



HAL
open science

Conséquences du changement d'horaire saisonnier chez le patient atteint de la maladie de Parkinson

Damien Fetter

► **To cite this version:**

Damien Fetter. Conséquences du changement d'horaire saisonnier chez le patient atteint de la maladie de Parkinson. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00759145

HAL Id: dumas-00759145

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00759145>

Submitted on 30 Nov 2012

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

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

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par Damien FETTER

Né le 1er Janvier 1983 à Meaux

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2012

Conséquences du changement d'horaire saisonnier
chez le patient atteint de la maladie de Parkinson

Président de jury : M. le Professeur Didier Hannequin

Directeur de thèse : M. le Docteur David Maltête

Examineurs : M. le Professeur Jean Costentin

M. le Professeur Jacques Weber

M. le Docteur Olivier Guillin

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par Damien FETTER

Né le 1er Janvier 1983 à Meaux

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2012

Conséquences du changement d'horaire saisonnier
chez le patient atteint de la maladie de Parkinson

Président de jury : M. le Professeur Didier Hannequin

Directeur de thèse : M. le Docteur David Maltête

Examineurs : M. le Professeur Jean Costentin

M. le Professeur Jacques Weber

M. le Docteur Olivier Guillin

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUTRANCOURT - M.BENOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - . DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUsETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

L125ENSEMEDPHAR2011-2012

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ

UFR Anglais

Mme Michèle GUIGOT

UFR Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON (MCU-PH)	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
---------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINCILBER	UFR	Médecine générale
----------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
---------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
--------------------------	-----	-------------------

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération en date de 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Maëlle, mon amie, ma compagne...

Sans toi, tout aurait été différent.

Merci de ton aide, de ta présence à mes côtés et de ta patience.

Je suis fier de ce qu'on a construit ensemble, ne nous arrêtons pas en si bon chemin.

Continuons à développer des projets de vie ensemble...

A mes parents et à mes frères Gaëtan et Maxime

Pour votre soutien sans faille, votre présence, votre aide et votre disponibilité,

Essentiels à mes yeux pour ma vie et mes années d'étude,

Pour m'avoir aidé à me construire,

Je n'ai qu'une chose à dire MERCI.

Si j'en suis là c'est grâce à vous.

Aux autres membres de ma famille

Et à ma belle-famille

A mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Didier Hannequin

Chef du service de Neurologie au CHU de Rouen

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse,

Pour votre présence, votre disponibilité et vos enseignements,

Je tiens à vous exprimer mon profond respect et toute ma reconnaissance.

Vous m'avez appris à être curieux et à ne pas me résigner.

A mon Directeur de thèse

Monsieur le Docteur David Maltête

Merci de m'avoir encadré et soutenu pour ce travail et celui de mon mémoire de DES.

Tes enseignements sur les mouvements anormaux m'ont permis de me trouver une voie.

Ton esprit de synthèse et ta rigueur m'ont été essentiels.

Je te remercie.

A mon Maître et membre du jury

Monsieur le Professeur Jacques Weber

Chef du service de neurophysiologie au CHU de Rouen

Pour m'avoir accueilli dans votre service, pour vos enseignements et votre bonne humeur,

Pour les rebondissements liés à l'organisation de cette soutenance,

Je vous en remercie et je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

Aux autres membres du jury,
Monsieur le Professeur Jean Costentin,
Et Monsieur le Docteur Olivier Guillin

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Acceptez de recevoir ici l'expression de ma profonde admiration.

Je tiens également à remercier :

Mes sous-colleuses préférées, Maëlle et Cristina, et toutes les soirées qu'on a passé ensembles autour de bons petits plats et de nos fous-rires.

Mes amis : Dorothée, Anabelle, Nathalie, Sabrina, Jonathan et Damien en souvenir de nos soirées TV ; Jérôme au bon vieux temps ; Anne sans qui la première année de médecine et ma vie auraient été différentes ; Karina et ses fils (Louis et Jules).

Mon ex-colocataire, Jérémie, sans qui ces années d'étude auraient été bien fades.

Patrick Ahtoy, Evelyne Guegan-Massardier, Aude Bagan-Triquenot, Lucie Guyant-Maréchal, Thierry Delangre, Yannick Onnient, merci de votre accueil et de vos enseignements.

Les médecins des différents services qui m'ont accueilli hors CHU : David Noel, Isabelle Quatresous, Nicolas Miret, Lotfi Kort, Corinne Delmer.

Les neurochirurgiens et leur patience vis-à-vis de ma dextérité.

Ozlem, Solène, Cécile, Anne, Lucile, Alaina, Bertrand, Romain, Pierre, Jean-Paul et Fabien à tous nos staff bières. Une pensée aux plus jeunes.

Tout le personnel du service de neurologie.

Résumé

Titre.

Conséquences du changement d'horaire saisonnier chez le patient atteint de la maladie de Parkinson.

Objectifs.

Les objectifs de ce travail prospectif réalisé sur la période de mars 2011 à mars 2012 en Haute Normandie étaient : d'évaluer les conséquences du changement d'horaire saisonnier (lié à l'heure d'été) sur les fluctuations motrices et non-motrices de la maladie de Parkinson chez les patients parkinsoniens tous stades confondus, via un auto-questionnaire.

Patients et méthodes.

Les patients ont été contactés lors des réunions du réseau France Parkinson haut normand et lors des consultations de mouvements anormaux du CHU de Rouen. Les conséquences motrices du changement d'horaire étaient évaluées par comparaison de la durée moyenne de *off* sur 3 jours avant et après les changements d'horaire saisonnier. Elle était obtenue à l'aide d'un agenda des fluctuations. L'évaluation des signes non-moteurs avant et après le changement d'horaire comprenait une échelle de somnolence diurne (échelle d'Epworth), un score de dépression (la Beck Depression Inventory), un auto-questionnaire des fluctuations motrices et non-motrices (dysautonomiques, cognitivo-psychiques, sensitivo-doulooureuses), un questionnaire de dépistage des signes de psychose associée à la maladie de Parkinson.

Résultats.

L'étude a été réalisée sur trois changements d'horaire : deux au *printemps* et un en *automne*. 83 patients (52 hommes et 31 femmes) âgés en moyenne de 67 ± 7.7 ans ont participé à cette étude. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 10.4 ± 6.4 ans et la dose d'équivalent dopa journalière de 714 ± 344 mg. La sévérité moyenne de la maladie (score Hoehn and Yahr) était de 1.7 ± 0.7 . Avec le changement d'horaire, la période de *off* était aggravée de 2.4 minutes (ns) dans la population totale. De même, la comparaison des autres scores ne révélait aucune différence significative. Au contraire de la population totale, il existait une modification de la période *off* chez 100% des patients avec fluctuations motrices (durée de *off* supérieure à 2 heures). La comparaison des résultats moteurs obtenus aux *printemps* et en *automne* révèle une tendance inverse (ns) : amélioration au printemps et aggravation en automne. L'analyse statistique par régression linéaire multiple a montré que la durée d'évolution de la maladie et l'échelle de dépression de Beck étaient des facteurs prédictifs indépendants de l'aggravation de la durée de *off*.

Conclusion.

Lors des changements d'horaires saisonnier et selon le stade de la maladie, certains patients parkinsoniens peuvent présenter une amélioration ou une aggravation de leur symptomatologie. Elle peut être le reflet d'une atteinte des structures contrôlant les cycles circadiens. Actuellement, aucune recommandation concernant l'ajustement thérapeutique à réaliser lors de cette période n'existe.

Mots clés.

Maladie de Parkinson – Heure d'été– Cycle circadien – Mélatonine - Fluctuations

Sommaire

I.	INTRODUCTION.....	24
II.	LA MALADIE DE PARKINSON	25
II. 1.	Epidémiologie	25
II. 2.	Physiopathologie.....	26
II. 3.	Présentation clinique	29
II.5.	Traitement	39
III.	L'HEURE D'ETE OU CHANGEMENT D'HORAIRE SAISONNIER.....	45
IV.	OBJECTIFS.....	49
V.	PATIENTS & METHODES.....	50
V.1.	Sélection des patients.....	50
V.2.	Modalités d'évaluation	51
V.3.	méthode statistique	56
VI.	RESULTATS	57
VI.1.	Population étudiée	58
VI.2.	Résultats	60
VI.3.	Analyses en sous-groupes.....	63
VII.	DISCUSSION	67
VIII.	CONCLUSION.....	73
IX.	BIBLIOGRAPHIE	74
X.	ANNEXES	79

ABREVIATIONS

DST : Daylight Saving Time

GPe : Globus pallidus externe

GPI : Globus pallidus interne

ICD : Impulse Control Disorders

ICOMT : Inhibiteurs de la Catéchol -O- Méthyl Transférase

IMAO B : Inhibiteurs de la MonoAminOxydase B

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MP : Maladie de Parkinson

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

NST : Noyau sous-thalamique

6-OHDA : 6-hydroxydopamine

SDD : Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique

SNc : Substance noire pars compacta

SNr : Substance noire pars reticulata

I. INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative fréquente, qui résulte d'une perte des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale et qui se caractérise par de multiples symptômes comprenant, en outre, la triade parkinsonienne associant le tremblement, la rigidité et l'akinésie. Le traitement de première intention de cette affection neurodégénérative repose sur les traitements médicamenteux symptomatiques visant à rétablir la transmission dopaminergique défaillante. Après une phase de bon contrôle des symptômes, dite de période de « lune de miel », l'évolution de la maladie d'une part, et les propriétés des molécules utilisées d'autre part, conduisent le plus souvent à l'apparition de fluctuations et de dyskinésies. Des manifestations motrices et non-motrices, vont alors varier sur le nyctémère au rythme des prises médicamenteuses avec un impact majeur sur la qualité de vie du patient. A ce stade, le patient est assujéti à des horaires fixes ne tolérant souvent aucun délai sous peine de voir réapparaître les symptômes de la maladie.

Depuis le premier choc pétrolier, le gouvernement français impose aux citoyens un décalage horaire saisonnier dans le but d'économiser de l'énergie pendant la période estivale, en synchronisant le rythme solaire au rythme des activités humaines. Ce concept est connu sous le terme d'*heure d'été*. Il nécessite deux décalages horaires annuels : les derniers week-ends de mars et d'octobre. L'influence de ce décalage horaire pourrait avoir des conséquences sur certaines manifestations neuropsychiatriques, telles que la somnolence, la dépression ou l'asthénie. En outre, il est vraisemblable que le changement d'horaire pourrait influencer les symptômes des patients parkinsoniens au stade des complications motrices. Cependant, il n'existe aucune donnée dans la littérature sur le sujet et aucune recommandation précise sur l'ajustement des prises médicamenteuses à cette occasion.

C'est pourquoi, nous avons conduit ce travail afin d'évaluer les conséquences du changement d'horaire saisonnier sur les symptômes moteurs et non-moteurs chez des patients atteints de la MP.

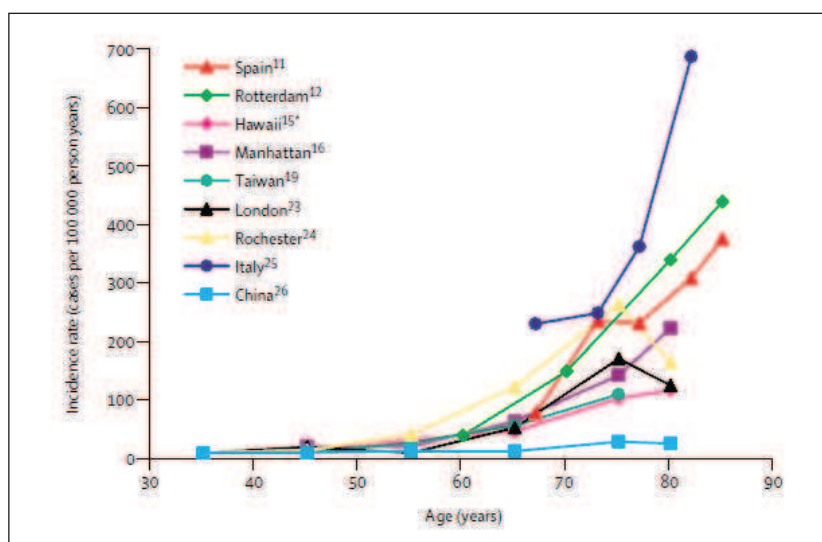
II. LA MALADIE DE PARKINSON

II. 1. Epidémiologie

La MP représente deux tiers à trois quarts de syndromes parkinsoniens, affectant environ 1% des sujets de plus de 60 ans à travers le monde (Nussbaum et al., 2003). Son incidence globale annuelle estimée entre 8 et 18 nouveaux cas pour 100000 habitants par an, varie en fonction des tranches d'âge. Rare chez les moins de 50 ans, elle croit ensuite régulièrement avec l'âge des patients allant de 0,6% entre 65 et 69 ans à 2,6% entre 85 et 89 ans. (Lau et al., 2006) (cf. figure 1).

En France, on estime qu'il y aurait environ 143000 patients présentant une maladie de Parkinson. La prévalence globale est estimée à 241 pour 100 000 habitants et à 1 245 pour 100 000 pour la tranche d'âge des plus de 65 ans. Il existe une légère prédominance masculine, avec un sexe ratio de 1,13 (Lajugie et al., 2005).

Figure 1 : Incidence de la maladie de Parkinson selon âge.



II. 2. Physiopathologie

II.2.1. Dégénérescence nigro-striée

La MP est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques (Jellinger, 2012). Dans le mésencéphale, il existe 5 structures contenant des neurones dopaminergiques : 1) la substantia nigra pars compacta (SNc), située dans la partie ventrale du mésencéphale, dont les neurones dopaminergiques innervent principalement le striatum, 2) la région médiale et médio-ventrale correspondant à l'aire tegmento-ventrale chez le rat, dont les efférences se dirigent préférentiellement vers le cortex frontal et le système limbique, 3) l'aire péri-rétronubrale (A8), 4) la partie latérale de la substantia nigra et 5) la région périaqueducale.

Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale prédomine dans la SNc et est hétérogène, touchant préférentiellement les neurones dopaminergiques dont les efférences projettent vers la partie dorsolatérale du putamen, alors que la dénervation striatale est moindre dans le noyau caudé et le striatum ventral, expliquant le caractère souvent focal des symptômes moteurs initiaux de la maladie. Les neurones dopaminergiques des autres régions mésencéphaliques sont touchés différemment et la sévérité de leur atteinte semble indépendante de l'évolution de la maladie (Damier et al., 1999). Lorsque le diagnostic est évoqué, la perte neuronale atteint généralement 40-60%. (Olanow et al., 2006).

Les principaux mécanismes moléculaires à l'origine de la neurodégénérescence actuellement discutés sont : 1) un stress oxydatif avec dysfonction mitochondriale, 2) une agrégation de l'alpha-synucléine et dysfonction du complexe ubiquitine-protéasome (Samii et al., 2004). Ces deux hypothèses proviennent de divers constats : l'identification de « substances toxiques » pour les neurones dopaminergiques inhibant la chaîne respiratoire (exemple du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (ou MPTP) chez des toxicomanes) (Langston et al., 1983), ou l'identification de formes génétiques impliquant les gènes de l'alpha-synucléine ou du complexe ubiquitine-protéasome.

Cependant, l'origine formelle de la maladie pour la plupart des patients, c'est-à-dire les cas sporadiques, demeure inconnue. Il s'agit probablement d'une association des deux hypothèses.

II.2.2. Retentissement sur le fonctionnement des noyaux gris centraux

Les neurones dopaminergiques de la SNc modulent l'activité des noyaux gris centraux à partir du striatum. Leur réduction entraîne, donc, un déséquilibre de fonctionnement. Les ganglions de la base s'organisent en trois voies de conduction du programme moteur : 1) la voie hyperdirecte (cortico-subthalamo-pallidale), 2) la voie directe (cortico-striato-pallidale) et 3) la voie indirecte (ou cortico-striato-pallido-sous-thalamo-pallidale) s'équilibrant, à l'état physiologique, afin de permettre la réalisation d'un programme moteur. Dans la maladie de Parkinson, il existe une levée d'inhibition de la voie indirecte, au détriment de la voie directe et hyper-directe. L'hyperactivité secondaire du noyau sous-thalamique, du complexe globus pallidus interne et de la substance noire réticulée (Gpi/SNr) est à l'origine de la symptomatologie motrice de la maladie (akinésie et hypertonie).

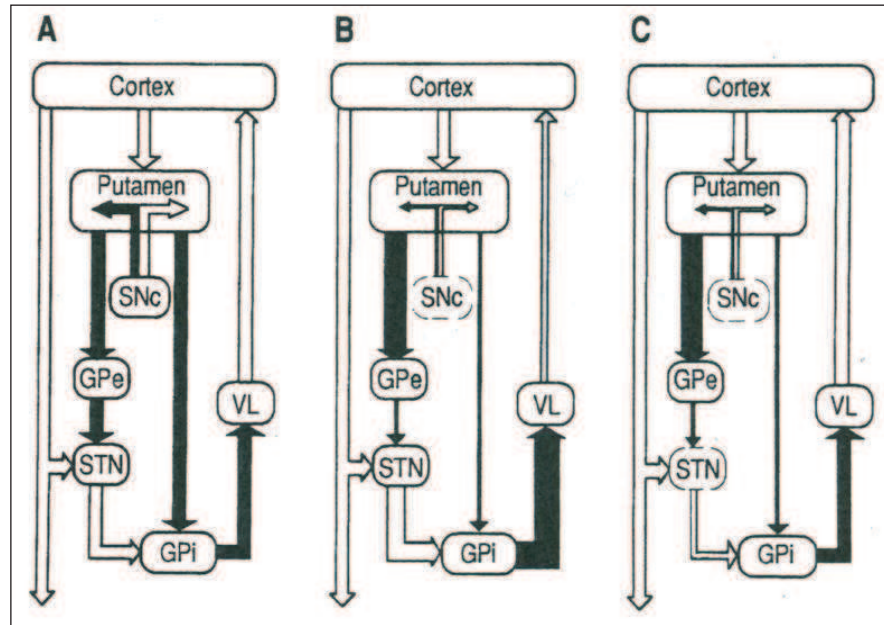


Figure 2 : Organisation schématique des ganglions de la base : à l'état normal (A), après dénervation dopaminergique (B), lors de dyskinésies levodopa induites (C). Lors de la maladie de Parkinson, la déplétion dopaminergique entraîne une désinhibition de la voie indirecte avec une augmentation de l'influence inhibitrice du striatum vers le GPe et en conséquence une désinhibition du NST. L'hyperactivité du NST entraînant à son tour une excitation anormale du GPI/SNr et une augmentation de l'influence inhibitrice du GPI/SNr vers le thalamus et les centres moteurs du tronc cérébral. Au cours des dyskinésies levodopa-induites, il existe une réduction de l'activité neuronale du NST avec en conséquence une levée d'inhibition du circuit thalamo-cortical et l'apparition de mouvements anormaux.

II. 3. Présentation clinique

II.3.1. Symptômes moteurs

Le syndrome extrapyramidal ou parkinsonien est caractérisé par l'association de trois signes cardinaux : le tremblement de repos, l'akinésie et l'hypertonie.

L'installation insidieuse et unilatérale d'un tremblement révèle la maladie chez 60 à 70% des patients. Il s'agit d'un tremblement asymétrique présent uniquement lors du repos, se majorant lors des épreuves de distractibilité (calcul mental par exemple) et prédominant à l'extrémité distale des membres (mouvement « d'émiettement du pain » au membre supérieur, pédalage au membre inférieur. Il peut parfois concerner les lèvres ou le menton mais épargne classiquement le chef. Il est fait d'oscillations rythmiques, régulières, de faible amplitude au rythme lent de 4 à 6Hz. Cependant, dans les formes sévères, le maintien d'attitude et le mouvement ne suppriment plus totalement le tremblement et peuvent parfois en augmenter la fréquence.

L'akinésie et l'hypertonie extrapyramidale sont le plus souvent associées aux stades initiaux de la maladie dans 20 à 30% des cas. Les patients se plaignent d'une perte progressive de dextérité dans la réalisation des gestes de la vie courante. Une micrographie progressive peut précéder de plusieurs années l'apparition des autres signes moteurs de la maladie dans les formes de début unilatérale touchant la main dominante. Dans l'exécution des gestes répétitifs, divers degré de perturbation peuvent être observés lors : il peut s'agir d'un simple ralentissement du mouvement (bradykinésie), d'une diminution d'amplitude du mouvement (hypokinésie) ou d'un retard à la réalisation du mouvement (akinésie). Cliniquement, on observe lors des mouvements automatiques une perte du ballant des bras lors de la marche ou une amimie. Cette perte des automatismes moteurs oblige le patient à penser chacun de ses gestes. Lors de l'examen clinique du patient, on peut retrouver une sensation de rigidité asymétrique lors de la mobilisation passive des membres, de type plastique

(cédant par à coups), prédominante sur les muscles fléchisseurs et associée à un maintien de l'attitude exercée à la fin du mouvement (aspect en « tuyau de plomb »). Cette description correspond à l'hypertonie extrapyramidale. Elle peut être sensibilisée ou révélée par la manœuvre Froment. Dans 10 à 15%, elle peut se manifester initialement par des douleurs articulaires (capsulite rétractile, périarthrite scapulo-humérale).

Les troubles de la marche sont rarement constatés dans les stades initiaux de l'affection. Il s'agit d'une réduction de l'amplitude, d'une diminution de la cadence du pas et d'un allongement de la durée en double appui (Moreau et al., 2010). Ils peuvent être associés à des troubles paroxystiques de la marche : 1) le *freezing*, qu'on décrit comme une akinésie de la marche avec un retard à l'initiation du pas, et 2) la *festination*, correspondant à une réduction brutale de la longueur du pas compensé par une augmentation de la cadence, le patient courant après son centre de gravité. Ces symptômes sont, le plus souvent, dopa-résistant et à l'origine de nombreuses chutes et donc d'une perte d'autonomie. Ils sont plus fréquents dans les stades avancés de la maladie et peuvent être associés à d'autres signes axiaux.

Dans les stades tardifs une atteinte axiale peut compléter le tableau clinique. L'atteinte de la parole est présente chez 68% des patients, elle se manifeste par une dysarthrie, une hypophonie ou une voix monocorde. Des troubles de déglutition (fausses routes pouvant aller jusqu'à l'inhalation) seront présents chez 60% des patients après onze ans d'évolution. De même, les troubles posturaux (attitude antéfléchie diffuse) et les troubles de la stabilité posturale affecteront 63% des patients. Chez 59% des patients, ces symptômes sont à l'origine des chutes (Auyeung et al., 2012).

II.3.2. Symptômes non moteurs

Depuis quelques années les symptômes non moteurs sont recherchés de manière attentive par les cliniciens. Ces signes sont polymorphes, survenant parfois avant les symptômes moteurs mais compliquant toujours les stades tardifs. En effet, leur fréquence augmente avec l'évolution naturelle de la maladie de 21% au début de la maladie jusqu'à 88% des patients après sept ans d'évolution (Shulman et al., 2001 ; O'Sullivan et al., 2008). Ils peuvent être fluctuants comme les signes moteurs et sont généralement classés dans trois grandes catégories : cognitivo-psychiques, sensitivo-douloureux ou dysautonomiques (Chaudhuri et al., 2009 ; Martinez-Martin et al., 2011 ; Barone et al., 2009 ; Gallagher et al., 2010). Les mécanismes physiopathologiques des symptômes non moteurs demeurent inconnus. L'hypothèse d'une progression des corps et neurites de Lewy dans d'autres systèmes non dopaminergiques du système nerveux central a été évoquée (Chaudhuri et al., 2006). En effet, d'après la classification anatomopathologique de Braak, les phases 1 et 2 ou pré-motrices correspondraient à la présence de corps de Lewy au sein du bulbe olfactif, du noyau du nerf vague et du tronc cérébral, les phases 3 et 4 (phases motrices) à l'atteinte la substance nigro-striée et des noyaux gris centraux, les phases 5 et 6 à l'atteinte du système limbique et du cortex (Braak et al., 2003). De plus, de nombreuses études anatomopathologiques confirment la présence de dépôt d' α -synucléine au sein d'autres tissus tel le système nerveux entérique, les glandes salivaires ou la peau (Pouclet et al., 2012a, Pouclet et al., 2012b). D'autre part, la coïncidence fréquente des fluctuations motrices et non-motrices, ainsi que leur amélioration par la prise de traitement dopaminergique, suggèrent l'implication du système dopaminergique. Ce dernier modulerait d'autres systèmes, tel le système sérotoninergique (pour les fluctuations cognitivo-psychiques) ou adrénnergique (pour les fluctuations dysautonomiques) (Witjas et al., 2002, Chaudhuri et al., 2006).

II.3.2.1.Symptômes cognitivo-psychiques

Les troubles psychiatriques sont fréquents chez les patients parkinsoniens. La dépression, signe non moteur le plus fréquent, touche ou touchera un patient sur deux avec un impact majeur sur la qualité de vie (Chaudhuri et al., 2006 ; Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee, 2002). Négligée par les patients et sous-estimée par les neurologues, elle souvent reléguée au second plan derrière les symptômes moteurs (Bonnet et al., 2012 ; Cummings et al., 1992). La dépression peut être précoce et constituant alors le signe avant-coureur de la maladie. Elle se caractérise souvent par une dysphorie, une tristesse, un pessimisme, une irritabilité et des idées suicidaires avec toutefois un faible taux de suicide chez ces patients (Brandstädter and Oertel, 2003). L'anxiété est associée à la dépression dans plus de 70% des cas, mais peut-être isolée. Elle se manifeste sous la forme d'un trouble anxieux généralisé et/ou des attaques de panique, ou encore des symptômes phobiques (Walsh and Bennett, 2001). Chez certains patients, l'anxiété et l'humeur fluctuent parallèlement aux symptômes moteurs, avec par exemple une sensation d'angoisse précédant l'aggravation motrice (Witjas et al., 2002). L'apathie est retrouvée chez un patient sur trois. Cependant en fonction des échelles utilisées et des populations étudiées (présence d'une démence ou d'une dépression), elle est présente chez 7 à 70% des patients (Starkstein, 2012). Elle se manifeste par une réduction ou une perte de la motivation du sujet. Sous-estimée au profit de la dépression, sa dopa-sensibilité est à l'origine d'une prise en charge thérapeutique différente : traitement dopaminergique versus antidépresseur (Thobois et al., 2010). Elle peut être associée à une anhédonie ou perte du plaisir. Enfin, une labilité émotionnelle est fréquente (Baruch et al., 1992).

Certains patients présentent des troubles psychotiques qui sont regroupés sous le terme de psychose associée à la maladie de Parkinson. Selon les critères utilisés, on la retrouve entre 20 et 60% des patients (Fénelon et al., 2010). Elle est corrélée à la sévérité de la maladie (stade Hoehn & Yahr) et à la durée d'évolution de la maladie (Fénelon et al., 2010). Elle associe des hallucinations, des illusions visuelles, des impressions de présence ou un délire qui évoluent de manière chronique

en dehors d'un état confusionnel (Fénelon et al., 2010 ; Bonnet et al., 2012). Les hallucinations sont plus fréquentes chez les patients présentant une altération des fonctions cognitives et sont favorisées par les troubles visuels perceptifs (Diederich et al., 2005b) et le traitement antiparkinsonien (Fénelon et al., 2006) en particulier chez les patients âgés. Les hallucinations et illusions visuelles prédominent le soir ou la nuit et sont le plus souvent critiquées par le patient. Les états confusionnels ou délirants sont plus rares, rapportés le plus souvent chez les patients ayant un déclin cognitif.

Des troubles cognitifs avec un ralentissement intellectuel, des difficultés d'exploration visuelle et d'organisation spatiale, des difficultés d'attention ou de concentration et un syndrome dysexécutif sont fréquents chez ces patients, même à un stade précoce de la maladie. Au cours de l'évolution, une démence parkinsonienne touchera 20 à 40% des patients avec une majoration du ralentissement cognitif ainsi qu'une aggravation des troubles attentionnels et mnésiques (Aarsland et al., 2003). Sa prévalence est fonction de l'âge des patients : rare chez les patients de moins de cinquante ans, elle atteint 69% des patients de plus de quatre-vingt ans (Emre, 2003 ; Hughes et al., 2000). Un âge avancé lors du diagnostic, une symptomatologie motrice sévère, la présence de signes axiaux, une mauvaise tolérance du traitement, une durée d'évolution élevée sont associés à un risque élevé de développer une démence associée à la maladie de Parkinson (Hughes et al., 2000 ; Emre, 2003).

Les troubles du contrôle des impulsions ou « impulse control disorders »(ICD) sont une entité répertoriée dans le DSM IV et sont caractérisées par l'impossibilité de résister à une pulsion, d'avoir une activité source de plaisir devenant nocive par son excès. Le jeu pathologique ou « pathological gambling » est l'ICD le plus fréquemment rencontré, mais on décrit également des comportements d'hypersexualité, des achats compulsifs, des troubles alimentaires, le *punding* (démontage et étude d'objet). Ces troubles touchent préférentiellement l'homme jeune, traité par des agonistes dopaminergiques pour une MP ayant une longue durée d'évolution (Weintraub et al., 2008). Dans les formes les plus sévères, les symptômes comportementaux, se combinant de façon diverse et

caractérise le syndrome de dysrégulation dopaminergique (SDD). Ce syndrome comprend un comportement d'addiction au traitement antiparkinsonien à l'origine d'autres troubles du comportement tels que des troubles du contrôle des pulsions (activités répétitives, jeux pathologiques...), retentissant sur la vie sociale (Giovannoni et al., 2000 ; Evans et Lees, 2004). Ce comportement de *craving* au traitement dopaminergique est indépendant de la symptomatologie motrice.

II.3.2.2. Sommeil

Des troubles du sommeil, de nature diverse sont observés chez 88% des patients (Menza et al., 2010). Ils peuvent précéder de quatre ans à cinq ans la symptomatologie motrice (Postuma et al., 2012). Leur nature est variée, allant d'une simple insomnie à des troubles du comportement en sommeil paradoxal avec une disparition de l'atonie musculaire normalement présente (Comella et al., 1998), des rêves angoissants voir terrifiants, un syndrome des jambes sans repos, une somnolence diurne avec parfois des attaques de sommeil (Ferreira et al., 2000 ; Arnulf et al., 2002) ou encore un syndrome d'apnées du sommeil (Diederich et al., 2005a). La principale plainte des patients (environ 2/3) est une somnolence diurne excessive, d'origine multifactorielle (Menza et al., 2010 ; Kumar et al., 2003). L'origine iatrogénique ne doit pas être oubliée, surtout chez un patient âgé traité par des doses élevées de lévodopa et présentant des troubles cognitifs (Bonnet et al., 2012). Quelque soit la nature des troubles du sommeil, ils sont source d'altération de la qualité de vie des patients (Santamaria, Neurology2004).

II.3.2.3. Dysautonomie

Les troubles dysautonomiques sont les symptômes non-moteurs les plus fréquents et les plus invalidants (Hillen et al., 1996 ; Witjas et al., 2007 ; Cheon et al., 2009). (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Signes dysautonomiques

Cardio-vasculaires	Pneumologiques	Digestives	Urinaires	Autres
<i>Palpitations</i>	<i>Dyspnée</i>	<i>Dysphagie</i>	<i>Impériosité</i>	<i>Crise sudorale</i>
<i>Oppression thoracique</i>	<i>Stridor</i>	<i>Gonflement</i>	<i>Dysurie</i>	<i>Flou visuel</i>
<i>Œdème des membres inférieurs</i>	<i>Toux sèche</i>	<i>Douleurs abdominales</i>	<i>Pollakiurie</i>	<i>Trouble de l'accommodation</i>
<i>Hypertension</i>		<i>Pyrosis</i>		
<i>Hypotension</i>		<i>Nausée</i>		
<i>Pâleur</i>		<i>Hyper sialorrhée</i>		
<i>Flush</i>		<i>Xérostomie</i>		
		<i>Ténesme</i>		
		<i>Anisme</i>		
		<i>Flatulence</i>		
		<i>Eructation</i>		
		<i>Fringale</i>		

II.3.2.4. Douleurs

De 40 à 60% des patients parkinsoniens présentent des douleurs chroniques (Borsook, 2012). Il existe cinq types de douleurs : 1) musculo-squelettiques dans 70% des cas, 2) liée à des attitudes dystoniques dans 40% des cas, 3) radiculaire dans 20% des cas, 4) liée à l'acathisie ou 5) d'origine centrale (Ford et al., 1998 ; Beiske et al., 2009). Parmi les patients avec douleurs chroniques, un sur deux rapporte un seul type de douleurs, et un sur trois une association (Beiske et al., 2009). Elles sont plus fréquentes dans les formes à début précoces, avec des complications motrices sévères et des symptômes dépressifs (Nègre-Pagès et al., 2008).

II.3.3. Evolution

L'évolution de la maladie est généralement caractérisée par la succession de quatre phases : la phase diagnostique, la phase de "lune de miel", la phase des complications motrices et la phase de déclin. La phase de "lune de miel" correspond à la période de bon contrôle des symptômes moteurs par le traitement dopaminergique. Elle a une durée variable entre 3 et 5 ans avant l'apparition des complications motrices. La phase des complications motrices associe des fluctuations motrices (réapparition des symptômes moteurs) et des dyskinésies dopa-induites (mouvements anormaux involontaires qui surviennent après la prise de lévodopa). Après neuf mois de traitement par une dose quotidienne de 600mg de lévodopa, 30% des patients présentent des fluctuations motrices et 16% des patients des dyskinésies (Fahn et al., 2004).

Les fluctuations motrices peuvent être classées en deux catégories : 1) prévisible (en lien avec les prises du traitement dopaminergique : akinésie de fin de dose, nocturne ou matinale), 2) imprévisibles (sans rapport avec le traitement : effet on/off, akinésie paradoxale).

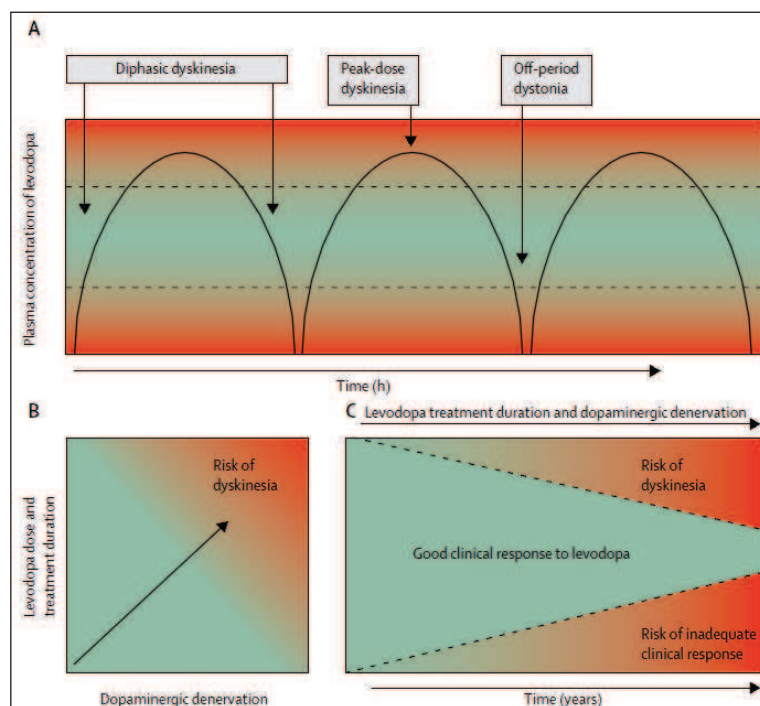
Les dyskinésies dopa-induites sont de deux types en fonction du délai de prise du traitement : 1) les dyskinésies dites de « début-fin de dose » ou biphasiques, de nature volontiers dystonique et/ou ballique, prédominant aux membres inférieurs et marquant le début ou la fin de l'effet thérapeutique et 2) les dyskinésies dites de « milieu de dose » survenant au pic de l'effet thérapeutique, de nature choréo-dystonique touchant préférentiellement la partie céphalique du corps et les membres supérieurs (cf. figure 2). Par ailleurs, une dystonie localisée à l'extrémité du membre inférieur survenant essentiellement le matin avant la prise du traitement, avec des douleurs ou des crampes, correspondant à la dystonie dite de « Off » est aussi possible.

Malgré le traitement substitutif, la perte neuronale dopaminergique pré-synaptique de la SNC progresse avec l'évolution de la pathologie. Or elle agit comme une réserve en dopamine assurant une stimulation continue des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Lorsque la perte neuronale dopaminergique atteint 95%, la stimulation devient pulsatile (liée aux taux plasmatiques

de L-dopa), non physiologique car insuffisamment compensée par les neurones dopaminergiques pré-synaptiques. Les fluctuations motrices prévisibles correspondent à cette perte d'efficacité du traitement dopaminergique consécutive à la réduction du stockage dopaminergique.

Le mécanisme physiopathologique des dyskinésies est lié à une perte de plasticité neuronale impliquant des mécanismes pré et post-synaptiques. En outre, deux facteurs sont nécessaires pour l'apparition des dyskinésies : des doses élevées de L-dopa et une dénervation dopaminergique (cf. figure 3). Au niveau post-synaptique, le comportement des récepteurs dopaminergiques est modifié par les stimulations répétitives en dopamine : leur sensibilité se majore, on parle d'effet *priming* (Calabresi et al., 2010). Dès modification du taux de dopamine, les récepteurs post-synaptiques « libèrent » l'activité neuronale et les programmes moteurs, faisant apparaître des mouvements anormaux involontaires. Malgré une période de *washout* (arrêt du traitement par L-dopa), cet effet perdure : les patients parkinsoniens ayant reçu un traitement par L-dopa en première intention, développeront plus rapidement que les autres des dyskinésies.

Figure 3 : Dyskinésies dopa-induites, types et facteurs de risque



Des manifestations non motrices peuvent également varier avec les prises médicamenteuses ; on parle alors de fluctuations non-motrices. Ces symptômes difficiles à identifier, peuvent se présenter de manière concomitante ou indépendante des fluctuations motrices, dans les phases *off* (cas le plus fréquent) mais également dans les phases *on*. On les retrouve chez un patient sur dix ne présentant pas de fluctuations motrices (dit fluctuant moteur), et chez tous les patients fluctuants moteurs (Witjas et al., 2002 ; Barone et al., 2009 ; Azulay et al., 2008). Ils sont sources d'inquiétude pour les patients et leurs entourages qui ne les associent pas d'emblée à la maladie de Parkinson. Lors d'épisode aigu sévère, elles peuvent mimer des urgences médicales ou chirurgicales, à l'origine d'une errance diagnostique et thérapeutique. Leur retentissement sur la qualité de vie des patients est majeur et souvent jugé supérieur à celui des fluctuations motrices (Martinez-Martin et al., 2011 ; Witjas et al., 2002).

II.5. Traitement

Depuis l'identification de la maladie en 1817 à Londres par James Parkinson, le traitement symptomatique a considérablement évolué. Avec l'avènement de la dopathérapie, les premiers traitements chirurgicaux lésionnels ont été relégués au second plan. Dans les années qui ont suivi, l'apparition des complications motrices a finalement donné une place à la chirurgie fonctionnelle, en particulier à la stimulation cérébrale profonde.

II.5.1. De la chirurgie à la chirurgie...

Les lésions des noyaux gris centraux (pallidotomie, thalamotomie) et des faisceaux cortico-spinaux furent les premiers traitements de la maladie de Parkinson. Leur réalisation unilatérale associée à une efficacité aléatoire et à de nombreux effets secondaires irréversibles ainsi que la découverte de la dégénérescence dopaminergique a naturellement conduit à abandonner cette prise en charge de la maladie.

En 1911, Casimir Funk (1884-1967), biochimiste américain d'origine polonaise, étudiant les vitamines, fut le premier à synthétiser de la D,L-dopa. Dans les années qui suivirent, elle fût considérée sans activité biologique et toxique. Son absorption était source de troubles digestifs sévères (Abbott, 2010). Quarante ans plus tard, Arvin Carlsson (1923-) étudiait un nouvel antipsychotique, la réserpine, à l'origine de syndrome parkinsonien secondaire à une déplétion cérébrale en sérotonine, adrénaline et noradrénaline. Ses expériences animales révélèrent une amélioration clinique avec des injections de L-dopa, tandis que le 5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine, était sans effet. En 1960, il mit en avant que la dopamine était un neurotransmetteur cérébral impliqué dans la maladie de Parkinson. A l'époque, cette hypothèse fut rejetée par la communauté internationale (Abbott, 2010). Cependant, ces recherches furent

prolongées par un jeune scientifique autrichien, Oleh Hornykeiwicz (1926-), qui mit en évidence une hypodopaminergie striatale chez des patients parkinsoniens. En 1961, avec l'aide de Walter Birkmayer (1910-1996), neurologue, ils étudièrent l'effet d'injections intraveineuses de L-dopa chez des patients parkinsoniens. Ces derniers présentèrent, pendant quelques heures, une régression de l'akinésie. Ce bénéfice était prolongé par une prémédication par inhibiteur de la monoamine oxydase (Tolosa et al., 1998). Cependant, l'efficacité de ce traitement ne fut pas reconnue avant les années soixante-dix. En 1968, Georges Cotzias (1918-1977) rapporta un bénéfice moteur, spectaculaire et prolongé, chez les patients parkinsoniens traités par haute dose de L-dopa per-os. Cette étude réalisée révolutionna la prise en charge des patients (Cotzias et al., 1968). Cependant les années qui suivirent, mirent en évidence ses limites. L'aire des fluctuations motrices et des dyskinésies débuta (Cotzias et al., 1969).

A partir de 1993, la prise en charge neurochirurgicale des patients atteints de la maladie de Parkinson a connu une évolution majeure. D'un traitement lésionnel aux bénéfices ou effets secondaires fixes, on est passé à un traitement fonctionnel, aux résultats ajustables. En effet, il s'agit de la découverte fortuite en 1987 de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence, technique chirurgicale mimant l'effet de l'ablation d'une structure nerveuse fonctionnelle (Benabid et al., 1987). Elle consiste en l'implantation d'électrodes de stimulation dans une structure cérébrale. Son avantage majeur est de pouvoir modifier l'activité de la cible de manière réversible et ajustable via la modification des paramètres de stimulation (fréquence, durée d'impulsion et amplitude). Les mécanismes physiologiques sous-jacents ne sont pas élucidés, à ce jour. Plusieurs cibles furent étudiées : le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Benabid et al., 1987), le globus pallidus interne (Siegfried et Lippitz 1994 ; Volkmann et al., 2004) et enfin le noyau sous-thalamique (Benazzouz et al., 1993 ; Benabid et al., 1994). L'inhibition de cette cible permet une amélioration de l'ensemble de la symptomatologie parkinsonienne, au contraire des deux autres.

II.5.2. Traitement médical

La L-dopa demeure le traitement le plus efficace dans la MP. Elle a largement fait la preuve de son efficacité à long terme sur la triade symptomatique de la MP et la sensibilité des symptômes à la dopathérapie constitue même un critère de diagnostic positif. L'adjonction à la L-dopa d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase (benzérazide ou carbidopa) a permis de minimiser les effets périphériques digestifs et tensionnels de la L-dopa. Différentes formes galéniques sont disponibles (formes à libération immédiate, prolongée et dispersibles) permettant un ajustement thérapeutique plus aisé. Ses contre-indications principales sont l'infarctus du myocarde en phase aiguë et le syndrome occlusif. Les inhibiteurs de la Catéchol -O- Méthyl Transférase (ICOMT) sont prescrits simultanément à la L-dopa pour augmenter la biodisponibilité de la dopamine et favoriser ainsi une stimulation dopaminergique continue au niveau cérébral.

Les agonistes dopaminergiques constituent l'autre grande classe thérapeutique disponible. Ces molécules, plus récentes, ont une efficacité habituellement moins prononcée et moins durable que celle de la L-dopa mais toutes les études réalisées soulignent une moindre incidence d'effets moteurs indésirables, qu'elles soient utilisées en monothérapie ou en association à la L-dopa. Les principales molécules disponibles en France sont la bromocriptine, le piribédil, le lisuride, le ropirinole, le pramipexole et la rotigotine. Les formes à libération prolongée sont les plus utilisées. L'apomorphine, agoniste le plus puissant, occupe une place particulière d'une part par son mode d'administration en sous cutané, mais également par ses indications dans les fluctuations motrices sévères non améliorées par les traitements usuels. Les effets secondaires communs de ces traitements sont principalement digestifs et psychiatriques (confusion, hallucinations, état délirant) rendant leur manipulation difficile chez le sujet âgé.

Les anticholinergiques sont réservés aux formes tremblantes du sujet jeune sans trouble cognitif. L'amantadine est désormais prescrite pour ses effets anti-dyskinésies dopa-induites. Les

inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B) ont une efficacité modérée sur la triade parkinsonienne et sont prescrits dans les stades précoces de l'affection.

Le recours au traitement médicamenteux et le choix de la spécialité sont définis par la sévérité du retentissement de l'affection et par l'âge du patient (fédération française de neurologie, 2000 ; Horstink et al., 2006a ; Horstink et al., 2006b). En l'absence de retentissement moteur les traitements médicamenteux ne sont pas indispensables. Lorsque la gêne est minime : agonistes dopaminergiques, IMAO-B, anticholinergiques peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge. Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel, l'âge du patient conditionne le traitement :

- chez le sujet jeune (<70 ans), il convient de privilégier les agonistes dopaminergiques, le plus longtemps possible. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose de L-dopa doit rester la plus faible possible,

- chez le sujet âgé, la L-dopa peut être utilisée en première intention. L'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

L'apparition de complications motrices doit faire optimiser le traitement médicamenteux, en particulier la dopathérapie, afin de tendre vers une stimulation dopaminergique continue. Si les complications motrices persistent malgré un traitement médicamenteux optimal, la chirurgie offre désormais une perspective efficace pour certains patients sélectionnés.

II.5.3. Stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique

L'intervention réalisée sous anesthésie locale, consiste en l'implantation d'électrodes de stimulation selon une méthode stéréotaxique, avec ciblage des noyaux sous-thalamiques en 2 étapes : 1) anatomique grâce à l'imagerie cérébrale avant l'intervention et 2) physiologique au cours de l'intervention chirurgicale.

L'implantation d'électrodes profondes de stimulation des noyaux sous-thalamiques permet une amélioration motrice moyenne, évaluée par l'amélioration du score UPDRS III en condition *on-stimulation/off-traitement* par rapport à la condition *off-traitement pré-opératoire* de 52% (IC à 95%=48,1-56,5) (Kleiner-Fisman et al., 2006). La symptomatologie motrice est améliorée dans son ensemble avec une amélioration à cinq ans du tremblement de 70 à 75%, de la rigidité de 71% et de l'akinésie de 49% (Krack et al., 2003). Ces résultats moteurs sont associés à une nette diminution des fluctuations motrices, avec réduction des dyskinésies de 69,1% (IC à 95%=62-76,2) et des périodes *off* quotidiennes de 68,2% (IC à 95%=57,6-78,9%). Dans les suites de l'intervention, le traitement dopaminergique est réduit en moyenne de 55,9% (IC à 95%=50-61,8%). Ces bénéfices moteurs sont associés à une amélioration du score UPDRS II, évaluant le retentissement de la maladie sur les activités de la vie quotidienne, de 49,9% (IC à 95%=43,0-56,9%), à l'origine d'une amélioration de la qualité de vie évaluée par le score PDQ-39 de 34,5% ± 15,3% (Kleiner-Fisman et al., 2006). Une partie de ces résultats perdurent dans le temps puisque les suivis de cohortes actuels révèlent une persistance des bénéfices moteurs de 42% ($p < 0,05$ par rapport au score pré-opératoire) et de la diminution du traitement dopaminergique de 59% ($p < 0,05$ par rapport au score pré-opératoire) à plus de neuf ans de l'implantation. De même les bénéfices obtenus sur la symptomatologie parkinsonienne restent significatifs (Zibetti et al., 2011). D'un point de vue cognitif, les études prospectives ont confirmé une diminution de la fluence verbale et de l'attention après la chirurgie (Stroop) (Smeding et al., 2006 ; Witt et al., 2008). Cependant les différences significatives retrouvées aux tests cognitifs ne sont pas synonymes de retentissement clinique (Parsons et al., 2006 ; Witt et al., 2008). À plus long terme, chez quelques patients on voit apparaître une dégradation nette des

fonctions intellectuelles évocatrice d'une démence parkinsonienne, probablement liée à l'évolution spontanée de la maladie (Krack et al., 2003). Les principales complications post-opératoires de la stimulation cérébrale profonde sont liées d'une part au geste chirurgical (infection, hémorragie cérébrale), d'autre part liées à la stimulation (troubles de l'humeur, atteinte axiale) et au traitement médicamenteux.

III. L'HEURE D'ÉTÉ OU CHANGEMENT D'HORAIRE SAISONNIER

L'heure d'été (*Daylight Saving Time* ou DST), que nous pouvons définir comme un changement d'horaire saisonnier, correspond à l'ajout de soixante minutes à l'heure légale durant la période estivale, soit de fin mars à fin octobre :

- lors du dernier dimanche de mars, nous ajoutons une heure à l'heure habituelle, à 2h du matin il est 3h du matin,
- lors du dernier dimanche d'octobre, fin de l'heure d'été, nous retirons une heure, à 3h du matin, il est 2h.

Le changement d'heure saisonnier est appliqué en France depuis 1975. L'objectif était de réduire la consommation en énergie en diminuant le recours à l'éclairage artificiel, les heures d'ensoleillement devaient correspondre aux heures d'activité (cf. figure 4). En 2009, le passage à l'heure d'été a permis d'économiser 440GWh en éclairage soit la consommation de 800000 foyers (www.developpement-durable.gouv.fr/Heure-d-ete-heure-d-hiver.html).

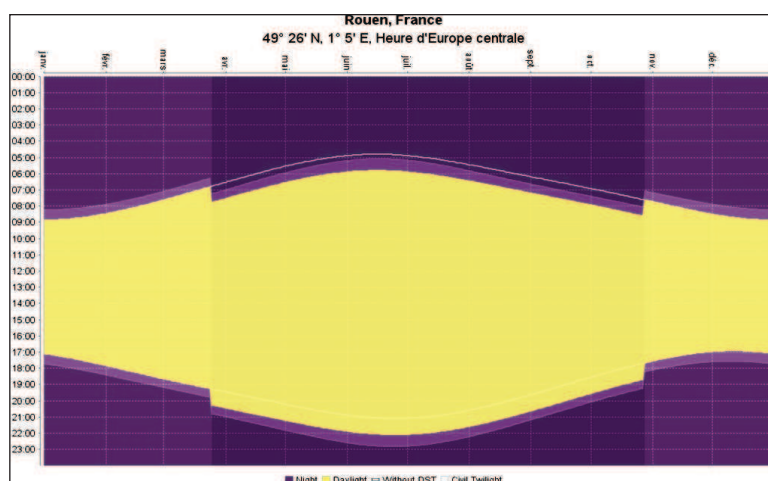


Figure 4 : évolution annuelle de la période d'ensoleillement à Rouen, en tenant compte de l'heure d'été.

En 1784, le Journal de Paris publiait un discours humoristique de Benjamin Franklin (1706-1790) évoquant pour la première fois le gaspillage énergétique (évalué en chandelles) secondaire à l’allongement de la durée d’ensoleillement quotidien. Pendant la période estivale la durée d’ensoleillement matinale, pendant les heures de sommeil, augmente progressivement. Dans l’objectif de pallier cette aberration il proposait d’imposer aux populations de vivre au rythme du soleil via un réveil organiser par coups de canon, tintement des cloches et un coucher contrôlé par les forces de l’ordre. (cf. figure 5, Franklin, 1784).



Figure 5 : Première page de la lettre de Benjamin Franklin au Journal de Paris (16 avril 1784)

Pendant plus d’un siècle, cette idée fut oubliée. En 1907, un britannique William Willett (1856-1915) remit au goût du jour l’idée du changement d’heure saisonnier, afin de favoriser les économies d’énergie, sans succès (cf. figure 6, Willett, 1907). Durant la Première Guerre Mondiale (1914-1918), la multiplication des fronts, résultats d’alliances internationales, obligea les belligérants à modifier leurs dépenses énergétiques : l’armement et les forces armées devinrent prioritaires. Pour les favoriser, l’idée du changement d’horaire fit écho au sein des gouvernements. L’Allemagne fût la première à appliquer le principe de l’heure d’été (*Sommerzeit*) en avril 1916, suivie par les britanniques la même année. Le député André Honnorat (1868-1950) proposa ce système à la

Chambre des députés française en 1916 qui l'adopta non sans mal (lettres d'injures, menaces de mort pour vouloir changer l'ordre établi) le 19 mars 1917. Elle fût appliquée en France jusqu'en 1945.

De 1940 à 1945, la France occupée appliquait l'heure allemande : *Mittlere Europäische Zeit* (MEZ) et son système d'heure d'été (*Sommerzeit*). Le système MEZ a été développé en 1893 et défini à Greenwich Mean Time (GMT) + 2heures. Il s'opposait au système horaire WET ou *West Europe Time* (GMT). A la libération, la France souhaitant tourner la page de l'occupation allemande abrogea le système allemand : il définit une nouvelle heure française et supprima le principe de l'heure d'été considérée comme appartenant à « l'heure de Berlin » (Krugler, 2009). Cette nouvelle heure, fut définie pour être un compromis entre le système MEZ et WET, à GMT+1heure. Le recours à l'heure d'été disparut...

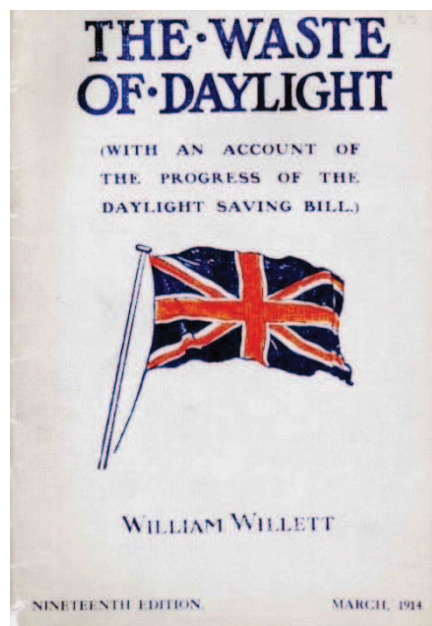


Figure 6 : Couverture du pamphlet de William Willett (1907)

En 1975, suite au premier choc pétrolier (1973-1974), la France réinstaura le principe de l'heure d'été pour les mêmes raisons qu'en 1917 : les économies d'énergie... Ce système est appliqué depuis lors.

En été, la France se trouve donc en décalage de deux heures sur l'heure solaire (ou GMT). Depuis 1998, les dates du changement d'heure dans l'Union européenne sont harmonisées et fixées par le Parlement européen et le Conseil. Actuellement de nombreux pays appliquent ce système (cf. figure n°7), sans utiliser les mêmes dates de changement.

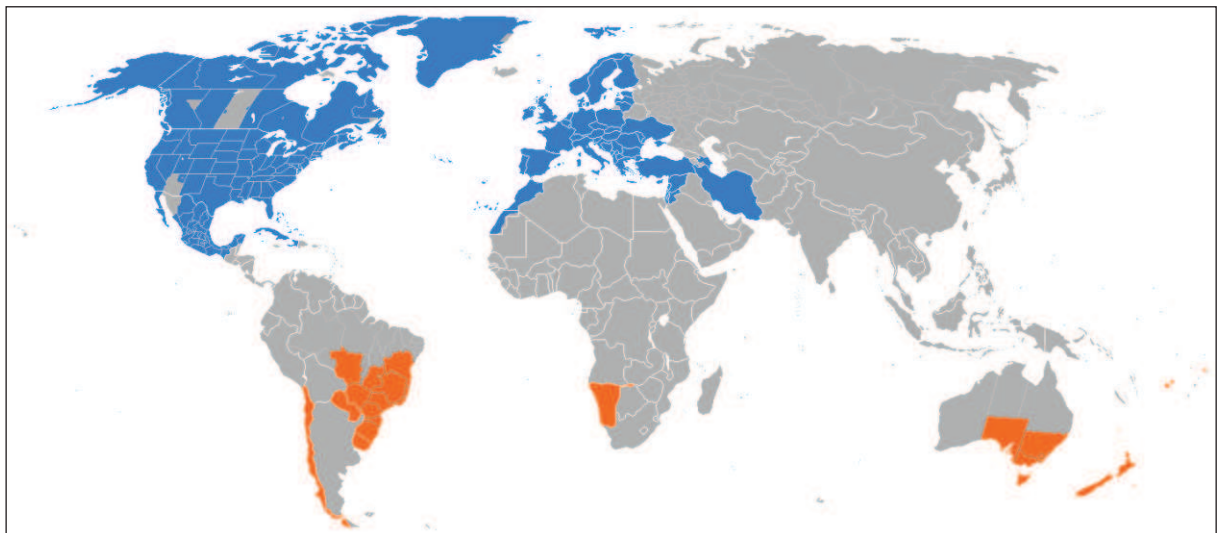


Figure 7 : Pays appliquant l'heure d'été.
En bleu : pays de l'hémisphère nord, en orange : ceux de l'hémisphère sud.

IV. OBJECTIFS

Dans ce travail, prospectif et observationnel, réalisé de mars 2011 à mars 2012, nous avons évalué le retentissement du changement d'horaire saisonnier sur les fluctuations motrices et non motrices, la somnolence et l'humeur, dans une population de patients parkinsoniens.

Par ailleurs, nous avons interrogé les neurologues pour connaître leur comportement vis à vis des prescriptions à l'approche de cette période.

V. PATIENTS & METHODES

V.1. Sélection des patients

Les patients inclus dans l'étude étaient atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique, diagnostiquée et suivie par un neurologue haut-normand, quelque soit le stade l'affection. Les patients étaient contactés de diverses manières : 1) lors des réunions du réseau France Parkinson, 2) en consultation neurologiques (libérales ou de mouvements anormaux au CHU), 3) lors d'hospitalisation. Après avoir reçu une information sur l'étude, les patients étaient libres d'accepter de participer ou non à l'étude. Cette étude n'a pas modifié la relation médecin-patient ni la prise en charge ou le suivi des patients. Les médecins sont restés libres de leurs prescriptions. Les patients dont le traitement avait été modifié pendant les quinze jours précédant ou suivant le changement d'horaire ne pouvaient pas participer à l'étude.

Tableau 2 : Critères de sélection des patients

-
- maladie de Parkinson idiopathique
 - quelque soit le stade ou l'ancienneté de la pathologie
 - diagnostic confirmé et patient suivi par un neurologue
-

V.2. Modalités d'évaluation

Les principales caractéristiques de la population, i.e. le sexe, l'âge, l'ancienneté de la maladie, la sévérité (stade de Hoehn & Yahr), le traitement antiparkinsonien exprimé dose d'équivalent dopa journalier, la présence d'une stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques à haute fréquence, étaient recueillies au moment de l'inclusion.

Des informations et des consignes relatives au remplissage des questionnaires étaient délivrées au moment de la présentation de l'étude au patient. De plus, une notice de remplissage était jointe à chacune des échelles. Tous les auto-questionnaires utilisés sont validés pour les patients atteints de la maladie de Parkinson. Il s'agissait d'un agenda des fluctuations, d'un auto-questionnaire de dépistage des fluctuations, d'une échelle de somnolence d'Epworth, d'un questionnaire de dépistage de psychose associée à la MP et d'une échelle de dépression (Beck depression inventory ou BDI). En pratique, à chaque période de changement d'horaire, les participants devaient remplir un livret de vingt-deux pages contenant plusieurs échelles d'auto-évaluation à deux reprises, respectivement avant et après le changement d'horaire saisonnier. Le rythme de remplissage des différents auto-questionnaires figure dans le tableau 3. Le J-0 correspondait au jour du changement d'horaire.

Tableau 3 : Dates d'évaluation

	J-6	J-5	J-4	J+1	J+2	J+3	J+15
Agenda des fluctuations	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Evaluation des fluctuations non motrices	✓						✓
Echelle de somnolence	✓					✓	
Questionnaire de psychose associée à la MP	✓			✓			
Echelle de dépression	✓					✓	

V.2.1. Agenda des fluctuations

Un agenda des fluctuations (cf. annexe) nous permettait d'évaluer la durée moyenne quotidienne de chaque état débloqué/bloqué/mouvements anormaux. Les patients devaient évaluer leur état moteur toutes les 30 minutes pendant trois jours consécutifs. Les jours d'évaluation devaient correspondre à des journées habituelles, ils étaient fixés à des jours de début de semaine (du lundi au mercredi) : pour la première phase, au début de la semaine précédant le changement d'horaire (soit de J-6 à J-4), et pour la seconde phase au lendemain du changement d'horaire (soit de J+1 à J+3). Un patient était défini fluctuant si la durée moyenne de période *off* (bloqué) était supérieure à deux heures.

V.2.2. Auto-questionnaire de dépistage des fluctuations

Le deuxième questionnaire avait pour but de dépister la présence de fluctuations motrices et non-motrices, répartis en trente-deux symptômes. Si le symptôme était présent lors d'une journée habituelle le patient cochait la colonne A, si il était amélioré ou disparaissait avec le traitement il cochait la colonne B. Ce questionnaire, évalué aux Etats-Unis en langue anglaise, est en cours de validation en français (Stacy et al., 2005 ; Azulay et al., 2008). Nous avons répartis les fluctuations non-motrices en trois catégories : cognitivo-psychiques (8 items), dysautonomiques (5 items) et sensitivo-douloureuses (6 items) (Riley et Lang, 1993). Le tableau 4 résume la répartition des différents items. Les 13 derniers items recherchaient des fluctuations motrices. Les dates d'évaluation correspondaient au J-6 et au J+15.

Tableau 4 : Répartition des items de l'auto-questionnaire des fluctuations en 4 catégories

Fluctuations motrices	Fluctuations cognitivo- psychiques	Fluctuations dysautonomiques	Fluctuations sensitivo- douloureuses
<i>Habilité réduite</i>	<i>Fatigue</i>	<i>Gêne thoracique</i>	<i>Crampes musculaires</i>
<i>Difficultés à se lever d'une chaise</i>	<i>Idées sombres ou tristesse</i>	<i>Inconfort abdominal</i>	<i>Douleurs</i>
<i>Difficultés à parler/articuler</i>	<i>Attaque de panique ou crise d'angoisse aiguë</i>	<i>Transpiration</i>	<i>Impatience dans les jambes</i>
<i>Lenteur</i>	<i>Lenteur de la pensée</i>	<i>Troubles urinaires</i>	<i>Déséquilibre</i>
<i>Raideur musculaire diffuse</i>	<i>Anxiété</i>	<i>Difficultés pour avaler</i>	<i>Sensations anormales de chaud et de froid</i>
<i>Lenteur matinale avant la première prise du traitement</i>	<i>Modification de l'humeur</i>		<i>Douleurs, engourdissement, fourmillement</i>
<i>Tremblement</i>	<i>Sensation de faiblesse</i>		
<i>Mouvements lents</i>	<i>Torpeur</i>		
<i>Lenteur la nuit</i>			
<i>Crampe douloureuse du pied ou de la jambe au réveil</i>			
<i>Raideur musculaire le matin au réveil</i>			
<i>Raideur musculaire l'après midi</i>			
<i>Raideur musculaire la nuit</i>			

V.2.3. Echelle de somnolence d'Epworth

La somnolence diurne était évaluée par l'échelle de somnolence d'Epworth, à J-6 et J+3 (Santamaria, 2004 ; Kumar et al., 2003). Les patients devaient évaluer leur risque de somnolence lors de différentes activités (repas, théâtre, cinéma, voiture..). Il existait une somnolence diurne anormale si le score est supérieur à 10 (Högl et al., 2010).

V.2.4. Questionnaire de dépistage de psychose associée à la MP

La psychose associée à la maladie de Parkinson était recherchée par un questionnaire basé sur la nouvelle définition de la psychose parkinsonienne selon le NINDS-NIMH (National Institute of Neurological disorders and Stroke et National Institute of Mental Health). Ce nouveau score recherchait des hallucinations sensorielles, des illusions ou des idées délirantes. Une réponse positive suffisait à confirmer la présence d'une psychose associée à la MP (Fénelon et al., 2010). Les dates de passation correspondaient au J-6 et J+1.

V.2.5. Beck depression inventory (BDI)

Un syndrome dépressif était recherché à l'aide d'une échelle de dépression de Beck ou BDI, à compléter à J-6 et à J+3. Cette échelle composée de 21 items cotés de 0 à 3, associait des symptômes psychologiques et physiques. Quatre degrés différents décrivaient chaque item classés par ordre croissant. Le score varie de 0 à 63. Le seuil de positivité utilisé pour diagnostiquer une dépression associée à la maladie de Parkinson était 16 (Schrag et al., 2007).

V.2.6. Informations diverses

A la fin des auto-questionnaires, il était demandé aux patients de répondre aux questions suivantes :

- « Avez-vous reçu spontanément des informations ou des consignes concernant la prise de votre traitement lors des week-ends du changement d'horaire par votre neurologue ? »

- « Avez-vous demandé des informations ou des consignes concernant la prise de votre traitement lors des week-ends du changement d'horaire auprès de votre neurologue ? »
- « Que faites-vous pour décaler votre traitement durant le week-end du changement d'horaire »
- « Avez-vous une impression d'amélioration ou d'aggravation ? »
- « Avez-vous éprouvé de l'anxiété à l'idée de devoir changer d'horaire ? ».

V.3.méthode statistique

Les résultats des statistiques descriptives (caractéristiques démographiques de chaque groupe) étaient exprimés en moyenne+/- écart-type pour les variables numériques et en pourcentage pour les fréquences.

L'évolution des résultats moteurs et non-moteurs au décours du changement d'horaire a été réalisée en comparant les valeurs des différents scores obtenus avant et après changement d'horaire à l'aide d'un test *t* de Student pour mesures appariées. L'amélioration ou l'aggravation était considérée significative lorsque le *p* était inférieur à 0.05.

La recherche de facteurs prédictifs d'aggravation motrice a été effectuée au moyen d'une analyse en régression logistique linéaire.

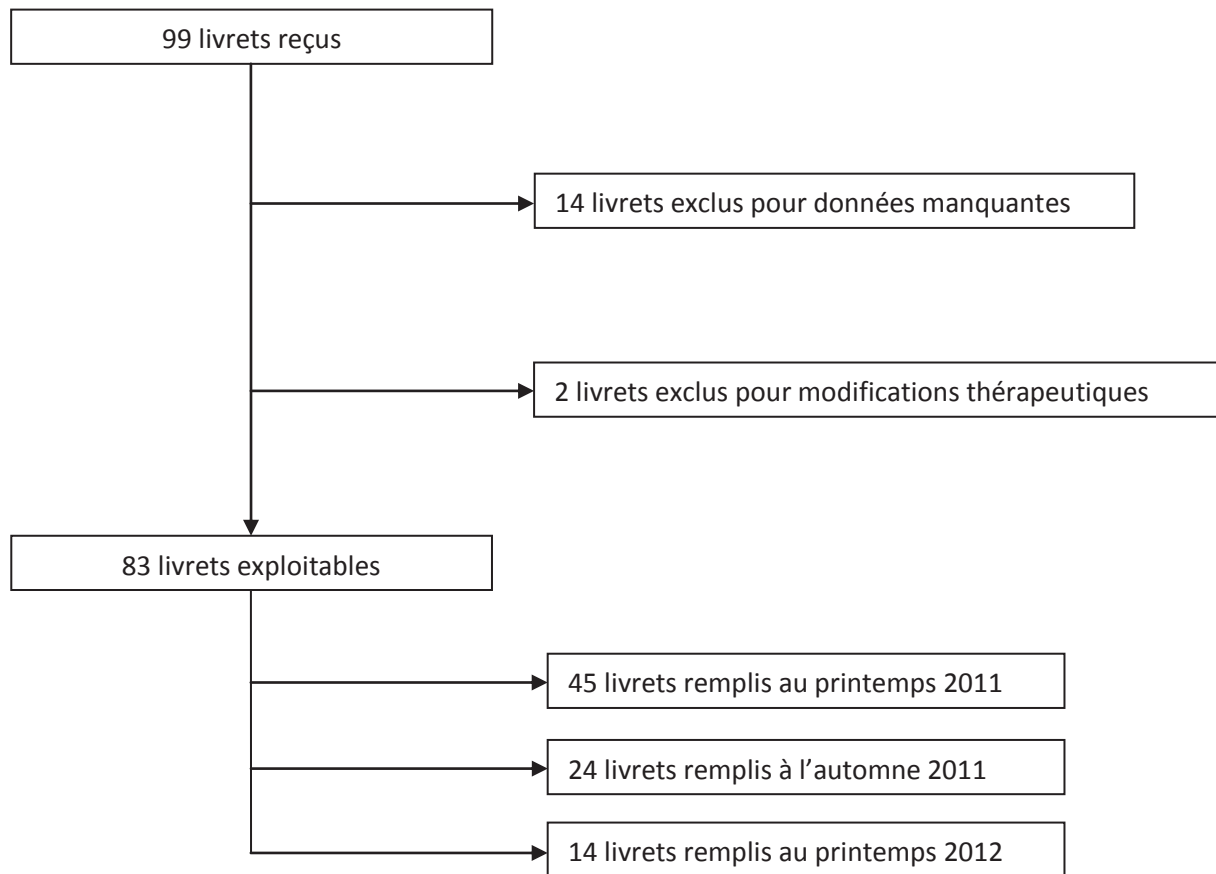
Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel NCSS version 6.0.

VI. RESULTATS

Trois changements d'horaire saisonnier ont pu être étudiés de mars 2011 à avril 2012 : deux passages à l'heure d'été (printemps 2011 et 2012) et un passage à l'heure d'hiver (automne 2011).

Sur les 99 livrets patients reçus, 83 ont été analysés. Les patients ont été exclus de l'analyse soit pour données manquantes (n=14, soit 14.1%), soit pour modification du traitement lors de la période d'étude (n=2, soit 2%) (cf. figure 8).

Figure 8 : Organigramme des dossiers



VI.1. Population étudiée

La population étudiée était composée de 52 hommes et 31 femmes, dont l'âge moyen était de 67 ± 7.7 ans. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 10.4 ± 6.4 ans et le stade de Hoehn and Yahr (sévérité de l'affection) moyen de 1.8 ± 0.8 . La dose moyenne du traitement antiparkinsonien, exprimée en équivalent dopa journalier (DEDJ), était de 714 ± 344 mg. Dix-neuf patients (23%) bénéficiaient d'une stimulation bilatérale des NST.

La répartition des patients selon la période étudiée est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Distribution des patients selon la période étudiée et caractéristiques démographiques des patients

	2011	2011	2012
	Printemps	Automne	Printemps
Nombre de patients	45	24	14
Homme/femme	27/18	16/8	9/5
Age (années)	68 ± 8	69 ± 5.2	66 ± 9.5
Durée d'évolutivité (années)	10.05 ± 6.6	11.6 ± 6.4	9.6 ± 6.0
Sévérité (Hoehn & Yahr)	1.7 ± 0.8	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.9
DEDJ (mg/j)	715 ± 372	703 ± 296	695 ± 338
DBS NST	9	18	4

Dans la population étudiée :

- 36 patients, soit 43%, étaient définis comme fluctuants moteur,
- 66 patients, soit 79%, avaient des fluctuations non-motrices dont :
 - 54 des fluctuations sensitivo-douloureuses,
 - 49 des fluctuations cognitivo-psychiques,
 - 35 des fluctuations dysautonomiques,

- 25 patients, soit 30%, avaient une hyper-somnolence diurne,
- 12 patients, soit 14%, avaient un syndrome dépressif majeur,
- 38 patients, soit 46%, avaient des signes de psychose associée à la MP.

VI.2. Résultats

VI.2.1 Fluctuations motrices

La durée moyenne des périodes *off*, évaluée par l'agenda des fluctuations, ne variait pas de manière significative avec le décalage horaire (2.50 ± 2.62 heures versus 2.46 ± 2.67 heures). Cependant, 27 patients (32%), (15 femmes et 12 hommes), âgés en moyenne de 66.4 ± 7.2 ans, avec une durée moyenne d'évolution de la maladie de 12.9 ± 6.7 ans et une DEDJ moyenne de 812 ± 337 mg présentaient une augmentation de la durée des périodes *off* en moyenne de 1.40 ± 0.91 heures. A l'aide d'une analyse en régression logistique linéaire nous avons recherché l'existence éventuelle de facteurs prédictifs de cette aggravation des période *off* dans la population générale ($n = 83$ patients). Les paramètres inclus dans cette analyse étaient : l'âge, la durée d'évolution et le score de sévérité de la maladie, le score d'Epworth, le score de Beck et le score de psychose associée à la MP. Nous avons ainsi identifié deux facteurs prédictifs indépendants d'aggravation de la durée de période *off* après le changement d'horaire : la durée d'évolution de la maladie ($p = 0.009$) et le score de dépression ($p = 0.002$).

VI.2.2 Symptômes non-moteurs

Les fluctuations non-motrices présentes chez 66 patients (soit 79 %) demeuraient chez soixante-deux d'entre eux après le changement d'horaire saisonnier. Le nombre de symptômes non-moteurs ne variait pas de manière significative avant et après le changement d'horaire saisonnier (3.77 ± 4.01 versus 3.92 ± 4.24 items, $p > 0.005$). Cependant, 32 patients (38%) rapportaient une réduction moyenne de 1.75 ± 1.48 des symptômes non-moteurs, concernant les signes cognitivo-psychiques (19 patients), dysautonomiques (14 patients) et sensitivo-douloureux (19 patients) Inversement, 26 patients (31%) décrivaient une augmentation moyenne de 2.62 ± 2.32 des symptômes non-moteurs,

concernant les signes cognitivo-psychiques (17 patients), dysautonomiques (13 patients) et sensitivo-douloureux (18 patients).

Le score moyen de somnolence diurne (Epworth) ne variait pas de manière significative après le changement d'horaire saisonnier (8.31 ± 4.85 versus 8.12 ± 4.93 , $p > 0.05$). Cependant, 28 patients rapportaient une amélioration de la somnolence (réduction moyenne du score de 1.93 ± 1.25) alors que 20 patients rapportaient une aggravation (augmentation moyenne du score de 1.90 ± 0.85).

Le score moyen sur l'échelle de Beck ne variait pas de manière significative après le changement d'horaire saisonnier (10.41 ± 6.21 versus 10.00 ± 6.96 , $p > 0.05$). Cependant, 38 patients rapportaient une amélioration moyenne de 2.61 ± 1.65 points alors que 22 patients décrivaient une aggravation moyenne de 2.95 ± 2.73 points.

Le score moyen de psychose associée à la maladie de Parkinson ne variait pas de manière significative après le changement d'horaire saisonnier (1.43 ± 1.64 versus 1.08 ± 1.64 , $p > 0.05$). Toutefois, 8 patients rapportaient une amélioration moyenne de 1.25 ± 0.46 points (les symptômes améliorés correspondaient aux hallucinations ou aux illusions) alors que 5 patients décrivaient une aggravation moyenne de 1.20 ± 0.45 points (les symptômes améliorés correspondaient aux hallucinations).

Les résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Variations des symptômes moteurs et non-moteurs après le changement d'horaire saisonnier

	Avant changement d'horaire	Après changement d'horaire
Période de <i>off</i> (heures)	2.50 ± 2.60	2.46 ± 2.67
Fluctuations non motrices	3.8 ± 4.1	3.9 ± 4.2
Fluctuations cognitivo-psychiques	1.3 ± 1.8	1.4 ± 1.9
Fluctuations dysautonomiques	0.8 ± 1.2	0.9 ± 1.3
Fluctuations sensitivo-douloureuses	1.7 ± 1.7	1.7 ± 1.7
Score de somnolence d'Epworth	8.3 ± 4.8	8.1 ± 4.9
BDI	10.4 ± 6.2	10.0 ± 6.9
Psychose associée à la MP	1.4 ± 1.6	1.1 ± 1.6

Comparaison avant et après changement d'horaire par un test de Student pour mesures appariées (* si p<0.05)

VI.2.3 Education et vécu du patient

15 patients ont ressenti une modification de leur état lors du changement d'horaire : neuf évoquaient une amélioration et six une aggravation. La majorité des patients (n = 68) ne ressentait aucune modification des symptômes étudiés. Un patient était angoissé par le changement d'horaire saisonnier.

A la question «Avez-vous reçu spontanément des informations ou des consignes concernant la prise de votre traitement lors des week-ends du changement d'horaire par votre neurologue ? », l'ensemble des patients répondait n'avoir reçu aucune consigne. Cependant deux en auraient demandé à leur neurologue.

A la question «Que faites-vous pour décaler votre traitement durant le week-end du changement d'horaire ? », 59 patients (soit 80%) auraient réalisé un changement brutal et 15 (soit 20%) un changement progressif (données obtenues pour 77 patients sur 83).

VI.3. Analyses en sous-groupes

Au sein de notre population globale nous nous sommes intéressés spécifiquement au groupe des patients avec fluctuations motrices. Par ailleurs, nous avons comparé les résultats obtenus respectivement lors des changements d'horaire de printemps et d'automne.

VI.3.1 Population avec fluctuation motrice

Trente six patients, (18 hommes), âgés en moyenne de 65.9 ± 8.9 ans, étaient définis comme *fluctuants moteur* avec une durée moyenne de période *off* quotidienne supérieure à 2 heures. Leur traitement comportait 775 ± 309 mg DEDJ. Dix d'entre eux, bénéficiaient d'une stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques. Les caractéristiques démographiques de ces patients sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques des patients fluctuants

Effectif	36
H/F	18/18
Age (années)	65.9 ± 9.0
Dopa (DEDJ)	775 ± 309
Ancienneté (années)	12.6 ± 6.6
H&Y	1.7 ± 0.9

VI.3.1.1 Fluctuations motrices

Dans ce sous groupe, la durée moyenne de période *off* ne variait pas de manière significative après le changement d'horaire (4.78 ± 2.36 heures versus 4.47 ± 2.67 heures, $p > 0.05$). Cependant, tous les sujets présentaient une modification de la durée moyenne de période *off* : 21 patients (soit 58%) décrivaient une amélioration en moyenne de 1.71 ± 1.57 heures et 15 patients (soit 42%) rapportaient une aggravation de 1.28 ± 1.58 heures.

VI.3.1.2 Symptômes non-moteurs

Les paramètres non-moteurs étudiés (fluctuation non-motrice, échelle de somnolence, de dépression et score de psychose associé à la MP) n'étaient pas modifiés de manière significative par le changement d'horaire dans la population des patients fluctuants (voir tableau 8).

Tableau 8 : Variations des symptômes moteurs et non-moteurs après le changement d'horaire saisonnier

	Avant changement d'horaire	Après changement d'horaire
FNM (items)	4.1 ± 3.8	4.5 ± 4.1
Epworth	9.3 ± 4.5	9.0 ± 4.9
Psychose MP (items)	1.3 ± 1.8	1.2 ± 1.8
BDI	11.2 ± 5.4	11.1 ± 6.1

Comparaison avant et après changement d'horaire par un test de Student pour mesures appariées (* si $p < 0.05$)

VI.3.2 Printemps versus automne

Comme nous l'avons vu précédemment, le passage à l'heure d'été est fixée au printemps et se résume à avancer l'heure, d'une heure pendant la nuit. La fin de l'heure d'été correspond au mécanisme inverse. Pour cette raison, nous avons décidé de comparer les résultats obtenus lors de ces deux périodes.

VI.3.2.1 Populations

59 patients, âgés en moyenne de 66.7 ± 8.26 ans, ont répondu au questionnaire lors du passage à l'heure d'été (période appelée *printemps*), et 24, âgés en moyenne de 67.9 ± 5.9 ans, lors du retour à l'heure légale (période appelée *automne*). La durée de la maladie du premier groupe (printemps) était de 10.1 ± 6.5 ans, le score Hoehn & Yahr de 1.7 ± 0.8 et la DEDJ de 718 ± 364 mg. Pour le second groupe (automne), la durée de la maladie était de 11.9 ± 6.6 ans, le score de Hoehn & Yahr de 1.76 ± 1.7 et la DEDJ de 703 ± 296 mg. Les principales caractéristiques démographiques (âge, DEDJ,

ancienneté de la maladie et sévérité) n'étaient pas significativement différentes entre les 2 populations ($p>0.05$) (Tableau 9).

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques

	Printemps	Automne
Effectif	59	24
H/F	36/23	16/8
Age (années)	66.7 ± 8.3	67.9 ± 5.9
Dopa (DEDJ)	719 ± 364	703 ± 296
Ancienneté (années)	9.9 ± 6.3	11.6 ± 6.4
H&Y	1.7 ± 0.8	1.8 ± 0.7

Comparaison par un test exact de Fischer (sexe) et de Student (* si $p<0.05$).

VI.3.2.2. Fluctuations motrices

Après le changement d'horaire, la durée des périodes *off* du groupe printemps diminuait en moyenne de 11.4 minutes alors que celle du groupe automne augmentait de 22.8 minutes. Dans les 2 cas, ces variations n'étaient pas significatives ($p>0.05$).

VI.3.2.2. Symptômes non-moteurs

Pour les deux groupes, les différents scores non-moteurs (échelle de somnolence, score de dépression et score de psychose associé à la MP) n'étaient pas modifiés, de manière significative, par le changement d'horaire.

Les résultats sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10: Résultats des 2 groupes

	Printemps		Automne	
	Avant	Après	Avant	Après
Période off (heures)	2.82 ± 2.77	2.6 ± 2.7	1.7 ± 1.9	2.0 ± 2.5
FNM (items)	3.4 ± 3.7	3.5 ± 4.0	4.9 ± 4.7	4.9 ± 4.7
Epworth	8.8 ± 5.0	8.8 ± 5.0	7.2 ± 4.5	6.5 ± 4.6
Psychose MP (items)	1.3 ± 1.7	1.3 ± 1.7	0.6 ± 1.1	0.5 ± 1.1
BDI	10.5 ± 5.7	10.1 ± 6.4	9.3 ± 5.7	9.0 ± 7.3

Comparaison avant et après changement d'horaire par un test de Student pour mesures appariées (* si $p < 0.05$), comparaison des deux groupes par un test de Student († si $p < 0.05$).

VII. DISCUSSION

Les études scientifiques ayant évalué précisément le retentissement du décalage horaire saisonnier dans la population générale sont rares. Certains auteurs suggèrent que l'organisme a besoin d'environ cinq jours pour resynchroniser l'horloge biologique à la sortie de l'heure d'été (Monk et Folkard, 1976). Pendant cette période, les cycles veille-sommeil et le sommeil sont perturbés, i.e. le sommeil est plus agité, moins réparateur, la durée de sommeil lent profond est diminuée et la durée de sommeil paradoxal est augmentée principalement lors de la sortie de l'heure d'été (Lahti et al., 2006 ; Lahti et al., 2008b ; Kantermann et al., 2007). Toutefois, les conséquences de ce décalage horaire pourraient varier en fonction du chronotype des individus (Kantermann et al., 2007). Ainsi, le passage à l'heure d'été (*printemps*) serait donc moins perturbant pour les « lèves-tôt » et la sortie de l'heure d'été moins invalidante pour les « lèves-tard » (Lahti et al., 2008b). L'évaluation des conséquences du changement d'horaire saisonnier sur certaines pathologies demeure exceptionnelle. Une étude souligne que le passage à l'heure d'été, synonyme de la perte d'une heure de sommeil, s'accompagne d'un stress physiologique à l'origine de l'augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde (Janszky et al., 2008). En revanche, la fréquence de certaines manifestations psychiatriques, telles que la survenue d'accès maniaque, la fréquence des tentatives de suicides et le nombre d'hospitalisation en psychiatrie ne semblent pas modifiées de façon significative (Lahti et al., 2008a ; Shapiro et al., 1990).

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux conséquences du décalage horaire sur les symptômes de la maladie de Parkinson. Cette affection dégénérative neuropsychiatrique présente la particularité d'être très sensible aux traitements médicamenteux symptomatiques visant à rétablir la transmission dopaminergique. Dans les stades avancés de l'affection, la présence de fluctuations motrices, s'accompagne d'une variation des symptômes au cours du nyctémère. Cette

variabilité est le plus souvent corrélée au rythme des prises médicamenteuses, définissant ainsi des fluctuations dites prévisibles, telle que l'akinésie de fin de dose. Les performances motrices et la qualité de vie du patient sont alors intimement liées au respect des horaires des prises du traitement. D'autre part, le patient parkinsonien présente une sensibilité accrue aux stress environnementaux. C'est à dire, que les manifestations cliniques de sa maladie risquent d'être exacerbées par le moindre changement dans ses habitudes. Par conséquent, nous avons émis l'hypothèse que le changement d'horaire saisonnier pourrait modifier l'expression de l'affection, en particulier pour ce qui concerne les fluctuations motrices.

Dans notre cohorte de patients atteints de la MP, la durée des périodes *off* ainsi que plusieurs paramètres non-moteurs (dépression, somnolence, fluctuations non-motrices et psychose) n'étaient pas modifiés de manière significative par le décalage horaire. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces résultats : i) notre population était trop hétérogène et notre effectif limité, en particulier pour le groupe des patients fluctuants susceptibles d'être les plus sensibles au décalage horaire ; ii) le nombre important d'auto-questionnaires à compléter a pu être à l'origine d'un biais de sélection puisque les patients avec troubles cognitifs, c'est-à-dire ceux avec une pathologie sévère et évoluée, incapables de remplir les documents étaient exclus de facto ; iii) de même, le caractère contraignant a pu être à l'origine d'une perte progressive d'intérêt des patients pour le remplissage des questionnaires avec pour conséquence un remplissage erroné ; iv) enfin, il est vraisemblable, que le respect de l'intervalle entre les prises a permis de maintenir une efficacité continue du traitement médicamenteux, en dépit de l'éventuel stress occasionné par l'événement.

De façon intéressante, nous avons mis en évidence que les patients fluctuants (période *off* > 2 heures/jour) étaient plus sensibles au changement d'horaire. En effet, dans 100% des cas ils présentaient une modification de leur période *off*, que ce soit dans le sens d'une aggravation (42% des cas) ou d'une amélioration (58%). De plus, nous avons montré qu'un score de dépression élevé et une durée d'évolution avancée de la maladie étaient deux facteurs associés à une aggravation de la

période *off* au décours du changement d'horaire saisonnier. Ces résultats sont en accord avec certaines données de la littérature. En effet, plusieurs auteurs ont établis des liens entre les rythmes circadiens et la dépression : i) les anomalies des rythmes circadiens sont plus fréquemment identifiés dans les populations de patients déprimés (Benca et al, 1992) ; ii) les patients déprimés présentent une augmentation de la température corporelle nocturne (Souetre et al., 1988 ; Duncan et al., 1996) ; iii) la sécrétion du cortisol est plus précoce et augmentée chez ces patients (Van Cauter et al., 1996) ; iv) les troubles du cycle éveil-sommeil sont un facteur de risque de présenter une dépression (Chang et al., 1997). Par conséquent, les modifications des rythmes circadiens au moment du décalage horaire pourraient entraîner des modifications thymiques susceptibles à leur tour d'influencer la sévérité des fluctuations (Monteleone et al., 2008).

De même, l'évolution de la maladie de Parkinson, s'accompagne habituellement d'une diffusion des lésions neuro-pathologiques à l'ensemble de l'encéphale. Des corps de Lewy peuvent être observés au niveau du cortex et du système limbique (Braak et al., 2003) et la dégénérescence s'étend au delà des neurones dopaminergiques (Jellinger, 2001). En particulier, les centres de contrôle de l'horloge biologique (et donc des rythmes circadiens) situés au sein des noyaux supra-chiasmatiques au niveau de la partie antérieure de l'hypothalamus peuvent être atteints dans les stades plus avancés de l'affection (Monteleone et al., 2008). Ainsi, les études anatomopathologiques ont révélé la présence de corps de Lewy associée à une diminution des neurones endocrines (orexine/hypocrétine et mélanine) dans l'hypothalamus de patients parkinsoniens (Langston et Forno, 1978 ; Fronczek et al., 2007 ; Thannical et al., 2007). La distribution de ces lésions au sein de l'hypothalamus serait à l'origine d'une réduction du taux d'orexine/hypocrétine comparativement aux contrôles sains (Fronczek et al., 2007). En résumé, les patients avec une durée d'évolution plus avancée, synonyme d'atteinte hypothalamique plus sévère, présentent un dérèglement des rythmes circadiens et une plus grande sensibilité aux changements d'heures. Cette donnée corrobore le lien que nous avons établi entre la majoration des durées de *off* et l'ancienneté de la maladie.

La mise en place de l'heure d'été nécessite deux changements d'heure nocturnes par an : une heure est ajoutée lors du dernier week-end de mars (*printemps*), alors qu'une heure est retirée lors du dernier week-end d'octobre (*automne*). Dans notre étude, l'analyse comparative des divers critères de la maladie de Parkinson après le décalage horaire ne révèle pas de différence significative entre ces deux périodes. Cependant, il existe une tendance à l'aggravation de la période *off* en automne alors qu'elle s'améliore plutôt au printemps. Plusieurs facteurs, tels que la luminosité, la température extérieure, l'alimentation, ou le sommeil, indépendant du décalage horaire lui-même, sont susceptibles d'influencer les fluctuations motrices. Les patients rapportent classiquement une amélioration des signes de la maladie avec le beau temps et la chaleur (Postuma et al., 2005). Néanmoins, aucune relation significative n'a été établie entre les scores UPDRS I, II, III et IV et la variation des saisons (Postuma et al., 2005). Paradoxalement, chez des sujets sains décédés, le dosage de dopamine et de ses métabolites dans le liquide cérébro-spinal n'est pas constant au cours de l'année : les taux sont plus importants en automne et en hiver (Hartikainen et al., 1991). De même, l'analyse scintigraphique à l'aide du 18F-DOPA chez 86 volontaires sains révèle une synthèse putaminale en automne et en hiver supérieure à celle du printemps et de l'été (Eiseberg et al., 2010). Les patients parkinsoniens, plus sensibles aux variations de dopamine intracérébrale, perdraient ce rythme annuel de sécrétion à l'origine d'une impression d'aggravation motrice.

Les travaux réalisés chez le rat sain éveillé, confirme l'existence d'un rythme circadien de synthèse de la dopamine au niveau du striatum et du noyau accumbens (Castaneda et al., 2004). Chez le rat rendu parkinsonien par injection intra-striatale de 6-hydroxydopamine (6-OHDA), le monitoring de rythmes circadiens révèle des modifications significatives de trois variables : la température, la fréquence cardiaque et de l'activité motrice (Ben et Bruguerolle, 2000 ; Boulamery et al., 2010). L'évaluation de l'introduction d'un traitement par L-dopa (infusion continue sous-cutanée) par rapport à une solution saline, permet de rétablir un rythme circadien pour les trois variables (Boulamery et al., 2010). Les anomalies des rythmes circadiens (température, fréquence cardiaque)

observés dans la MP pourraient donc être secondaires à un rythme circadien pathologique de sécrétion de la dopamine.

La régulation des rythmes circadiens est assurée par les neurones des noyaux suprachiasmatiques, véritable horloge biologique réglée sur 25 heures (Reiter et al., 2011). Afin de correspondre aux rythmes environnementaux, elle nécessite une resynchronisation quotidienne. Cette fonction est assurée par un système neuroendocrine dont le transmetteur est la mélatonine. Sa sécrétion est assurée par l'épiphyse selon un rythme circadien dépendant des cycles jour-nuit, la lumière inhibant sa sécrétion. La lumière correspond au stimulus environnemental le plus important. Une grande variabilité interindividuelle concernant sa sécrétion (taux et heure du pic) existe, définissant ainsi les chronotypes.

La comparaison des rythmes circadiens de mélatonine entre des sujets sains et des patients atteints de la MP ont révélé un pic de sécrétion (*acrophase*) plus précoce chez les patients parkinsoniens traités par L-dopa (Fertl et al., 1991 ; Fertl et al., 1993). L'étude de Bordet et collaborateurs, réalisée chez 26 patients a étudié le rythme circadien de mélatonine dans trois groupes : patients de novo non traités (n=8), patients traités par L-dopa sans complications motrices (n=10) et patients traités par L-dopa avec complications motrices (n=8) (Bordet et al., 2003). Elle confirme que le rythme de sécrétion varie selon le stade de la maladie : 1) les patients traités par L-dopa présentent une acrophase de mélatonine plus précoce que les patients de novo, 2) les patients avec complications motrices ont une quantité de mélatonine sécrétée plus importante et plus répartie sur la journée que les patients de novo (Bordet et al., 2003). De plus, une tendance est observée entre les trois groupes : plus la pathologie est ancienne et les doses de L-dopa élevée, plus la sécrétion de mélatonine est précoce et répartie sur la totalité du nyctémère. Cependant, la relation effet-cause entre la dose de L-dopa et le taux de mélatonine n'est pas évidente : selon certain auteur, les doses de L-dopa ne modifient pas le taux de mélatonine (Critchley et al., 1991 ; Lal et al., 1987), pour d'autres elles jouent un rôle (Willis, 2008). L'ancienneté du traitement par L-dopa

influencerait la sécrétion de mélatonine par l'intermédiaire d'une voie de régulation utilisant des récepteurs D2-like. La stimulation chronique de ces récepteurs serait à l'origine d'une diminution de l'activité inhibitrice de cette voie (Bordet et al., 2003). Ainsi chez les patients atteints de la MP, la supplémentation dopaminergique per os modifie la sécrétion de mélatonine, qui à son tour pourrait influencer la sécrétion circadienne de dopamine.

VIII. CONCLUSION

Il n'existe actuellement aucune recommandation concernant l'ajustement du traitement anti-parkinsonien au moment du décalage horaire saisonnier. Les résultats de notre étude suggèrent que l'impact du changement d'horaire sur les fluctuations motrices et les principaux symptômes non-moteurs associés à l'affection est négligeable. Toutefois, il paraît légitime d'informer les patients fluctuants du risque de variation dans le sens d'une amélioration ou d'une aggravation à l'occasion de cet événement. De même, on peut s'interroger sur l'interprétation des résultats des essais thérapeutiques concernant les patients fluctuants, lorsque les évaluations sont réalisées dans la période d'un changement d'horaire.

IX. BIBLIOGRAPHIE

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):387-92. PubMed PMID: 12633150.
- Abbott A. Levodopa: the story so far. *Nature*. 2010 Aug 26;466(7310):S6-7. PubMed PMID: 20739934.
- Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1019-24. PubMed PMID: 11940685.
- Auyeung M, Tsoi TH, Mok V, Cheung CM, Lee CN, Li R, Yeung E. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jun;83(6):607-11. Epub 2012 Feb 22. PubMed PMID: 22362919.
- Azulay JP, Durif F, Rogez R, Tranchant C, Bourdeix I, Rerat K. [Precoce survey: a new self-assessment patient card for early detection and management of Parkinson disease fluctuations]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Apr;164(4):354-62. Epub 2008 Apr 3. French. PubMed PMID: 18439927.
- Baruch P, Pourcher E, Jouvent R. Parkinson's disease and mood components. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 8B.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24(11):1641-9. PubMed PMID: 19514014.
- Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*. 2009 Jan;141(1-2):173-7. Epub 2008 Dec 18. PubMed PMID: 19100686.
- Ben V, Bruguierolle B. Effects of bilateral striatal 6-OHDA lesions on circadian rhythms in the rat: a radiotelemetric study. *Life Sci*. 2000 Aug 18;67(13):1549-58. PubMed PMID: 10983850.
- Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):76-84. PubMed PMID: 7631092.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-6. PubMed PMID: 3329873.
- Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci*. 1993 Apr 1;5(4):382-9. PubMed PMID: 8261116.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Aug;49(8):651-68; discussion 669-70. PubMed PMID: 1386215.
- Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. *Parkinsons Dis*. 2012; 2012:198316. Epub 2012 Jul 25. PubMed PMID: 22888466; PubMed Central PMCID: PMC3410355.
- Bordet R, Devos D, Brique S, Touitou Y, Guieu JD, Libersa C, Destée A. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2003 Mar-Apr;26(2):65-72. PubMed PMID: 12671525.
- Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain*. 2012 Feb;135(Pt 2):320-44. Epub 2011 Nov 8. Review. PubMed PMID: 22067541; PubMed Central PMCID: PMC3281476.
- Boulamery A, Simon N, Vidal J, Bruguierolle B. Effects of L-Dopa on circadian rhythms of 6-OHDA striatal lesioned rats: a radiotelemetric study. *Chronobiol Int*. 2010 Jan;27(2):251-64. PubMed PMID: 20370468.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. PubMed PMID: 12498954.
- Brandstädter D, Oertel WH. Depression in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2003;91:371-81. Review. PubMed PMID: 12442696.
- Calabresi P, Di Filippo M, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1106-17. Epub 2010 Sep 27. Review. PubMed PMID: 20880751.
- Castañeda TR, de Prado BM, Prieto D, Mora F. Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. *J Pineal Res*. 2004 Apr;36(3):177-85. PubMed PMID: 15009508.
- Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Jul 15;146(2):105-14. PubMed PMID: 9230772.

Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):464-74. Review. PubMed PMID: 19375664.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):235-45. Review. PubMed PMID: 16488379.

Cheon SM, Park MJ, Kim WJ, Kim JW. Non-motor off symptoms in Parkinson's disease. *J Korean Med Sci*. 2009 Apr;24(2):311-4. Epub 2009 Apr 20. PubMed PMID: 19399276; PubMed Central PMCID: PMC2672134.

Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998 Aug;51(2):526-9. PubMed PMID: 9710029.

Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism—chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med*. 1969 Feb 13;280(7):337-45. PubMed PMID: 4178641.

Cotzias GC. L-Dopa for Parkinsonism. *N Engl J Med*. 1968 Mar 14;278(11):630. PubMed PMID: 5637779.

Critchley PH, Malcolm GP, Malcolm PN, Gibb WR, Arendt J, Parkes JD. Fatigue and melatonin in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Jan;54(1):91-2. PubMed PMID: 2010770; PubMed Central PMCID: PMC1014313.

Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992 Apr;149(4):443-54. Review. PubMed PMID: 1372794.

Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*. 1999 Aug;122 (Pt 8):1437-48. PubMed PMID: 10430830.

de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525-35. Review. PubMed PMID: 16713924.

Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlessler M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord*. 2005 Nov;20(11):1413-8. PubMed PMID: 16007620.

Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord*. 2005 Feb;20(2):130-40. Review. PubMed PMID: 15486924.

Duncan WC Jr. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther*. 1996;71(3):253-312. Review. PubMed PMID: 8940745.

Eisenberg DP, Kohn PD, Baller EB, Bronstein JA, Masdeu JC, Berman KF. Seasonal effects on human striatal presynaptic dopamine synthesis. *J Neurosci*. 2010 Nov 3;30(44):14691-4. PubMed PMID: 21048126; PubMed Central PMCID: PMC3010858.

Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003 Apr;2(4):229-37. Review. PubMed PMID: 12849211.

Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004 Aug;17(4):393-8. Review. PubMed PMID: 15247533.

Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2498-508. PubMed PMID: 15590952.

Federation Francaise de Neurologie. [Recommendations of the jury on diagnosis and treatment of Parkinson disease. Long text]. *Rev Neurol (Paris)*. 2000;156 Suppl 2 Pt 2:281-94. Review. French. PubMed PMID: 10916059.

Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet*. 2000 Apr 15;355(9212):1333-4. PubMed PMID: 10776750.

Fertl E, Auff E, Doppelbauer A, Waldhauser F. Circadian secretion pattern of melatonin in de novo parkinsonian patients: evidence for phase-shifting properties of l-dopa. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993;5(3):227-34. PubMed PMID: 8369102.

Fertl E, Auff E, Doppelbauer A, Waldhauser F. Circadian secretion pattern of melatonin in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1991;3(1):41-7. PubMed PMID: 2064730.

Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):63-72. Review. PubMed PMID: 10785830.

Franklin B, *Journal de Paris*. 16 avril 1784

Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1577-85. Epub 2007 Apr 30. PubMed PMID: 17470494.

Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):763-6. PubMed PMID: 20437542; PubMed Central PMCID: PMC2891710.

Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):93-8. PubMed PMID: 16401853.

Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2493-500. PubMed PMID: 20922807.

Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Apr;68(4):423-8. PubMed PMID: 10727476; PubMed Central PMCID: PMC1736875.

Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord*. 2002 Jan;17(1):60-7. PubMed PMID: 11835440.

Hartikainen P, Soininen H, Reinikainen KJ, Sirviö J, Soikkeli R, Riekkinen PJ. Neurotransmitter markers in the cerebrospinal fluid of normal subjects. Effects of aging and other confounding factors. *J Neural Transm Gen Sect*. 1991;84(1-2):103-17. PubMed PMID: 1675857.

Hillen ME, Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1996 Nov;47(5):1180-3. PubMed PMID: 8909426

Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1186-202. Review. PubMed PMID: 17038032.

Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1170-85. Review. PubMed PMID: 17038031.

Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000 Apr 25;54(8):1596-602. PubMed PMID: 10762499.

Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, Trenkwalder C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Schrag A, Goetz CG. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2010 Dec 15;25(16):2704-16. Review. PubMed PMID: 20931631.

Janszky I, Ljung R. Shifts to and from daylight saving time and incidence of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 Oct 30;359(18):1966-8. PubMed PMID: 18971502.

Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012 Jan;27(1):8-30. doi: 10.1002/mds.23795. Epub 2011 Nov 11. Review. PubMed PMID: 22081500.

Jellinger KA. The pathology of Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2001;86:55-72. Review. PubMed PMID: 11554010.

Kantermann T, Juda M, Merrow M, Roenneberg T. The human circadian clock's seasonal adjustment is disrupted by daylight saving time. *Curr Biol*. 2007 Nov 20;17(22):1996-2000. Epub 2007 Oct 25. PubMed PMID: 17964164.

Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304. Review. PubMed PMID: 16892449.

Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1925-34. PubMed PMID: 14614167.

Krugler G, « Allemagne, décembre 1918. Les premières heures de l'occupation », *Revue historique des armées*, 254 | 2009

Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med*. 2003 Jul;4(4):339-42. PubMed PMID: 14592307.

Lahti TA, Haukka J, Lönnqvist J, Partonen T. Daylight saving time transitions and hospital treatments due to accidents or manic episodes. *BMC Public Health*. 2008 Feb 26;8:74. PubMed PMID: 18302734; PubMed Central PMCID: PMC2266740.

Lahti TA, Leppämäki S, Lönnqvist J, Partonen T. Transitions into and out of daylight saving time compromise sleep and the rest-activity cycles. *BMC Physiol*. 2008 Feb 12;8:3. PubMed PMID: 18269740; PubMed Central PMCID: PMC2259373.

Lahti TA, Leppämäki S, Lönnqvist J, Partonen T. Transition to daylight saving time reduces sleep duration plus sleep efficiency of the deprived sleep. *Neurosci Lett*. 2006 Oct 9;406(3):174-7. Epub 2006 Aug 22. PubMed PMID: 16930838.

Lajugie D, Bertin N, Chantelou ML et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. *Rev Med Ass Maladie* 2005;2:113-22

Lal S, Isaac I, Pilapil C, Nair NP, Hariharasubramanian N, Guyda H, Quirion R. Effect of apomorphine on melatonin secretion in normal subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1987;11(2-3):229-33. PubMed PMID: 3628830.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983 Feb 25;219(4587):979-80. PubMed PMID: 6823561.

Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 1978 Feb;3(2):129-33. PubMed PMID: 350130.

Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, Welsh M, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2011 Nov;26(13):2371-80. doi: 10.1002/mds.23834. Epub 2011 Jul 6. Review. PubMed PMID: 21735480.

Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):399-406. doi: 10.1002/mds.23462. Epub 2011 Jan 24. PubMed PMID: 21264941.

Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1:S117-22. Review. PubMed PMID: 20187236; PubMed Central PMCID: PMC2840057.

Monk TH, Folkard S. Adjusting to the changes to and from Daylight Saving Time. *Nature*. 1976 Jun 24;261(5562):688-9. PubMed PMID: 934309.

Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Oct;18(10):701-11. Epub 2008 Jul 26. Review. PubMed PMID: 18662865.

Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, Defebvre L, Azulay JP. [Gait disorders in Parkinson's disease: and pathophysiological approaches]. *Rev Neurol (Paris)*. 2010 Feb;166(2):158-67. Epub 2009 Jul 18. Review. French. PubMed PMID: 19616816.

Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1356-64. Review. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2588. PubMed PMID: 12672864.

Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O; DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord*. 2008 Jul 30;23(10):1361-9. PubMed PMID: 18546344.

O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*. 2008 Jan;23(1):101-6. PubMed PMID: 17994582.

Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2006 Aug;5(8):677-87. Review. PubMed PMID: 16857573.

Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2006 Jul;5(7):578-88. PubMed PMID: 16781988.

Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1860-70. Epub 2012 May 4. PubMed PMID: 22561644.

Postuma RB, Arenovich T, Lang AE. Does severity of Parkinson's disease vary according to season? *Mov Disord*. 2005 Apr;20(4):476-9. PubMed PMID: 15593311.

Pouclet H, Lebouvier T, Flamant M, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P, Rouaud T. [Autonomic nervous system as a source of biomarkers in Parkinson's disease]. *Presse Med*. 2012 Jul;41(7-8):695-701. Epub 2012 Jan 28. Review. French. PubMed PMID: 22284542.

Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, des Varannes SB, Rouaud T, Roy M, Neunlist M, Derkinderen P. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2012 Jan;45(1):305-9. Epub 2011 Aug 22. PubMed PMID: 21878391.

Reiter RJ, Rosales-Corral S, Coto-Montes A, Boga JA, Tan DX, Davis JM, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J Physiol Pharmacol*. 2011 Jun;62(3):269-74. Review. PubMed PMID: 21893686.

Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993 Aug;43(8):1459-64. PubMed PMID: 8350996.

Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1783-93. Review. PubMed PMID: 15172778.

Santamaria J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8 Suppl 3):S21-3. Review. PubMed PMID: 15505138.

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. PubMed PMID: 17394234; PubMed Central PMCID: PMC2040268.

Shapiro CM, Blake F, Fossey E, Adams B. Daylight saving time in psychiatric illness. *J Affect Disord.* 1990 Jul;19(3):177-81. PubMed PMID: 2145339.

Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001 May;16(3):507-10. PubMed PMID: 11391746.

Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery.* 1994 Dec;35(6):1126-9; discussion 1129-30. PubMed PMID: 7885558.

Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, Schmand B. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology.* 2006 Jun 27;66(12):1830-6. PubMed PMID: 16801645.

Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, Darcourt G. Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *Am J Psychiatry.* 1988 Sep;145(9):1133-7. PubMed PMID: 3414857.

Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, LeWitt P, Oertel W, Quinn N, Sethi K, Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord.* 2005 Jun;20(6):726-33. PubMed PMID: 15719426.

Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord.* 2012 Feb;27(2):174-8. doi: 10.1002/mds.24061. Epub 2012 Jan 11. PubMed PMID: 22237755.

Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007 Jun;130(Pt 6):1586-95. Epub 2007 May 9. PubMed PMID: 17491094.

Thobois S, Ardouin C, Schmitt E, Lhommée E, Klinger H, Xie J, Lagrange C, Kistner A, Aya Kombo M, Fleury V, Poisson A, Fraix V, Broussolle E, Pollak P, Krack P. [Behavioral disorders in Parkinson's disease: from pathophysiology to the mastery of dopaminergic treatment]. *Rev Neurol (Paris).* 2010 Oct;166(10):816-21. Epub 2010 Aug 23. Review. French. PubMed PMID: 20739041.

Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Molinuevo JL. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology.* 1998 Jun;50(6 Suppl 6):S2-10; discussion S44-8. PubMed PMID: 9633679.

Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jul;81(7):2468-73. PubMed PMID: 8675562.

Volkman J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004 Jun;55(6):871-5. PubMed PMID: 15174022.

Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J.* 2001 Feb;77(904):89-93. Review. PubMed PMID: 11161073; PubMed Central PMCID: PMC1741918.

Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008 Dec;64 Suppl 2:S93-100. PubMed PMID: 19127573.

Willett W, *The Waste of daylight.* Sloane Square, London. 1907

Willis GL. Parkinson's disease as a neuroendocrine disorder of circadian function: dopamine-melatonin imbalance and the visual system in the genesis and progression of the degenerative process. *Rev Neurosci.* 2008;19(4-5):245-316. Review. PubMed PMID: 19145986.

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP. [Non-motor fluctuations in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris).* 2007 Sep;163(8-9):846-50. Review. French. PubMed PMID: 17878814.

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology.* 2002 Aug 13;59(3):408-13. PubMed PMID: 12177375.

Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkman J, Pinsker MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Bötzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008 Jul;7(7):605-14. Epub 2008 Jun 4. PubMed PMID: 18538636.

Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, Artusi CA, Arduino N, Marchisio A, Lanotte M, Rizzone M, Lopiano L. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Nov;26(13):2327-34. doi: 10.1002/mds.23903. Epub 2011 Aug 25. PubMed PMID: 22012750.

X. ANNEXES

ETUDE DES CONSEQUENCES DU CHANGEMENT D'HORAIRE SAISONNIER CHEZ LE PATIENT ATTEINT DE MALADIE DE PARKINSON.

Auto-questionnaire patient ...

Madame, Monsieur,
Nous vous remercions de bien vouloir participer à cette étude en répondant à l'ensemble des questions de ce cahier.
Merci de respecter les dates indiquées sur les différentes pages.
Le questionnaire complété est à retourner à l'adresse suivante :
Service de Neurologie du Pr HANNEQUIN
A l'attention de D. FETTER
CHU Charles Nicolle - 1, rue de Germont
76031 Rouen

NOM :
PRENOM :
DATE DE NAISSANCE :

NOM DU NEUROLOGUE HABITUEL :

Merci de détailler votre traitement (nom des traitements, dose, heure de prise) :

Votre traitement a-t-il été modifié entre le ... et le ... ?

- OUI
 NON

Madame, Monsieur,

Si vous lisez ce questionnaire, c'est que vous avez accepté de participer à une étude réalisée par les neurologues du CHU de Rouen, dont l'objectif est d'évaluer l'influence du décalage horaire saisonnier sur votre maladie de Parkinson.

Pour ce faire nous vous demandons de remplir les 5 questionnaires ci-joints qui nous permettront d'évaluer différents aspects de votre maladie de Parkinson :

- Un agenda des fluctuations
- Un questionnaire d'évaluation des fluctuations non motrices
- Un questionnaire de somnolence
- Un questionnaire d'évaluation des troubles de la pensée ou du psychisme
- Un questionnaire sur l'humeur

Chacun des 5 questionnaires devra être complété à 2 reprises : une première fois dans la semaine qui précède le changement d'horaire et une seconde fois dans la semaine qui le suit. Sur chacun des questionnaires, nous vous avons indiqué la date précise à laquelle il doit être rempli.

Tableau récapitulatif des dates où les questionnaires doivent être remplis.

	J-6	J-5	J-4	J+1	J+2	J+3	J+15
agenda des fluctuations	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
évaluation des fluctuations non motrices	✓						✓
questionnaire de somnolence	✓					✓	
trouble de la pensée et du psychisme	✓			✓			
évaluation de l'humeur	✓					✓	

Des consignes explicatives et parfois un exemple vous sont présentés avant chaque questionnaire.

Par ailleurs, nous vous demandons de compléter le questionnaire intitulé : **Informations et éducation du patient au changement d'horaire**. Ce questionnaire nous permettra d'évaluer les comportements des neurologues et des patients, en ce qui concerne la prescription et la prise des médicaments au moment du changement d'horaire.

L'agenda des fluctuations

Merci de compléter le tableau suivant, trois jours de suite, 2 semaines consécutives, aux dates indiquées :

Semaine 1 : J-6, J-5, J-4

Semaine 2 : J+1, J+2, J+3 et J+15

Pour chaque horaire vous devez cocher une colonne et une seule.

Pour cela, posez-vous la ou les questions suivantes

1. si vous dormiez : vous mettez une croix dans la colonne : **"endormi"**
2. « je suis dans un état satisfaisant ? », ce qui correspond à un état **"débloqué"** : vous mettez une croix dans la colonne : **débloqué**
3. ou au contraire « suis-je gêné par ma maladie ? »
 - et dans ce cas « suis-je gêné par la difficulté à me mouvoir ou par un tremblement ? », ce qui correspond à un état **"bloqué ou tremblant"** mettez une croix dans la colonne : **bloqué ou tremblant**.
 - ou « suis-je gêné par des mouvements anormaux », ce qui correspond aux **"mouvements incontrôlés invalidants"** : mettez une croix dans la colonne : **mouvements incontrôlés invalidants**.

Semaine ...
Jour ... : ...

heure	endormi	débloqué	bloqué ou tremblant	mouvements incontrôlés invalidants
7h				
7h30				
8h				
8h30				
9h				
9h30				
10h				
10h30				
11h				
11h30				
12h				
12h30				
13h				
13h30				
14h				
14h30				
15h				
15h30				
16h				
16h30				
17h				
17h30				
18h				
18h30				

heure	endormi	débloqué	bloqué ou tremblant	mouvements incontrôlés invalidants
19h				
19h30				
20h				
20h30				
21h				
21h30				
22h				
22h30				
23h				
23h30				
0h00				
0h30				
1h				
1h30				
2h				
2h30				
3h				
3h30				
4h				
4h30				
5h				
5h30				
6h				
6h30				

Semaine ...
Questionnaire d'évaluation des fluctuations non motrices
A compléter le ...

Instruction : Complétez ce questionnaire comme indiqué ci-dessous :
 Dans la colonne A, veuillez cocher tout symptôme présenté pendant une **journée habituelle**.
 Dans la colonne B, veuillez cocher si le symptôme décrit en colonne A s'améliore ou disparaît avec la prise du traitement antiparkinsonien.

Au cours des 2 dernières semaines avez-vous rencontré :	Colonne A Symptômes présentés pendant une journée habituelle	Colonne B Symptômes améliorés ou disparus après la prise du traitement
<i>Habilité réduite (par exemple capacité à écrire, lacer les chaussures)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Fatigue</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Difficultés à vous lever d'une chaise</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Crampes musculaires</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Idées sombres ou tristesse</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Difficultés à parler/articuler</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Douleurs</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lenteur</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Raideur musculaire diffuse</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Attaque de panique / crise d'angoisse aiguë</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Gêne thoracique</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Inconfort abdominal</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Transpiration</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Tremblements</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lenteur matinale avant la première prise de médicaments</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Mouvements lents</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lenteur la nuit</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Impatience dans les jambes (envie de bouger)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Déséquilibre</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Lenteur de la pensée</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Troubles urinaires (besoin de pousser par ex)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Crampes douloureuses du pied ou de la jambe au réveil</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Raideur musculaire le matin au réveil</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Raideur musculaire l'après midi</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Anxiété</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Modification de l'humeur</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Sensation de faiblesse</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Raideur musculaire la nuit</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Difficultés pour avaler</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Sensations anormales de chaud / froid</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Douleurs / engourdissements / fourmillements</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Torpeur</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Semaine ...
Questionnaire de somnolence
A compléter le ...

Merci de compléter ce questionnaire concernant les phénomènes d'hyper-somnolence.

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez 0 : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler»: **aucune** chance,
 notez 1 : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
 notez 2 : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
 notez 3 : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois»: **forte** chance.

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

1	Pendant que vous êtes occupé à lire un document.	0	1	2	3
2	Devant la télévision ou au cinéma.	0	1	2	3
3	Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès...).	0	1	2	3
4	Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...).	0	1	2	3
5	Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent.	0	1	2	3
6	En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche.	0	1	2	3
7	Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool.	0	1	2	3
8	Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage.	0	1	2	3
total :					

Semaine ...
Questionnaire trouble de la pensée et du psychisme
A compléter le ...

Ce questionnaire a pour but d'étudier les troubles de la pensée ou du psychisme.

Pour le remplir, nous vous conseillons de demander l'aide de votre conjoint.

HALLUCINATIONS

Vous est-il arrivé de voir des personnes, des animaux ou des objets que les autres ne voyaient pas, qui n'étaient pas réellement là? OUI NON

Vous est-il arrivé d'entendre des sons, de la musique ou des bruits de voix que les autres n'entendaient pas? OUI NON

Avez-vous eu l'impression que quelque chose vous touchait ou bougeait sur votre peau sans explication apparente ? OUI NON

Avez-vous eu la sensation d'une transformation d'une partie du corps (plus grande, plus petite, déformée)? OUI NON

Avez-vous senti des odeurs sans raison apparente? OUI NON

Avez-vous eu par moment un goût étrange dans la bouche sans raison apparente? OUI NON

PHENOMENES PSYCHOTIQUES MINEURS

Avez-vous eu la sensation forte d'une présence, que quelqu'un était là, alors qu'il n'y avait en réalité personne? OUI NON

Vous est-il arrivé de voir autre chose à la place d'un objet réel, par exemple de voir une personne ou un animal à la place d'un buisson ou d'un arbre, ou encore un insecte à la place d'une tache sur le sol? OUI NON

ILLUSIONS

Avez-vous eu parfois des idées bizarres, par exemple le sentiment qu'on cherchait à vous nuire, à vous voler, ou que des personnes de votre entourage vous trompaient? OUI NON

Semaine ...
Questionnaire sur l'humeur
A compléter le...

Pour chaque série, choisissez la proposition qui décrit le mieux votre état actuel.
Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie.

- Je ne me sens pas triste. 0
- Je me sens cafardeux (se) ou triste. 1
- Je me sens tout cafardeux (se) ou triste, et je n'arrive pas à m'en sortir. 2a
- Je suis si triste et si malheureux (se) que je ne peux pas le supporter. 2b
- Je ne suis pas particulièrement découragé (e) ni pessimiste au sujet de l'avenir. 0
- J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir. 1
- Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. 2
- Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, que la situation ne peut s'améliorer. 3
- Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. 0
- J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. 1
- J'ai l'impression d'avoir accompli très peu de choses valables ou ayant une signification quelconque. 2a
- Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. 2b
- J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, ma femme, mes enfants). 3
- Je ne me sens pas particulièrement insatisfait(e). 0
- Je m'ennuie la plupart du temps. 1a
- Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances. 1b
- Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit. 2
- Je suis mécontent(e) de tout. 3
- Je ne me sens pas coupable. 0
- Je me sens mauvais(e) ou indigne une bonne partie du temps. 1
- Je me sens coupable. 2a
- Je me sens mauvais(e) ou indigne pratiquement tout le temps. 2b
- Je me juge très mauvais(e), et j'ai l'impression que je ne vauds rien. 3
- Je n'ai pas l'impression de mériter une punition. 0
- J'ai l'impression que quelque chose de désagréable va m'arriver. 1
- J'ai l'impression d'être puni(e) ou que je vais être puni(e). 2
- J'ai l'impression que je mérite d'être puni(e). 3a
- Je veux être puni(e). 3b
- Je ne suis pas déçu(e) par moi-même. 0
- Je suis déçu(e) par moi-même. 1a
- Je ne m'aime pas. 1b
- Je me dégoûte moi-même. 2
- Je me hais. 3

• Je n'ai pas l'impression d'être pire que n'importe qui.	0
• J'ai un vif sens critique à propos de mes faiblesses ou de mes erreurs.	1
• Je me blâme de tout ce qui ne va pas.	2a
• J'ai le sentiment d'avoir commis beaucoup de fautes graves.	2b
• Je ne pense jamais à me faire du mal.	0
• Je pense parfois à me faire du mal mais je ne le ferai pas.	1
• Je pense que la mort me libérerait.	2a
• J'ai des plans précis pour me suicider.	2b
• J'ai l'impression que ma famille serait libérée si j'étais mort(e).	2c
• Si je le pouvais, je me tuerais.	3
• Je ne pleure pas plus que d'habitude.	0
• Je pleure plus souvent qu'auparavant.	1
• Maintenant je pleure plus souvent, et je ne peux m'arrêter.	2
• Il m'arrivait parfois de pleurer, mais maintenant, bien que je le désire, je ne peux plus pleurer.	3
• Je ne suis pas plus irritable qu'autrefois.	0
• Je me fâche ou je suis irrité(e) plus facilement qu'autrefois.	1
• Je suis toujours irrité(e).	2
• Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens.	0
• Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.	1
• J'ai perdu tout intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux.	2
• J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.	3
• Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.	0
• Je suis moins sûr(e) de moi maintenant et j'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.	1
• Si l'on ne m'aide pas, je ne peux plus prendre de décision.	2
• Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.	3
• Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid(e) qu'avant.	0
• J'ai peur de paraître laid(e) ou disgracieux (se).	1
• J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait apparaître disgracieux (se).	2
• J'ai l'impression d'être laid(e) et repoussant(e).	3
• Je travaille aussi facilement qu'auparavant.	0
• Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.	1
• Je ne travaille plus aussi bien qu'avant.	1b
• Il faut que je fasse un très grand effort pour me mettre à faire quelque chose.	2
• Je suis incapable de faire le moindre travail.	3
• Je dors aussi bien que de coutume.	0
• Le matin, je me réveille plus fatigué(e) qu'autrefois.	1
• Je me réveille 2h plus tôt que de coutume et il m'est difficile de trouver le sommeil.	2
• Je me réveille très tôt chaque jour, et je ne peux pas dormir plus de 5 heures.	3

• Je ne me fatigue pas plus que d'habitude.	0
• Je suis fatigué(e) plus facilement que d'habitude.	1
• Faire quoi que ce soit me fatigue.	2
• Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.	3
• Mon appétit est toujours aussi bon.	0
• Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.	1
• Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.	2
• Je n'ai plus du tout d'appétit.	3
• Je n'ai pas perdu de poids ou si j'en ai perdu, c'est tout récent.	0
• J'ai perdu plus de 2 kilos.	1
• J'ai perdu plus de 4 kilos.	2
• J'ai perdu plus de 7 kilos.	3
• Ma santé ne me préoccupe pas plus que d'habitude.	0
• Je suis préoccupé(e) par des douleurs, des maux de ventre, de la constipation ou parce que je ressens des sensations physiques désagréables.	1
• Je m'inquiète tellement, qu'il m'est difficile de penser à autre chose.	2
• Je suis totalement absorbé(e) par ce que je ressens physiquement.	3
• Je n'ai noté aucune modification de mon appétit sexuel.	0
• Je suis moins intéressé(e) que d'habitude par les choses sexuelles.	1
• Je suis maintenant beaucoup moins intéressé(e) par les choses sexuelles.	2
• J'ai perdu tout intérêt pour les choses sexuelles.	3

Informations et éducation du patient au changement d'horaire

Ce questionnaire a pour but d'étudier les informations et les conseils éventuels que vous avez reçus par votre neurologue afin de préparer le changement d'horaire saisonnier.

- 1) Avez-vous reçu SPONTANEMENT des informations ou des consignes concernant la prise de votre traitement lors des week-ends du changement d'horaire par votre neurologue :

NON
 OUI

- 2) Avez-vous demandé des informations ou des consignes concernant la prise de votre traitement lors des week-ends du changement d'horaire auprès de votre neurologue :

NON
 OUI

- 3) Que faites-vous pour décaler votre traitement durant le week-end du changement d'horaire :

Décalage brutal du jour au lendemain
 Décalage progressif sur plusieurs jours

- 4) Avez-vous une impression d'aggravation

NON
 OUI

- 5) Avez-vous une impression d'amélioration

NON
 OUI

- 6) Avez-vous éprouvé de l'anxiété à l'idée de devoir changer d'horaire ?

NON
 OUI

Résumé

Titre.

Conséquences du changement d'horaire saisonnier chez le patient atteint de la maladie de Parkinson.

Objectifs.

Les objectifs de ce travail prospectif réalisé sur la période de mars 2011 à mars 2012 en Haute Normandie étaient : d'évaluer les conséquences du changement d'horaire saisonnier (lié à l'heure d'été) sur les fluctuations motrices et non-motrices de la maladie de Parkinson chez les patients parkinsoniens tous stades confondus, via un auto-questionnaire.

Patients et méthodes.

Les patients ont été contactés lors des réunions du réseau France Parkinson haut normand et lors des consultations de mouvements anormaux du CHU de Rouen. Les conséquences motrices du changement d'horaire étaient évaluées par comparaison de la durée moyenne de *off* sur 3 jours avant et après les changements d'horaire saisonnier. Elle était obtenue à l'aide d'un agenda des fluctuations. L'évaluation des signes non-moteurs avant et après le changement d'horaire comprenait une échelle de somnolence diurne (échelle d'Epworth), un score de dépression (la Beck Depression Inventory), un auto-questionnaire des fluctuations motrices et non-motrices (dysautonomiques, cognitivo-psychiques, sensitivo-douloureuses), un questionnaire de dépistage des signes de psychose associée à la maladie de Parkinson.

Résultats.

L'étude a été réalisée sur trois changements d'horaire : deux au *printemps* et un en *automne*. 83 patients (52 hommes et 31 femmes) âgés en moyenne de 67 ± 7.7 ans ont participé à cette étude. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 10.4 ± 6.4 ans et la dose d'équivalent dopa journalière de 714 ± 344 mg. La sévérité moyenne de la maladie (score Hoehn and Yahr) était de 1.7 ± 0.7 . Avec le changement d'horaire, la période de *off* était aggravée de 2.4 minutes (ns) dans la population totale. De même, la comparaison des autres scores ne révélait aucune différence significative. Au contraire de la population totale, il existait une modification de la période *off* chez 100% des patients avec fluctuations motrices (durée de *off* supérieure à 2 heures). La comparaison des résultats moteurs obtenus aux *printemps* et en *automne* révèle une tendance inverse (ns) : amélioration au printemps et aggravation en automne. L'analyse statistique par régression linéaire multiple a montré que la durée d'évolution de la maladie et l'échelle de dépression de Beck étaient des facteurs prédictifs indépendants de l'aggravation de la durée de *off*.

Conclusion.

Lors des changements d'horaires saisonnier et selon le stade de la maladie, certains patients parkinsoniens peuvent présenter une amélioration ou une aggravation de leur symptomatologie. Elle peut être le reflet d'une atteinte des structures contrôlant les cycles circadiens. Actuellement, aucune recommandation concernant l'ajustement thérapeutique à réaliser lors de cette période n'existe.

Mots clés.

Maladie de Parkinson – Heure d'été– Cycle circadien – Mélatonine - Fluctuations