgesic treatment and, therefore, whether as many as half of all PD patients are missing out on a potentially useful treatment.

Acknowledgments: We thank the patients who agreed to participate in this study. The project was funded by the *Programme Regional Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2002* and by unrestricted funding from the following pharmaceutical companies: Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Fertizin, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma, Wyeth Lederlé, and the UPSA Pain Institute. J George provided additional assistance with the editing and formatting of this manuscript.

Competing interest: L Nègre-Pagès owns a start-up company that has worked with Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Fertizin, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, and Solvay Pharma. O Rascol has acted as an expert advisor for pharmaceutical companies, including Boehringer Ingelheim, Eisai, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, and Solvay Pharma. D Bouhassira has acted as advisor to Pfizer and Eli Lilly. H Grandjean has no conflicts of interest.

Source of support: Programme Regional Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma, Wyeth Lederlé, and the UPSA Pain Institute.

Contributions

L Nègre-Pagès and O Rascol drafted the protocol for this study, managed the survey, contributed to data collection and analysis, and were responsible for manuscript preparation and submission. M Aristin and C Hurault from Toulouse University Hospital conducted the statistical analysis under the supervision of L Nègre-Pagès and O Rascol. H Grandjean and D Bouhassira participated in data analysis, and in preparation of the manuscript.

The DoPaMiP study group

Steering committee

N Attal, S Andrieu, D Bouhassira, F Chollet, JF Demonet, A Fourier, I Gasquet, H Grandjean, M Lapeyre Mestre, Y Lazorthes, JP Lepine, JL Montastruc, L Nègre Pagès, O Rascol, JM Senard, M Tiberge.

Investigators committee

G Angibaud, F Attané, F Azais, C Azais Vuillemin, JP Balagué, M Barreda, M Benazet, F Bonenfant, JM Boulesteix, C Carel, D Castan, M Chapelle, MC Chopin, V Cochen, C Colombier, L Damase, A Danielli, R Darmanaden, J David, W Delage, JM Faucheux, S Fontayne Aguié, C Guiraud Chaumeil, P Henry, B Jardillier, W Regragui, J Rey Zermati, JR Rouane, MH Rougié, AM Salandini, A Senard, J Siboni, X Soulages, N Stambouli.

Management committee

M Aristin, C Hurault (biostatistics), S Bonenfant (data collection), M De Llobet (PHRC administration), E Guillaud

CHRONIC PAIN IN PARKINSON'S DISEASE

9 AQ1

(secretary), ME Ljau (PHRC administration), A Mahlahh (data management), A Milhet (logistics).

REFERENCES

- Snider SR, Fahn S, Iqeen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976;26:423-429.
- Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garon DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45-49.
- Karlson KH, Lamén JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:431-435.
- Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:822-825.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
- Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The mini-mental state examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:812.
- International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986;(Suppl 3):S1-S226.
- Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Haute Autorité de Santé, Février 1999. Available at: www.has-sante.fr
- Fahn S, Elton RL, UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Flossham Park, NJ, USA: Macmillan; 1987. p 153-164.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
- Martins J, Leentjens AF, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:318-324.
- Bayuse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
- Fitzpatrick R, Peto V, Jenkinson C, Greenhall R, Hyman N. Health-related quality of life in Parkinson's disease: a study of outpatient clinic attenders. *Mov Disord* 1997;12:916-922.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129-138.
- Bourenou F, Liu M, Doubréze JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain* 1992;50:59-65.
- Melzack R, Katz J, Jeans ME. The role of compensation in chronic pain: analysis using a new method of scoring the McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1985;23:101-112.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52:69-77.
- World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*, 10th ed. Geneva: WHO; 1993.
- European Pharmaceutical Marketing Research Association (EPMRA). *Anatomical Classification Guidelines*. Available at: www.ephma.org accessed 2004.
- World Health Organization (WHO). *Cancer pain relief*. Geneva: WHO; 1986.
- Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:85-90.
- Hasselström J, Liu-Palmgren J, Raju-Wraak G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain* 2002;6:375-385.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Wiley: Toronto; 1989.
- Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957-959.
- Mott S, Kenrick M, Dixon M, Bird G. Pain as a sequela of Parkinson disease. *Aust Fam Physician* 2004;33:663-664.
- Enchevaz F, Rozenberg S, Miralet T, et al. Back problems in Parkinson's disease: an underestimated problem. *Joint Bone Spine* 2006;73:298-302.
- Giaffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:407-418.
- Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:462-469.
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology* 2000;54(11, Suppl 5):S21-S23.
- National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE). *France in facts and figures*. Available at: www.insee.fr, accessed 2003.
- Aarstrand D, Andersen K, Lamén JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-736.
- Verhaak PF, Kerstens JJ, Delker J, Sobri MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998;77:231-239.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Amal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2007;doi:10.1016/j.pain.2007.08.013.
- Limousin P, Mezin B, Pollak P. Treatment of dystonia occurring in parkinsonian syndromes by botulinum toxin. *Eur Neurol* 1997; 37:66-67.
- Chandler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3-38.
- Bassett A, Remick RA, Blasberg B. Tardive dyskinesia: an unrecognized cause of orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:570-572.
- Ford B, Greene P, Fahn S. Oral and genital tardive pain syndromes. *Neurology* 1994;44:2115-2119.
- Djalideti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2171-2175.
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamez C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2006;20:1557-1563.
- Brochie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2005;20:919-931.
- Goetz CG, Wilson RS, Tanner CM, Garon DC. Relationships among pain, depression, and sleep alterations in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987;45:345-347.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:63-72.

AQ4

AQ5

AQ6

IV.4. Facteurs associés à la symptomatologie anxieuse dans la maladie de Parkinson [Article 2]

**Article soumis le 14 mars 2008 pour publication dans la revue
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**

A partir des données issues de l'étude DoPaMiP, nous avons pu évaluer la fréquence et les facteurs associés à la symptomatologie anxieuse et dépressive dans la maladie de Parkinson, définie à partir de l'échelle Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Les symptômes anxieux étaient présents chez 50% des patients parkinsoniens ambulatoires recrutés en neurologie générale, ce qui confirme la prévalence élevée de cette symptomatologie chez les malades parkinsoniens. Dans 40% des cas, les patients parkinsoniens présentaient une symptomatologie dépressive. Les deux types de symptômes étaient souvent associés chez un même patient. Plus de la moitié des patients parkinsoniens souffraient à la fois de symptômes anxieux et dépressifs. Cependant, dans notre étude, ces deux symptômes n'étaient pas associés aux mêmes caractéristiques démographiques, cliniques ou pharmacologiques et après ajustement sur l'effet confondant possible de la symptomatologie dépressive dans l'étude de l'anxiété et réciproquement. Les différences observées entre les facteurs cliniques associés aux signes anxieux des malades parkinsoniens (sexe féminin, âge jeune et présence de symptômes dépressifs) et aux signes dépressifs (présence de pathologies associées autres que la maladie de Parkinson, score plus faible du MMSE, présence de symptômes anxieux, durée et sévérité de la maladie de Parkinson) suggèrent que ces deux symptômes ont des mécanismes différents. Les symptômes anxieux des malades parkinsoniens ne semblent pas différents de ceux rapportés en population générale alors que les symptômes dépressifs semblent plus intimement liés à la sévérité de la maladie de Parkinson et à ses complications mais aussi à des caractéristiques classiquement décrites chez des sujets âgés dépressifs en population générale (âge, comorbidité, MMSE). De façon intéressante, nous n'avons pas retrouvé d'impact des médicaments anti-parkinsoniens sur les signes anxieux alors que l'on a observé une association positive entre la prise de L-Dopa et les symptômes dépressifs et une association négative entre la prise d'agonistes dopaminergiques et de sélégiline et ces mêmes symptômes. La consommation d'anxiolytiques, d'hypnotiques ou d'antidépresseurs a été étudiée. Environ 20% des malades parkinsoniens issus de l'étude DoPaMiP déclaraient prendre un psychotrope, essentiellement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou des benzodiazépines. Ce résultat ne différait des consommations de psychotropes rapportées dans le groupe des malades non parkinsoniens alors que les niveaux d'anxiété et de dépression étaient significativement plus sévères chez les parkinsoniens. L'étude DoPaMiP ne permet pas de répondre aux mécanismes physiopathologiques liés à la

symptomatologie anxieuse et/ou dépressive dans la maladie de Parkinson mais nos résultats suggèrent que ces symptômes sont associés à des mécanismes endogènes différents. La poursuite de notre travail est nécessaire pour mieux comprendre ces deux symptômes dans la maladie de Parkinson.

**Anxious and depressive symptoms in Parkinson's Disease:
the French cross-sectionnal DoPAMiP study**

Names of authors: L Nègre-Pagès^{1, 2}, H Grandjean³, M.Lapeyre-Mestre¹, J.L.Montastruc¹, A.Fourrier⁴, J.P. Lépine⁴, O Rascol¹ on behalf of the DoPaMiP study group*

Affiliations of authors: Department of Clinical Pharmacology, University Hospital, Toulouse, France, and LN-Pharma, Toulouse, France (L Nègre-Pagès, PhD); Department of Clinical Pharmacology, University Hospital, Toulouse, France, and INSERM U-825/CIC, Hôpital Purpan, Toulouse, France (Prof O Rascol MD); INSERM U-558, Faculty of Medicine, Toulouse, France (H Grandjean MD); Department of Clinical Pharmacology, University Hospital, Toulouse, France (Dr M. Lapeyre Mestre, MD); Department of Clinical Pharmacology, University Hospital, Toulouse, France (Pr JL Montastruc, MD, PhD); Fernand Widal Hospital, APHP, INSERM U 705 CNRS UMR 7157, Paris, France (JP Lépine, MD); Inserm U-657 "pharmaco-épidémiology and impact of medicinal product on population" and Victor Segalen Bordeaux² university and Pellegrin, Bordeaux University Hospital (A. Fourrier, MD).

*Investigators listed at end of report

Source of support: Programme Regional Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 2002-2004), Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma, Wyeth Lederlé, and the UPSA Pain Institute.

Correspondance to: O.Rascol Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, INSERM U825, 37 allées Jules Guesde, 31 000 Toulouse, France.

Tel: + 33 5 61 14 59 62

Fax: + 33 5 61 25 51 16

E-mail: rascol@cict.fr

SUMMARY: (250 words)

Background: Anxiety has been less extensively studied than depression in Parkinson's disease (PD). The DoPaMiP survey allowed assessing simultaneously anxiety and depressive symptoms in PD and comparing correlations of both symptoms with clinical and therapeutic features of the disease.

Methods: Cross sectional survey conducted prospectively in 450 ambulatory non-demented PD patients and 98 patients with other disorders than PD. Anxiety and depressive symptoms were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), parkinsonism using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Other clinical factors were measured using a structured standardized examination/questionnaire.

Results: The mean HADS-A (anxiety) subscore was higher in PD patients than in the others (8.2 ± 3.9 vs 6.5 ± 3.2 , $p < 10^{-4}$) as was the HADS-D (depressive) subscore (6.6 ± 3.8 vs 3.9 ± 3.2 , $p < 10^{-4}$). Patients with possible/probable anxious signs (HADS-A ≥ 8) were more prevalent in PD (51% vs 29%, $p < 10^{-4}$) as were those with depressive signs (40% vs 10%, $p < 10^{-4}$). Conversely, anxiolytic and antidepressant medications consumption was not different between the 2 groups. Patients with anxious symptoms were more frequently female and younger than those without such signs, while those with depressive signs had more severe indices of parkinsonism, more co-morbidities and lower cognitive function (Mini Mental Status). The presence of depressive signs was inversely correlated with dopamine agonists or monoamine oxidase-B inhibitors consumption.

Conclusions: Anxiety and depressive symptoms were more frequent in PD patients than in patients with other disorders. Both symptoms were commonly associated in the same PD patients, but were correlated with different clinical/therapeutic features, suggesting different underlying pathophysiological mechanisms.

(3017 words)

INTRODUCTION

Mood disorders are common in Parkinson's disease (PD) (Schrag, 2004). Depression has been extensively studied in PD, but less attention has been paid to anxiety in this disorder, although this symptom might contribute to patients' discomfort (Richard, 2005; Thanvi et al, 2003). Published studies on anxiety in PD are rare and limited to small series of patients focusing on poorly representative subjects recruited in specialised tertiary centres (Menza et al, 1993; Stein et al. 1990; Schulman et al, 2001; Nuti et al., 2004; Lauterbach et al., 2003) or among depressed PD patients participating in clinical trials (Menza et al., 1993). Anxiety and depressive symptoms frequently coexist in PD patients but it remains unclear whether these two symptoms share common or different underlying physiopathological mechanisms.

The aims of the present analysis of the DoPaMiP database were:

(i) to describe the prevalence of anxiety and depression signs in patients with or without PD using a common scale, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond et al., 1983), and the consumption of hypnotic/anxiolytic and antidepressant medications in this population

(ii) to compare demographic, clinical and pharmacological features associated with the presence or absence of such anxious or depressive symptoms, in order to provide novel arguments in favour of the concept that anxiety and depression might or might not share common mechanisms in such patients.

METHODS

Study design and population

The present analysis is issued from the DoPaMiP survey database (for details, see Nègre-Pagès et al, 2008). Briefly, DoPaMiP is a cross-sectional epidemiological survey performed in the South West of France in 2005 recording clinical motor and non motor signs and drug consumption of 450 ambulatory patients with PD fulfilling the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria (Gibb and Lees, 1988) for idiopathic PD . These patients were recruited prospectively and consecutively from the outpatient clinics of 28 of the 95 neurologists of the Toulouse (France) area. Exclusion criteria were patients less than 18 years old, impaired cognitive function (MMSE<24) (Folstein et al., 1983), deep brain stimulation or serious disease conferring immediate risk of mortality.

The DoPaMip survey also included 98 non PD patients of the same range of age and sex ratio. These patients were included while they were consulting 3 general practitioners (GP) of the same area during the same period of time for any other chronic disorder than PD. Such a population was chosen rather than healthy subjects in order to account (at least partially) for the influence of being chronically ill on studied outcomes.

Patients' assessment and studied variables

Each PD patient was clinically examined by a neurologist using a structured interview to collect at the time of the visit, the main socio-demographic characteristics and medical history. Drugs treatments taken at the time of the visit for PD and/or any other conditions (including psychotropic drugs) were collected. Parkinsonism was assessed in the ON condition using the total Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score [Parts II (Activities of Daily Living) + III (Motor Examination), most severe score=108] (Fahn et al., 1987) and the Hoehn & Yahr scale (Hoehn and Hahr, 1967). Cognitive function was assessed using the Mini Mental Status (MMSE) (Folstein et al, 1983) and the MMSE score was used to identify patients with "low" (MMSE 24 to 28) or "high" (MMSE 29 to 30) normal cognitive function (Skoog et al., 2005).

Anxiety and depression symptoms were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Rating Scale questionnaire (HADS). HADS is a 14-item self reporting scale that consists of a depression and an anxiety subscales, each consisting of 7 statements (Zigmond et al., 1983; Marinus et al. , 2002). It explores the symptoms during the past week. Patients are asked to score the extent to which they agree with each statement on a 4-point scale rating from 0 to 3. HADS-A (for anxious symptoms) and HADS-D (for depressive symptoms) subscores are calculated independently with a maximum value of 21 (most severe) for each. Cut off values were applied in the DoPaMiP survey as proposed by the HADS developers (Zigmond et al.,1983) in order to determine the proportion of unimpaired (subscore ≤ 7), possibly (subscore between 8 and 10) and probably (subscore > 10) impaired patients regarding anxious or depressive symptoms. (Bjelland et al, 2002; Marinus et al, 2002). Sleep quality was assessed using the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) and a PSQI score > 5 was chosen to define "poor sleepers" (Buysse et al.1989). Quality of life was assessed using the total score of the PDQ-39 scale (Fitzpatrick et al, 1997).

Co-morbid somatic disorders were coded using the WHO disease classification system (OMS, CIM 10, 1993). Drugs consumption were coded using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (EphMRA, WHO, 2004). Psychotropic drugs record was limited to 2 main drugs categories: antidepressants (SSRIs, tricyclics and other antidepressants) and anxiolytics (benzodiazepines and hypnotics). The equivalent daily dose of L-dopa (mg/day) (to account for dopamine agonists, COMT and MAO-B inhibitors) was calculated for each patient as previously proposed (Moro et al, 1999).

Patients without PD were assessed by the GPs using the same model, except for PD specific outcomes.

Data management and quality control

Data were stored in the Clinical Pharmacology Unit in Toulouse University Hospital. An independent data quality control was performed randomly in 10% of the sample at each

investigational centre by a professional monitor. If 10 % or more mistakes or inconsistencies were detected, all centre questionnaires were controlled and discussed with investigators to obtain the adequate information. The protocol was approved by the French regulatory authorities including data protection committees. The study was undertaken in accordance with Guidelines for Good Epidemiology Practices and ADEL (Association des Epidémiologistes de Langue Française) recommendations. All patients provided an informed written consent.

Statistical analysis

Demographic and clinical characteristics are presented as frequencies, proportions or means \pm standard deviation (\pm SD) and confidence interval 95% (CI95%). Bivariate analyses were carried out with chi-square statistics, student's t test and ANOVA. Statistical significance was based on a 2-side test evaluated at 0.05 level of significance.

Backward logistic regression analysis were performed to determine factors that best predicted the existence of possible /probable anxious symptoms and the presence of depressive symptoms,(Hosmer et al., 1989). Correlates with a significance level were then included in the model as explanatory variables. These variables were categorised using the median value or cut-offs.

Logistic regression models were performed to determine whether antiparkinsonian drugs were correlated with the existence of possible/probable anxious or depressive symptoms once adjusted on PD severity as assessed by the UPDRS total score and the presence of anxiety or depressive symptoms.

Magnitudes of associations were presented by ORs and confidence intervals (CI) 95%. Hosmer- Lemeshow test and likelihood ratio test were applied to check models quality. A p value less than 0, 05 was used to assess the statistical significance of interactions terms. Potential interactions were tested for these models. None was found. All statistical analysis was performed using SAS statistical software release 9.1 (SAS institute Inc, Cary, North Carolina, USA).

RESULTS

Overall, 422 PD patients (94% of the DoPaMiP population) completed the HADS questionnaire and were included for the purpose of this analysis. Table 1 shows the main demographic and clinical characteristics of the groups of patients with PD and of patients with other disorders than PD. There were no major socio demographical differences between these 2 groups. However, as expected from recruitment strategy, the group of patients with chronic disorders other than PD, who where selected because they consulted their GP for any other disease than PD, had more frequent "co-morbid" somatic disorders, mainly cardiovascular (hypertension, arrhythmia), metabolic (hypercholesterolemia, diabetes

mellitus) and osteoarticular (arthrosis) ones. PD patients also had a slightly smaller MMSE mean score, but the difference (28.0 vs 28.6) was not considered as clinically relevant.

Prevalence of anxiety and depression symptoms and psychotropic medications consumption

There were more than twice many patients identified as having possible or probable anxious symptoms in the PD group than in the group of patients with other disorders than PD. Similarly the mean HADS-A subscore was significantly greater in the PD patients than in the other one (8.2 ± 3.9 versus 6.5 ± 3.2 , $p < 10^{-4}$) (Table 2). Similar figures were found when analysing the HADS-D for depressive signs (mean HADS-D subscore = 6.6 ± 3.8 in the PD group versus 3.9 ± 3.2 in the group of patients with chronic disorders other than PD, $p < 10^{-4}$) (Table 2). The combination of possible/probable anxious and depressive symptoms was also more frequent in the PD patients than in the other group (28% vs 4%, $p < 10^{-4}$).

In spite of such a higher prevalence of anxious or depressive symptoms in patients with PD as compared with those suffering from other chronic disorders, the consumption of psychotropic medications (antidepressants/ anxiolytics/hypnotics) was not different between the 2 groups (table 1). Conversely, and as anticipated, within the PD group, patients with probable/possible anxious or depressive symptoms had a greater consumption of psychotropic drugs than those without such signs (tables 3 and 4).

Comparison of demographic, clinical and pharmacological features of patients with or without anxious or depressive symptoms

- Anxiety: Table 3 compares the main clinical features of PD patients who exhibited possible/probable anxious symptoms (HADS-A subscore ≥ 8) versus those without such symptoms. Bivariate analysis showed that PD patients with anxious signs were more frequently females, had younger age, more depressive symptoms, worst sleep quality and more severe Quality of Life score. A modest association with some indices of greater PD severity was also observed (longer disease duration, presence of motor complications, greater Hoehn and Yahr stage, longer treatment duration). However, in the logistic model analysis, a significant association of anxious symptoms was only confirmed for younger age, female gender and presence of depressive symptoms.

Table 5a shows PD patients' antiparkinsonian drugs consumption according to the presence or not of anxious symptoms. After adjustment for PD severity and the presence of depressive symptoms, the model revealed no significant association between antiparkinsonian medications intake and the presence of anxious symptoms.

- Depression: Table 4 compares the main features between PD patients who exhibited possible/probable depressive signs (HADS-D subscore ≥ 8) and those who did not. Bivariate analysis showed that PD patients with depressive signs had greater indices of PD severity (longer disease duration, presence of motor complications, greater Hoehn and Yahr stage,

greater UPDRS score, longer treatment duration), more anxious signs, more co-morbid somatic disorders, poorer quality of life, worst sleep quality, lower MMSE score, and greater proportion of females. The logistic model analysis only confirmed the existence of a significant association between the presence of depressive symptoms and that of anxious symptoms, co-morbid somatic disorders, more severe UPDRS scores, longer PD duration and lower MMSE scores.

After adjustment for PD severity and the presence of anxiety symptoms, the logistic regression model revealed that patients with depressive symptoms received more frequently L-Dopa and less frequently a dopamine agonist. A similar trend in favour of a negative correlation between the fact of having depressive signs and receiving a MAO-B inhibitor was also observed (Table 5b).

DISCUSSION

Overall, our results show that anxiety symptoms were present in half of the PD patients of the DoPaMiP survey and that depressive signs were present in 40% of the same population. These signs were more frequent in the parkinsonian population than in a group of patients of the same age consulting in the same area for other chronic disorders than PD. Both symptoms were frequently associated in PD patients (a third of the patients), but both symptoms were not associated with the same demographic, clinical and pharmacological features.

Prevalence of anxiety and depressive symptoms in the DoPaMiP population

The DoPaMiP survey showed that anxiety symptoms were present in 1 out of 2 non demented ambulatory PD patients recruited in general neurological practice. Depressive signs were detected in 40% of these same PD patients which is in line with the results of a recent meta-analysis which revealed 35% of clinically significant depressive symptoms in PD (Reijnders et al., 2008). A prevalence of anxious signs between 25 to 50% has been reported in previous publications (for review see Richard, 2005; Walsh 2001; Marinus et al., 2002). However, the validity of these data is frequently hampered by methodological concerns due to population sampling such as patients recruited in specialized academic tertiary centres who might not be representative of the general population (Gotham et al., 1986; Stein et al. 1990; Menza et al. 1993).

The DoPaMiP survey offered a unique opportunity to compare in the same study using the same technique the prevalence of both anxious and depressive symptoms in 2 different populations of ambulatory patients recruited in a non specialized environment: one suffering from PD and another one suffering from other chronic diseases than PD. Such comparative data are rarely available. The fact that both signs were more prevalent in PD patients than in the other group suggests that anxiety and depression have a special link with PD and might not simply be due to the fact that PD patients are suffering from a chronic disorder. The fact

that the DoPaMiP non PD group was not composed of healthy volunteers can account for the relatively high prevalence of anxious symptoms (29%) as compared with a recent French elderly population based study (Ritchie, 2004)

It is important to acknowledge in the present study that we did not use the DSM IV (American Psy. Assoc., 2000), which would have allowed to establish the diagnosis of anxiety disorders or depression, and that we used instead the HADS, an instrument simply designed for screening of anxiety/depressive symptoms in non psychiatric medical outpatients. This choice was driven by the fact that our intention was to capture in a rapid manner concomitant indices of anxiety and depression using a patient self questionnaire. Studies assessing the concurrent validity of the HADS with DSM IV criteria for anxiety disorders showed that the sensitivity and specificity of this scale for "any anxiety disorder" was good, as were those for general anxiety disorder, panic disorder and social phobia (Bjelland et al, 2002; Bunevicius et al, 2006, Olsson et al., 2005). We do not think that the higher prevalence of anxious/depressive symptoms detected in the DoPaMiP parkinsonian population was caused by the fact that the HADS could have captured somatic features of parkinsonism overlapping with anxiety features. Indeed, both HADS-A and -D subscales, are reported to be insensitive to somatic problems according to their developers (Bjelland et al.,2002; Hermman et al., 1997) when using a cut off of 7/8. The use of higher cut off in PD patients has been discussed previously by others because of possible confounding effects of tremor and rigidity on item 7 ("I can sit at ease and feel relaxed") or of hypokinesia and rigidity on item 8 ("I feel as I'm slowed down") (Schrag et al.,2007). However, this issue has been raised for depressive symptoms only and not for anxiety, based on an inappropriate use of the scale combining the sum of HADS-A and HADS-D subscores (while developers recommend analyzing these subscores separately) in small numbers of patients. In order to account for this potential bias, we performed a post hoc analysis deleting items 7 or 8 from the subscores and found similar results.

Consumption of psychotropic drugs in PD:

The consumption of anxiolytic, hypnotic and antidepressant medications has been rarely assessed in non selected PD patients. Nearly 20% of the DoPaMiP PD patients took at least one psychotropic drug, mainly a serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) and/or a benzodiazepine. No significant difference was observed between patients suffering from PD and those suffering from another disorder. This observation is in contrast with the higher anxiety and depressive scores of the former group. Several hypotheses may explain this paradox. Doctors and patients may under-recognise the problem and focus more on motor than non motor symptoms in PD. A poor understanding of mood mechanisms in PD and a low level of evidence to support psychotropics efficacy in this disease may favour other management strategies. It is also possible that the HADS provides a dimensional rather than a categorical picture and that a proportion of patients with such symptoms might not

necessary require pharmacological interventions. Further studies are needed to better understand this situation.

Clinical symptoms associated with the presence of anxious or depressive symptoms in PD patients

In the DoPaMiP PD patients, anxious and depressive symptoms were common and frequently associated in the same patients. This can be seen as an argument to support the hypothesis that these two symptoms share common pathophysiological mechanisms. However, it is worth emphasizing that several demographic, clinical and pharmacological items were differently associated with such symptoms. The clinical factors most strongly associated with the presence of anxious symptoms (female gender, younger age, and presence of depressive symptoms) were not related to markers of parkinsonism and were comparable to those previously reported in general non parkinsonian populations (Lepine et al. 1998; Lepine et al., 2005; Tyrer et al., 2006). Interestingly, in line with the lack of correlation with indices of parkinsonism severity, there was also a lack of correlation between the consumption of any antiparkinsonian drugs and the presence of anxious symptoms.

A completely different picture was observed when analysing patients exhibiting depressive signs. Such depressive signs were associated with many indices of PD severity (PD duration, Hoehn & Yahr and UPDRS scores, motor complications, duration of treatment). They were also associated, as in general non parkinsonian populations, with the presence of co-morbidities and lower MMSE scores (Djernes, 2006; Lepine et al., 1998). Interestingly, the observation of a negative correlation between the consumption of a dopamine agonist and the presence of depressive symptoms in the DoPaMiP population, and the same trend for the consumption of a monoamine oxidase (MAO)-B inhibitor, is compatible with the hypothesis that such medications may have antidepressive effects. This hypothesis has been difficult to demonstrate in intervention trials but suggests a possible role for dopamine in the genesis of depression rather than anxiety in PD (Schrag, 2004; Corrigan, 2000) that deserves further explorations.

In summary, the observation that the presence of anxious or depressive symptoms was not correlated to the same features in the DoPaMiP parkinsonian population supports the hypothesis that, in spite of their common association in a given patient, both symptoms might refer to different mechanisms: anxiety in PD might be more related to non specific factors comparable to those observed in the general population while depression might be more linked to the dopaminergic denervation that characterizes PD.

Contributions

L Nègre-Pagès and O Rascol drafted the protocol for this study, managed the survey, contributed to data collection and analysis, and were responsible for manuscript preparation and submission. H Grandjean, JP Lépine and A. Fourrier participated in data analysis, and in the preparation of the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank the patients who agreed to participate in this study. The project was funded by the Programme Regional Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2002-2004 and by an unrestricted and unconditional educational grant from the following pharmaceutical companies: Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Fertizin, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, Solvay Pharma, Wyeth Lederlé, and the UPSA Pain Institute. J George provided additional assistance with editing and formatting this manuscript.

Conflict of interest statement

L Nègre-Pagès has a start-up company that has worked with Boehringer Ingelheim, Eisai, Faust Pharmaceuticals, Fertizin, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, and Solvay Pharma. O Rascol has received research grants and acted as an external advisor for pharmaceutical companies including Boehringer Ingelheim, Eisai, Euthérapie, GlaxoSmithKline, Pierre Fabre Médicaments, and Solvay Pharma. JP Lépine, A. Fourrier, H Grandjean have no conflicts of interest.

The DoPaMiP study group

Steering committee

N Attal, S Andrieu, D Bouhassirat, F Chollet, JF Demonet, A Fourrier, I Gasquet, H Grandjean, M Lapeyre Mestre, Y Lazorthes, JP Lepine, JL Montastruc, L Nègre Pagès, O Rascol, JM Senard, M Tiberge.

Investigators committee

G Angibaud, F Attané, F Azais, C Azais Vuillemin, JP Balagué, M Barreda, M Benazet, F Bonenfant, JM Boulesteix, C.Carel, D Castan, M Chapelle, MC Chopin, C Colombier, L Damase, A Danielli, R Darmanaden, J David, W Delage, JM Faucheux, S Fontayne Aguié, C Guiraud Chaumeil, P Henry, B Jardillier, W Regragui, J Rey Zermati, JR Rouane, MH Rougié, AM Salandini, A Senard, J Siboni, X Soulages, N Stambouli.

Management committee

M Aristin (biostatistics), S Bonenfant (data collection), M De Llobet (PHRC funds administration), E Guillaud (secretary), ME Llau (PHRC funds administration), A Mabalalah (data management), A. Milhet (logistics).

References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR). fourth edition, text revision ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
- Bjelland I, Dahl AA, Tangen Haug T, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literatur review. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;52:69-77.
- Bunevicius A, Peceliuniene J, Mickuviene N, Valius L, R. B. Screening for depression and anxiety disorders in primary care patients. *Depression and Anxiety* 2006 (accepted).
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193–213.
- Corrigan M., Denahan A, Wright E., Ragual R, Evans D. Comparison of pramlipexole, fluoxetine and placebo in patients with major depression. *Depression and Anxiety* 2000;11(2):58-65.
- Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly : a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2006: 113-372-387
- European Pharmaceutical Marketing Research Association (EPHMRA). Anatomical Classification Guidelines. www.ephmra.org, accessed 2004.
- Fahn S, Elton RL, UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ, USA: Macmillan, 1987: 153–64.
- Fitzpatrick R, Peto V, Jenkinson C, Greenhall R, Hyman N. Health-related quality of life in Parkinson's disease: a study of outpatient clinic attenders. *Mov Disord* 1997;12(6):916–22.
- Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(7):812.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(6):745–52.
- Gotham A-M, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986; 49:381-389
- Herrmann C. International experiences with the hospital anxiety and depression scale; a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research* 1997;42(1):17-41.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427-42.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons. Toronto, 1989.

- Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2003;16(4):225-233.
- Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. The psychometric properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatrica* 2001;13:83-85.
- Lépine JP and S. Bouchez. Epidemiology of depression in elderly. *International Clinical Psychopharmacology*. 1998, 13 (suppl.5) : S7-S12
- Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, Gaudin AF. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population. *Encephale*. 2005 Mar-Apr;31(2):182-94
- Marinus J, Leentjens AF, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(6):318–24.
- Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Banapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biological Psychiatry* 1993;34:465-470.
- Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53(1):85–90.
- Nègre-Pagès L., H Grandjean, D Bouhassira, O Rascol, on behalf of the DoPaMiP study group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement disorders* (accepted).
- Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology* 2004;11:315-320.
- Olsson I, Mykletun A, Dahl AA.. The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice.*BMC Psychiatry*. 2005 Dec 14;5:46
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). *Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes (CIM-10)*. 10th revision. Geneva, 1993.
- Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.*Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9;
- Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 2005; 96:42-55
- Ritchie K; Artero S, Beluche I, Ancelin M-L, Mann A, Dupuy A-M, Malafosse A, Bouleenger JP. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French Elderly population. *British journal of psychiatry* 2004; 184: 147-152.
- Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders* 2007;22(8):1077-1092.

- Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update. *J Neurol.* 2004 Jul; 251(7):795-804. Review.
- Schulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ, Comorbidity of the non motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2001; 16(3) : 507-510
- Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am. Journal of Hypertension* 2005 Aug;18(8):1052-9.
- Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety in patients with Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry* 1990;147:217-220.
- Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N. Neuropsychiatric non motor aspects of Parkinson's disease. *PostGrad.Med. J.* 2003 ; 79 ;561-565.
- Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet.*2006 Dec 16; 368(9553):2156-66
- Walsh K, Bennett G., Parkinson's disease and Anxiety. *Postgrad. Med J.* 2001; 77:89-93.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983;67:361-370.

Table 1: DEMOGRAPHICS & CLINICAL CHARACTERISTICS OF PD PATIENTS AND NON PD PATIENTS

	PD Patients (n = 422)		NON PD Patients (n = 98)		p-value
	Value	% or \pm SD (IC95%)	Value	% or \pm SD (IC95%)	
Mean Age (yrs)	68.6	\pm 9.8	70.3	\pm 9.3	0.14
\leq 65	135	32% [27-36]	27	28% [19-36]	0.40
$>$ 65	287	68% [64-72]	71	72% [64-81]	
Gender (% Males)	239	57 % [52-61]	53	54 % [44-64]	0.65
Living arrangement					0.09
Alone	72	17% [13-21]	24	25% [16-33]	
Living with somebody	350	83% [79-86]	74	75% [67-84]	
Age at the end of studies	17.5	\pm 6	17	\pm 4.3	0.22
Comorbid somatic disorders* (%)	343	81 % [78-85]	93	95 % [90-99]	0.001
Cardiovascular disorder	164	39 % [34-43]	62	63 % [54-73]	
Metabolism disorder	134	32 % [27-36]	54	55 % [45-65]	
Osteoarticular disorder	108	26 % [21-30]	43	44 % [34-54]	
MMSE mean score	28.0	\pm 2.3	28.6	\pm 1.8	0.002
[24-28]	197	47% [42-51]	27	28% [19-36]	0.0005
[29-30]	224	53% [48-58]	71	72% [64-81]	
PSQI $>$ 5	221	52%[48-57]	46	47% [37-57]	0.01
Consumption of psychotropics					
At least one psychotropic drug	72	17% [13-21]	16	16% [9-24]	0.86
Antidepressants	48	11% [8-14]	10	10% [4-16]	0.74
Anxiolytics and hypnotics	45	11% [8-14]	14	14% [7-21]	0.31
Age at PD Onset	63.2	\pm 10.7			
UPDRS (II+III) ON	28.3	\pm 15			
Mean Hoehn & Yahr score	2.2	\pm 0.8			
Equiv. L-dopa daily dose mg/d)	956.6	\pm 798			
Motor complications					
None	266	63% [58-67]			
At least one	156	37% [32-42]			

Data are mean \pm SD or number (percentage) [95% CI]

PD = Parkinson's Disease; MMSE=Mini-Mental State Examination; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PSQI= Pittsburg Sleep Quality Index; Antidepressants = SSRIs, Imipraminics; Anxiolytics and hypnotics = benzodiazepines, meprobamate, buspirone, zolpidem, zolpiclone, anti-histaminics ; NS=not significant (p $>$ 0.05)

* At least one of the following categories : cardio-vascular, metabolism, osteoarticular

Table 2: ANXIOUS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN PD AND NON PD PATIENTS

	PD Patients (n=422)	Non PD Patients (n=98)	p-value	OR [CI 95%]	aOR [CI 95%]	p-value
ANXIOUS SYMPTOMS (HADS-A)						
Mean HADS-A score	8.2 ± 3.9	6.5 ± 3.2	< 10 ⁻⁴			
No anxious symptoms (HADS-A ≤ 7)	49% [44-53]	72% [62-80]	0.0002	1	1	0.0003
Possible anxious symptoms (8 ≤ HADS-A ≤ 10)	24% [20-28]	16% [9-24]		2.3 [1.3 – 4.2]	2.4 [1.3 – 4.4]	
Probable anxious symptoms (HADS-A >10)	27% [23-31]	12% [6-19]		3.7 [1.8 – 7.3]	3.6 [1.8 – 7.3]	
Possible/Probable anxious symptoms	51% [47-56]	29% [20-37]	< 10 ⁻⁴	2.9 [1.8 – 4.9]	2.9 [1.7 – 4.8]	< 10 ⁻⁴
DEPRESSIVE SYMPTOMS (HADS-D)						
Mean HADS-D score	6.6 ± 3.8	3.9 ± 3.2	< 10 ⁻⁴			
No depressive symptoms (HADS-D ≤ 7)	60% [55-65]	90% [84-96]	< 10 ⁻⁴	1	1	< 10 ⁻⁴
Possible depressive symptoms (8 ≤ HADS-D ≤ 10)	25% [21-29]	4% [0-8]		9.6 [3.4 – 26.8]	10.3 [3.6 – 28.8]	
Probable depressive symptoms (HADS-D >10)	15% [11-18]	6% [1-11]		3.9 [1.6 – 9.4]	4.3 [1.8 – 10.6]	
Possible/Probable depressive symptoms	40% [35-45]	10% [4-16]	< 10 ⁻⁴	6.2 [3.1 – 12.3]	6.8 [3.4 – 13.6]	< 10 ⁻⁴

HADS-A=Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety subscore; HADS-D=Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression subscore;
aOR : adjusted odds ratio on age, sex, presence of at least one comorbid somatic disorder, consumption of any psychotropic drug

Table 3: PD patients characteristics according to the presence of possible/probable anxious symptoms as assessed by HADS-A

	No anxious symptoms HADS-A ≤ 7		Possible / probable anxious symptoms HADS-A > 7		p-value	OR	[95%CI]	aOR **	[95%CI]	p-value
	Value	% or ± (IC95%)	Value	% or ± (IC95%)						
Total sample	205	49%(44-53)	217	51%(47-56)						
Gender					<10⁻⁴					0.0002
Male	146	71%(65-77)	93	43%(36-49)		1		1		
Female	59	29%(23-35)	124	57%(51-64)		3.3	[2.2-4.9]	2.9	[1.7-4.9]	
Mean Age (yrs)	70.8	± 8.4	66.6	± 10.7	<10⁻⁴					
≤70	46	22% (17-28)	89	41% (34-48)	<10⁻⁴	2.4	[1.6-3.7]	2.9	[1.5-5.3]	0.0009
>70	159	78% (72-83)	128	59% (52-65)		1		1		
Co-morbid somatic disorders*	164	80%(75-86)	179	83%(77-88)	0.51					
Mean MMSE score	27.8	± 2.3	28.1	± 2.3	0.16					
[29-30]	102	50% (43-57)	122	56% (50-63)	0.20					
[24-28]	102	50% (43-57)	95	44% (37-50)						
Mean PD duration (yrs)	5.6	± 5	6.3	± 5	0.13					
≤5 years	127	62% (55-69)	113	52% (45-59)	0.04	1				
>5 years	78	38% (31-45)	104	48% (41-55)		1.5	[1-2.2]			
Age at PD onset (yrs)	65.7	± 9.6	60.8	± 11.1	<10⁻⁴					
Motor complications										
None	138	67%(61-74)	126	58%(51-65)	0.04	1				
At least one	65	32%(25-38)	91	42%(35-49)		1.5	[1.1-2.3]			
Hoehn & Yahr mean score	2.2	±0.8	2.3	±0.7	0.05					
UPDRS (ON condition)										
UPDRS II + III score	28	±15.4	28.6	±14.6	0.68					
UPDRS Axial score	4.2	±3.5	4.4	±3.1	0.72					
UPDRS L-Dopa responsive score	13.7	±8.1	13.1	±7.7	0.52					
Depressive symptoms										
HADS-D mean score	5.2	±3.3	7.9	±3.7	<10⁻⁴					
HADS-D > 7	50	24%(18-30)	119	55%(48-61)	<10⁻⁴	3.8	[2.5-5.7]	5	[2.9-8.6]	<10⁻⁴
Anxious symptoms										
HADS-A mean score	5	±1.9	11.2	±2.6	<10⁻⁴					
Sleep disorders										
PSQI Mean score	6.7	±3.6	8.6	±4.2	<10⁻⁴					
PSQI>5	99	48% (42-55)	122	56%(50-63)	0.0004	2.3	[1.4-3.6]			
PDQ39 total score	22.3	± 11.7	33.2	± 14.2	<10⁻⁴					
Anti-parkinsonian treatments										

Duration of L-Dopa treatment (yrs)	4.7	±4.2	6	±4.7	0.006		
Psychotropic drugs consumption							
At least one psychotropic drug	18	9%(5-13)	54	25%(19-31)	<10⁻⁴	3.4	[1.9-6.1]
Antidepressants	11	5%(2-9)	37	17%(12-22)	0.0002	3.6	[1.8-7.3]
Anxiolytics/hypnotics	8	4%(1-7)	37	17%(12-22)	<10⁻⁴	5.1	[2.3-11.2]

(Mean ± SD or percentage (95% Confidence Intervals)); NS=not significant (p>0.05); PD= Parkinson's Disease; MMSE=Mini-Mental State Examination; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality Index; Psychotropic drugs [Antidepressants = SSRIs, Imipraminics; Anxiolytics/hypnotics = benzodiazepines, meprobamate, buspirone, zolpidem, zolpiclone, anti-histaminics]; HADS-A=Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety subscore; HADS-D=Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression subscore;

* At least one of the following categories: cardio-vascular, metabolism, osteoarticular

** Logistic regression model of factors significantly associated with anxious symptoms : aOR adjusted odds ratio on age, gender , age at onset, presence of motor complication, presence of sleep disturbance, presence of possible/probable depressive symptoms, duration of L-dopa treatment intake; Adjusted R-square value 0.28 ; Goodness of fit, Hosmer and Lemeshow – Pr >Chi 2: 0.9755

Table 4 : PD patients characteristics according to the presence of possible/probable depressive symptoms as assessed by HADS-D

	No depressive symptoms HADS-D ≤ 7		Possible/Probable depressive symptoms HADS-D > 7		p- value	OR	95%CI	aOR **	95%CI	p- value
	Value	% or ± (CI95%)	Value	% or ± (CI95%)						
Total sample	253	60%(55-65)	169	40%(35-45)						
Gender					0.03					
Male	154	61%(55-67)	85	51%(43-58)		1				
Female	99	39%(33-45)	84	49%(42-57)		1.5	[1.1-2.3]			
Mean Age (yrs)	68.1	± 9.8	69.4	±9.8	0.18					
Comorbid somatic disorders*	195	77%(72-82)	148	88%(83-93)	0.007	2.1	[1.2-3.6]	3.9	[1.5-9.9]	0.005
Mean MMSE score	28.3	±2	27.5	±2.6	0.003					
[29-30]	151	60% (54-66)	73	43%(36-51)	0.001	1				0.02
[24-28]	102	40%(34-46)	95	56%(49-64)		1.9	[1.3-2.9]	2.1	[1.1-3.9]	
PD duration (yrs)	5	±4.6	7.5	±5.3	<10⁻⁴					
≤5 years	168	66% (61-72)	72	43% (35-50)	<10⁻⁴	1				0.009
>5 years	85	34%(28-39)	97	57%(50-65)		2.7	[1.8-4]	2.3	[1.2-4.2]	
Age at PD onset (yrs)	63.6	±11	62.6	±10.2	0.18					
Motor complications					0.0004					
None	177	69%(63-75)	89	53%(45-60)		1				
At least one	76	30%(24-36)	80	47%(40-55)		2.1	[1.4-3.1]			
Hoehn & Yahr mean score	2	±0.7	2.5	±0.8	<10⁻⁴					
UPDRS (ON condition)										
II + III score	24.3	±12.7	34.5	±16	<10⁻⁴					
≤17	145	57%(51-63)	59	35%(28-42)	<10⁻⁴	1				0.002
>17	90	36%(30-42)	97	57%(50-65)		2.6	[1.7-4]	2.6	[1.4-4.9]	
Axial score	3.4	±2.6	5.6	±3.8	<10⁻⁴					
L-Dopa responsive score	11.9	±7.1	15.6	±8.5	<10⁻⁴					
Sleep disorders										
PSQI mean score	6.9	± 3.8	8.7	±4.1	<10⁻⁴					
PSQI>5	118	47%(41-53)	103	61%(54-68)	0.0006	2.3	[1.4-3.7]			
Anxious symptoms										
HADS-A mean score	6.9	±3.3	10.1	±3.9	<10⁻⁴					
HADS-A > 7	98	39%(33-45)	119	70%(63-77)	<10⁻⁴	3.8	[2.5-5.7]	5	[2.7-9.2]	<10⁻⁴
Depressive symptoms										

HADS-D mean score	4.1	±2.1	10.4	±2.3	<10 ⁻⁴		
PDQ39 total score	22	±11.6	36.7	±12.8	<10 ⁻⁴		
Anti-parkinsonian treatments	4.3	±4	6.7	±4.8	<10 ⁻⁴		
Duration of L-Dopa treatment (yrs)							
Psychotropic drugs consumption							
At least one psychotropic drug	29	11%(7-15)	43	25%(19-32)	0.0002	2.6	[1.6-4.4]
Antidepressants	16	6%(3-9)	32	19%(13-25)	<10 ⁻⁴	3.5	[1.8-6.5]
Anxiolytics/hypnotics	17	7%(4-10)	28	17%(11-22)	0.001	2.8	[1.5-5.2]

(Mean ± SD or percentage (95% Confidence Intervals)); NS=not significant (p>0.05);

PD= Parkinson's Disease; MMSE=Mini-Mental State Examination; UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PSQI= Pittsburg Sleep Quality Index; Antidepressants = SSRIs, Imipraminics; Anxiolytics/hypnotics = benzodiazepines, meprobamate, buspirone, zolpidem, zolpiclone, anti-histaminics ; HADS-A=Hospital Anxiety and Depression Scale - Anxiety subscore; HADS-D=Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression subscore;

* At least one of the following categories (cardio-vascular, metabolism, osteoarticular)

** Logistic regression model of factors significantly associated with depressive symptoms: aOR adjusted odds ratio on gender, aid situation, MMSE score, PD duration, presence of motor complication, UPDRS II+III, presence of sleep disturbance, presence of anxious symptoms, presence of chronic pain, dose of L-dopa, agonist intake, IMAOB intake, presence of at least one co-morbid somatic disorders; Adjusted R-square value 0.32

Goodness of fit, Hosmer and Lemeshow - Pr >Chi 2: 0.9987

Table 5a : Logistic regression model of antiparkinsonian drugs significantly associated with anxious symptoms (HADS-A>7)

Antiparkinsonian treatment	No anxious symptoms (HADS-A ≤ 7)		Possible/probable Anxious symptoms (HADS-A > 7)		OR [CI95%]	p-value	aOR [CI95%]	p-value
	Value	%	Value	%				
L-DOPA	163	80%	165	76%	0.8 [0.5 – 1.3]	0.39	0.6 [0.4 – 1.1]	0.08
Dopamine Agonist	130	63%	145	67%	1.2 [0.8 – 1.7]	0.46	1.5 [0.9 – 2.4]	0.07
MAO-B	36	18%	28	13%	0.7 [0.4 – 1.2]	0.18	0.7 [0.4 – 1.3]	0.3
ICOMT	44	21%	39	18%	0.8 [0.5 – 1.3]	0.37	0.7 [0.4 – 1.2]	0.2
Amantadine	13	6%	22	10%	1.7 [0.8 – 3.4]	0.16	1.8 [0.8 – 3.8]	0.2

^a OR adjusted odds ratio on PD severity and the presence of possible/probable depressive symptoms

Table 5b: Logistic regression model of antiparkinsonian drugs significantly associated with depressive symptoms (HADS-D>7)

Antiparkinsonian treatment	No depressive symptoms (HADS-D ≤ 7)		Possible /probable depressive symptoms (HADS-D > 7)		OR [CI 95%]	p-value	aOR [CI95%]	p-value
	Value	%	Value	%				
L-DOPA	182	72%	146	86%	2.5 [1.5 – 4.2]	0.0006	2.6 [1.4 – 4.7]	0.002
Dopamine Agonist	177	70%	98	58%	0.6 [0.4 – 0.9]	0.01	0.5 [0.3 – 0.9]	0.009
MAO-B	48	19%	16	9%	0.4 [0.2 – 0.8]	0.009	0.6 [0.3-1.2]	0.1
ICOMT	48	19%	35	21%	1.1 [0.7 – 1.8]	0.7	1.3 [0.8 – 2.3]	0.3
Amantadine	18	7%	17	10%	1.5 [0.7 – 2.9]	0.3	1.0 [0.5 – 2.2]	0.9

^a OR adjusted odds ratio on PD severity and the presence of possible/probable anxious symptoms

CHAPITRE V - DISCUSSION GENERALE

V.1 Limites méthodologiques de l'étude DoPaMiP

- V.1.1 Choix du schéma de l'étude
- V.1.2 Choix de la population source et représentativité
- V.1.3 Choix du groupe témoin
- V.1.4 Taux de participation
- V.1.5 Choix des outils de mesure

V.2 Discussion des résultats de l'étude DoPaMiP

- V.2.1 Comparaison entre les malades parkinsoniens et non parkinsoniens
- V.2.2 Caractéristiques spécifiques des malades parkinsoniens
- V.2.3 Facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson
 - V.2.3.1 *Définition de la douleur chronique*
 - V.2.3.2 *Prévalence des douleurs chroniques et caractéristiques des patients douloureux*
 - V.2.3.3 *Caractéristiques des douleurs parkinsoniennes et non parkinsoniennes*
 - V.2.3.4 *Hétérogénéité des douleurs parkinsoniennes*
 - V.2.3.5 *Catégorisation des malades parkinsoniens douloureux*
 - V.2.3.6 *Consommation d'antalgiques chez les malades parkinsoniens douloureux*
- V.2.4 Facteurs associés à l'anxiété dans la maladie de Parkinson Étude sur l'anxiété
 - V.2.4.1 *La définition de l'anxiété*
 - V.2.4.2 *La catégorisation des patients parkinsoniens anxieux et dépressifs*
 - V.2.4.3 *Prévalence de la symptomatologie anxieuse et caractéristique*
 - V.2.4.4 *Les caractéristiques cliniques des malades parkinsoniens anxieux des patients anxieux*
 - V.2.4.5 *La consommation de psychotropes*

CHAPITRE V - DISCUSSION GENERALE

L'objectif de l'étude DoPaMiP était d'analyser les facteurs associés à la douleur chronique et l'anxiété, deux signes non moteurs, peu étudiés et rarement pris en compte dans la maladie de Parkinson. Comme nous l'avons vu en introduction, la revue de la littérature sur ces symptômes non moteurs a montré que les études disponibles étaient rares dans ce domaine et présentaient un certain nombre de biais (petites séries de malades, malades issus de centres spécialisés sans comparaison avec des populations témoins, terminologie de la douleur ou de l'anxiété différente, outils de mesure disparates) qui ne permettaient pas d'avoir une vision globale de ces symptomatologies et dont nous avons essayé de nous affranchir dans DoPaMiP. Cependant, notre travail n'échappe pas aux critiques méthodologiques.

Nous discuterons dans ce chapitre, les limites méthodologiques de l'étude DoPaMiP ainsi que les résultats de nos travaux.

V.1. Limites méthodologiques de l'étude DoPaMiP

V.1.1. Choix du schéma de l'étude

L'étude DoPaMiP est une étude épidémiologique transversale de la maladie de Parkinson, la plus large et la plus ambitieuse dans ce domaine, à notre connaissance. L'objectif princeps de cette recherche était d'étudier et de décrire la douleur chronique et les symptômes anxieux dans une population de malades parkinsoniens et de comparer le profil des malades avec ou sans ces signes non moteurs. C'est la raison pour laquelle nous avons sélectionné un échantillon aléatoire de 450 malades parkinsoniens recrutés par des médecins neurologues exerçant en milieu libéral ou hospitalier et en zone rurale ou urbaine. Cependant, nous avons aussi en tête qu'il n'existait pas dans la littérature de données comparatives entre la prévalence de la douleur chronique ou des symptômes anxieux chez des malades parkinsoniens et des malades non parkinsoniens. Notre expérience clinique empirique était que la douleur chronique et les symptômes anxieux sont inhabituellement fréquents chez les patients parkinsoniens comparés à des sujets de même âge et de même sexe. C'est la raison pour laquelle nous avons utilisé l'opportunité de l'étude DoPaMiP pour constituer, a posteriori, un groupe indépendant de comparaison de 98 malades non parkinsoniens sélectionnés à l'occasion d'une consultation chez le médecin généraliste. La recherche de la mesure de prévalence de la douleur chronique et de l'anxiété associées à la maladie de Parkinson nous a conduit à nous orienter vers une étude transversale. Cependant, comme toutes les études transversales, DoPaMiP permet uniquement de mesurer la liaison entre les caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson et la symptomatologie douloureuse ou anxieuse, sans autoriser une interprétation causale ou temporelle des symptômes.

Nous pensons que la force de notre travail réside dans la large taille de notre échantillon, et dans la capacité de comparer deux populations de malades atteints ou non de maladie de Parkinson d'âge et de sexe comparables, en utilisant les mêmes définitions et les mêmes outils d'évaluations qu'il s'agisse de la douleur ou des symptômes anxieux, des troubles du sommeil, de la qualité de vie et de la prise en charge.

V.1.2. Choix de la population source et représentativité

On sait que le choix de la population source et la représentativité des échantillons, dans ce type d'étude épidémiologique, sont des éléments importants qui conditionnent leur qualité. Les malades parkinsoniens ont été recrutés à partir d'un réseau informel de neurologues libéraux et hospitaliers de la région Midi-Pyrénées avec lesquels nous avons l'habitude de travailler. Ils représentent environ 30% des neurologues de la Région et 2% des neurologues exerçant en France (<http://www.web.ordre.medecin.fr/demographie/neurologie39.pdf>). Le choix de travailler avec certains des neurologues de la Région ne nous positionne pas dans une situation de totale représentativité méthodologique. L'approche méthodologique qui a été choisie dans ce travail est nécessairement partielle et résulte d'un certain nombre de compromis à la fois financiers, organisationnels et de faisabilité. Cependant, il n'y a pas de raison objective de penser que les neurologues libéraux et hospitaliers de la région Midi-Pyrénées diffèrent fondamentalement des autres neurologues libéraux et hospitaliers d'autres Régions françaises.

Par ailleurs, si l'on rapporte les données de prévalence de la maladie de Parkinson (1,5% chez les personnes de plus de 65 ans) à la population des plus de 65 ans vivant en région Midi-Pyrénées, on peut estimer à plus de 7 500 le nombre de patients parkinsoniens dans cette Région. Notre échantillon de patients parkinsoniens représente environ un peu moins de 10% de la population des patients parkinsoniens attendue dans la région Midi-Pyrénées. La représentativité de notre échantillon peut être discutée en raison des modalités de recrutement mais aussi parce que nous avons exclu, pour les besoins de l'étude et la passation des questionnaires, les malades avec des troubles cognitifs [environ 20% des patients parkinsoniens aux stades avancés de la maladie (Defebvre et al., 2006)] et les malades ayant subi une intervention neurochirurgicale .

Cependant, pour s'affranchir de ce biais de recrutement, nous nous sommes assurés d'une part que notre questionnaire explorait suffisamment l'ensemble des variables définissant les caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson et relevait tous les stades de sévérité de la maladie pour des patients ambulatoires et sans trouble cognitif. D'autre part, nous avons demandé aux neurologues de constituer un échantillon aléatoire de malades parkinsoniens et de sélectionner les patients de façon consécutive au moment de la consultation. Il n'y a pas de raison de penser que certaines catégories de malades ambulatoires, non opérés et sans trouble cognitif aient été sur ou sous représentées, ni qu'on

puisse attendre des caractéristiques ou des prises en charge particulières de ces malades parkinsoniens dans la région Midi-Pyrénées plutôt que dans une autre région.

Nous pensons que les mesures prises pour limiter les biais de recrutement (choix de neurologues exerçant à la fois au secteur public et privé dans une proportion quasi équivalente, constitution d'un échantillon aléatoire de grande taille, questionnaires standardisés et élaborés de façon à explorer toutes les variables définissant les caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson) sont des éléments qui garantissent la qualité et la fiabilité de nos résultats même si ceux-ci ne peuvent être inférés à l'ensemble de la population des malades de Parkinson.

V.1.3. Choix du groupe témoin

Il n'existe pas de groupe de comparaison idéal et le fait que nous ayons sélectionné le groupe de comparaison a posteriori est probablement discutable. Le groupe de malades non parkinsoniens a, en effet, été recruté à l'issue de l'inclusion du groupe de malades parkinsoniens. De fait, nous connaissions à l'avance les moyennes d'âge et les sex-ratio requis pour constituer le groupe de comparaison, et anticiper avec les médecins généralistes la sélection consécutive de ces malades non parkinsoniens.

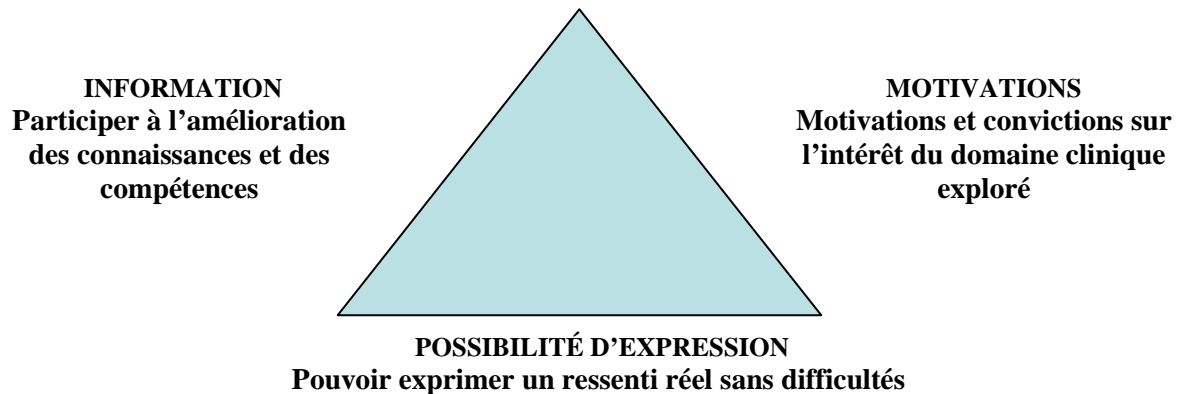
Si l'on se réfère à la littérature, la prévalence de la douleur chronique serait de 30% dans la population générale âgée de plus de 65 ans et la prévalence actuelle des symptômes anxieux serait de 15% dans cette même population. Nous avons fait l'hypothèse selon laquelle la douleur chronique et les symptômes anxieux étaient 2 fois plus fréquents chez les malades parkinsoniens que chez des malades non parkinsoniens, tout venant et du même âge, et nous avons calculé que 100 malades non parkinsoniens seraient nécessaires pour pouvoir effectuer ces comparaisons. 98 malades non Parkinsoniens ont effectivement été recrutés. Evidemment, dans ces circonstances, notre étude se trouve en situation de sur puissance en termes de patients parkinsoniens pour les comparaisons de prévalence mais la taille de l'échantillon des malades parkinsoniens s'avérait nécessaire pour définir des facteurs associés à la douleur et aux symptômes anxieux chez les malades parkinsoniens. Le fait que le groupe de comparaison se réfère à une population malade introduit un biais de confusion. Nous n'avons pas souhaité inclure de patients avec une autre maladie neurologique chronique comme cela peut être proposé parfois dans les études épidémiologiques que nous avons relevées dans la littérature. Nous pensons qu'une telle population n'aurait pas été un bon groupe de comparaison et que son profil aurait été trop spécifique et trop éloigné d'une population plus générale. Il n'aurait pas non plus été raisonnable de recruter les conjoints des malades parkinsoniens car plusieurs données publiées ont déjà démontré que les époux (ses) ont des qualités de vie et des troubles de l'humeur plus altérés en réaction aux conséquences du fardeau occasionné par la prise en charge de leur conjoint. Nous pensons que le choix d'une telle population aurait eu une influence délétère et aurait généré un biais majeur sur la perception douloureuse, sur la symptomatologie anxieuse, dépressive, sur les troubles du sommeil ou la qualité de vie.

Nous pensons qu'avoir collecté des informations sur des patients consultant en médecine générale, tout venant, dans une aire géographique et culturelle similaires aux malades parkinsoniens, en identifiant des symptômes cliniques selon une même définition et en utilisant des outils d'évaluation était un choix optimal. Le fait d'avoir sélectionné les malades non parkinsoniens dans une consultation de médecine générale, quel que soit le motif de consultation, explique probablement le fait que la fréquence et les types de pathologies sous-jacentes soient plus élevées dans cette population mais il semble « artificiel » de penser que l'on puisse sélectionner, dans cette classe d'âge là (70 ans et plus) un groupe de comparaison de vrais « normaux ». Les pathologies sous-jacentes autres que la maladie de Parkinson sont un paramètre d'ajustement dont nous avons dû tenu compte dans la comparaison des taux de prévalence de la douleur chronique et des symptômes anxieux entre les malades parkinsoniens et non parkinsoniens.

V.1.4. Taux de participation

Aucun malade parkinsonien ni aucun malade témoin n'a refusé de participer à cette étude. Ce fort taux de participation est hautement favorable pour la qualité et la fiabilité de nos résultats. Il nous semble que les facteurs généraux qui ont influencés ce seuil d'acceptabilité et ce fort taux d'adhésion à l'étude ont reposé sur trois déterminants essentiels que sont les déterminants liés aux malades, les déterminants liés aux professionnels de santé et les déterminants liés à la relation « soignant-soigné », ainsi que sur la volonté de contribuer à l'amélioration des connaissances tant du côté du neurologue que du malade. Les patients ont souvent exprimé leur volonté de décrire des signes dont ils souffraient, et sur lesquels ils n'avaient jamais été réellement interrogés jusque-là, dans une consultation de neurologie. Les professionnels de santé ont appréhendé cette recherche épidémiologique comme un support de sensibilisation, d'information et d'apprentissage sur la maladie de Parkinson. Ils ont fait preuve tout au long de cette étude d'une forte motivation et d'une grande disponibilité pour décrire au mieux la symptomatologie parkinsonienne, bien qu'au quotidien l'organisation du système de soins, la charge inhérente à leurs consultations et les procédures hospitalières n'aient pas facilité leur activité de recherche. Enfin, la forte relation « médecin-malade » et la confiance nécessaire inhérente à cette « collaboration » qui accompagnent souvent les pathologies chroniques telles que la maladie de Parkinson ne sont probablement pas étrangères à ce fort niveau de participation.

Nous pensons que le schéma ci-dessous résume l'ensemble des conditions (motivation, possibilité d'expression, information) qui a contribué au un fort niveau d'adhésion dans notre étude.



V.1.5. Choix des outils de mesure

La distinction clinique entre la maladie de Parkinson et les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs peut être difficile et représenter un biais de sélection dans les études épidémiologiques sur ce sujet. Dans notre étude, le diagnostic de la maladie de Parkinson a été établi, par des neurologues expérimentés, à partir de la United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) (tableau 1). C'est l'instrument diagnostique le plus utilisé et le mieux validé. De récents travaux ont montré qu'avec cet instrument les erreurs diagnostiques sont limitées à environ 8% lorsque ces critères sont évalués par un neurologue (Jankovic et al., 2000).

De plus, l'utilisation de questionnaires totalement structurés et validés, pour l'évaluation de la sociodémographie, des pathologies associées et de leur prise en charge, de la douleur, du recours aux soins, des troubles du sommeil, des symptômes anxieux et dépressifs et de la qualité de vie nous a permis de standardiser le recueil des informations et d'assurer une bonne comparabilité clinique des malades parkinsoniens et non parkinsoniens entre eux. Le fait que nous ayons choisi des auto-questionnaires validés pour étudier à la fois la maladie de Parkinson, la douleur chronique, la symptomatologie anxieuse nous a permis de comparer notre échantillon avec des populations générales du même âge, déjà décrites dans la littérature.

V.2. Discussion des résultats de l'étude DoPaMiP

V.2.1. Comparaison entre les malades Parkinsoniens et non Parkinsoniens

La maladie de Parkinson concerne principalement la personne âgée de plus de 65 ans et sa prévalence est décrite soit comme similaire entre les hommes et les femmes soit avec une légère prépondérance masculine (Chrysostome et al., 2003 ; Siderowf, 2001). L'étude DoPaMiP a confirmé ces données de la littérature. Le groupe de malades non parkinsoniens a été sélectionné à l'issue de l'inclusion du groupe des malades parkinsoniens. Pour des raisons évidentes de modalités de recrutement, sa moyenne d'âge et son sex-ratio étaient similaires à la population des malades parkinsoniens.

Les caractéristiques sociodémographiques ne diffèrent pas entre le groupe de malades parkinsoniens et le groupe de malades non parkinsoniens à l'exception du statut professionnel sensiblement différent et du recours à une aide, plus fréquent chez les parkinsoniens, comme nous nous y attendions. Les caractéristiques sociodémographiques sont proches de celles décrites, dans le recensement de l'INSEE (www.insee.fr), pour une population générale de cette tranche d'âge. Il n'y a pas de raison de penser qu'il y ait un biais de sélection lié aux paramètres sociodémographiques dont nous aurions dû tenir compte dans nos analyses. Au total, l'étude DoPaMiP montre que le profil sociodémographique des patients parkinsoniens et non parkinsoniens est similaire à celui observé dans la population générale pour une même classe d'âge

Les pathologies autres que la maladie de Parkinson relevées dans notre échantillon montrent que les malades non parkinsoniens présentent plus fréquemment des problèmes médicaux. La fréquence plus élevée des pathologies autres que la maladie de Parkinson dans le groupe des malades non parkinsoniens est probablement due au fait que ces malades ont été recrutés lorsqu'ils consultaient en médecine générale pour un motif particulier. Cet élément a été considéré comme un biais de confusion. Cet effet confondant possible a été pris en compte comme un facteur d'ajustement dans toutes nos analyses. C'est le cas par exemple, des analyses concernant les douleurs chroniques où les troubles ostéo-articulaires, variable connue pour être associée à une fréquence plus importante de douleurs chroniques, ont été pris en compte comme variable d'ajustement.

En outre, les caractéristiques cliniques des malades parkinsoniens (symptomatologies dépressive et anxieuse, troubles du sommeil, présence de douleurs chroniques, score au MMSE) diffèrent de celle des malades non parkinsoniens. Elles ont également été prises en compte systématiquement dans nos analyses multivariées, comme des facteurs confondants et nous avons ainsi essayé de minimiser leur biais. Le fait que ces symptômes cliniques soient plus fréquemment rapportés dans la population de malades parkinsoniens que chez les non parkinsoniens n'est pas forcément dû au fait que les malades parkinsoniens souffrent d'une pathologie chronique. Au contraire, cela suggère un lien particulier entre

ces symptômes et la maladie de Parkinson. Le fait que le groupe de comparaison ne soit pas composé de sujets sains mais de sujets avec des pathologies chroniques autres que la maladie de Parkinson explique probablement les fortes fréquences des symptômes cliniques rapportés dans DoPaMiP comparé aux études disponibles sur ces sujets dans une population générale âgée.

	Données issues de l'étude DoPaMiP	Données issues de la littérature
Symptomatologie anxieuse	29%	14% (Ritchie, 2004)
Symptomatologie dépressive	10%	3% (Ritchie, 2004)
Douleur chronique	58%	60% (Elliot, 1999)
Troubles du sommeil	47%	29% (Leger, 2000)

Le score moyen du MMSE était de 28.0 ± 2.2 dans le groupe de malades parkinsoniens versus 28.6 ± 1.8 dans le groupe de malades non Parkinsoniens ($p=0.004$). Mais nous ne pensons pas que cette différence significative entre les deux groupes de malades ait une signification clinique.

Les pathologies les plus fréquemment relevées chez les malades Parkinsoniens et non Parkinsoniens sont comparables à celles qui sont décrites dans la population générale des plus de 65 ans, c'est-à-dire environ 70% d'affections cardiovasculaires, environ 60% de troubles du métabolisme et environ 50% les affections ostéo-articulaires (Données sur la situation sanitaire et sociale en France en 2003 – édition 2003 – DREES ; Auvray et al., 2001). Cependant, il est intéressant de noter, dans notre étude, que l'hypertension artérielle, l'arythmie, l'hypercholestérolémie et le diabète semblent moins fréquents chez les malades parkinsoniens comparés aux malades non parkinsoniens sans que nous ayons une explication claire.

V.2.2. Caractéristiques spécifiques des malades parkinsoniens

L'étude DoPaMiP concerne une population de malades parkinsoniens d'évolution et de sévérité modérée comme le montrent les scores aux échelles UPDRS et Hoen & Yahr. Dans 80% des cas, la maladie évoluait depuis moins de 10 ans. Ceci s'explique principalement par le fait que les malades étaient recrutés en médecine ambulatoire auprès de neurologues libéraux qui ne travaillaient pas dans des centres spécialisés. La maladie de Parkinson débute à un âge moyen compris entre 58 et 65 ans (Tanner, 1992). L'étude DoPaMiP a confirmé ces données de la littérature.

Nous avons fréquemment relevé l'existence, chez nos malades, de troubles de la marche (69%) et de symptômes axiaux comme les troubles de la parole (54%), les troubles de la posture (65%), ou les troubles de la stabilité posturale (51%). Les troubles de la marche associés à la dysarthrie et l'instabilité posturale sont généralement plus fréquents chez les sujets âgés notamment dans les formes à début tardifs (>70ans) et dans les formes évoluées de la maladie (Defebvre et al., 2006). Dans notre population ces signes étaient plutôt représentés chez des patients parkinsoniens avec un score Hoehn et Yahr supérieur ou égal à 3 et/ou une durée de la maladie supérieure à 5 ans, ce qui reste cohérent avec la littérature.

La présence des troubles du système nerveux autonome reste elle aussi variable d'un patient à l'autre. La constipation est généralement le symptôme le plus fréquemment rapporté (dans 50 à 70% des cas) (Defebvre et al., 2006) et il est aussi corrélé avec la durée d'évolution et la sévérité de la maladie. Dans l'étude DoPaMiP, les résultats sont concordants avec la littérature. La constipation était le signe dysautonomique le plus fréquemment rapporté par les malades parkinsoniens. Ce symptôme était présent chez 36% des malades de l'étude DoPaMiP ce qui ne semble pas incohérent au regard de la durée d'évolution de la maladie.

Les complications motrices (dyskinésies et fluctuations) ont été observées chez 36% (n = 164) des patients. Des données récentes de la littérature confirment nos résultats et montrent que les complications motrices sont présentes chez 40% des patients après 4 à 6 ans de traitement par dopathérapie (Ahlskog et al., 2001). Enfin, 96% des patients prenaient un médicament pour leur maladie de Parkinson. La L-Dopa et les agonistes dopaminergiques étaient les médicaments les plus prescrits. Le plus souvent les patients étaient traités en polythérapie. Seuls 30% des patients étaient traités en monothérapie (L-Dopa seule dans 18% des cas et agonistes dopaminergiques seuls dans 10% des cas). Les stratégies thérapeutiques et les doses de médicaments observées sont cohérentes avec la durée d'évolution de la maladie. Le score global de qualité de vie sur l'échelle PDQ-39 est en accord avec la sévérité modérée de la maladie de Parkinson.

Pour des raisons de faisabilité de l'étude et de confort des patients au moment de l'entretien clinique, tous nos malades ont été évalués en condition « ON », c'est-à-dire sous l'effet du traitement. Une analyse spécifique des malades parkinsoniens fluctuants (n=130 soit 29% de l'échantillon) montre que les réponses aux questionnaires sont différentes selon que le patient fluctue ou non, sur l'évaluation de la qualité de vie, de la symptomatologie anxieuse et dépressive et des troubles du sommeil. Il est donc permis de penser que les scores ou les proportions de malades observées ont été minorés par rapport à ce que cela aurait pu être si le malade avait été interrogé en condition « OFF ». Ce biais n'a pas pu être corrigé. On peut néanmoins en conclure que les caractéristiques cliniques de notre échantillon de malades parkinsoniens sont concordantes avec les données issues de la littérature décrites dans des populations dont la durée d'évolution et la sévérité sont identiques à celles observées dans l'étude DoPaMiP.

Si aucun patient parkinsonien ni aucun patient non parkinsonien d'âge et de sexe comparables n'a refusé de participer à cette étude, nous avons cependant été confrontés à la présence de données manquantes sur différentes variables, notamment dans les auto-questionnaires, ce qui a pu réduire la puissance initiale de nos analyses et en ce sens générer un biais. Seul le groupe de malades parkinsoniens a été concerné par la présence de données manquantes. Pour les analyses multivariées, 58% des dossiers, toutes variables confondues, ne comportaient aucune donnée manquante alors que ce chiffre était nettement plus important lorsque chaque variable était considérée indépendamment. En effet, dans 99% des cas (n=445) les données cliniques et sociodémographiques ne comportaient aucune donnée manquante. Ce chiffre s'élevait à 93% (n=419) pour l'UPDRS, 90% (n=407) pour l'échelle HADS, 79% (n=357) pour le PSQI, 88% (n=350) pour le PDQ39 et 89% (n=401) pour l'auto-questionnaire de recours aux soins. L'analyse multivariée tend à accroître les conséquences des données manquantes puisque d'une variable à l'autre elles ne portent pas sur les mêmes individus. Pour traiter ce problème, nous avons effectué une comparaison sur les caractéristiques sociodémographiques et cliniques pertinentes entre le groupe de patients parkinsoniens sans aucune donnée manquante et le groupe de patients avec au moins une donnée manquante (tableaux 11 à 14). Le résultat a montré l'absence de différence significative entre ces deux populations de malades parkinsoniens. Cependant, bien qu'il n'y ait pas de différence entre les profils de malades avec ou sans données manquantes, nous avons utilisé, lorsque la situation le permettait, des méthodes d'imputation (méthode d'imputation multiple pour le PDQ39 et simple pour l'échelle HADS) et ce afin de limiter la perte de puissance occasionnée par la présence de non réponse. Le faible taux de non réponse dans notre étude et l'absence de différence entre les patients répondant et non répondant laissent à penser que ces paramètres sont sans conséquence sur les résultats de notre étude.

V.2.3. Facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson

V.2.3.1. *Définition de la douleur chronique*

La définition de la douleur chronique dans les études chez les malades parkinsoniens s'est révélée extrêmement variable d'une recherche à l'autre et difficilement comparable avec les données de la population générale. Dans notre étude, nous avons retenu la définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP) qui fait référence au plan national et international et qui est également retenue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette définition associe les notions d'évolution temporelle de la douleur et celle d'impact négatif sur l'individu. Elle décrit la douleur chronique comme une « *expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 mois et/ou susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient attribuable à toutes causes non malignes* ». Nous pensons que l'utilisation de cette définition objective la plainte des patients

et permet une bonne comparabilité à la fois entre les groupes de malades parkinsoniens et, avec les études en population générale. L'évaluation de la douleur chronique a été standardisée en utilisant les questionnaires structurés et validés, descriptifs de la douleur chronique (topographie, intensité, adjectifs sensoriels et affectifs descriptifs de la douleur et retentissement), recommandés par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en santé (ANAES) chez l'adulte en médecine ambulatoire. Cette standardisation de l'évaluation de la douleur chronique nous a également permis une bonne comparabilité entre les groupes de malades parkinsoniens et/ou non parkinsoniens.

V.2.3.2. Prévalence de la douleur chronique et caractéristiques des patients douloureux

Globalement nos résultats montrent que la douleur était présente chez deux tiers des patients parkinsoniens (n=303). Nous nous sommes interrogés longuement sur la meilleure façon d'analyser les patients douloureux pour lesquels les critères de la douleur ne remplissaient pas la définition internationale de la douleur chronique et pour lesquels la douleur était inférieure à trois mois. Nous avons finalement pensé qu'il était plus logique d'exclure cette population de malades plutôt que de les intégrer dans l'un des 3 groupes de patients parkinsoniens (aucune douleur, douleur parkinsonienne, douleur non parkinsonienne). De plus, la taille de ce groupe était négligeable (n=25). Nous ne pensons pas que cela puisse avoir des répercussions substantielles sur les résultats ni ne pose de problème en terme de puissance statistique.

La proportion de malades souffrant de douleurs chroniques (n=278) est deux fois plus importante que celle observée avec les mêmes critères dans le groupe de patients non parkinsoniens, après ajustement des principales comorbidités, en particulier les pathologies ostéo-articulaires fréquentes dans cette tranche d'âge. La prévalence de la douleur dans la maladie de Parkinson a été relativement peu et les taux de prévalence rapportés varient de 40 à 60 % (Snider et al., 1976 ; Goetz et al., 1986 ; Koller, 1984; Lee et al., 2006).

Les différences des taux de prévalence peuvent s'expliquer par des différences dans la définition utilisée pour caractériser la douleur chronique, l'absence de distinction entre les douleurs liées (directement ou indirectement) et non liées à la maladie de Parkinson ainsi que par les biais liés au recrutement des malades issus de centres spécialisés. Nous avons utilisé dans DoPaMiP la définition internationale de l'International Association for the Study of Pain (IASP) (International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy, 1986) et nous avons distingué les douleurs liées ou non liées à la maladie de Parkinson selon une catégorisation dont nous avons déjà discuté les limites.

Les douleurs parkinsoniennes étaient associées à un début précoce de maladie de Parkinson, à la présence de complications motrices et à la présence de symptômes dépressifs. Bien que les douleurs

parkinsoniennes soient plus intenses que les douleurs non Parkinsoniennes, elles ont été moins souvent rapportées par les malades auprès d'un professionnel de santé (74% versus 86% ; $p=0.02$).

En outre, l'étude DoPaMiP a permis d'explorer l'impact des douleurs chroniques chez les patients parkinsoniens et a montré que la douleur chronique était associée à des scores plus élevés de dépression et à une qualité de vie plus altérée. En particulier la douleur chronique semble avoir un retentissement important sur la mobilité, les activités de vie quotidienne, les relations de vie avec les autres et la joie de vivre. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de différence sur la qualité globale du sommeil entre nos groupes de patients Parkinsoniens douloureux (PSQI) alors qu'il existe une différence sur ce symptôme lorsqu'on compare les malades parkinsoniens et non parkinsoniens. Ceci pourrait suggérer que des facteurs autres que la douleur puissent jouer un rôle sur la qualité du sommeil des patients parkinsoniens.

Dans la littérature, la dépression a souvent été rapportée comme plus sévère chez les patients parkinsoniens douloureux bien que les valeurs de prévalence ne soient pas plus élevées en présence ou en l'absence de douleurs. Dans notre étude, les analyses multivariées ont montré que la symptomatologie dépressive était significativement liée à la présence de douleurs parkinsoniennes lorsque le groupe de comparaison était le groupe de patients sans aucune douleur. Ce qui n'était pas le cas lorsque le groupe de comparaison était le groupe de patients avec des douleurs non parkinsoniennes. Cela suggère que la présence de la symptomatologie dépressive chez les patients parkinsoniens pourrait être associée à la présence d'une douleur chronique, qu'elle soit ou non liée à la maladie de Parkinson.

V.2.3.3. Caractéristiques des douleurs parkinsoniennes et non parkinsoniennes

Dans l'étude DoPaMiP, les neurologues investigateurs ont déterminé à l'aide d'un questionnaire standardisé fondé sur des arguments cliniques et anamnestiques si la douleur chronique rapportée par leurs malades était en rapport avec la maladie de Parkinson ou non. En accord avec les données de la littérature (Verhaak et al., 1998 ; Breivik et al., 2006), 25% ($n=111$) des patients parkinsoniens issus de l'étude DoPaMiP souffraient de douleurs chroniques non liées à la maladie de Parkinson (douleurs non Parkinsoniennes) qui relevaient le plus souvent d'une douleur arthrosique, ce qui ne surprend pas à cet âge. Dans environ 40% des cas ($n=167$), les malades souffraient de douleurs chroniques liées directement ou indirectement à leur maladie avec des caractéristiques cliniques distinctes évoquant des mécanismes sous jacents probablement différents. En particulier les malades avec des douleurs chroniques parkinsoniennes étaient plus sévères, avec un âge au début de la maladie de Parkinson plus précoce, la présence de fluctuations motrices, une qualité de vie plus altérée. En outre, ces patients étaient caractérisés par des scores affectifs sur l'échelle de McGill plus élevés et une qualité de vie plus altérée à cause de ces douleurs sur l'échelle QCD, suggérant que les douleurs parkinsoniennes étaient plus déplaisantes que les douleurs non parkinsoniennes. Les douleurs parkinsoniennes différaient

significativement des douleurs non parkinsonniennes. En particulier, les douleurs parkinsonniennes étaient plus sévères, présentes depuis moins longtemps et étaient plus fréquemment aggravées par les émotions, les fluctuations motrices. En revanche, elles s'amélioraient plus fréquemment que les douleurs non parkinsonniennes sous l'effet des médicaments antiparkinsoniens, et siègient plus souvent dans les membres inférieurs. Le fait que nous ayons observé ces différences suggère que notre catégorisation de malades correspond à une réalité clinique et s'avère pertinente. Et le fait que les malades souffrant de douleurs non parkinsonniennes ne soient pas cliniquement différents des patients sans aucune douleur conforte également cette classification.

V.2.3.4. Hétérogénéité des douleurs parkinsonniennes

Les douleurs que l'on peut qualifier de « parkinsonniennes », c'est-à-dire celles pour lesquelles un faisceau suffisant d'arguments sémiologiques, chronologiques, topographiques et/ou pharmacologiques permet d'établir une relation causale avec la maladie de Parkinson, ne constituent pas, elles mêmes, une entité homogène. Chez 38% (n=64) des patients souffrant de douleurs parkinsonniennes, la douleur chronique n'était pas considérée comme directement liée à la maladie de Parkinson mais plutôt aggravée par la maladie. Dans la plupart des cas, il s'agissait de douleurs ostéo-articulaires aggravées par les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (akinésie, rigidité ou anomalies de la posture). Dans 62% des cas (n=103) le neurologue disposait d'un faisceau d'arguments suffisants qui permettait de conclure qu'il n'existait pas des causes autres que la maladie de Parkinson pour expliquer la douleur et que ce symptôme faisait bien partie intégrante du tableau clinique de la maladie de Parkinson.

Cependant, les résultats de l'étude DoPaMiP montrent ici encore une hétérogénéité dans la description par les neurologues, des différentes symptomatologies directement liées à la maladie de Parkinson. Dans la majorité des cas, les douleurs directement liées à la maladie de Parkinson (n=103) étaient qualifiées, par les neurologues, comme des douleurs musculo-articulaires (n=63). Cependant, il est possible qu'une utilisation abusive de cette catégorie de syndrome douloureux ait pu avoir lieu lorsque la description des patients était vague ou imprécise. Les résultats de DoPaMiP devront être complétés par une description ultérieure plus précise et une meilleure classification de ce type de malades dans d'autres études à venir. Nous avons retrouvé une proportion relativement faible de patients avec des douleurs liées à la dystonie « OFF » (n=15) par rapport à ce qui est habituellement rapporté dans la littérature (28 à 40%). Cet écart est probablement lié à la différence dans le recrutement de notre population qui n'est pas issue de centres spécialisés, contrairement aux populations décrites dans la littérature. Les douleurs akatisiques (n=4) ont été également plus faiblement rapportées dans notre population si l'on considère l'akatisie et le syndrome des jambes sans repos comme des symptômes fréquents de la maladie de Parkinson. Ces faibles valeurs retrouvées dans notre étude sont peut être expliquées par le fait que de tels symptômes sont déplaisants mais pas vraiment douloureux chez la

plupart des patients. Enfin, nous avons retrouvé dans 14 cas des douleurs parkinsoniennes semblables à des douleurs neuropathiques alors que l'examen clinique n'a jamais révélé de déficit sensoriel.

L'hétérogénéité des syndromes douloureux des malades parkinsoniens reflète probablement la multiplicité des mécanismes physiopathologiques sous-jacents mais la synthèse en la matière s'avère difficile à établir en raison de l'ambiguïté de certains tableaux cliniques et de l'absence de consensus et de cadre nosologique précis.

V.2.3.5. Catégorisation des malades parkinsoniens douloureux

La catégorisation des malades avec ou sans douleurs chroniques parkinsoniennes a fait l'objet d'une méthode standardisée que nous avons nous-mêmes développée à partir des données de la littérature (IASP, 1986 ; Goetz et al., 1986 ; Ford, 1998) et à partir de notre expérience clinique. Le choix des items explorés pour définir l'existence d'une relation entre la douleur chronique et la maladie de Parkinson et le fait que notre catégorisation des malades douloureux repose seulement sur le jugement clinique du neurologue sont critiquables. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance ni de recommandation, ni de définition, ni aucun autre algorithme permettant de catégoriser la douleur chronique chez les malades parkinsoniens. Nous n'avons malheureusement eu aucun moyen de valider notre stratégie et en l'absence de données scientifiques nous n'avons pas de meilleure manière de procéder. Cependant, il nous semble que la possibilité d'erreur diagnostique de la douleur dans la maladie de Parkinson est compensée par le nombre de centres d'investigations, la diversité des médecins ayant déterminé le diagnostic clinique de douleur chronique non parkinsonienne ou parkinsonienne directement ou indirectement liée à la maladie, la compétence neurologique spécialisée des investigateurs et la validation de cette catégorisation par deux experts indépendants. L'étude DoPaMiP représente probablement en ce sens un travail innovant qui nous l'espérons permettra de guider les explorations futures de la douleur dans la maladie de Parkinson.

Notre questionnaire permettait de relever les trois douleurs principales décrites par le malade et selon leur intensité (la première douleur décrite étant la plus sévère, la troisième étant la moins sévère). Devant la complexité des profils douloureux des malades parkinsoniens, nous avons fait le choix d'étudier la douleur chronique la plus sévère et la plus invalidante. Il est possible que cela ait entraîné un biais de sélection dans nos résultats. Il ne peut pas être totalement exclu que les différences observées sur la caractérisation des douleurs chroniques, entre les diverses populations de malades parkinsoniens ne soient pas finalement un continuum de douleurs qui pourraient évoluer avec l'avancement de la maladie de Parkinson. Seule une étude longitudinale permettrait de répondre à cette question.

V.2.3.6. *Consommation d'antalgiques chez les malades parkinsoniens douloureux*

L'analyse de la consommation des antalgiques a été étudiée dans la population de malades parkinsoniens. Nos résultats montrent que près de 50% des malades parkinsoniens avec une douleur chronique liée à la maladie de Parkinson consomment un antalgique (généralement de niveau I et le paracétamol dans la majorité des cas) ce qui est une consommation plus faible que celle du groupe de malades avec des douleurs chroniques non parkinsoniennes (68%), alors que l'intensité de la douleur est significativement plus élevée dans le groupe des patients avec des douleurs chroniques parkinsoniennes (6.5 ± 2.0 versus 6.0 ± 2.2 ; $p=0.03$). Environ 10% à 15% des malades parkinsoniens douloureux consomment aussi des antalgiques de niveau II : opiacés faibles de type codéine, antidépresseurs, antiépileptiques ou benzodiazépines.

Force est de reconnaître que le fait que la fréquence de consommation des antalgiques ait été établie à partir d'informations rapportées par le patient est un biais de mémorisation possible de notre étude et que nos résultats soient sous estimés. Néanmoins, ces pourcentages paraissent à la fois faibles et élevés. Ils sont faibles si l'on estime ces médicaments efficaces, puisque dans ce cas près de 50% des patients Parkinsoniens douloureux ne seraient pas traités alors qu'on pourrait les améliorer. Ils s'avèrent en revanche élevés si l'on considère que ces antalgiques n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité sur ces types de douleur.

Il paraît légitime de s'interroger à l'avenir sur la prescription et la consommation des analgésiques dans cette population, car leur efficacité et leur sécurité n'ont toujours pas été évaluées de façon spécifique dans cette indication.

V.2.4. Facteurs associés à l'anxiété dans la maladie de Parkinson

V.2.4.1. *Définition de l'anxiété*

L'hétérogénéité des définitions et des outils pour déterminer la symptomatologie anxieuse dans les études de prévalence chez les malades parkinsoniens ne permet pas de comparer les recherches entre elles ni de fournir de données de prévalences homogènes sur ces symptômes. Le choix des outils de mesure pour caractériser les symptômes anxieux chez les malades parkinsoniens est important car certains instruments comportent des items somatiques (comme les troubles du sommeil, la fatigue, le ralentissement, ...) qui peuvent être modifiés par la maladie de Parkinson elle-même et conduire à une « sur » ou « sous » estimation des symptômes anxieux ou dépressifs.

Nous avons défini l'existence d'une symptomatologie anxieuse à partir de l'échelle Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) qui nous a paru être le meilleur outil dans notre contexte. En effet, l'échelle HADS permet d'évaluer le niveau actuel de la symptomatologie anxieuse et dépressive dans une même population de malades en éliminant les symptômes somatiques. Elle semble suffisamment fiable pour discriminer la symptomatologie anxieuse de la symptomatologie dépressive. Par ailleurs, les études

clinimétriques sur l'échelle HADS (Bjelland et al., 2002 ; Bunevicius et al., 2006) portant sur les symptômes anxieux ont montré que sa sensibilité et sa spécificité pour détecter les symptômes anxieux et sa validité par rapport aux critères du DSM-IV (qui fait référence pour l'évaluation des troubles de l'humeur et de l'anxiété) étaient de bonne qualité.

L'échelle HADS est également recommandée pour analyser les répercussions psychiques de la douleur chronique dans des populations ambulatoires ce qui nous permettait ainsi de répondre à notre objectif de recherche initial. Enfin, il s'agissait du seul instrument validé en français, dont les propriétés clinimétriques étaient connues dans la maladie de Parkinson, pouvant être utilisé sur de larges populations de malades quel que soit le niveau culturel, l'âge ou le sexe des patients.

La finalité de l'échelle HADS ne consiste pas à poser clairement un diagnostic d'anxiété ou de dépression ni de discriminer les différents types d'états anxieux ou de dépressions, parmi la constellation possible des diagnostics. Il s'agit d'un outil de dépistage qui permet d'identifier l'existence d'une symptomatologie dans des populations non psychiatriques en s'affranchissant des problèmes somatiques et ce sont les raisons pour lesquelles nous l'avons utilisée. Le fort taux de réponse au questionnaire HADS plaide en faveur de la fiabilité de nos résultats.

V.2.4.2. Catégorisation des patients parkinsoniens anxieux et dépressifs à partir de l'échelle HADS

La revue de la littérature sur l'utilisation de l'échelle HADS dans cette maladie n'offre pas de solution univoque sur le score seuil à utiliser pour discriminer les symptomatologies anxieuses et dépressives dans une population de malades parkinsoniens. Nous avons utilisé un score seuil > 7, tel qu'il est recommandé par les auteurs qui ont développé cet instrument (Zigmond et al., 1983), pour le dépistage des symptômes anxieux et dépressifs possible ou probable sur chacune des deux sous-échelles HADS-A et HADS-D. Cette catégorisation n'est peut être pas optimale mais dans le cas présent, nous n'avons trouvé aucune étude fiable qui justifie l'utilisation de l'échelle HADS, dans une population de malades parkinsoniens, à des niveaux de seuils différents de ceux recommandés par les auteurs.

On sait que la maladie de Parkinson et la symptomatologie anxieuse peuvent avoir des signes somatiques communs. Même si toutes les données issues de la littérature confirme que l'échelle HADS n'est pas influencée par les aspects somatiques des pathologies chroniques, Schrag et collaborateurs, 2007, ont discuté le possible effet confondant du tremblement et de la rigidité des malades parkinsoniens sur les réponses à l'item 7, et de l'hypokinésie ou de la rigidité sur les réponses à l'item 8. Même si les études dont sont issues ces informations portent sur de très petits échantillons et ont été conduites chez des populations de malades parkinsoniens dépressifs, nous avons voulu vérifier que les niveaux élevés de prévalence de symptômes anxieux que nous avons détecté dans l'étude DoPaMiP, n'étaient pas causés par le fait que l'échelle HADS ait pu capturer des symptômes somatiques de la

maladie de Parkinson. Nous avons donc recalculé les valeurs de prévalence dans notre population de malades parkinsoniens et non parkinsoniens en s'affranchissant de l'item 7 « Je peux rester tranquillement assis sans rien faire et me sentir décontracté » et de l'item 8 « J'ai l'impression de fonctionner au ralenti ». Globalement, en utilisant arbitrairement le même seuil de dépistage, les résultats suivent la même tendance. La catégorisation des malades présentant une symptomatologie dépressive et anxieuse repose sur des recommandations applicables en population générale mais qui n'ont jamais été étudiées chez le malade parkinsonien. Cela peut représenter un biais d'information de notre étude mais là encore le manque de connaissances scientifiques dans ce domaine ne nous a pas permis de trouver une meilleure solution.

V.2.4.3. Prévalence de la symptomatologie anxieuse et caractéristiques des patients anxieux

L'utilisation de l'échelle HADS nous a offert l'opportunité de comparer dans une même étude et selon une même méthodologie, la prévalence de la symptomatologie anxieuse et dépressive chez des malades parkinsoniens et non parkinsoniens.

Les symptômes anxieux étaient présents chez 50% des patients parkinsoniens ambulatoires recrutés en neurologie générale, ce qui confirme la prévalence élevée de cette symptomatologie chez les malades parkinsoniens (Richard, 2005). Dans 40% des cas, les patients parkinsoniens présentaient une symptomatologie dépressive. Ces résultats sont en accord avec une méta-analyse récente qui suggère que 35% des patients parkinsoniens présentent une symptomatologie dépressive (Reijnders et al., 2008). Il n'est pas impossible que nos valeurs de prévalence soient sous-estimées car les patients non institutionnalisés et avec des troubles cognitifs n'ont pas été inclus dans notre étude alors qu'ils représentent une population à risque et parce que l'HADS n'évalue pas les formes sévères des troubles anxieux ou dépressifs.

Par ailleurs, tous les malades ont été évalués en condition « ON », c'est-à-dire sous l'effet du traitement. Il se peut en effet que les symptômes relevés par l'échelle HADS aient été minorés par le patient au moment du remplissage du questionnaire par rapport à ce qu'ils auraient pu être si le malade avait été interrogé en condition « OFF ». L'évaluation clinique des malades par un spécialiste en psychiatrie aurait indiscutablement amélioré la force des résultats obtenus. Compte tenu de la taille de notre échantillon, il était manifestement impossible que des psychiatres formés puissent effectuer une évaluation exhaustive de tous nos malades.

Enfin, l'étude DoPaMiP a montré que les deux symptomatologies anxieuse et dépressive étaient significativement plus fréquentes chez les malades parkinsoniens que chez les malades non parkinsoniens ce qui corrobore également les données de la littérature (Walsh et al., 2001). Le fait que la fréquence de la symptomatologie anxieuse et dépressive soit plus élevée chez les malades parkinsoniens que dans une population malade présentant des pathologies chroniques autre que la

maladie de Parkinson suggère qu'il existe un lien particulier avec la maladie de Parkinson et que ces symptômes ne sont pas forcément simplement en relation avec le caractère chronique et handicapant de la pathologie parkinsonienne.

V.2.4.4. Caractéristiques cliniques des malades parkinsoniens anxieux

Dans l'étude DoPaMiP, les deux types de symptômes étaient souvent associés chez un même patient. Plus de la moitié des patients parkinsoniens souffraient à la fois de symptômes anxieux et dépressifs. Ce fort taux de comorbidité est un argument qui pourrait suggérer un mécanisme physiopathologique commun pour les deux symptômes.

Cependant, dans notre étude, ces deux symptômes n'étaient pas associés aux mêmes caractéristiques démographiques, cliniques ou pharmacologiques après ajustement sur l'effet confondant possible de la symptomatologie dépressive dans l'étude de l'anxiété ou réciproquement. Les différences observées entre les facteurs cliniques associés aux signes anxieux des malades parkinsoniens (sexe féminin, âge jeune et présence de symptômes dépressifs) et aux signes dépressifs (présence de pathologies associées autres que la maladie de Parkinson, score plus faible du MMSE, présence de symptômes anxieux, durée et sévérité de la maladie de Parkinson) suggèrent que ces deux symptômes ont des mécanismes différents. Les symptômes anxieux des malades parkinsoniens ne semblent pas différents de ceux rapportés en population générale (Lépine et al., 2005 ; Tyrer et al., 2006) alors que les symptômes dépressifs semblent plus intimement liés à la sévérité de la maladie de Parkinson et à ses complications mais aussi à des caractéristiques classiquement décrites chez des sujets âgés dépressifs en population générale (âge, comorbidité, MMSE). De façon intéressante, nous n'avons pas retrouvé d'impact des traitements anti-parkinsoniens sur les signes anxieux alors que l'on a observé une association positive entre la prise de L-Dopa et les symptômes dépressifs et une association négative entre la prise d'agonistes dopaminergiques et de sélégiline et ces mêmes symptômes.

L'étude DoPaMiP ne permet pas de répondre aux mécanismes physiopathologiques liés à la symptomatologie anxieuse et/ou dépressive dans la maladie de Parkinson mais nos résultats suggèrent que ces symptômes sont associés à des mécanismes endogènes différents. La poursuite de notre travail est nécessaire pour mieux comprendre ces deux symptômes dans la maladie de Parkinson.

V.2.4.5. Consommation de psychotropes

La consommation d'anxiolytiques, d'hypnotiques ou d'antidépresseurs a rarement été étudiée chez des malades parkinsoniens ambulatoires, non issus de centres spécialisés et non spécifiquement sélectionnés pour étudier la dépression ou l'anxiété. Environ 20% des malades parkinsoniens issus de l'étude DoPaMiP déclaraient prendre un psychotrope, essentiellement des inhibiteurs de la recapture, de la sérotonine et/ou des benzodiazépines. Ce résultat ne différait des consommations de psychotropes rapportées dans le groupe des malades non parkinsoniens alors que les niveaux d'anxiété et de

dépression étaient significativement plus sévères chez les parkinsoniens. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène. Il se peut qu'à la fois les patients et les médecins aient sous-estimé les troubles de l'humeur au profit de la symptomatologie motrice parkinsonienne invalidante. La méconnaissance des mécanismes physiopathologiques liés à l'anxiété et la dépression chez les malades parkinsoniens (Richard et al., 2001) et le faible niveau de preuve sur l'efficacité des psychotropes dans la maladie de Parkinson peuvent également expliquer cet élément. Enfin, il est possible que l'échelle dimensionnelle HADS ait capturé des symptômes dont la sévérité ne nécessite pas obligatoirement un traitement pharmacologique. Il paraît légitime de s'interroger à l'avenir sur la prescription et la consommation de ce type de médicaments dans cette population, car leur efficacité n'a toujours pas été évaluée de façon spécifique dans cette indication.

CHAPITRE VI – CONCLUSION ET PERSPECTIVES

VI.1 Conclusions

VI.2 Perspectives de l'équipe de recherche DoPaMiP

VI.2.1. Le développement d'activités de recherche et des collaborations scientifiques

VI.2.2. La poursuite de travaux entrepris et l'exploitation de la base de données DoPaMiP

VI.2.3. Le développement de l'étude de cohorte de parkinsoniens en Midi-Pyrénées (ParkMiP)

VI.2.4. L'extension de l'étude de cohorte de parkinsoniens en Midi-Pyrénées (ParkMiP) à d'autres régions françaises avec le soutien de l'Association France Parkinson (Projet CoPark)

CHAPITRE VI - CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

VI.1. Conclusions

L'étude épidémiologique transversale DoPaMiP, réalisée en 2005, s'est inscrite dans un programme d'étude de la maladie de Parkinson entrepris depuis plusieurs années par les équipes de recherche toulousaines. Il avait pour objectif d'initier le développement d'activité de recherches épidémiologiques et cliniques dans ce domaine neurologique, et d'enrichir les travaux déjà en cours sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson.

L'ensemble de nos recherches a pu être réalisé à partir d'une population de 450 malades atteints de Maladie de Parkinson idiopathique et 98 malades non parkinsoniens d'âge et de sexe comparables, ambulatoires, sans troubles cognitifs de la région Midi-Pyrénées. Cette étude, initialement conçue pour étudier la prévalence et les facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson, nous a permis de constituer une vaste base de données cliniques sur les symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson. Elle nous a permis d'évaluer ici, outre la douleur chronique, la fréquence et les facteurs associés à la symptomatologie anxieuse et dépressive chez les malades parkinsoniens. Ces résultats, circonscrits à une aire géographique et à une population choisie ne peuvent pas être inférés à l'ensemble de la population des malades de Parkinson. Cependant, on peut admettre qu'ils reflètent les valeurs de prévalence de la douleur chronique et de la symptomatologie anxieuse et de leurs facteurs associés chez des malades parkinsoniens ambulatoires et sans trouble cognitif.

Globalement, nos résultats confirment la forte prévalence de la douleur chronique dans la population de malades parkinsoniens (62% des cas) et montrent qu'après ajustement sur les pathologies associées elle est deux fois plus fréquente chez les malades parkinsoniens que chez les malades non parkinsoniens. Dans 40% des cas, les douleurs décrites par les malades parkinsoniens sont directement ou indirectement liées à la maladie de Parkinson et sont associées à un âge précoce des patients au début de la maladie de Parkinson, à la présence de complications motrices et à une symptomatologie dépressive plus sévère. Nos résultats soulignent l'hétérogénéité des symptomatologies douloureuses parkinsoniennes reflétant probablement la diversité et la complexité des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Ils mettent en exergue l'absence de la prise en charge thérapeutique spécifique de ces douleurs, qui sont spontanément peu rapportées par les malades.

Enfin, notre travail confirme également que les symptomatologies anxieuses et dépressives sont plus fréquentes chez les malades parkinsoniens que chez les malades non parkinsoniens. Les différences observées entre les facteurs associés à la symptomatologie anxieuse (sexe, âge) et à la symptomatologie dépressive (durée et sévérité de la maladie de Parkinson, score MMSE, pathologies associées) suggèrent que ces deux symptômes possèdent des mécanismes différents. L'absence d'impact des traitements antiparkinsoniens sur les signes anxieux, alors que l'on observe une association positive de la prise de L-Dopa avec les symptômes dépressifs, et une association négative avec la prise d'agonistes dopaminergiques ou de sélégiline renforcent cette hypothèse.

VI.2. Perspectives de l'équipe de recherche DoPaMiP

VI.2.1. Le développement d'activités de recherche et des collaborations scientifiques

DoPaMiP est une première étape préalable au développement d'activités de recherches épidémiologiques et cliniques dans le domaine de la maladie de Parkinson. Ce travail avait pour but de mieux comprendre et de mieux circonscrire les phénomènes douloureux et anxieux et d'autres troubles non moteurs chez des malades parkinsoniens. Il a permis de faire un état des lieux sur la prévalence des symptômes non moteurs et des facteurs qui leur sont associés. Il devrait permettre de développer, dans un futur proche, des initiatives de recherche clinique et pharmacologique évaluant l'efficacité de médicaments dans le domaine de la douleur et de l'anxiété chez des malades parkinsoniens.

Au-delà des aspects scientifiques, l'étude DoPaMiP met en exergue la richesse de la multidisciplinarité scientifique ainsi que le nécessaire besoin de transversalité et de partenariats pour approcher des domaines encore peu explorés dans la maladie de Parkinson.

La tradition veut que la recherche clinique appartienne au domaine hospitalier, en particulier aux centres hospitalo-universitaires. Dans le domaine de la maladie de Parkinson comme dans d'autres domaines, c'est toujours le cas. Or, l'amélioration des connaissances de la maladie de Parkinson et le développement de nouvelles thérapeutiques ne peuvent se satisfaire aujourd'hui des seules populations de malades souvent sévères vues au CHU. L'ouverture de la recherche clinique à la neurologie libérale et hospitalière hors des centres universitaires apparaît comme une nécessité. Elle permet de s'intéresser à des populations de patients plus proches de celles qui, à terme, recevront les traitements, de contribuer indirectement à la formation des médecins aux avancées de la recherche autrement que par la seule visite médicale et la Formation Médicale Continue. L'étude DoPaMiP s'est inscrite complètement dans cette démarche. L'ensemble des neurologues ont été associés dès le début au développement de la recherche, et ont été partenaires des publications scientifiques, en véritables collaborateurs et pas seulement en recruteurs de patients ou collecteurs de données.

L'étude DoPaMiP est apparue comme un bon modèle qui a permis la mise en place de nouvelles initiatives de recherche auprès des neurologues libéraux et hospitaliers non universitaires de la région Midi-Pyrénées. Nous espérons que ce modèle puisse se décliner pourquoi pas à d'autres régions et favoriser ainsi des échanges productifs entre cliniciens et chercheurs.

VI.2.2. La poursuite de travaux entrepris et l'exploitation de la base de données DoPaMiP

A l'heure actuelle, notre travail sur la douleur chronique et l'anxiété dans la maladie de Parkinson se poursuit. Nous espérons pouvoir travailler à partir des données DoPaMiP et en partenariat avec les équipes de recherches parisiennes travaillant sur la douleur, au développement d'un algorithme diagnostique utilisable en neurologie générale pour le diagnostic de douleur chronique parkinsonienne. Par ailleurs, l'exploitation de la base de données DoPaMiP se poursuit également. D'autres analyses secondaires sont en cours. Elles étudient la prévalence du freezing, des dyskinésies, des chutes, de la dysarthrie, de la dysphagie ... dans la population DoPaMiP ainsi que les facteurs cliniques qui leur sont associés.

Des collaborations ont été également initiées avec les équipes de neuro-épidémiologie travaillant sur la maladie de Parkinson à la faculté de médecine de Madrid (Espagne) et de Buenos Aire (Argentine) et ont pour objectif de travailler sur la clinimétrie des instruments de mesure utilisés pour évaluer la qualité de vie des malades parkinsoniens. Ces initiatives devraient donner lieu dans le courant de l'année 2008-2009 à de nouvelles publications scientifiques.

VI.2.3. Le développement de l'étude de cohorte de parkinsoniens en Midi-Pyrénées (ParkMiP)

A l'issue des premières analyses DoPaMiP, nous avons pris conscience que nous disposions d'une caractérisation très précise d'une large population de malades parkinsoniens pour lequel il n'existait pas de données équivalentes en France mais que notre étude ne nous permettait de suivre au long cours l'évolution des symptômes des malades parkinsoniens.

En outre, la revue de la littérature ne retrouvait pas l'existence de cohorte prospective de la maladie de Parkinson (MP) en France. Sur les 400 références identifiées dans une revue bibliographique pubmed utilisant les termes « Parkinson et cohorte », moins de 20 se référaient à la prévalence ou à l'incidence de la maladie. Très peu s'intéressaient à la mortalité ou à l'incidence d'importants symptômes ou événements tels que la démence ou l'institutionnalisation. Seules 5 études de cohortes prospectives longitudinales récentes ont été identifiées: the US DATATOP cohort (Marras et al., 2005), the Australian Sidney multicentre study (Hely et al., 2005), the Norway Rogaland County cohort (Aarsland et al., 2004), the US Washington Heighteds Inwood Manahattan cohort (Louis et al., 1999) et the UK PDRGUK cohort (Lees et al., 2001). Ces quelques cohortes internationales se réfèrent à des

populations de malades biaisées issues d'essais cliniques ou de centres spécialisés et aucune d'entre elles ne se compare à un groupe contrôle. Trois d'entre elles (DATATOP, PDRGUK, Sydney) sont des études de suivi à long terme de populations de malades parkinsoniens issus d'essais cliniques randomisées et donc potentiellement biaisées. Seules 2 études de cohortes sont basées sur des échantillons représentatifs de malades parkinsoniens mais elles incluent moins de 250 malades. Par ailleurs, l'ensemble de ces études sont limitées par le fait qu'aucune d'entre elles ne suit simultanément et de façon prospective la progression des signes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson, les comorbidités, la consommation de médicaments, le recours aux soins et la qualité de vie des malades.

Nous avons donc décidé d'entreprendre en octobre 2006 un projet de cohorte (Etude de cohorte dans la maladie de Parkinson en Midi-Pyrénées Cohorte ParkMiP). L'objectif de ce projet multidisciplinaire (Neurologie, Pharmacologie, Epidémiologie, etc.) est donc de recueillir prospectivement dans une population de malades parkinsoniens ambulatoires la survenue et la progression des signes moteurs (tremblement, akinésie, rigidité, complications motrices, freezing, chutes, dysarthrie,...) et non moteurs (douleur, symptômes anxieux et dépressifs, dysautonomie, troubles du sommeil, démence, apathie, fatigue...) de la MP à l'aide d'échelles validées. Nous recueillerons parallèlement dans cette population la qualité de vie, la prise en charge (recours aux soins et consommation de médicaments) et la morbi-mortalité. Ces malades seront comparés à une population de malades non parkinsoniens d'âge et de sexe comparables. Au total, 600 malades parkinsoniens et 200 malades non parkinsoniens devraient être inclus dans la cohorte. Cette étude est actuellement en cours et compte à ce jour 442 malades parkinsoniens et 72 malades non parkinsoniens, suivis en moyenne depuis 24 mois.

La population de malades acceptant de participer à l'étude PARKMIP est évaluée tous les 18 mois pendant 5 ans. Les visites sont réalisées à l'occasion des consultations du suivi habituel des malades parkinsoniens et non parkinsoniens chez 25 des neurologues libéraux et hospitaliers de la Région et 4 médecins généralistes. A l'occasion de cette visite, les neurologues évaluent les malades sur les paramètres suivants :

- sur le plan moteur (UPDRS, Hoehn & Yahr, Scwab et England) ;
- sur les aspects cognitifs (MMSE, MATTIS) ;
- sur les symptômes dépressifs et anxieux (échelle HADS) ;
- sur la dysautonomie (SCOPA-AUT) ;
- sur les troubles du sommeil (PITTSBURG, EPWORTH) ;
- sur la fatigue (fatigue severity scale) ;
- sur l'apathie (apathy inventory) ;
- sur la qualité de vie (PDQ39 – SF36) ;
- sur la douleur (questionnaire et EVA).

Les comorbidités, la consommation des médicaments, la morbi-mortalité et le recours aux soins (accès au système de santé, institutionnalisation) sont également collectés.

Les malades non parkinsoniens sont évalués de la même façon à l'exception des investigations concernant la maladie de Parkinson.

Des premiers travaux sont en cours pour évaluer la morbi-mortalité et la survenue des troubles cognitifs de notre population à 24 mois de suivi.

VI.2.4. L'extension de l'étude de cohorte de parkinsoniens en Midi-Pyrénées (ParkMiP) à d'autres régions françaises avec le soutien de l'Association France Parkinson (Projet CoPark)

Au fur et à mesure de l'avancée de la cohorte ParkMiP, nous nous sommes rendu compte qu'il était intéressant de donner à notre projet initial une dimension multicentrique nationale plus représentative de l'ensemble des malades parkinsoniens de notre pays.

L'obtention de l'appel d'offre France Parkinson, lancé en 2007, nous a offert une opportunité unique pour suivre dans le temps l'évolution de la maladie au plan national et la prise en charge des patients dans une population peu biaisée puisqu'elle ne sera pas recrutée seulement dans des centres hyperspécialisés mais aussi de façon prospective et colléatoire au sein de consultations de neurologues libéraux et hospitaliers généraux. Ainsi, nous avons eu l'opportunité d'étendre les objectifs et la méthode du projet ParkMiP (Midi-Pyrénées) à trois nouvelles régions françaises (Aquitaine, Pays de Loire et Nord-Pas-de-Calais) permettant ainsi de collecter des données auprès de 320 malades parkinsoniens et 160 malades non parkinsoniens supplémentaires qui, ajoutés aux 600 malades de la cohorte ParkMiP existante, constitueront une cohorte nationale de plus de 1000 sujets. Cette cohorte nationale de malades parkinsoniens se nomme CoPark. Les malades recrutés dans la cohorte CoPark seront évalués au même rythme et selon les mêmes modalités que les malades inclus dans la cohorte ParkMiP. L'élargissement de la cohorte ParkMiP au niveau national conférera au projet CoPark une dimension multicentrique importante et permettra de mettre en place une activité en réseau entre des neurologues non universitaires et universitaires dans le domaine de la maladie de Parkinson. Nous espérons que CoPark puisse :

- Comblent plusieurs lacunes actuelles concernant l'histoire naturelle de la maladie de Parkinson dans notre pays en termes de progression des principaux symptômes moteurs (signes cardinaux mais aussi troubles de la marche, dysarthrie,...) mais aussi non moteurs (troubles cognitifs, troubles de l'humeur, du sommeil, douleur, fatigue, apathie,..) de la maladie ;
- apporter des indications sur la prise en charge (traitements et recours aux soins) au long cours de la maladie dans cette population ainsi que sur l'aggravation avec le temps de la qualité de vie des malades ;

- permettre de déterminer des profils ou des marqueurs prédictifs d'évolution et d'aggravation de la maladie, de déterminer des indicateurs cliniques prédictifs de la progression de la maladie. Ces données sont essentielles pour aider à l'établissement d'un pronostic plus précis, pour bâtir les plans expérimentaux et les critères de jugements d'essais cliniques interventionnels visant à freiner le cours évolutif de la maladie ;
- permettre également de constituer une large base de données cliniques indispensable à la conduite de recherches plus fondamentales (cérébrothèque « Parkinson », génomiques, protéomiques, transcriptomiques, ...) dans le but de tester des hypothèses physiopathologiques dans une population aux caractères phénotypiques précis (projets d'appels d'offres ultérieurs) ;
- permettre de développer et de renforcer les réseaux d'expertise régionaux et interrégionaux, de renforcer les actions de Formation Médicale Continue et de familiariser les neurologues à la maladie de Parkinson et à ses recherches dans notre pays.

CoPark est actuellement en cours de mise en place dans les trois régions françaises.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sørensen P. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004 Dec; 61(12):1906-11
- 2- Agid Y. Parkinson's disease: some physiopathologic aspects and clinical practice. *Rev Prat.* 1989 Mar 9; 39(8):641-6. Review. French
- 3- Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001 May;16(3):448-58
- 4- Alperovitch A. Maladie de Parkinson ; 2003 ; INSERM U360 pour le GTNDO ; site internet : <http://recherche.sante.gouv.fr>.
- 5- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Fourth edition, text revision ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000
- 6- ANAES. Conférence de consensus du 3 mars 2000. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Texte de recommandations.
- 7- ANAES. Evaluation et Suivi de la Douleur Chronique chez l'Adulte en Médecine Ambulatoire-Février 1999 ; Recommandations
- 8- Attal N, Bouhassira D. Can pain be more or less neuropathic? *Pain.* 2004 Aug; 110(3):510-1. No abstract available. Erratum in: *Pain.* 2004 Nov; 112(1-2):222. Corrected and republished in: *Pain.* 2004 Nov; 112(1-2):223-4.
- 9- Auquier P, Sapin C, Ziegler M, Tison F, Destée A, Dubois B, Allicar MP, Thibault JL, Jenkinson C, Peto V. Validation of the French language version of the Parkinson's Disease Questionnaire - PDQ-39. *Rev Neurol (Paris).* 2002 Jan; 158(1):41-50
- 10- Auvray L, Dumesnil S, Le Fur P. « Santé, soins et protection sociale en 2000 – Enquête sur la santé et la protection sociale France 2000 » CREDES - Biblio n° 1364 – Décembre 2001
- 11- Ball B. De l'insanité de la paralysie agitante. *L'Encéphale*, 2 , 22-32, 1882
- 12- Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Kirmayer LJ, Lépine JP, Lin KM, Tajima O, Ono Y. Consensus statement on transcultural issues in depression and anxiety from the international consensus group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2001 ; 62 Suppl 13 : 47-55
- 13- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consultation and Clinical Psychology* 1988;56:893-897
- 14- Benabid A.L. Les 10 points clés de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson- édition Regimedia- juillet 2006- 5-14
- 15- Berrios GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *British Journal of Psychiatry* 1995;166:789-792
- 16- Bjelland I, Dahl AA, Tangen Haug T, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literatur review. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 52: 69-77;

- 17-** Bland RC, Newman SC, Orn H. Period prevalence of psychiatric disorders in Edmonton. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1988; 338: 33-42
- 18-** Boulenger JP, Fournier M, Rosales D, Lavallée YJ. Mixed anxiety and depression: from theory to practice. *J Clin Psychiatry.* 1997; 58 Suppl 8:27-34.
- 19-** Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord.* 2005 Dec; 20(12):1557-63.
- 20-** Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10(4):287–333
- 21-** Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Noradrenergic mechanism in stress and anxiety clinical studies. *Synapse.* 1996 May; 23 (1): 39-51
- 22-** Braak H, Del Tredici K, Rub U., et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24 : 197-211
- 23-** Bunevicius A, Peceliuniene J, Mickuviene N, Valius L, Bunevicius R. Screening for depression and anxiety disorders in primary care patients. *Depress Anxiety.* 2007; 24(7):455-60.
- 24-** Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for the Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research* 1988; 28: 193-213
- 25-** Charney DS, Woods SW, Krystal JH, Heninger GR. Serotonin function and human anxiety disorders. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 558-572
- 26-** Charney DS. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviours. *Acta Psychiatrica Scand Suppl.* 2003 ; (417) :38-50
- 27-** Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira HV. Non motor symptoms in Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* March 2006; vol5 : 235-245
- 28-** Chrysostome V, Tison F. Mise au point. Epidémiologie des syndromes Parkinsoniens. *Rev Neurol* 2003 ; 159 : 343-352.
- 29-** Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain.* 1995 Jan; 60(1):3-38. Review
- 30-** Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstrom EA, Watts RL. Depression and disability in Parkinson's Disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 8(1):20-25
- 31-** Coppeland JR, Davidson IA, Dewey ME. The prevalence and outcome of anxious depression in elderly people aged 65 and over living in the community. In Racagni G, smeraldi E, eds *Anxious depression.* New York: Raven, 1992 ; 43-47
- 32-** Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety.* 2000 ; 11(2):58-65
- 33-** Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med.* 1967 Feb 16;276(7):374-9.
- 34-** Cummings JL, Depression and Parkinson's disease : a review. *American Journal of Psychiatry.* 1992

- 35-** De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000 ; 54(11 Suppl 5):S21-3.
- 36-** Defebvre L, Vérin M. La maladie de Parkinson. Monographie de Neurologie. Editions Masson. Paris. 2006
- 37-** Den Oudsten et al. Quality of life and related concepts in Parkinson's disease : a systematic review. *Movement Disorders,* 2007
- 38-** Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2004 Jun 22;62(12):2171-5.
- 39-** Dodel RC, Singer M, Köhne-Volland R, et al. The economic impact of Parkinson's disease: an estimation based on a 3-month prospective analysis. *Pharmacoeconomics* 1998; 14: 299-312
- 40-** Donnan PT, Steinke DT, Stubbings C, et al. Selegiline and mortality in subjects with Parkinson's disease : a longitudinal community study. *Neurology* 2000; 55 : 1785-1789
- 41-** Données sur la situation sanitaire et sociale en France en 2003 – édition 2003 – DREES
- 42-** Edwards L.L., Quigley E.M.M., Pfeiffer R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992 ; 42 : 726-732
- 43-** Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet.* 1999 Oct 9 ; 354(9186):1248-52
- 44-** Evatt M., DeLong M, Vitek J, Parkinson's disease in *Disease of the nervous system clinical neuroscience and therapeutic principles;* 2000; edited by Asbury A; Third Edition
- 45-** Fahn S. Medical treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 1998 (Suppl 3); 15-24
- 46-** Fahn S, Elton RL and the members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In recent development in PD. Fahn S, Marsden D, Calne D, Goldstein M, Eds. 1987. Mc Millan Health Information.153-154.
- 47-** Fleminger S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression. *Psychological Medicine* 1991;21:629-638
- 48-** Folstein MR, Folstein SE, Mc Hugh PR. « Mini Mental State » : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 1975 ; 12 : 189-198.
- 49-** Ford B. Pain in Parkinson's Disease. *Clinical Neuroscience* 1998 ; 5 : 63-72
- 50-** The global Parkinson's disease survey (GDPS). Factors impacting on quality of life in Parkinson's Disease : results from an International Survey. *Mouv. Disorders* 2002; vol 17; n°1; 60-67
- 51-** Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O, Brefel-Courbon C. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Oct;78(10):1140-2. Epub 2007 May 15
- 52-** Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(6):745–52.

- 53-** Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2005 Apr;161(4):407-18.
- 54-** Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1 (suppl 1) : 45-49;
- 55-** Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Buchman AS. Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology*. 1988 Dec;38(12):1841-4
- 56-** Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004 Sep; 19(9):1020-8
- 57-** Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*. 2005 May;20(5):523-39. Review.
- 58-** Gonera E, G., Van 't Hof M, Berger HJ, Van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1997;12(6):871-876;
- 59-** Gotham AM, Brown RG, Mardsen CD. Depression in Parkinson's disease : a quantitative and qualitative analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1986 ; 49 :381-389
- 60-** Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety, in *Studies of Anxiety*, Lader M.H. (ed.). *Brit. J. Psychiatry*, 1969, Spec. Pub., 3, 76-79
- 61-** Harbishettar V, Pal PK, Janardhan reddy TC, Thennarasu K. Is there a relation between Parkinson's disease and obsessive-compulsive disorder? *Parkinsonism and Related Disorders* 2005;11(2):85-88
- 62-** Hasselström J, Liu-Palmgren J, Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain*. 2002 ; 6(5):375-85
- 63-** Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005 Feb;20(2):190-9
- 64-** Henderson R, Kurlan R, Kersun JM, Como P. Preliminary examination of anxiety and depression in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1992;4:257-264;
- 65-** Herrmann C. International experiences with the hospital anxiety and depression scale; a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research* 1997;42(1):17-41
- 66-** Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset, progression and mortality. *Neurology* 1967 ; 17 : 427-442.
- 67-** <http://www.web.ordre.medecin.fr/demographie/neurologie39.pd>
- 68-** Hugues AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinicopathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 55, 181-184. 1992
- 69-** INSEE, Bilan démographique au 1^{er} janvier 2003, <http://w.w.w.insee.fr>.
- 70-** Insel TR, Zohar J, Benkelfat C, et Murphy DL. Serotonin in obsessions, compulsions, and the control of aggressive impulses. *Ann NY Acad Sci* 1990 ; 600 : 574-585 ;

- 71-** International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986;suppl 3:S1–S226
- 72-** Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, Bergman J. Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001 Feb 15;90(3):257-60
- 73-** Jankovic J., Rajput A.H., McDermott M.P., Perl D.P. The Evolution of diagnosis in early parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Arch. Neurol.*, 2000; 57 (3) 369-72
- 74-** Jankovic J., E. Tolosa, *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 5th edition, ed Lippincott & Williams, 2007 ;
- 75-** Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ*. 1993 May 29;306(6890):1437-40.
- 76-** Jenkinson C. et al. Self reported functioning and well being in patients with Parkinson's disease : Comparison of the Short Form Health Survey SF-36 and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Age Ageing* 1995 :24 (6) :505-509
- 77-** Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34(7):957–9 ;
- 78-** Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000 Mar;15(2):216-23.
- 79-** Lajugie D, Bertin N, Chantelou ML, Vallier N, Weill A, Fender P, Allemand H, et le groupe Médipath,. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'assurance maladie en 2000 en France Métropolitaine. *Revue Médicale de l'assurance Maladie*. Avril-juin 2005. Vol.36, n°2
- 80-** Lang AE, Quinn N, Brincat S, Marsden CD, Parkes JD. Pergolide in late-stage Parkinson disease. *Ann Neurol*. 1982 Sep;12(3):243-7
- 81-** Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med*. 1998 Oct 15;339(16):1130-43.
- 82-** Lauterbach EC, Duvoisin RC. Anxiety disorders in familial Parkinsonism. *Am. J. Psychiatry* 1991 ; 148 :274
- 83-** Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 2003;16(4):225-233;
- 84-** Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;32(5):462–9
- 85-** Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. The psychometric properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropsychiatrica* 2001;13:83-85 ;
- 86-** Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's Disease. Parkinson's disease Research Group of the United Kingdom. *Br.Med. J*. 1995; 311:1602-1607
- 87-** Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*. 2001 Nov 13;57(9):1687-94.
- 88-** Lépine JP, Godchau M, Brun P, Teherani M. Utilité des échelles d'auto-évaluation de l'anxiété et de la dépression en médecine interne. *Acta Psychiatrica Belgica* 1986;86:608-15

- 89-** Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, Gaudin AF. Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population. *Encephale*. 2005 Mar-Apr;31(2):182-94
- 90-** Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):1013-23.
- 91-** Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, Schulberg HC, Dew MA, Begley AE, Pollock BG, Reynolds CF 3rd. Comorbid anxiety disorders in depressed elderly patients. *Am J Psychiatry*. 2000 May;157(5):722-8
- 92-** LinksNyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol*. 2008 Mar-Apr;31(2):63-73.
- 93-** Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Marder K. Progression of Parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):334-7.
- 94-** Marinus J, Leentjens AFG, Visser M, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology* 2002;6:318-324 ;
- 95-** Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Rudolph A, Lang AE; Parkinson Study Group. Survival in Parkinson disease: thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort. *Neurology*. 2005 Jan 11; 64(1):87-93
- 96-** Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord*. 1994 Jan;9(1):76-83
- 97-** Martinez Martin P. An introduction to the concept of quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol*. 1998. 245 (suppl.1) : S2-S6 ;
- 98-** Menza MA, Sage J, Marshall E, Cody R, Duvoisin R. Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5(2):148-51.
- 99-** Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Banapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biological Psychiatry* 1993;34:465-470
- 100-** Menza MA, Mark MH, Parkinson's disease and depression : the relationship to disability and personality.*J.Neuropsychiatry Clin. NeuroSci*. 1994 ; 6 :165-169
- 101-** Menza MA, Palermo B, DiPaola R, Sage JI, Ricketts MH. Depression and anxiety in Parkinson's disease: possible effect of genetic variation in the serotonin transporter. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1999;12:49-52
- 102-** Miner CM, Davidson JR. Biological characterization of social phobia (review). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 244: 304-308
- 103-** Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the only why, where and what. *Mov. Disorders* 2000; 15: 3-8
- 104-** Mondolo F, Jahanshahi M, Grana A, Biasutti E, Cacciatori E, Di Benedetto P. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2006; 17: 109-115

- 105-** Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53(1):85–90
- 106-** Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL et al., Measuring the rate of progression and estimating the pre-clinical period of Parkinson's Disease with [18F]dopa PET. *J. Neurol.Neurosurg. Psychiatry* 1998 ; 64 : 314-319
- 107-** Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003 Jul;18(7):738-50. Review
- 108-** Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology* 2004;11:315-320;
- 109-** Nutt D., Lawson C. Panics attacks : a neurochemical overview of models and mechanisms. *Br. J. Psychiatry.* 1992 ; 160 : 165-178
- 110-** Nutt JG, Carter JH. Sensory symptoms in parkinsonism related to central dopaminergic function (letter). *The Lancet.* 1984; 2: 456-457
- 111-** Nutt J.G., Holford N. H. G. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996 ; 39 : 561-573
- 112-** Olsson I, Mykletun A, Dahl AA.. The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice.*BMC Psychiatry.* 2005 Dec 14;5:46
- 113-** Paalzow GH. L-dopa induces opposing effects on pain in intact rats: (-)-sulpiride, SCH 23390 or alpha-methyl-DL-p-tyrosine methylester hydrochloride reveals profound hyperalgesia in large antinociceptive doses. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Nov;263(2):470-9.
- 114-** Pal PK, Thennarasu K, Fleming J, Schulzer M, Brown T, Calne SM. Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. *Parkinsonism and Related Disorders* 2004;10:157-168.
- 115-** Pay S, Barasi S. A study of the connections of nociceptive substantia nigra neurones. *Pain.* 1982 Jan;12(1):75-89.
- 116-** Pichot P., Pull CB., Von Frenckell R., Pull MC., Une analyse factorielle de l'échelle d'appréciation de l'anxiété de Hamilton. *Psychiat. Fennica. International Edition.* 1981, 183-189
- 117-** Playford E.D., Brooks D.J. In vivo and in vitro studies of the dopaminergic system in movement disorders. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992 ; 4 : 144-71
- 118-** Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006 Dec;253 Suppl 7:VII2-6. Review.
- 119-** Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's Disease. *The Lancet* 1986 ; 1366-1369
- 120-** Rascol A. La maladie de Parkinson. 1998. In : « La maladie de Parkinson ». Rascol A ed. Acanthe Masson, Paris.

- 121-** Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1589-98.
- 122-** Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3:S3-12; discussion S12-5
- 123-** O. Rascol. Historique de la Maladie de Parkinson : l'exemple des médicaments antiparkinsoniens modernes. Les 10 point clés sur la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson, Chapitre 1, 2007. Edité par Regimedia
- 124-** Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):183-9; quiz 313
- 125-** Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996; 8:383-392
- 126-** Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Winter;13(1):35-41.
- 127-** Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 2005; 96:42-55
- 128-** Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin ML, Mann A, Dupuy AM, Malafosse A, Boulenger JP. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population. *Br J Psychiatry*. 2004 Feb;184:147-52
- 129-** Rubin AJ, Kurlan R, Shiffer R, et al., Atypical depression and Parkinson's disease. *Ann. Neurol*. 1986 ; 20 :150
- 130-** Scheife RT, Schumock GT, Burstein A, Gottwald MD, Luer MS. Impact of of Parkinson's disease and ist pharmacologic treatment on quality of lif and economic outcomes. *Am. J. Health-Syst Pharm* 2000; 57: 953-62.
- 131-** Schenkman M, Wei Zhu C, Cutson TM, Whetten-Goldstein K. Longitudinal evaluation of economic and physical impact of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001 Sep;8(1):41-50
- 132-** Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, Boer S. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry* 1988;145:1020-1022
- 133-** Scholtissen B, Verhey FR, Adam JJ, Weber W, Leentjens AF. Challenging the serotonergic system in Parkinson disease patients : effect of cognition, mood and motor performance. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Sept-Oct ; 29 (5) : 276-85
- 134-** Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord*. 2000 Nov;15(6):1112-8.
- 135-** Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Sep;69(3):308-12.
- 136-** Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update.*J Neurol*. 2004 Jul; 251(7):795-804. Review.

- 137-** Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007 Jun 15;22(8):1077-92
- 138-** Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Movement Disorders* 2000;15(4):669-677
- 139-** Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2001;16(3):507-510;
- 140-** Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002 Jan;8(3):193-7. Comment in: *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Dec;13(8):545.
- 141-** Siderowf A. Parkinson's disease. Clinical features, Epidemiology and Genetics. *Neurol. Clin.* 2001 ; 19 (3) : 565-578
- 142-** Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1993;8(4):501-506 ;
- 143-** Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am. Journal of Hypertension* 2005 Aug;18(8):1052-9
- 144-** Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory-Magne F, Rascol O, Brefel-Courbon C. Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients. *Rev Neurol (Paris).* 2007 Jan; 163(1):66-71. French.
- 145-** Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in Parkinsonism. *Neurology* 1976; 26(5):423-9
- 146-** Spielberger CD, adaptation française de Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I., Inventaire d'Anxiété Trait-État. Forme Y. STAI-Y. Paris:Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée. 1993
- 147-** Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry* 1990 Feb; 147(2):217-20.
- 148-** Tanner CM. Occupational and environmental causes of Parkinsonism. *Occup Med.* 1992 Jul-Sep; 7(3):503-13.
- 149-** Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease *Neurol.Clin.* 1992; 10: 317-329
- 150-** Tison F, Dartigues JF, Dubes F, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's Disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 111-115
- 151-** Tracey I, Becerra L, Chang I, Breiter H, Jenkins L, Borsook D, González RG. Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2000 Jul 14; 288(2):159-62.
- 152-** Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet.* 2006 Dec 16; 368(9553):2156-66. Review
- 153-** Vaserman-Lehuédé N, Vérin M. Shoulder pain in patients with Parkinson's disease. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999 Apr; 66(4):220-3.

- 154-** Vázquez A, Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz P, García-Urra D. "Panic attacks" in Parkinson's disease; a long-term complication of levodopatherapy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993; 87: 14-18;
- 155-** Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998; 77(3):231-9 ;
- 156-** Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J.* 2001 Feb; 77(904):89-93. Review
- 157-** Watts R.J. Rôle des agonistes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson débutante. *Neurology* 1997; 49 (suppl 1): S34-S48
- 158-** Weiner WJ, Singer C, Sanchez-Ramos J. Progression of Parkinson's disease. *Neurology.* 1989 Aug; 39(8):1139.
- 159-** Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, Duda JE, Stern MB, Mozley D, Katz IR. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 2005 Feb;46(2):227-32
- 160-** Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003;18:646-651;
- 161-** Welsh M. Parkinson's disease and quality of life: issues and challenges beyond motor symptoms. *Neurol Clin.* 2004 Oct;22(3 Suppl):S141-8
- 162-** World Health Organization (WHO). *Cancer pain relief.* Geneva, 1986
- 163-** Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun; 67(6):361-70
- 164-** Zung WWK. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12:371-379

CHAPITRE VII – ANNEXES

VII.1 Annexe 1: UPDRS

VII.2 Annexe 2: Hoehn & Yahr

VII.3 Annexe 3: Schwab and England

VII.4 Annexe 4: PDQ39

VII.5 Annexe 5: MMSE

VII.6 Annexe 6: Topographie

VII.7 Annexe 7: HADS

VII.8 Annexe 8: PSQI

VII.9 Annexe 9: Mc Gill

VII.10 Annexe 10: QCD

VII.11 Annexe 11: SF36

CHAPITRE VII - ANNEXES

VII.1. Annexe 1 : UPDRS

I - ETAT MENTAL, COMPORTEMENTAL ET THYMIQUE

1- Affaiblissement intellectuel

|____|

0= Absent

1= Léger. Manque de mémoire habituel avec souvenirs partiels des évènements sans autre difficulté

2= Perte amnésique modérée, avec désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable de ses capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage

3= Déficit amnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes

4= Perte amnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation

Incapable de porter des jugements ou de résoudre des problèmes, demande beaucoup d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul

2- Troubles de la pensée

|____|

(en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0= Aucun

1= Rêves animés

2= Hallucinations bénignes critiquées

3= Hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idée délirantes : non critiquées: peuvent gêner les activités quotidiennes

4= Hallucinations continuelles. Idées délirantes ou psychose expansive: incapable de prendre soin de lui-même

3- Dépression

|____|

0= Absente

1= Période de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines

2= Dépression durable (une semaine ou plus)

3= Dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt)

4= Dépression durable avec symptômes végétatifs avec pensées ou intentions suicidaires

4- Motivation-Initiative

|____|

0= Normale

1= Moins franche qu'à l'habitude : plus passif

2= Perte d'initiative avec désintérêt pour certaines activités non routinières

3= Perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières

4= Absence d'initiative, perte totale d'intérêt

II -ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE

Le score est déterminé en période « non bloqué » (ON) et en période « bloqué » (OFF)

Si le patient ne fluctue pas, ne recueillir l'information que pour la condition « ON » (malade traité)

	ON	OFF
5- Parole	_	_
0= Normale		
1= Légèrement perturbée, pas de difficulté à être compris		
2= Modérément perturbée. On doit occasionnellement lui demander de répéter		
3= Gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter		
4= Incompréhensible la plupart du temps		
6- Salivation	_	_
0= Normale		
1= Légère mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver pendant la nuit		
2= Hypersialorrhée modérée. Peut baver un peu		
3= Hypersialorrhée nette avec un peu de bave		
4= Ecoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir		
7- Déglutition	_	_
0= Normale		
1= S'étrangle rarement		
2= S'étrangle occasionnellement		
3= Nécessite une alimentation semi-liquide		
4= Nécessite une alimentation par forme gastrique ou gastrostomie		
8- Ecriture	_	_
0= Normale		
1= Légèrement ralentie ou micrographique		
2= Nettement ralentie ou micrographique. Tous les mots sont lisibles		
3= Gravement perturbée : tous les mots ne sont pas lisibles		
4= La majorité des mots est illisible		
9- S'alimenter et manipuler les couverts	_	_
0= Normale		
1= Un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé		
2= Pour la plupart des aliments peut se débrouiller seul, quoique lent et maladroit		
3= A besoin d'aide pour les repas, mais peut encore s'alimenter lentement		
4= On doit lui donner à manger		
10- Habillage	_	_
0= Normal		
1= Un peu lent mais ne doit pas être aidé		
2= Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche		
3= A besoin d'être aidé mais peut faire certaines choses tout seul		
4= Totalement dépendant		

11- Hygiène	_	_
<p>0= Normale 1= Un peu lent mais n'a pas besoin d'être aidé 2= Nécessite une aide pour la douche et le bain, ou très lent dans les soins hygiéniques 3= Nécessite une aide à se laver, se brosser les dents, se coiffer et se baigner 4= Sonde urinaire ou autres aides mécaniques</p>		
12- Se retourner dans le lit et arranger les draps et couvertures	_	_
<p>0= Normal 1= Un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'aide 2= Peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté 3= Peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul 4= Dépendant</p>		
13- Chute non liée au piétinement	_	_
<p>0= Aucune 1= Chutes rares 2= Chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour 3= En moyenne, une chute par jour 4= Chutes pluriquotidiennes</p>		
14- Piétinement lors de la marche	_	_
<p>0= Aucun 1= Rare piétinement lors de la marche, peut avoir une hésitation au départ 2= Piétinement occasionnel lors de la marche 3= Piétinement fréquent entraînant, occasionnellement des chutes 4= Chutes fréquentes dues aux piétinements</p>		
15- Marche	_	_
<p>0= Normale 1= Difficultés légères mais peut balancer les bras ou traîne les pieds 2= Difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide 3= Difficultés importantes de la marche nécessitant une aide 4= Ne peut marcher tout seul même avec une aide</p>		
16- Tremblement	_	_
<p>0= Absent 1= Léger et rarement présent 2= Modéré, gênant le patient 3= Important, gêne certaines activités 4= Marqué, gêne la plupart des activités</p>		
17- Troubles sensitifs subjectifs liés au Parkinsonisme	_	_
<p>0= Aucun 1= Occasionnellement engourdissement, picotements ou douleurs légères 2= Engourdissement, picotements ou douleurs fréquentes : pas gênant 3= Sensations douloureuses fréquentes 4= Douleurs très vives</p>		

III - UPDRS : EXAMEN MOTEUR

18- Parole |_|

- 0= Normale
- 1= Légère perte d'expression de la diction et/ou du volume vocal
- 2= Voix monotone, bredouillée mais compréhensible : altération modérée
- 3= Altération marquée, difficile à comprendre
- 4= Incompréhensible

19- Expression faciale |_|

- 0= Normale
- 1= Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible
- 2= Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale
- 3= Hypomimie modérée : les lèvres sont souvent entrouvertes
- 4= Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale :
lèvres entrouvertes (0,6cm ou plus)

20- Tremblement de repos :

COU |_|
MSD |_| MSG |_|
MID |_| MIG |_|

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

21- Tremblement d'action ou tremblement postural des mains MSD |_| MSG |_|

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

22- Rigidité COU |_| MSD |_| MSG |_| MID |_| MIG |_|

(évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations, avec un malade relâché en position assise (ne pas tenir compte de la roue dentée))

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

23- Tapotement des doigts

D G
|_| |_|

(le malade fait des mouvements rapides et de grande amplitude du pouce sur l'index chaque main séparément)

- 0= Normal
- 1= Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
- 2= Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
- 3= Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement ou arrêt en cours du mouvement
- 4= Peut à peine effectuer la tâche

24- Mouvement des mains

D G
|_| |_|

(le malade ouvre et ferme les mains avec la plus grande amplitude possible, (chaque main séparément)

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

25- Mouvements alternatifs rapides

D G
|_| |_|

(mouvements de prosupination des mains verticalement et horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

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

26- Agilité de la jambe

D G
|_| |_|

(le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied, (l'amplitude doit être d'environ 7,5 cm))

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

27- Se lever d'une chaise

|_|

(le patient assis essaie de se lever d'une chaise à dos en bois ou en métal, (les bras pliés sur la poitrine)

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

28- Posture

I _ I

0= Normalement droite

1= Pas tout à fait droite : posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne âgée

2= Posture modérément fléchie, nettement anormale ; peut être légèrement penchée d'un côté

3= Posture sévèrement fléchie avec cyphose ; peut être modérément penchée d'un côté

4= Flexion marquée avec posture très anormale

29- Démarche

I _ I

0= Normale

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

2= Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide. Peut avoir un peu de manifestation ou de petits pas ou une propulsion

3= Perturbations sévères de la marche nécessitant une aide

4= Ne peut pas marcher du tout même avec une aide

30- Stabilité posturale

I _ I

(réponse à un déplacement postural soudain, produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés (le patient doit être prévenu))

0= Normale

1= Rétropulsion, mais rétablit l'équilibre sans aide

2= Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur

3= Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément

4= Incapable de se tenir debout sans aide

31- Bradykinésie corporelle ou Hypokinésie

I _ I

(combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, (l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général))

0= Aucune

1= Lenteur minimale, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaine personne. Possibilité d'une réduction d'amplitude

2= Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude

3= Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

4= Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

IV - COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

Dyskinésies

32- Durée : durant quelle proportion de la journée les dyskinésies sont-elles présentes |_|

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

33- Incapacité : quelle incapacité entraîne des dyskinésies ? |_|

- 0= Aucune
- 1= Légère
- 2= Modérée
- 3= Sévère
- 4= Complète

34- Dyskinésies douloureuses : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ? |_|

- 0= Aucune
- 1= Légères
- 2= Modérées
- 3= Sévères
- 4= Très sévères

35- Présence d'une dystonie matinale précoce |_|

- 0= Non
- 1= Oui

FLUCTUATIONS CLINIQUES

36- Quelle est la proportion moyenne de la journée durant laquelle le patient est en situation « bloquée » (OFF) ? |_|

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

37- Y-a-t-il des périodes OFF dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ? |_|

- 0= Non
- 1= Oui

38- Y-a-t-il des périodes OFF dont on ne peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ? |_|

- 0= Non
- 1= Oui

39- Est-ce que certaines des périodes OFF viennent soudainement (c'est-à-dire en quelques secondes) ? **I__I**

0= Non
1= Oui

AUTRES COMPLICATIONS

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

0= Non
1= Oui

41- Le patient a-t-il des troubles du sommeil, par exemple insomnie ou somnolence excessive ? **I__I**

0= Non
1= Oui

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

0= Non
1= Oui

VII.2. Annexe 2 : Hoehn & Yahr

- Stade de la maladie de HOEHN ET YAHR

En présence de fluctuations, veuillez coter le malade en condition « ON » et « OFF ».

En l'absence de fluctuation, veuillez coter le malade en condition « ON ».

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

VII.3. Annexe 3 : Schwab & England

ECHELLE DE SCHWAB ET ENGLAND

- 100 % Totalemment indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout à fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.
- 90 % Complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté et de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés.
- 80 % Complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de ses difficultés et de sa lenteur.
- 70 % Pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités. Trois ou 4 fois plus lent dans certaines d'entre-elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de base.
- 60 % Partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités mais très lentement et avec beaucoup d'effort. Fait des erreurs; certaines activités sont impossibles.
- 50 % Est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficulté pour chaque chose.
- 40 % Très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide, mais peu d'entre elles seul.
- 30 % Effectue seul peu d'activités avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.
- 20 % Ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidité sévère.
- 10 % Totalemment dépendant. Ne peut aider en rien. Complètement invalide
- 0 % Certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.

VII.4. Annexe 4 : PDQ39

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ-39)

A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, **au cours du mois précédent** ?

Veillez cocher une case pour chaque réponse

	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, au cours du mois précédent ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou ne peut jamais faire
1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison, par exemple : bricolage, ménage, cuisine ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Avez-vous eu des difficultés à porter des sacs de provisions ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 kilomètre à pied ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100 mètres à pied ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous, aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer dans les lieux publics ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner quand vous sortez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous eu peur ou avez-vous été inquiet à l'idée de tomber en public ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

PDQ-39[®] Health Services Research Unit, University of Oxford, 1995
Version 1.1 December 1997

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ-39)

	Veuillez cocher une case pour chaque réponse				
	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, au cours du mois précédent ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou ne peut jamais faire
11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Avez-vous eu des difficultés pour boutonner vos vêtements ou pour lacer vos chaussures ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) et seul(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Vous êtes-vous senti(e) anxieux(se) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veuillez vérifier que vous avez coché une case pour chaque question avant de passer à la page suivante					

PDQ-39[®] Health Services Research Unit, University of Oxford, 1995

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ-39)

	Veuillez cocher une case pour chaque réponse				
	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, au cours du mois précédent ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou ne peut jamais faire
23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie de Parkinson ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Vous êtes vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre époux(se) ou conjoint(e)? <i>Si vous n'avez pas d'époux(se) ou de conjoint(e), merci de cocher ici</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos ami(e)s proches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée d'une façon inattendue ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veuillez vérifier que vous avez coché une case pour chaque question avant de passer à la page suivante					

PDQ-39[®] Health Services Research Unit, University of Oxford, 1995

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE POUR LA MALADIE DE PARKINSON (PDQ-39)

	Veuillez cocher une case pour chaque réponse				
	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
A CAUSE DE VOTRE MALADIE DE PARKINSON combien de fois avez-vous vécu les situations suivantes, au cours du mois précédent ?	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours ou ne peut jamais faire
33. Avez-vous fait des mauvais rêves ou eu des hallucinations?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Avez-vous eu des difficultés de pour parler?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Vous êtes-vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou froid?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

PDQ-39[®] Health Services Research Unit, University of Oxford, 1995

VII.5. Annexe 5 : MMSE

EVALUATION DES TROUBLES COGNITIFS - MINI MENTAL STATE- (MMSE)

CONSIGNES GENERALES

La passation du MMSE doit être effectuée en présence de l'investigateur et du patient uniquement (en l'absence de l'accompagnant).

Le patient ne doit pas être dérangé pendant la passation. Toutes les sections doivent être complétées.

▶ ORIENTATION

- Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte. Cependant, lors des questions relatives aux changements de saison ou de mois, ou pour l'étage, permettre au patient de corriger une réponse erronée, en lui demandant : "**êtes-vous sûr?**".

- Les seules tolérances admises concernent :

* pour la question n°6: lorsque le patient vient d'une autre ville, on peut se contenter de « l'hôpital de la ville » (car le nom de l'hôpital de la ville peut ne pas être connu du patient) ; si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve ou du médecin.

** Pour la question n°8: lorsque le nom du département et de la région sont identiques (par exemple : NORD), il faut alors demander "**dans quel pays est situé ce département ?**".

- Chaque réponse juste vaut 1 point.

Si la réponse est fausse ou s'il n'y a pas de réponse, comptez 0 point. Accorder 10 secondes pour chaque réponse.

▶ APPRENTISSAGE

- Dire les 3 mots groupés, un par seconde, face au malade en articulant bien.

- Accorder 20 secondes pour la réponse.

- Compter 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai.

- Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement. En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les 3 mots ont été bien enregistrés.

- Maximum : 6 essais.

▶ ATTENTION

Consigne : "*Comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête?*"

Il est permis d'aider le patient en lui présentant la première soustraction : "*100-7 combien cela fait-il?*" et ensuite "*Continuez*". On arrête après 5 soustractions et on compte 1 point par soustraction exacte c'est à dire lorsque le pas de 7 est respecté quelle que soit la réponse précédente ; ex: $100-7=92$ pas de point accordé; $92-7=85$ le point est accordé.

Si le sujet demande, en cours de tâche, combien faut-il retirer? il n'est pas admis de répéter la consigne ("*Continuez comme avant*").

Lorsque le sujet ne peut effectuer les 5 soustractions, il est nécessaire, pour maintenir le principe d'une tâche interférente, de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'envers ("*Pouvez-vous épeler le mot MONDE à l'envers en commençant par la dernière lettre*").

Toutefois, lorsque le patient a des difficultés manifestes dans le compte à rebours, il est préférable de lui demander d'épeler le mot monde à l'endroit avant de lui demander de l'épeler à l'envers pour le remettre en confiance.

Dans cette épreuve, le nombre de lettres placées successivement dans un ordre correct est compté (exemple : EDMON=2) mais ce score n'est pas comptabilisé dans le score total.

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

ORIENTATION

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

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

- 1 - En quelle année sommes-nous ? coter 0 ou 1
- 2 - En quelle saison ?
- 3 - En quel mois ?
- 4 - Quel jour du mois ?
- 5 - Quel jour de la semaine ?

SOUS TOTAL : /5

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

- 6 - Quel est le nom de l'hôpital ou du Centre d'examen de santé où nous sommes ?* coter 0 ou 1
- 7 - Dans quelle ville se trouve-t-il ?
- 8 - Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
- 9 - Dans quelle province ou région est situé ce département ?
- 10 - A quel étage sommes-nous ici ?

SOUS TOTAL : /5

APPRENTISSAGE

Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure

- 11 - Cigare coter 0 ou 1
- 12 - Fleur
- 13 - Porte

Répéter les 3 mots : SOUS TOTAL : /3

ATTENTION

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

- 14 - $100 - 7 = 93$
- 15 - $93 - 7 = 86$
- 16 - $86 - 7 = 79$

$$17 - 79 - 7 = 72 \quad | _ |$$

$$18 - 72 - 7 = 65 \quad | _ |$$

SOUS TOTAL :

| _ | / 5

▶ RAPPEL

- Accorder 10 secondes pour répondre.
- Compter 1 point par réponse correcte.

▶ LANGAGE

- D'une façon générale : compter 1 point par réponse correcte et accorder 10 secondes pour chaque réponse.

- Item 22 (*) Il faut montrer un crayon (et non un stylo ou un stylo à bille). Aucune réponse autre que crayon n'est admise.
- Item 23 (***) Aucune autre réponse que montre ou montre-bracelet n'est admise.
- Item 24 (*) La phrase doit être prononcée à haute voix, bien distinctement, face au malade ; ne compter 1 point que si la répétition est entièrement correcte.
- Items 25-27 (***) Compter 1 point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire: "faites ce que je vous ai dit".
- Item 29 (***) Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens.

Compter 1 point si la phrase comprend un sujet et un verbe, sans tenir compte des fautes d'orthographe ou de syntaxe. Accorder 30 secondes.

▶ PRAXIES CONSTRUCTIVES

Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents. On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points à l'épreuve de calcul demander :

Voulez-vous épeler le mot "MONDE" à l'envers ** : EDNOM

** Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct :

|_ |

Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.

RAPPEL

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

19 - Cigare

|_ |

20 - Fleur

|_ |

21 - Porte

|_ |

SOUS TOTAL :

|_ | /3

LANGAGE

22 - Montrer un crayon
Quel est le nom de cet objet ?*

|_ |

23 - Montrer une montre
Quel est le nom de cet objet ?**

|_ |

24 - **Ecoutez bien et répétez après moi :**
"PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET"*

|_ |

25 - Poser une feuille de papier blanc sur le bureau, la montrer au sujet :
en lui disant **"écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :**

prenez cette feuille de papier avec la main droite,

|_ |

26 - **pliez-la en deux,**

|_ |

27 - **et jetez-la par terre".*****

|_ |

28 Montrer au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit
en gros caractères : "FERMEZ LES YEUX" et dire au sujet :
"faites ce qui est écrit".

|_ |

29 - Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
**"voulez-vous écrire une phrase, ce que vous voulez,
mais une phrase entière".****

|_ |

SOUS TOTAL :

|_ | /8

PRAXIES CONSTRUCTIVES

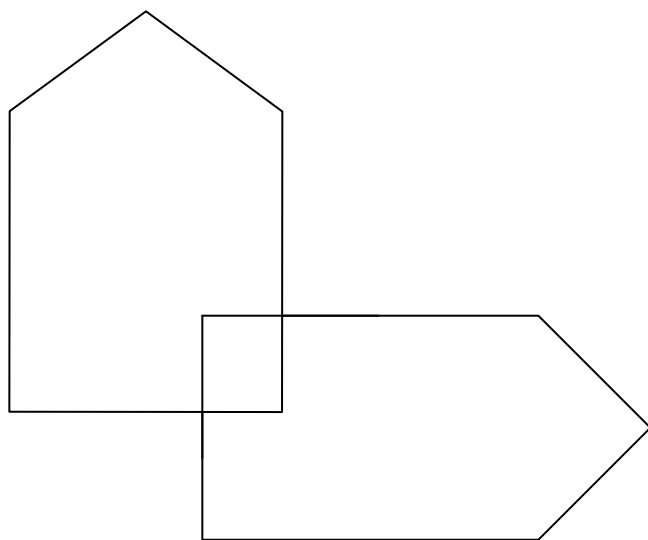
30 - Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"voulez-vous recopier ce dessin"

|_ |

SCORE TOTAL (0 à 30)

|_ | /30

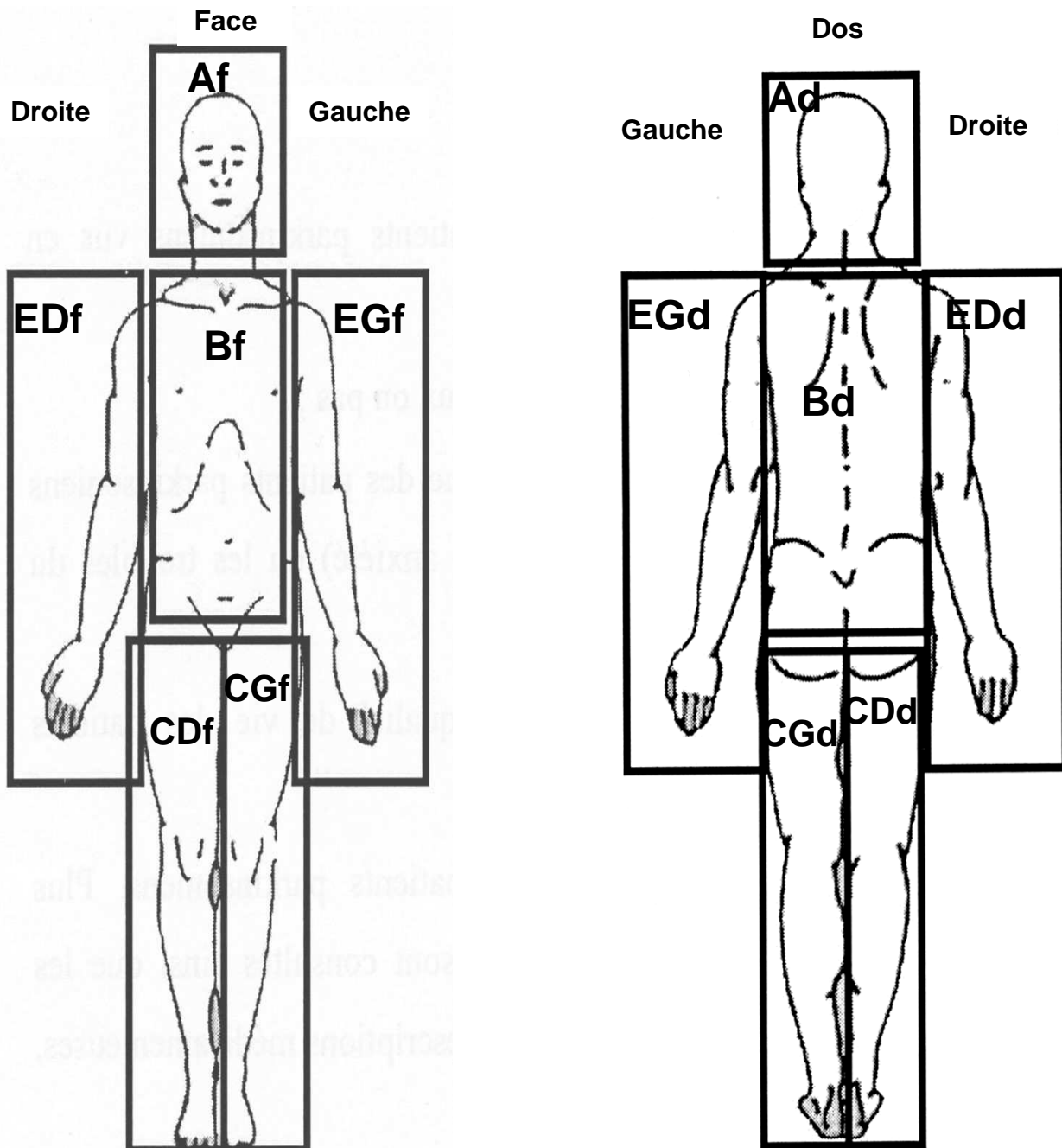
FERMEZ LES YEUX



VII.6. Annexe 6 : Topographie

PRECISER sur le schéma ci-dessous, **LE TERRITOIRE** où se situe(nt) la (ou les) douleur(s) chronique(s).

NUMEROTER, dans le cas de douleurs multiples, les douleurs chroniques **PAR ORDRE D'INTENSITE**. (Douleur 1 la plus intense à douleur la moins intense).



Douleur diffuse = DD

► Décrire brièvement chacun des types de douleurs chroniques

Siège de la douleur 1 : _____

Siège de la douleur 2 : _____

Siège de la douleur 3 : _____

VII.7. Annexe 7 : HADS

EVALUATION DE LA DEPRESSION ET DE L'ANXIETE

HADS

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il pourra mieux vous aider.

Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Lisez chaque question et cochez la réponse qui convient le mieux à ce

que vous avez ressenti AU COURS DE LA SEMAINE QUI VIENT DE S'ECOULER.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée. Il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses.

HADS 1 Je me sens tendu ou énervé :

- La plupart du temps
- Souvent
- De temps en temps
- Jamais

- | | | |
|--------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> | 3 | |
| <input type="checkbox"/> | 2 | |
| <input type="checkbox"/> | 1 | |
| <input type="checkbox"/> | 0 | |

A

D

HADS 2 Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :

- Oui, tout autant
- Pas autant
- Un peu seulement
- Presque plus

- | | | |
|--------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> | | 0 |
| <input type="checkbox"/> | | 1 |
| <input type="checkbox"/> | | 2 |
| <input type="checkbox"/> | | 3 |

HADS 3 J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :

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

- | | | |
|--------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> | | |
| <input type="checkbox"/> | | |
| <input type="checkbox"/> | 3 | |
| <input type="checkbox"/> | 2 | |
| <input type="checkbox"/> | 1 | |
| <input type="checkbox"/> | 0 | |

HADS 4 Je ris facilement et vois le bon côté des choses :

- Autant que par le passé
- Plus autant qu'avant
- Vraiment moins qu'avant
- Plus du tout

- | | | |
|--------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> | | 0 |
| <input type="checkbox"/> | | 1 |
| <input type="checkbox"/> | | 2 |
| <input type="checkbox"/> | | 3 |

HADS 13 J'éprouve des sensations soudaines de panique :

- Vraiment très souvent
- Assez souvent
- Pas très souvent
- Jamais

HADS 14 Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :

- Souvent
- Parfois
- Rarement
- Très rarement

	<u>A</u>	<u>D</u>
<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	3	
<input type="checkbox"/>	2	
<input type="checkbox"/>	1	
	0	
<input type="checkbox"/>		0
<input type="checkbox"/>		1
<input type="checkbox"/>		2
<input type="checkbox"/>		3

VII.8. Annexe 8 : PSQI

INDEX DE QUALITE DU SOMMEIL DE PITTSBURGH

PSQI

INSTRUCTIONS

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil PENDANT LE DERNIER MOIS SEULEMENT. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez, s'il vous plait, à toutes les questions.

PSQI 1 Pendant le mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

HEURE HABITUELLE DU COUCHER _____

PSQI 2 Pendant le mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

NOMBRE DE MINUTES _____

PSQI 3 Pendant le mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin?

HEURE HABITUELLE DU LEVER _____

PSQI 4 Pendant le mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eues chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

HEURES DE SOMMEIL PAR NUIT _____

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse.
Répondez s'il vous plaît à toutes les questions.

Pendant le mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil parce que vous:

	Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 à 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
PSQI 5 N'avez pas pu vous endormir en moins de 30 minutes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 6 Vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 7 Avez dû vous lever pour aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 8 N'avez pas pu respirer correctement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 9 Avez toussé ou ronflé bruyamment	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 10 Eu trop froid	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 11 Eu trop chaud	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 12 Eu de mauvais rêves	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 13 Eu des douleurs	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 14 (clair) Pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description, s'il vous plaît :				

PSQI 15 → Combien de fois pendant le mois dernier avez-vous eu des difficultés à dormir à cause de cela ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

PSQI 16 Pendant le mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- | | | |
|----------------|--------------------------|----------|
| Très bonne | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Assez bonne | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Assez mauvaise | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Très mauvaise | <input type="checkbox"/> | 4 |

PSQI 17 Pendant le mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

PSQI 18 Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé dans une activité sociale ?

Pas au cours du dernier mois	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

PSQI 19 Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------|----------|
| Pas du tout un problème | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Seulement un tout petit problème | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Un certain problème | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Un très gros problème | <input type="checkbox"/> | 4 |

PSQI 20 Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- | | | |
|--|--------------------------|----------|
| Ni l'un, ni l'autre | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Un conjoint/un camarade de chambre dans une chambre différente | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Un conjoint dans la même chambre mais pas dans le même lit | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Un conjoint dans le même lit | <input type="checkbox"/> | 4 |

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

	Pas cours dernier mois	au du	Moins d'1 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	3 ou 4 fois par semaine
PSQI 21 Un ronflement fort	<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 22 De longues pauses respiratoires pendant votre sommeil	<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 23 Des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez	<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 24 Des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil	<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PSQI 25 D'autres motifs d'agitation pendant le sommeil	<input type="checkbox"/> 1		<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

VII.9. Annexe 9 : Mc Gill

QUESTIONNAIRE DOULEUR DE SAINT-ANTOINE (QDSA), FORME ABRÉGÉE

La présentation du QDSA forme abrégée a été extraite de l'article de F Boureau (41).

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire une douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement (depuis les 8 derniers jours), répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

	0 absent non	1 faible un peu	2 modéré modérément	3 fort beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Élancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En étau					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillements					
Lourdeur					
Épuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Énervante					
Exaspérante					
Déprimante					

VII.10. Annexe 10 : QCD

Questionnaire Concis de la Douleur Version française, format réduit

1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage des dents). Avez-vous ressenti d'*autres* douleurs que ce type de douleurs « familières » aujourd'hui ?

OUI 1 NON 0

3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur *la plus intense* que vous avez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur *la plus faible* que vous avez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur *en général*.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur *en ce moment*.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur										Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

CLAIR
ATC1 ;
ATC2 ;

VII.11. Annexe 11 : SF36

SF-36[®] VOTRE SANTE ET VOTRE BIEN-ÊTRE
(Ware,1993 [Copyright New England Medical Hospitals IQOLA SF-36 (France) French, version 2.0, 8/03])

Instructions : Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours. *Merci de répondre à ce questionnaire !*

Pour chacune des questions suivantes, cochez la case qui correspond le mieux à votre réponse.

SF36-1 Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 Excellente 2 Très bonne 3 Bonne 4 Médiocre 5 Mauvaise

SF36-2 Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

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

Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez **si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel**.

	Activité	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non pas du tout limité(e)
SF36-3	<i>Efforts physiques importants</i> tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-4	<i>Efforts physiques modérés</i> , tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-5	Soulever et porter les courses.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-6	Monter <i>plusieurs étages</i> par l'escalier.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-7	Monter <i>un étage</i> par l'escalier.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-8	Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-9	Marcher <i>plus d'un km</i> à pied.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-10	Marcher <i>plusieurs centaines de mètres</i> .	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-11	Marcher <i>une centaine de mètres</i> .	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
SF36-12	Prendre un bain, une douche ou s'habiller.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

	Problèmes	OUI	NON
SF36-13	Avez-vous réduit <i>le temps passé</i> à votre travail ou à vos activités habituelles ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
SF36-14	Avez-vous <i>accompli moins</i> de choses que vous auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
SF36-15	Avez-vous dû arrêter de faire <i>certaines</i> choses ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
SF36-16	Avez-vous eu des <i>difficultés</i> à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))

	Problèmes	OUI	NON
SF36-17	a. Avez-vous réduit <u>le temps passé</u> à votre travail ou à vos activités habituelles ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
SF36-18	b. Avez-vous <u>accompli moins</u> de choses que vous auriez souhaité ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
SF36-19	c. Avez-vous fait ce que vous aviez à faire <u>avec moins de soin et d'attention</u> que d'habitude ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

SF36-20 Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

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

SF36-21 Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

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

SF36-22 Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

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

SF-36® VOTRE SANTE ET VOTRE BIEN- ÊTRE (SUITE)

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

		En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
SF36-23	Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
SF36-24	Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
SF36-25	Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
SF36-26	Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
SF36-27	Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
SF36-28	Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
SF36-29	Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
SF36-30	Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
SF36-31	Vous vous êtes senti(e) fatigué(e)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

SF36-32 Au cours de ces 4 dernières semaines, y-a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

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

SF-36® VOTRE SANTE ET VOTRE BIEN- ÊTRE (SUITE)

Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

		Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
SF36-33	Je tombe malade plus facilement que les autres	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
SF36-34	Je me porte aussi bien que n'importe qui	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
SF36-35	Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
SF36-36	Je suis en excellente santé	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

AUTEUR : Laurence NEGRE-PAGES

TITRE : DOULEUR ET ANXIETE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

DIRECTEURS DE THESE : Professeur Olivier RASCOL ; Docteur Hélène GRANDJEAN

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Thèse soutenue le 2 juillet 2008 à l'Université Paul Sabatier à la faculté de Médecine 37, allées Jules-Guesde 31000 Toulouse

Résumé : Le travail pr  sent   ici s'inscrit dans un programme d'étude toulousain de la maladie de Parkinson et dans le cadre du développement d'activités de neuro-épidémiologie clinique. L'étude épidémiologique transversale DoPaMiP avait pour objectif d'  tudier la prévalence et les facteurs associés à la douleur chronique dans la maladie de Parkinson et de décrire le profil des malades parkinsoniens avec et sans douleur. 450 patients parkinsoniens et 98 malades non parkinsoniens de la région Midi-Pyrénées ont été évalués à l'aide de questionnaires validés et standardisés. A partir de l'étude DoPaMiP, nous avons également pu évaluer la fréquence et les facteurs associés à la symptomatologie anxieuse et dépressive dans la maladie de Parkinson, définie à partir de l'échelle Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

MOTS CLES : Maladie de Parkinson, neuro-épidémiologie, étude transversale, douleur, anxiété

DISCIPLINE : Neuro-  pid  miologie et Santé Publique

INTITULE ET ADRESSE UFR/LABORATOIRE

Thèse préparée dans le Service de pharmacologie clinique (UF recherche clinique) et Unité INSERM U558, Faculté de médecine 37, allées Jules-Guesde 31000 Toulouse