



**HAL**  
open science

# Les fluctuations non motrices dans la maladie de Parkinson : histoire naturelle et validation d'un questionnaire de dépistage

Florent Faggianelli

► **To cite this version:**

Florent Faggianelli. Les fluctuations non motrices dans la maladie de Parkinson : histoire naturelle et validation d'un questionnaire de dépistage. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03270893

**HAL Id: dumas-03270893**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03270893v1>**

Submitted on 25 Jun 2021

**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.

**Les fluctuations non motrices dans la maladie de Parkinson : Histoire naturelle et validation d'un questionnaire de dépistage**

**T H E S E     A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 24 Juin 2021**

**Par Monsieur Florent FAGGIANELLI**

**Né le 2 février 1992 à Marseille 12eme (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de NEUROLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur AZULAY Jean-Philippe**

**Président**

**Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur CECCALDI Mathieu**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur AUQUIER Pascal**

**Assesseur**

**Madame le Docteur WITJAS Tatiana**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Assesseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017



**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIELLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEAGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*

MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**



RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe AZULAY, pour la confiance qu'il m'a apporté dès le début de mon internat, pour sa bienveillance et sa pédagogie. Vous incarnez le médecin que je souhaite devenir. Ce sera un honneur de travailler avec vous durant mon assistantat.

Au Docteur Tatiana WITJAS, qui m'a accompagné depuis mes balbutiements dans le monde de la recherche, et qui a accepté de me confier un travail qui lui tenait à cœur. Merci pour cela, pour votre gentillesse, et pour la qualité de vos enseignements.

Au Professeur Alexandre EUSEBIO, pour son encadrement durant mon stage et le projet de recherche qu'il m'a confié, et dont les conseils avisés m'ont accompagné durant l'ensemble de mon internat et de mon master. Merci pour tout cela.

Au Professeur Mathieu CECCALDI, pour le stage très formateur qu'il m'a permis de réaliser, pour sa présence et les formations de qualité qu'il nous a apporté. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Au Professeur Pascal AUQUIER, qui a grandement participé à l'élaboration de cette étude et sans qui cette thèse n'aurait probablement jamais existé. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et merci à l'ensemble de votre équipe pour leur aide au cours de ce travail.

A tous les médecins qui m'ont formé au cours de mon internat, en neurologie, en médecine physique et de réadaptation, et en psychiatrie.

A tous mes collègues de travail, médicaux et paramédicaux, qui m'ont donné la sensation d'être chez moi dans les différents stages que j'ai pu faire.

A Stephan qui m'a guidé judicieusement dès mes premières velléités de clinicat et dont je suis humblement l'exemple.

A Frédérique grâce à qui j'ai beaucoup appris et qui m'a donné de précieux conseils.

A tout le service du Pr Azulay qui forment une vraie famille et avec qui j'ai hâte de bientôt travailler.

A Elsa pour m'avoir accompagné dans mon début d'internat et dès mes premiers remplacements, et pour m'avoir soutenu dans mes démêlées ordinaires.

Au Dr Boutin et au Dr Trefouret pour m'avoir fait confiance durant mes remplacements.

A Léa et Sofiene qui font partie de mes plus belles rencontres durant cet internat.

Aux meilleurs co-internes que j'aurai pu imaginer, qui m'ont accompagné ou que j'ai accompagné dans ce monde merveilleux de l'internat. A Tanguy, Alexandre, Vincent, Bérengère, Valentin, Frédéric, Marine, Zelia, JD, Martine, Sarah, Etienne, Giovanni, et à tous les autres.

A mes parents qui ont fait de moi ce que je suis, qui ont toujours cru en moi et qui m'ont permis de donner le meilleur de moi-même. Merci pour tout ce que vous avez fait et ce que vous continuez de faire.

A ma grand-mère Pierrette qui a égayé ma vie depuis ma naissance et à qui je voue un amour sans limites.

A mon frère Mathieu, sur qui j'ai toujours pris exemple et auquel je souhaite le meilleur.

A Audrey, dont la gentillesse n'a pas d'égal.

A Toussaint, Liliane, Sonia, Hervé, Audrey, Julie, Audrey et à toute ma famille en Corse

A Bernard, Lucette et Lucile, à toute la famille Agarrat et Lagier.

A mes amis qui m'ont accompagné pendant toutes ces années. A Thami, Latufa, Johann, Eddy, Lisa, Fanny, Mathieu, Aurelia, Nils, Picou, Elise, Eve, Tiffany, Bastien, Zal, Max, Tess, Elodie et bien sûr bébé Rose.

A tous les autres que je ne cite pas mais qui auront été là pour moi.

A Clémence, merci pour le bonheur immense que tu m'apportes.

# Table des matières

1. Introduction.....	- 1 -
2. Méthodes .....	- 7 -
• 2.1. Contexte général.....	- 7 -
• 2.2. Développement du questionnaire.....	- 7 -
○ 2.2.1. Génération des items.....	- 7 -
○ 2.2.2. Réduction des items.....	- 7 -
○ 2.2.3. Validation.....	- 8 -
○ 2.2.4. Population.....	- 8 -
○ 2.2.5. Éthique.....	- 9 -
○ 2.2.6. Cotation.....	- 9 -
○ 2.2.7. Analyses statistiques.....	- 9 -
○ 2.2.8. Reproductibilité et sensibilité au changement.....	- 10 -
○ 2.2.9. Déterminations de profils non moteurs de patients.....	- 11 -
○ 2.2.10. Analyse de l'évolution des FNM dans le temps.....	- 11 -
3. Résultats.....	- 12 -
• 3.1. Caractéristiques de la population.....	- 12 -
○ 3.1.1 Validation du questionnaire.....	- 12 -
▪ 3.1.1.1 Validité de structure interne.....	- 12 -
▪ 3.1.1.2 Validité externe.....	- 12 -
○ 3.1.2 Reproductibilité et sensibilité au changement.....	- 13 -
• 3.2. Facteurs associés aux FNM.....	- 13 -
• 3.3. Définition de sous-groupes de FNM.....	- 15 -
• 3.4. Evolution des FNM dans le temps.....	- 16 -
○ 3.4.1 Evolution des FNM selon le stade de la maladie.....	- 16 -
○ 3.4.2 Facteurs prédictifs de l'évolution des FNM.....	- 16 -
▪ 3.4.2.1 Facteurs prédictifs sur l'ensemble de la population.....	- 17 -
▪ 3.4.2.2 Facteurs prédictifs sur les patients De Novo.....	- 18 -
4. Discussion.....	- 20 -
• 4.1. Elaboration du questionnaire.....	- 20 -
• 4.2 Dimensions des fluctuations .....	- 20 -
• 4.3 Facteurs associés aux fluctuations non motrices.....	- 22 -
• 4.4 Différences entre les aspects moteurs et non moteurs.....	- 24 -
• 4.5 Séparation en clusters non moteurs.....	- 25 -
• 4.6 Histoire naturelle des fluctuations non motrices.....	- 26 -
• 4.7 Evolution des patients aux stades précoces de la maladie.....	- 29 -
• 4.8 Comparaison aux questionnaires existants.....	- 29 -
• 4.9 Limites et avantages.....	- 30 -
5. Conclusion.....	- 33 -
Bibliographie.....	- 35 -
Tableaux et figures.....	- 41 -
Annexe.....	- 48 -

# 1. Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. En France il y aurait environ 150 000 patients atteints de MP (prévalence de 2.30/1000 personnes) et 25 000 nouveaux cas par an (incidence de 0.39/1000 personnes par an)(1). Le ratio hommes/femmes de la maladie varie entre 1,3 et 2,0 selon les études(2).

La maladie est liée à la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNpc). Cette perte de neurone entraînant un déficit dopaminergique au sein des ganglions de la base, responsable des symptômes moteurs caractéristiques de la maladie.

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose ainsi sur la présence des symptômes cardinaux que sont le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité (3). Cependant la maladie provoque également de nombreux symptômes non moteurs (SNM), précédant parfois même l'atteinte motrice de plus d'une décennie. Ces symptômes non moteurs sont très hétérogènes et comprennent entre autres des troubles de l'odorat, des troubles du sommeil, des symptômes psychiatriques, cognitifs, dysautonomiques et sensitifs (4). Ils sont très fréquents et peuvent parfois dominer le tableau clinique des patients. Leur importance est de plus en plus admise, et des aspects non moteurs ont ainsi été inclus dans les nouveaux critères diagnostics de la MP (5). L'absence des symptômes non moteurs caractéristiques de la maladie après 5 ans d'évolution faisant désormais remettre en question le diagnostic de MP.

Si la physiopathologie des phénomènes moteurs de la MP est relativement bien comprise, l'origine de ces SNM est moins évidente. La lésion caractéristique de la maladie de Parkinson est en effet l'accumulation anormale d'alpha-synucléine au sein de « corps de Lewy » dans les neurones, causant ainsi leur dégénérescence. Ces lésions se propagent le long des neurones et les symptômes moteurs apparaissent lorsque la dégénérescence des centres dopaminergique devient suffisamment importante. Les modèles de propagation de ces lésions au sein des structures cérébrales non dopaminergiques et dans le système nerveux périphérique permettraient d'envisager l'origine de certains symptômes non moteurs(6). Par ailleurs, d'autres lésions histopathologiques que les corps de Lewy ont également été retrouvées chez des patients atteints de MP, et différents neurotransmetteurs en

dehors de la dopamine sont altérés au cours de la maladie. Ces constatations pourraient permettre d'envisager une telle diversité de symptômes non moteurs (7).

Bien qu'il n'existe pas de traitement permettant de ralentir le processus neurodégénératif, les traitements symptomatiques actuels permettent de limiter efficacement les symptômes moteurs de la pathologie, avec relativement peu d'effets secondaires durant les premières années d'évolution de la maladie. Leurs actions passent par l'augmentation des concentrations dopaminergiques intracérébrales ou par la stimulation directe des récepteurs dopaminergiques. La levodopa reste à ce jour le traitement symptomatique le plus efficace dans la MP. Son utilisation prolongée conduit cependant après plusieurs années à l'apparition de fluctuations motrices (FM), caractérisées par des fluctuations d'efficacité des traitements ou par l'apparition de mouvements anormaux induits par les traitements. Ces fluctuations sont liées à la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques striataux. Avec l'évolution de la maladie les concentrations intracérébrales de levodopa deviennent de plus en plus dépendantes des concentrations plasmatiques, et varient donc en fonction des prises de traitements. On distingue alors chez les patients des périodes dites « ON » durant lesquelles le patient est libre des symptômes de la MP, mais peut présenter des mouvements anormaux liés aux concentrations dopaminergiques élevées ; et des périodes « OFF » durant lesquels le syndrome parkinsonien redevient présent du fait de concentrations dopaminergiques insuffisantes. Ces phénomènes surviennent chez 40 à 60% des patients après 5 ans de traitement (8) et leur fréquence augmente encore avec la durée d'exposition au traitement. Ces fluctuations impactent fortement la qualité de vie des patients (9). Elles justifient des adaptations thérapeutiques afin d'obtenir les concentrations en dopamine les plus stables possibles au cours de la journée, et ainsi éviter l'apparition des FM. Lorsque les traitements per os s'avèrent insuffisants pour les prévenir, il peut être nécessaire de mettre en place des traitements invasifs de la MP (10). L'objectif de ces traitements étant une nouvelle fois d'obtenir une stimulation dopaminergique stable dans le temps. Soit en reproduisant les effets du système dopaminergiques en stimulant directement les noyaux sous-thalamiques via des électrodes implantables, soit en apportant de façon continue de la levodopa (par voie entérale), ou des agonistes dopaminergiques (par voie sous-cutanée) au patient.

De manière parallèle aux fluctuations motrices, il a également été constaté que des phénomènes non moteurs pouvaient accompagner ces fluctuations d'efficacité des traitements. Des changements d'humeurs ont d'abord été décrits par les patients en fonction de leur état moteur et des prises de traitements (11). Par la suite, de nombreux symptômes non moteurs ont été rapportés comme pouvant fluctuer du fait des traitements dopaminergiques. En 1993 Riley et Lang proposèrent de lister et de classer ces fluctuations en trois grandes catégories du fait de similitudes cliniques(12). Ils définirent ainsi une catégorie « Sensorielle » qui comprenait notamment les douleurs, les paresthésies, l'akathisie et le syndrome des jambes sans repos ; une dimension « Autonome » intégrant entre autres les variations de tension artérielle, la tachycardie, les sueurs excessives, des troubles urinaires, digestifs, ou respiratoire ; et une dimension Cognitive/Psychiatrique qui regroupait par exemple l'anxiété, la dépression, l'hypomanie, les variations cognitives (troubles mnésiques, persévérations), et les hallucinations. La plupart de ces fluctuations étaient décrites comme plus importantes lors des périodes de « OFF » et étaient améliorées par les traitements dopaminergiques. Certaines fluctuations étaient plus spécifiques des périodes de « ON », comme les états hypomaniaques ou encore les troubles du contrôle des impulsions, notamment sur le plan sexuel. Ces manifestations sont en effet très diverses, et elles peuvent mimer d'autres maladies potentiellement graves (douleurs abdominales pseudo chirurgicales, dyspnée aiguë, attaques de panique)(13). Les patients atteints de MP et présentant ces fluctuations non motrices peuvent recevoir un diagnostic erroné si le lien entre ces symptômes et la MP n'est pas envisagé(14). De plus, ces aspects non moteurs impactent fortement la qualité de vie des patients parkinsoniens. Une précédente étude retrouvait ainsi que 28% des patients se disaient plus gênés par leurs fluctuations non motrices que par leurs fluctuations motrices (13).

Les fluctuations non motrices (FNM) sont donc décrites depuis plusieurs dizaines d'années et, malgré un intérêt croissant pour ce sujet, elles restent peu dépistées et peu prises en charge en pratique courante(15). La reconnaissance de ces troubles dépend grandement de la façon dont ils sont recherchés. En demandant aux patients, de façon ouverte, quels symptômes ils pouvaient associer à leurs périodes de OFF, Hillen et Sage retrouvèrent des FNM chez seulement 17% de leur cohorte de patients atteints de MP au stade des fluctuations motrices(16). Une autre approche consiste à



utiliser un questionnaire structuré, listant au patient les symptômes qu'il est susceptible de présenter durant ces périodes. Via un tel questionnaire regroupant 54 FNM possibles, Witjas et collaborateurs retrouvèrent des fluctuations non motrices chez 100% de leur cohorte de patients également au stade des FM(13). De telles différences de dépistage impliquent inévitablement des différences de prise en charge. Il peut effectivement être difficile pour les patients de rattacher autant de symptômes différents à leur pathologie, et ces aspects risquent alors de ne pas être évoqués spontanément (17). Rechercher spécifiquement les aspects non moteurs de la maladie, et leurs éventuelles fluctuations, à l'aide d'un questionnaire dédié est nécessaire afin de pouvoir les reconnaître et les traiter.

Plusieurs questionnaires ont été proposés par la suite afin de dépister ces fluctuations non motrices. Une des approches proposées était de dépister de manière concomitante des symptômes moteurs et non moteurs pouvant varier du fait des traitements, comme les questionnaires WOQ(18,19). Bien que découlant directement des descriptions initiales des FNM et de leurs liens avec les FM, ce format de questionnaire mixte a été délaissé par la suite et plusieurs auteurs ont proposé des questionnaires étudiant de façon spécifique les fluctuations non motrices liées aux traitements. Ces questionnaires pouvaient résulter d'adaptation de questionnaires de symptômes non moteurs déjà existants comme la NMS-Scale(20), ou pouvaient se baser sur des FNM évoquées via des groupes de patients (21). Ces questionnaires n'étaient cependant pas développés spécifiquement pour l'étude des FNM ou manquaient de validation statistique pour être utilisables.

Ces différents questionnaires étaient essentiellement développés et utilisés sur des patients souffrant déjà de fluctuations motrices. Or il a désormais été montré que certaines FNM pouvaient survenir avant l'apparition des FM(22). L'intégration de patients parkinsoniens ne présentant pas de fluctuations motrices dans le développement et l'utilisation de questionnaire des FNM pourrait être intéressante afin de mieux comprendre le développement de ces dernières.

L'histoire naturelle des FNM durant la MP est en effet mal comprise. On sait que la sévérité et la fréquence des FNM sont liées à l'évolution de la MP, et que le nombre de FNM augmente avec la durée d'évolution de la maladie (15). Mais la chronologie détaillée de l'évolution des FNM au cours de la MP n'est pas connue. Ainsi, comme cela a été décrit pour des symptômes non moteurs tels que la dépression, l'anxiété, la

fatigue et la douleur(14,23–25), il est possible que certains symptômes dysautonomiques, cognitifs ou autres symptômes psychiatriques (potentiellement fluctuants) puissent précéder ou apparaître avec les symptômes moteurs caractéristiques de la MP.

Par ailleurs la définition des FNM en tant que cortège de signes non moteurs fluctuant en fonction des aspects moteurs et des traitements dopaminergiques peut être, au moins partiellement, remise en question. Cette vision des FNM est réelle pour un certain nombre de symptômes. Elle est fondée sur différentes constatations, notamment la présence de facteurs de risque communs entre FNM et FM comme la durée d'évolution de la maladie élevée, la durée élevée de traitement par levodopa, et les doses élevées de levodopa(26). Mais également sur le lien temporel fort entre les fluctuations de certaines FNM et des FM (27), ou encore l'efficacité des traitements dopaminergiques sur certaines FNM(10).

Cependant de nombreuses différences entre les FNM et les FM ont émergé au cours des dix dernières années. Certaines fluctuations non motrices ne suivraient pas les mêmes horaires que les fluctuations motrices (27). Ce qui pourrait suggérer l'existence de mécanismes physiopathologiques différents entre ces types de fluctuations, et un effet possiblement indirect de la dopamine sur les causes de ces FNM. Il existe également des différences de sévérité des FNM par rapport aux FM(22) avec des présentations motrices et non motrices différentes en fonction des patients. Et comme nous l'avons déjà évoqué, par la présence FNM chez des patients ne présentant pas de FM (26,27). Il existerait ainsi des spécificités physiopathologiques et des réponses thérapeutiques propres aux FNM par rapport aux FM.

Ces différences entre FNM et FM compliquent leurs prises en charge, et le traitement des fluctuations non motrices manque actuellement de codification. Cela résulte en partie du manque de détection de ces fluctuations, mais aussi de l'absence d'essais cliniques contrôlés dédiés spécifiquement aux FNM. La prise en charge des FNM repose sur deux axes. Dans un premier temps il convient d'identifier comment le symptôme non moteur varie avec les traitements dopaminergiques, et de proposer des adaptations thérapeutiques similaires à celles proposées pour les FM. Il s'agit donc de rendre la stimulation dopaminergique la plus stable possible dans le temps, par des modifications des traitements per os et possiblement l'utilisation de traitements invasifs. Il a en effet montré que les FNM étaient le plus souvent améliorées par la

stimulation cérébrale profonde (28) et que les traitements continus par agonistes dopaminergiques ou levodopa étaient efficaces sur les symptômes non moteurs(29,30). Dans un second temps il faut envisager d'introduire des traitements spécifiques en fonction du symptôme non moteur présent. La prise en charge des symptômes non moteurs est en effet mieux définie que celle des FNM(31) et différents traitements peuvent être proposés. On peut citer en exemple les traitements anticholinergiques pour les troubles urinaires, les injections de toxine botulique pour les salivations excessives, les antidépresseurs tricycliques pour les dépressions ou l'utilisation de certains antiémétiques pour les nausées. Cependant il est le plus souvent probable que l'apparition d'un SNM soit liée à l'évolution de la maladie, et que des fluctuations liées aux traitements dopaminergiques se surajoutent par la suite. Il a pu ainsi être recommandé d'associer ces deux axes de prise en charge en même temps afin de lutter efficacement contre les FNM(10).

Afin d'améliorer et d'uniformiser le dépistage des FNM, de mieux comprendre leur histoire naturelle au cours de la MP, et d'appréhender leurs liens avec les autres caractéristiques de la maladie, nous proposons de réaliser un suivi longitudinal des différentes FNM dans une cohorte de patients parkinsoniens à différents stades de la maladie.

L'objectif de ce travail est donc double. Dans un premier temps il sera de développer et de valider, selon les standards psychométriques, un outil de diagnostic des fluctuations non motrices sous la forme d'un hétéro-questionnaire, et dans un second d'utiliser les données recueillies afin d'étudier l'histoire naturelle de ces FNM dans la maladie de Parkinson.

## **2. Méthodes**

### **2.1. Contexte général**

Le développement initial du questionnaire a été réalisé en trois étapes de 2005 à 2011 : génération d'items, réduction d'items et processus de validation, comme proposé par Juniper (32). Un comité de pilotage (comprenant 10 neurologues, 2 épidémiologistes et un biostatisticien) a supervisé chaque étape.

### **2.2. Développement du questionnaire**

#### **2.2.1. Génération des items**

A partir d'une revue de la littérature(12,16,33–36), un premier questionnaire de 54 items a été testé sur 90 patients à travers deux études(13,28). Chaque item correspondait à une fluctuation non motrice spécifique qui était décrite comme présente ou absente chez le patient au cours des 3 mois précédent l'évaluation. Après analyse de ces résultats, nous avons choisi 29 items qui étaient statistiquement et cliniquement pertinents afin de former un questionnaire intermédiaire.

#### **2.2.2. Réduction des items**

Le questionnaire de 29 items a été distribué à un échantillon de 69 patients. Le processus de réduction s'est basé sur les résultats des analyses statistiques et l'expertise du comité de pilotage. Des statistiques descriptives ont été réalisées pour examiner la distribution des réponses à chaque item (28,29) ; sept items présentant les caractéristiques suivantes ont été supprimés : faible taux de réponse (<20%), faible indice de discrimination (<0,70) et forte corrélation inter-items (>0,80). Les items qui étaient ambigus ou mal compris ont été réécrits. La version finale contenait 22 items et a été nommée « Questionnaire NMF-Park ».

Le lien entre les FNM et l'état moteur des patients ainsi que la prise de traitements antiparkinsoniens était initialement recherché dans notre questionnaire. Cependant, au vu des éléments en faveur de déconnexions entre les éléments moteurs et non moteurs de la MP, la version finale du questionnaire n'a pas exigé une la présence d'un tel lien pour définir une FNM. Les investigateurs ont insisté sur le caractère fluctuant dans la journée des items afin de les accepter comme FNM dans le questionnaire.

### **2.2.3. Validation**

Le processus de validation a été réalisé dans 15 hôpitaux français au sein de service de neurologie appartenant au réseau NS-Park/FCRIN. Les patients éligibles ont été inclus lors de consultations ou d'hospitalisations. En plus du questionnaire NMF-Park, les données suivantes ont été recueillies : données sociodémographiques (sexe, âge), présence d'antécédents familiaux de MP ou de maladie d'Alzheimer (MA), caractéristiques de la MP (durée d'évolution, type d'atteinte motrice prédominante, latéralité de l'atteinte motrice), traitements dopaminergiques pris, dose équivalente lévodopa (DEL) quotidienne, cotation des symptômes moteurs (UPDRS III) et des complications du traitement (UPDRS IV). La progression motrice de la MP a été déterminée en utilisant la classification de Hoehn et Yahr (37). La dépression a été évaluée à l'aide de l'inventaire de dépression de Beck (BDI) ; la fourchette de score allant de 0 à 39, les scores les plus élevés indiquant une dépression plus importante (38). La qualité de vie (QdV) a été évaluée à l'aide de la version française du Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) (39,40). Le PDQ-39 étant un auto-questionnaire conduisant à un score global de qualité de vie entre 0 et 100 (les scores les plus élevés indiquant une moindre QdV). Aucune spécification n'était donnée concernant la présence d'un aidant lors de la réalisation du questionnaire. Chaque patient s'est vu attribuer un statut à l'inclusion, en fonction de son état clinique : " De Novo " si le patient n'avait jamais eu de médicament antiparkinsonien ; " Non Fluctuant " si le patient présente la MP depuis 1 à 5 ans, a reçu au moins un médicament antiparkinsonien, et n'a pas été considéré comme fluctuant moteur avec l'échelle UPDRS IVb ; " Fluctuant Moteur " si la MP évolue depuis 5 à 10 ans et si le patient a été considéré comme fluctuant moteur avec l'échelle UPDRS IVb.

Ces évaluations étaient réalisées à l'inclusion et à un an pour tous les patients inclus. Pour les patients " De Novo " et " Non Fluctuant ", une nouvelle évaluation était réalisée à 2 ans.

Pour 30% de la cohorte choisie aléatoirement, le questionnaire a été administré par téléphone 15 jours après l'inclusion. Cet entretien a permis de tester la reproductibilité du questionnaire.

### **2.2.4. Population**

Les critères d'inclusion étaient les suivants : sujets de plus de 30 ans atteints de MP selon les critères UKPDSBB(41), parlant couramment le français et capables de remplir les questionnaires. Les patients ayant subi une SCP des NST n'ont pas été inclus dans cette étude, l'évaluation de l'effet de ce traitement sur les FNM faisant l'objet d'une étude dédiée.

La taille de l'échantillon nécessaire pour la validation du questionnaire était d'environ 200-300 personnes. Nous avons basé notre calcul de la taille de l'échantillon sur la précision attendue pour les coefficients alpha de Cronbach. Un total de 230 individus permettait d'obtenir des coefficients minimaux à 70% pour un degré de précision à 10%. En tenant compte de 10% d'exclusions (questionnaires incomplets), nous avons choisi d'inclure un total de 260 patients.

### **2.2.5. Éthique**

L'étude a été réalisée avec l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud. Tous les sujets ont participé volontairement. Le consentement à la participation à l'étude a été obtenu de la part de tous les participants.

### **2.2.6. Cotation**

Pour faciliter et standardiser les résultats de l'analyse de notre questionnaire, un score a été obtenu pour chaque dimension de notre questionnaire en calculant la moyenne des items de chaque dimension. Tous les scores des dimensions ont ainsi été transformés linéairement en un score de 0 à 100. Un score global pour le NMF-Park a été calculé comme la moyenne des scores des dimensions. Des scores plus élevés indiquaient des niveaux plus élevés de fluctuations non motrices.

### **2.2.7. Analyses statistiques**

Les statistiques descriptives de l'échantillon comprenaient les fréquences et les pourcentages des variables catégorielles, les moyennes et les écarts types des variables continues. La validation du questionnaire NMF-Park comprenait l'étude de la validité de construit, de la fiabilité et des aspects de validité externe. La validité de construit a été évaluée à l'aide d'analyses factorielles en composantes principales, réalisées par rotation varimax, sur la base d'une corrélation matricielle tétrachorique. Cette méthode a été réalisée pour déterminer la structure finale et le nombre de

dimensions indépendantes des fluctuations non motrices. Les valeurs propres supérieures ou égales à 1 ont été retenues(42). Les items ont été inclus dans les dimensions s'ils présentaient des saturations factorielles supérieures à 0,4. Dans le cas de saturations d'un item sur plusieurs facteurs, l'item était inclus dans le facteur pour lequel il avait le plus de relations conceptuelles.

La cohérence interne des items a été évaluée en corrélant chaque item avec son échelle (corrigée pour le chevauchement) à l'aide du coefficient de Pearson (une corrélation de 0,4 est recommandée pour appuyer la cohérence interne des items(43)) ; la validité discriminante des items a été évaluée en déterminant dans quelle mesure les items présentent une corrélation plus élevée avec la dimension qu'ils sont censés représenter qu'avec les autres (44). Pour chaque échelle de dimension, la fiabilité de la cohérence interne a été évaluée par le coefficient de Kuder-Richardson (coefficient d'au moins 0,7 attendu pour chaque échelle). L'unidimensionnalité de chaque dimension a été évaluée à l'aide de l'analyse de Rasch. Les statistiques d'adéquation (INFIT, comprises entre 0,7 et 1,3) ont permis de s'assurer que tous les items de l'échelle mesuraient le même concept. Les effets plancher et plafond ont été signalés en évaluant la répartition homogène de la distribution des réponses. Les corrélations inter-dimensionnelles ont été examinées à l'aide des coefficients de Pearson et de coefficients polychoriques.

La validité discriminante a été déterminée en comparant les scores moyens des dimensions entre les groupes de patients (sexe, stades de la MP, forme motrice de MP, latéralité de l'atteinte motrice, type de traitement dopaminergique, antécédent familial de MP, antécédent familial de MA) par ANOVA ou T-Test, et en effectuant des tests de corrélation de Pearson entre les scores moyens des dimensions et les variables continues (âge, durée d'évolution de la MP, UPDRS III, UPDRS IV, stades Hoehn et Yahr, dose équivalente lévodopa, BDI, PDQ 39).

### **2.2.8. Reproductibilité et sensibilité au changement**

La reproductibilité a été évaluée en utilisant le coefficient de corrélation intraclasse (ICC) pour comparer notre score à l'inclusion et 2 semaines plus tard pour 30% de notre population. L'ICC est défini comme "bon" entre 0,60 et 0,74 et "excellent" entre 0,75 et 1,00 (45).

L'évaluation de la sensibilité de notre questionnaire au changement nécessitait de définir un facteur de progression des aspects non moteurs de la maladie auquel

comparer l'évolution de notre score. L'aggravation des scores moteurs n'étant pas nettement corrélée à l'aggravation des aspects non moteurs de la maladie, et devant l'absence de marqueurs spécifique d'évolution des aspects non moteurs, le critère de progression dans le temps retenu a été celui de la dose équivalente de lévodopa quotidienne (DEL), qui pourrait être augmentée du fait d'aggravation motrice et non motrice.

Les patients De Novo et Non Fluctuant ont donc été définis comme « aggravés » ou « non aggravés » sur la base des changements de la dose équivalente de lévodopa quotidienne entre l'inclusion et l'évaluation à 2 ans (46). Le groupe de patients « aggravés » était caractérisé par une augmentation de la DEL à 24 mois ; tous les autres patients ont été définis comme « non aggravés ».

La sensibilité au changement a été évaluée en comparant notre score à l'inclusion, à 1an et à 2 ans chez les patients aggravés et non aggravés à l'aide d'un test U non paramétrique de Mann-Whitney.

### **2.2.9. Déterminations de profils non moteurs de patients**

Un regroupement des patients en clusters en fonction de leurs scores de dimensions non motrice a été réalisé par la méthode de liaison moyenne entre groupes (UPGMA). Les clusters formés ont été comparés sur les caractéristiques démographiques, les caractéristiques de la MP, les évaluations de dépression, de qualité de vie, et sur les résultats de notre questionnaire, afin d'analyser de potentielles différences au sein des patients selon leurs profils de FNM (ANOVA pour les variables quantitatives, Test du Chi<sup>2</sup> ou test de Fischer pour les variables catégorielles)

### **2.2.10. Analyse de l'évolution des FNM dans le temps**

L'évolution dans le temps des scores de FNM (scores de dimension et score global) a été étudiée via une régression linéaire généralisée. L'effet des caractéristiques à l'inclusion sur l'évolution des FNM dans le temps (scores de dimension et score global) a été analysée en utilisant la procédure des modèles mixtes linéaires.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide de SPSS 20.0, de M-PLUS et des packs R (lrm, psych et TAM).



## **3. Résultats :**

### **3.1. Caractéristiques de la population**

255 patients atteints de MP ont été inclus dans les différents centres. Leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau 1.

#### **3.1.1 Validation du questionnaire**

##### **3.1.1.1 Validité de structure interne**

La structure du questionnaire a été établie par une analyse factorielle en composantes principales, identifiant une structure à 3 facteurs qui expliquait 42% de la variance totale. Ce modèle présente un bon ajustement et tous les indices du modèle confirmatoire LISREL sont satisfaisants (RMSEA=0.036 [0.021-0.048], CFI=0.95). Deux items ont été supprimés à cette étape (euphorie et salivation excessive) car ils ne correspondaient pas au modèle obtenu avec l'analyse en composantes principales et étaient moins fréquemment rapportés. Les dimensions ont été nommées en fonction de leurs items constitutifs comme suit : Dysautonomie (DYS, 12 items), Cognition (COG, 5 items), Psychiatrique (PSY, 3 items).

La structure finale de 20 items est présentée en annexe (formulation française, facteur, dimension). Les caractéristiques des échelles d'items et de dimensions sont résumées dans le tableau 2. L'effet plancher variait de 5,7 à 26,4% et l'effet plafond de 0,4 à 22,4%. Les coefficients alpha étaient de 72, 66, et 59% pour les dimensions DYS, COG, et PSY respectivement. La corrélation de chaque item avec sa dimension contributive était plus élevée qu'avec les autres (validité discriminante des items) pour la dimension DYS, mais pas pour les dimensions COG et PSY. Les corrélations inter-dimensionnelles étaient toutes significatives (toutes les valeurs  $p < 0,01$ ) ; elles allaient de 0,29 à 0,79 (données non fournies).

##### **3.1.1.2 Validité externe**

La corrélation entre notre indice et les caractéristiques de nos patients est présentée dans le tableau 3. L'analyse de ces corrélations fait l'objet d'un paragraphe dédié.

### **3.1.2 Reproductibilité et sensibilité au changement**

30% des patients de notre population ont été testés à nouveaux 15 jours après leur inclusion afin de tester la reproductibilité de notre questionnaire. Cet échantillon était représentatif de notre population globale en ce qui concerne les stades de la MP avec 15,1% de patients "De Novo", 40,7% de patients "Non Fluctuant" et 44,2% de patients "Fluctuant moteur".

La reproductibilité était bonne pour les dimensions cognitive et psychiatrique (respectivement ICC à 0,73 et 0,64) et excellente pour la dimension dysautonomique et pour le questionnaire global (respectivement ICC à 0,76 et 0,77).

Notre questionnaire a montré une tendance à être sensible à l'évolution de la MP dans le temps (quantifiée par l'évolution de la LEDD). Le score de FNM global à 12 mois et 24 mois tendait à être plus élevé pour les patients du groupe aggravé que pour ceux du groupe non aggravé (respectivement  $p=0.085$  et  $p=0.271$ ). Ces groupes ne présentaient pas de différences pour notre score au à l'inclusion ( $p=0,569$ ).

### **3.2. Facteurs associés aux FNM**

Les caractéristiques associées aux FNM ont été étudiées en réalisant des ANOVA ou T-Test pour les variables qualitatives et des tests de corrélation de Pearson pour les variables quantitatives. Les corrélations entre notre score de FNM et les caractéristiques de nos patients sont présentées dans les tableaux 3 et 4.

Des scores élevés de FNM pour chaque dimension et pour le score global étaient associés significativement à des scores de fluctuations motrices plus élevés (UPDRS IVb), à des stades Hoehn & Yahr plus élevés, à des niveaux de dépression plus élevés, et à une qualité de vie moindre. La durée d'évolution de la maladie était corrélée significativement à une augmentation globale des FNM et de la dimension dysautonomique, ainsi qu'à une augmentation non significative de la dimension cognitive ( $p=0,079$ ) Les doses de traitements dopaminergiques (DEL) plus élevées étaient associées significativement à des scores dysautonomiques, cognitif et globaux élevés, et de façon non significative à des scores psychiatriques élevés ( $p=0,100$ ). Le score UPDRS III n'était pas corrélé significativement aux scores de FNM, on

remarquait une tendance à une association entre UPDRS III élevés et index global élevé ( $p=0,093$ ). L'âge n'était pas corrélé à la présence de FNM.

Il existait des différences de FNM entre les stades de la maladie (DN, NF et FM) (Figure 1). Le groupe FM présentait plus de fluctuations non motrices que les deux autres groupes de façon significative pour chaque dimension et pour le score global, à l'exception de la dimension PSY par rapport au groupe DN ( $p=0,080$ ). Les groupes DN et NF n'étaient pas différents sur leurs scores de FNM global et de dimension. On remarquait de façon non significative une prédominance des fluctuations psychiatriques dans le groupe DN et une prédominance de fluctuations cognitives dans le groupe NF.

La latéralité de l'atteinte motrice de la maladie de Parkinson était également associée à des différences de FNM. Les patients avec une forme gauche de MP présentaient moins de FNM Cognitives par rapport aux formes droites ( $p=0,022$ ) et de façon non significative par rapport aux formes bilatérales ( $p=0,052$ ). Il n'y avait pas de différences significatives concernant les autres dimensions et le score global.

Les patients avec antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer présentaient plus de FNM que les autres patients. Ces différences étaient significatives pour le score global ( $p=0,030$ ), et à la limite de la significativité pour les dimensions DYS et COG (respectivement  $p=0,054$  et  $p=0,070$ )

Il est à noter également qu'il n'y avait pas de différence de délai d'évolution de la maladie de Parkinson, de stade de MPI, de DEL, (DN, NF, FM), d'UPDRS III, d'UPDRS IVb, de stades Hoehn et Yahr, ou de BDI et PDQ39 que ce soit en fonction de la latéralité de l'atteinte motrice, en fonction de la présence d'antécédent familial de MA.

Il n'existait pas de différences de FNM entre les patients avec antécédents familiaux de maladie de Parkinson et ceux qui n'en présentaient pas.

Les FNM étaient également différentes en fonction du type de traitement pris par les patients. Des scores de FNM globaux et de dimensions plus élevés étaient retrouvés chez les patients sous L-Dopa seul et sous bithérapie L-Dopa avec agonistes

dopaminergiques. A l'inverse, des scores plus faibles étaient retrouvés chez les patients non traités ou sous agonistes seuls.

Il n'y avait pas de différence de FNM en fonction de la forme motrice de maladie de Parkinson (tremblante, akinéto-rigide, mixte, ou autre). On note uniquement une différence non significative, avec des scores dysautonomiques légèrement plus élevés chez les patients avec une forme tremblante par rapport aux formes akinéto-rigides ( $p=0,542$ ).

### **3.3. Définition de sous-groupes de FNM**

A partir des scores de FNM de chaque patient, il a été possible de définir des clusters de patients présentant des profils non moteurs similaires par la méthode de liaison moyenne entre groupes. Les analyses réalisées ont permis de mettre en évidence qu'un modèle à 4 clusters était la solution la plus adaptée à la répartition des patients en sous-groupes non moteurs. Les caractéristiques des clusters sont détaillées dans le Tableau 5. Les profils de FNM de ces clusters sont représentés dans la Figure 2.

Comme attendu, chaque cluster présentait des différences significatives sur les scores non moteurs. On retrouvait ainsi un cluster avec un score global de FNM faible (15,9/100), deux clusters avec des scores globaux intermédiaires (respectivement 42,4/100 et 45,4/100) et un cluster avec un score global de FNM élevé (72,6/100). Parmi les deux clusters intermédiaires, l'un avait une prédominance de fluctuations psychiatriques (cluster « FNM-Intermédiaires(Psy) ») alors que le second avait une prédominance de fluctuations cognitives (cluster « FNM-Intermédiaires(Cog) »). Toutes ces différences étaient significatives

Les données socio-démographiques et cliniques étaient différentes en fonction des clusters. Les patients du cluster FNM-Faibles présentaient moins de fluctuations motrices ( $p<0,005$ ) étaient moins déprimés ( $p<0,005$ ) et avaient une meilleure qualité de vie ( $p<0,005$ ) que les autres groupes. Ils étaient plus fréquemment traités par agonistes dopaminergiques seuls ( $p=0,001$ ), avaient des doses de traitements dopaminergiques plus faibles ( $p=0,205$  par rapport au cluster FNM-Intermédiaire(Psy),  $p<0,05$  par rapport aux autres groupes). Ils présentaient de façon non significative moins d'antécédents familiaux de MA que les autres clusters. Les patients des deux

clusters FNM-Intermédiaires (Psy et Cog) présentait des résultats intermédiaires pour l'ensemble de variables étudiées. Cependant ils différaient de façon non significative sur plusieurs points. On retrouvait notamment plus de patients au stade DN dans le cluster psychiatrique, et plus fréquemment des formes droites dans le cluster cognitif. Les patients du cluster cognitif tendaient à être plus avancés dans la MP et à présenter plus de fluctuations motrices que ceux du cluster psychiatrique (durée d'évolution de la maladie, UPDRS IVb, stades Hoehn et Yahr et DEL plus élevés dans le cluster cognitif, de façon non significative) Les patients du cluster FNM-Elevées étaient plus fréquemment des femmes ( $p=0,008$ ), plus fréquemment au stade FM et moins fréquemment au stade NF ( $p<0,001$ ), ils présentaient ainsi plus de fluctuations motrices sur l'UPDRS IVb ( $p<0,005$ ), ils étaient plus déprimés ( $p<0,005$ ) et avaient une moins bonne qualité de vie ( $p<0,005$ ). Ils présentaient des stades Hoehn & Yahr plus élevés ( $p<0,05$  par rapport au cluster FNM-Faibles, non significatif par rapport aux autres clusters). Ils avaient de façon non significative la plus grande durée d'évolution de la MP et des scores UPDRS III légèrement plus élevés que les autres groupes. Il n'y avait pas de différence de forme motrice de MP ni d'âge entre les clusters.

### **3.4. Evolution des FNM dans le temps**

#### **3.4.1 Evolution des FNM selon le stade de la maladie**

Pour rappel les patients des groupes DN et NF étaient évalués à l'inclusion, puis à 1 an et à 2 ans, et les patients du groupe FM étaient évalués à l'inclusion puis à 1 an. L'évolution des scores de FNM dans le temps a été étudiée en fonction des stades de la maladie de Parkinson afin d'apprécier l'évolution des FNM dans ces différentes périodes de la maladie. Les patients au stade DN présentaient une diminution significative du score global de FNM ( $p=0,046$ ) et du score psychiatrique ( $p=0,008$ ) entre l'inclusion et l'évaluation à 1 an. Ces scores restaient stables entre l'évaluation à 1 an et à 2 ans. Les autres dimensions de FNM restaient stables sur les 2 ans de l'étude. Les patients des groupes NF et FM ne présentaient pas de modifications notables du score global ni des autres scores de dimension lors du suivi

#### **3.4.2 Facteurs prédictifs de l'évolution des FNM**

Afin de retrouver les facteurs à l'inclusion qui permettraient de prédire l'évolution dans le temps des FNM, nous avons utilisé un modèle mixte de régression logistique. Dans un premier temps l'appartenance aux clusters de FNM précédemment défini (FNM-Faibles, FNM Intermédiaires Psy et Cog, FNM-Elevées) était incluse dans le modèle mixte. Cette séparation était fortement prédictive de l'évolution des FNM dans le temps. Les patients du cluster FNM-Faible s'aggravaient moins dans le temps que les patients des autres clusters, sur le score global ainsi que sur les dimensions psychiatriques et cognitives ( $p < 0,05$ ), et ils avaient une évolution similaire aux clusters intermédiaire sur la dimension dysautonomique. Les patients des clusters FNM-Intermédiaires(Psy) et FNM-Intermédiaires(Cog) avaient une évolution similaire sur les scores globaux et dysautonomique et avaient une aggravation dans le temps qui prédominait sur leur dimension caractéristique. Les patients du cluster FNM-Elevées s'aggravaient plus que les autres sur les index globaux et la dimension dysautonomique, ils partageaient l'aggravation psychiatrique importante du cluster intermédiaire psychiatrique, et l'aggravation cognitive du cluster intermédiaire cognitif. La séparation en cluster de FNM étant un construit de notre étude et n'étant pas validée, elle a été retirée de l'analyse finale afin de ne pas méconnaître l'effet propre des données socio-démographiques et des données cliniques validées sur l'évolution des FNM. L'analyse a été réalisée sur l'ensemble de la population, puis en ciblant spécifiquement les patients au stade précoce de MP (stade De Novo)

### **3.4.2.1 Facteurs prédictifs sur l'ensemble de la population**

Le score global de FNM augmentait plus dans le temps chez les patients avec antécédent familial de MA ( $p=0,040$ ) et chez les patients avec une moindre qualité de vie à l'inclusion ( $p=0,000$ ). Il existait une tendance à l'augmentation de ce score dans le temps plus importante chez les formes droites et bilatérales par rapport aux formes gauche ( $p=0,056$ ), chez les patients les plus jeunes ( $p=0,112$ ) et chez les patients les plus déprimés à l'inclusion ( $p=0,097$ ).

Le délai d'évolution de la maladie, la présence de fluctuations motrices (UPDRS IVb), l'UPDRS III, le stade Hoehn & Yahr, le type de traitement, et la dose équivalent levodopa à l'inclusion n'étaient prédictifs de l'évolution du score global de FNM dans le temps.

En ce qui concerne les scores de dimensions, les scores dysautonomiques augmentaient plus dans le temps chez les patients avec antécédent familial de MA ( $p=0,042$ ), chez les patients FM ( $p=0,003$  par rapport au groupe DN ;  $p=0,144$  par rapport au groupe NF) et chez les patients avec la moins bonne qualité de vie à l'inclusion. Le type de traitement avait également un effet ( $p=0,026$ ) et les patients sans traitement à l'inclusion avaient tendance à présenter l'augmentation dans le temps la plus importante pour les scores dysautonomiques.

Les scores cognitifs augmentaient plus dans le temps chez les patients avec antécédent familial de MA ( $p=0,019$ ), avec une qualité de vie moindre à l'inclusion ( $p=0,000$ ), avec des scores UPDRS III plus hauts à l'inclusion ( $p=0,023$ ), et avec une durée d'évolution de la maladie plus importante ( $p=0,024$ ). La latéralité de l'atteinte motrice avait également un effet sur l'évolution des FNM cognitives ( $p=0,047$ ), les formes bilatérales s'aggravant plus que les formes droites, elles-mêmes s'aggravant plus que les formes gauches.

Concernant l'évolution des scores de FNM psychiatriques, ils augmentaient plus avec le temps chez les patients avec une qualité de vie moindre à l'inclusion ( $p=0,001$ ), avec des niveaux de dépression plus importants à l'inclusion ( $p=0,031$ ), chez les patients les plus jeunes ( $p=0,002$ ). Le type de traitement avait également un effet sur l'évolution de cette dimension ( $p=0,026$ ), les patients sous agonistes dopaminergiques seuls ou sous L-Dopa seule s'aggravant plus dans le temps que les autres patients ; de même pour la forme motrice de MP ( $p=0,026$ ), les patients avec une forme mixte s'aggravant plus que les autres formes

### **3.4.2.2 Facteurs prédictifs sur les patients De Novo**

En étudiant de manière isolée le groupe DN on ne retrouvait pas de facteur associé significativement et de façon indépendante à l'évolution du score global de FNM. On retrouve une tendance à l'augmentation de ce score dans le temps chez les patients avec les scores UPDRS III les plus faibles ( $p=0,084$ ), chez les patients avec une qualité de vie moindre ( $p=0,128$ ), et chez les patients les plus jeunes ( $p=0,122$ ). Les scores dysautonomiques augmentaient plus dans le temps chez les patients avec UPDRS III faibles ( $p=0,031$ ), et de façon non significative chez les patients avec antécédent familial de MA ( $p=0,072$ ) et avec un délai d'évolution de la MP plus élevé ( $p=0,068$ ).

Les scores cognitifs augmentaient plus dans le temps chez les patients avec UPDRS III plus faibles ( $p=0,029$ ), et de façon non significative chez les patients avec antécédent familial de MA ( $p=0,196$ ). Les scores psychiatriques augmentaient plus dans le temps pour les patients avec une moindre qualité de vie ( $p<0,050$ ) et chez les patients avec la durée d'évolution de la MP la moins importante ( $p=0,028$ ). Il existait des tendances à l'augmentation plus importante dans le temps des scores psychiatriques chez les patients les plus jeunes ( $p=0,067$ ), et chez les femmes ( $p=0,118$ )



## **4. Discussion**

Les FNM sont des complications fréquentes et invalidantes de la MP. Elles sont de plus en plus reconnues comme un facteur important d'altération de la qualité de vie des patients. Mais leur dépistage et la compréhension de leur histoire naturelle reste limitée.

### **4.1. Elaboration du questionnaire**

Après une revue exhaustive de la littérature, nous avons développé un premier questionnaire qui nous a permis d'étudier les FNM chez 90 patients parkinsoniens (13,28). Avec l'analyse de ces résultats, nous avons pu affiner notre échelle et sélectionner les items les plus pertinents. Le questionnaire présenté dans ce travail est le résultat de plusieurs années d'étude sur les FNM. La corrélation avec l'état moteur et l'amélioration avec les médicaments antiparkinsoniens pour chaque item n'étaient pas nécessaires pour définir une FNM dans notre questionnaire. Ce choix s'est basé sur le fait que certaines FNM ne sont pas synchronisées à l'état moteur des patients et ne répondent pas aux médicaments antiparkinsoniens. Cela nous a également permis d'identifier les FNM chez les patients "De Novo" qui ne prenaient aucun traitement pour leur maladie. Ainsi, lors de l'évaluation de notre questionnaire auprès des patients, nous avons insisté sur le caractère fluctuant de chaque item au cours de la journée.

### **4.2 Dimensions des fluctuations non motrices**

La validation de notre échelle a mis en évidence une séparation de trois dimensions au sein des FNM : Cognitive, Dysautonomique, et Psychiatrique. Cette séparation était le résultat de l'analyse en composantes principales et n'avait pas été décidé a priori. Nous avons ainsi constaté que les fluctuations considérées jusqu'alors comme " Sensitives " (douleurs, fourmillements, akathisie) ne formaient pas une dimension à part, mais étaient corrélées aux fluctuations dysautonomiques. Ce n'était pas la séparation que nous nous attendions à obtenir, les FNM étant habituellement classées en catégories Cognitive/Psychiatrique, Dysautonomique et Sensorielle depuis leurs

premières descriptions (12). Mais cette classification communément utilisée des FNM résulte essentiellement de similitudes empiriques existant entre les symptômes d'une même catégorie.

Notre étude a apporté une validation statistique à la séparation des FNM en dimensions. Une telle séparation est nécessaire car elle correspond à des réalités cliniques et probablement physiopathologiques. Ces dimensions n'ont pas toujours la même évolution par rapport à la progression motrice et peuvent avoir des réponses aux traitements différentes. Par exemple, les symptômes dysautonomiques ne fluctuent pas avec l'état moteur, contrairement à d'autres FNM(27). Les symptômes cognitifs et psychiatriques sont plus souvent présents et sévères dans l'état moteur OFF que dans l'état moteur ON(22). Bien que la SCP des NST améliore les aspects comportementaux de la MP(47), l'évaluation concomitante des différentes dimensions de FNM montre que les fluctuations cognitives, dysautonomiques et sensitives sont plus améliorées par ce traitement que les fluctuations psychiatriques (28). Il existe également des différences de représentation des dimensions non motrices en fonction de la forme motrice de MP (par exemple des différences uniquement dysautonomiques ou cognitives entre les formes tremblantes et les formes avec troubles posturaux et de l'équilibre prédominants (formes PIGD)(48,49)).

Notre travail a également apporté de nouveaux éléments de réflexion pour certaines FNM difficiles à classer. Par exemple pour la douleur dans la MP, qui est classiquement intégrée dans une dimension " Sensitive/Douloureuse" (12,16) bien qu'elle reste un symptôme hétérogène et multifactoriel. Dans notre étude, la douleur était liée aux fluctuations dysautonomiques. Des corrélations similaires ont été décrites par d'autres travaux. La douleur et les symptômes dysautonomiques ont tous deux tendance à fluctuer peu au cours de la journée, et ce quel que soit l'état moteur (20,22). Les patients atteints de la maladie de Parkinson avec une douleur centrale primitive peuvent présenter des évaluations du système autonome plus mauvaises que les patients sans douleurs (réponses sympathiques sudomotrices perturbées(50)). La fatigue est également très fréquente au cours de la MP et souvent considérée comme la fluctuation la plus invalidante par les patients (22). Cependant, sa physiopathologie n'est pas bien comprise. Dans notre étude, la fatigue était corrélée aux fluctuations cognitives. Une telle association a également été décrite par d'autres auteurs, notamment avec des troubles visuo-spatiaux ou des troubles exécutifs (51,52). La

fatigue se distingue également des fluctuations psychiatriques car elles diffèrent dans leur réponse à la DBS (la fatigue étant plus souvent améliorée par ce traitement (28)).

Un autre résultat intéressant est l'intégration des troubles de l'accommodation visuelle dans la catégorie cognitive. Bien que ce type de FNM soit difficilement rattachable empiriquement à une de nos dimensions, des relations entre troubles visuels et troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson ont déjà été décrites par le passé(53,54).

### **4.3 Facteurs associés aux fluctuations non motrices**

Différentes caractéristiques sont déjà connues pour être associées aux FNM chez les patients parkinsoniens comme le sexe féminin, la durée d'évolution de la maladie, la présence de fluctuations motrices, la durée de traitement par levodopa, et les doses de levodopa(26,55). Nous retrouvons également une association entre ces facteurs et la fréquence des FNM grâce à notre questionnaire.

Notre retrouvons également dans notre étude une association entre la présence de FNM (notamment cognitives et dyautonomiques) et la présence d'antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer. Les liens entre lésions de MA et MP sont connus, et des lésions cérébrales caractéristiques de MA se retrouvent environ 50% des patients parkinsoniens avec démence(56). Des associations entre biomarqueurs de MA et présence de SNM chez les patients atteints de MP ont également déjà été rapportées. Des taux de A $\beta$ 1–42 et des ratio A $\beta$ 1–42/tau dans le LCR plus faibles ont pu être retrouvés pour les patients les plus graves sur les aspects moteurs et non moteurs de la MP (57). Et il a même été montré que des taux plus faibles d' A $\beta$ 1–42 étaient associés à une aggravation dans le temps des SNM chez des patients présentant une MP nouvellement diagnostiquée (58). Les auteurs suggéraient ainsi que ces anomalies dans le LCR pouvaient refléter la présence d'une pathologie amyloïde corticale débutante chez ces patients, pouvant entraîner des SNM similaires aux symptômes prodromaux de MA. Nos résultats montraient que les antécédents familiaux de MA étaient un facteur de risque de FNM dans la MP, en dehors de tout facteur confondant. Il est connu que les antécédents familiaux de MA sont un facteur de risque de développement de MA(59) et les antécédents familiaux de MA de nos patients pourraient potentiellement être un facteur de risque de lésions cérébrales de

MA. D'autres études prospectives associant l'histoire familiale de MA, les analyses de biomarqueurs dans le LCR, et possiblement des études en PET-amyloïde et des études anatomopathologiques pourraient être intéressante afin de vérifier l'association entre ces différents facteurs dans la MP, et leurs rôles dans le développement des aspects non moteurs de la maladie(60).

Certaines différences d'aspects non moteurs ont pu être décrites entre les différentes formes motrices de MP. Les formes tremblantes présentant en général moins d'atteintes cognitives ou de troubles de l'humeur que les formes non tremblantes (7), et les formes PIGD pouvant présenter des atteintes cognitives ou dysautonomiques plus graves que les formes tremblantes (48,49). Ces résultats ne sont cependant pas homogènes et certains auteurs ne retrouvaient pas de différences entre ces groupes(61). Dans notre étude il n'existait pas de différences de FNM entre les différents types moteurs de MP.

La maladie de Parkinson ayant une expression motrice majoritairement asymétrique, l'étude des caractéristiques de la maladie en fonction la latéralité de l'atteinte motrice a fait l'objet de nombreuses études. Dans notre étude les formes droites et bilatérales de MP étaient en effet plus associées aux FNM cognitives que les formes gauches. Le lien entre latéralité de la MP et troubles cognitif a été étudié par de nombreux auteurs. Le résultats de ces études ne sont pas homogènes(62), certains retrouvant de moins bonne performances cognitives dans les formes gauches(63) et d'autres dans les formes droites prédominante (64). Ceci dépendant également de la façon dont sont recherchés les troubles cognitifs car les profils de troubles cognitifs des patients MP semblent différer en fonction de la latéralité de la MP (65). La latéralité de la MP semble également avoir peu d'impact au cours des premiers stades de la MP(66). D'autres études seront nécessaires afin de confirmer les potentiels liens entre la latéralité de la maladie et ses aspects non moteurs.

L'impact des FNM sur la qualité de vie est déjà bien détaillé (15). Dans notre étude cette corrélation entre qualité de vie moindre et nombre de FNM s'est vérifié pour chaque dimension et pour le score global. Il en était de même pour les niveaux de dépression élevées et le nombre de FNM. Les FNM psychiatriques étaient les plus corrélées à une qualité de vie moindre et à des niveaux de dépression élevés. Le

dépistage et la prise en charge des FNM est donc nécessaire afin de limiter l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients et sur leur humeur.

#### **4.4 Différences entre les aspects moteurs et non moteurs**

En plus de la distinction des dimensions, nous avons étudié la corrélation entre les FNM et les marqueurs de progression de la maladie. Les FNM étaient liées à la durée de la maladie, mais pas à l'UPDRS III. D'autres études ont en effet trouvé une corrélation modérée ou aucune corrélation entre l'UPDRS et la fréquence, la sévérité et les fluctuations des FNM (20,22,27)). Ainsi, même si l'UPDRS III est un bon marqueur de la progression de la maladie, il ne reflète que les aspects moteurs de la MP.

Les stades de Hoehn&Yahr ne donnent également aucune information sur les aspects non moteurs de la MP, et il faut souvent plus de deux ans pour voir une transition de stade (67). A l'inverse, la LEDD peut être augmentée en réponse à l'évolution motrice et non motrice de la MP et peut être un critère d'évaluation pour les deux aspects de la maladie. Notre questionnaire n'était en effet pas sensible à l'évolution des stades de Hoehn&Yahr, mais il tendait à suivre les modifications de la LEDD dans le temps.

Au-delà de la distinction entre progression motrice et FNM, le lien entre FM et FNM est également remis en question. Ce lien faisait partie de la description initiale des FNM (12). Elles partagent des facteurs de risque communs aux FM (68), et certains FNM peuvent être améliorés par des traitements dopaminergiques (69). Cependant de nombreuses différences entre les FNM et les FM ont émergé au cours des dix dernières années. On retrouve ainsi des différences de cinétique entre certaines FNM et les FM(27,70,71), mais également des différences de sévérité(22), et une faible corrélation entre la présence de FNM et la gravité de l'atteinte motrice de la MP(20). Les FNM peuvent également apparaître en l'absence de FM (26,27). De plus, il existe également des variabilités en fonction des dimensions de FNM. Les NFM psychiatriques fluctuent plus fréquemment et plus sévèrement que les symptômes dysautonomiques ou "sensitifs", et les fluctuations dysautonomiques sont les moins synchronisées aux FM (70).

Cela suggère que, bien qu'un rôle de facteurs dopaminergique dans le développement des FNM soit fortement probable, d'autres voies de neurotransmetteurs

(noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques) entrent certainement en jeu dans leur apparition(72). Et leur origine résulterait ainsi de la combinaison d'une stimulation dopaminergique pulsatile, induite par les traitements de la MP, et de mécanismes non dopaminergiques(10).

Au vu des possibles mécanismes sous tendant les FNM, leur prise en charge pourrait passer par l'évaluation d'une potentielle réponse aux traitements dopaminergiques de chaque FNM, par des adaptations thérapeutiques en ce sens si une telle réponse existe, et par l'introduction de traitements spécifique du type de SNM fluctuant (10,56). Ainsi, les FNM ne peuvent plus être considérées comme un groupe homogène de symptômes qui varient uniquement en fonction de l'état moteur ou des traitements dopaminergiques.

#### **4.4 Séparation en clusters non moteurs**

La grande hétérogénéité de la MP en termes de symptômes, de sévérité, et d'évolution suggère l'existence de sous-types distincts au sein de la maladie. Les intérêts de définir des sous-types de patients atteints de MP sont nombreux. Ils pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes de la maladie, d'anticiper l'évolution des patients leurs réponses à certains traitements(57). Outre les séparations sur des caractéristiques motrices, les propositions de sous-groupes de MP actuels passent le plus souvent par l'intégration de caractéristiques non motrices (7). Différents sous-types non moteurs de la maladie ont ainsi été proposés, et l'hypothèse de modèles de progression cérébrale des lésions de MP différents entre ces sous-types a pu être envisagée (57). Mais aucune de ces études n'a utilisé spécifiquement les FNM pour la formation de sous-types de MP.

Dans notre étude nous avons défini des sous-groupes de patients présentant des profils non moteurs similaires par regroupement statistique des patients en clusters. Les caractéristiques des sous-groupes allaient dans le sens des corrélations déjà détaillées sur les facteurs associés aux FNM dans leur globalité et aux spécificités de chaque dimensions (par exemple les patients du cluster FNM-Elevées présentaient des facteurs de progressions de la maladie élevés et étaient plus fréquemment des femmes). Un des apports de notre séparation est qu'elle met en évidence l'hétérogénéité des stades des patients au sein d'un même cluster. Environ un quart

des patients du cluster FNM-Faibles étaient au stade de fluctuations motrices. De plus presque 30% des patients du cluster FNM-Elevées n'avaient pas atteint le stade des fluctuations motrices.

Le problème de la définition de sous-type au cours de la MP est le caractère évolutif des symptômes avec la progression de la maladie. Les sous-types différents à un moment donné peuvent avoir tendance à se modifier et à se chevaucher avec l'évolution de la maladie(73).

#### **4.5 Histoire naturelle des fluctuations non motrices.**

Le fait d'inclure des patients à différents stades de la MP permettait la réalisation d'un état des lieux des FNM pour chaque période ; et l'évaluation prospective de nos patients donnait également des informations sur leurs évolutions sur 1 à 2 ans. Cela nous a permis de montrer que l'évolution des FNM dans la MP n'était pas linéaire, qu'elle était impactée par différents facteurs, et qu'elle était différente pour chaque dimension. D'un point de vue global les FNM étaient présentes dès le début de la maladie et s'aggravaient nettement dans les stades les plus avancés.

La quasi-totalité des patients présentaient au moins un type de FNM (seuls 2 patients n'en présentaient pas à l'inclusion). Et il également est à noter que tous les patients au stade De Novo présentaient au moins une FNM. La fréquence importante des FNM dans notre étude contraste avec les résultats d'autres études qui retrouvaient des FNM essentiellement dans les stades les plus tardifs de la maladie. Ces différences proviennent probablement de deux causes. Premièrement le fait que notre questionnaire se voulait représentatif de la diversité des FNM, en utilisant des FNM de différentes dimensions non motrices. Deuxièmement notre définition des FNM n'exigeait pas une modification du fait des traitements dopaminergiques ou de l'état moteur pour des raisons évoquées précédemment. Ceci nous a permis de définir qu'il existait des symptômes non moteurs (dont la fréquence très importante même aux stades les plus précoces était déjà connue(25)) qui fluctuaient dans la journée même en l'absence de traitements dopaminergiques. La rythmicité des variations journalières de ces symptômes non moteurs en début de maladie devra être étudiée afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans de telles fluctuations, et afin de faire la part des choses entre des « états » non moteurs stables

dans la journée, et des fluctuations non motrices liées ou non aux traitements dopaminergiques.

Bien que chaque type de FNM puisse être présent en début de maladie, les fluctuations psychiatriques étaient les plus importantes à ce stade. Elles diminuaient une fois passée l'évaluation initiale (possiblement du fait de l'instauration des traitements dopaminergiques), pour s'aggraver finalement dans les stades les plus avancés de la maladie. Une telle répartition des symptômes psychiatrique dans les stades précoces et tardifs de la MP a déjà été rapportée par d'autres auteurs (74).

Les fluctuations cognitives tendaient à s'aggraver progressivement à chaque stade de la maladie, relativement lentement au cours des premiers stades, puis de façon plus importante par la suite. Cette évolution suit le profil évolutif des troubles cognitifs dans la MP. Sous réserve d'une grande variabilité, ces troubles restent relativement modérés durant les premières années d'évolution, et leur fréquence et leur sévérité augmente grandement à partir d'une dizaine d'année d'évolution (75).

Les fluctuations dysautonomiques quant à elles restaient stables dans les premiers stades pour s'aggraver seulement à des stades avancés de la pathologie. Elles auraient en effet tendance à être liées à une durée d'évolution de la maladie plus élevée et à des doses de levodopa plus importantes(70).

L'analyse de l'évolution des FNM à un an et à deux ans de suivi n'a montré que peu de modifications significatives. On constatait cependant une diminution importante des FNM et notamment psychiatrique dès la première année de suivi des patients De Novo, ce qui pourrait être expliqué par l'introduction de traitements antiparkinsoniens durant cette période. Ces constatations vont dans le sens des différences observées entre les patients de stades de MP différent, avec une représentation importante des fluctuations psychiatriques en début de maladie puis une diminution dans les stades intermédiaires. L'absence de modification dans les autres groupes (NF et FM) pourrait être liée au fait que l'aggravation des FNM dans le temps ne serait pas linéaire, et qu'elle prendrait place sur des durées plus importantes qu'un ou deux ans.

Le caractère prospectif de l'étude nous a permis également de rechercher des facteurs prédictifs de l'évolution des FNM dans le temps. Il est apparu que les clusters de FNM auxquels appartenaient les patients l'inclusion étaient fortement prédictifs de leur évolution dans le temps. Les patients avec le plus de FNM s'aggravant le plus dans le



temps, et ceux avec une dimension prédominante (psychiatrique ou cognitive) s'aggravant le plus fortement dans celle-ci. Etant donné l'appartenance de patients à des stades précoces ou intermédiaires de MP dans chaque cluster, cela peut suggérer que l'évolution des FNM ne dépend pas uniquement du stade de MP, mais également des FNM déjà présentes à un instant donné. Cela pourrait suggérer qu'une fois que les processus physiopathologiques responsables des phénomènes non moteurs ont débuté, ils auraient tendance à s'aggraver dans le temps(57). Ceci irait dans le sens d'un modèle « prion-like » de progression dans le temps des lésions proposé dans la MP avec une atteinte progressive de certaines zones cérébrales et une extension progressive des lésions dans ces zones (76).

Par ailleurs, on retrouvait qu'une qualité de vie moindre à l'inclusion était fortement associée à une aggravation de l'ensemble des FNM dans le temps. La qualité de vie étant diminuée avec l'évolution de la MP et également du fait même des FNM(13), elle est donc corrélée à la majorité des facteurs d'aggravation des FNM. Son évaluation et sa prise en compte est indispensable à la prise en charge des patients, et elle permettrait également d'anticiper l'aggravation des FNM chez les patients avec les moins bonnes qualités de vie. Des constatations similaires étaient faites pour les niveaux de dépression, bien qu'ils fussent moins prédictifs de l'évolution des FNM que les niveaux de qualité de vie dans notre étude.

Les antécédents familiaux de MA était également un facteur prédictif de l'aggravation des FNM dans le temps (à l'exception des FNM psychiatriques). L'association entre les lésions de MA, et les aspects non moteurs de la MP a déjà été discutée dans les paragraphes précédents. Une attention particulière devrait donc être donnée sur les aspects non moteurs des patients avec antécédents familiaux de MA car, à évaluations motrices et progression de la MP similaires, ils présentent plus de FNM et s'aggravent plus dans le temps sur ces aspects que les autres patients.

Les patients avec des formes gauches de MP tendaient à moins aggraver leur FNM dans le temps que les autres patients, notamment en ce qui concerne la dimension cognitive. Il conviendrait donc de prendre en considération la latéralité de l'atteinte de la MP afin d'apprécier les aspects non moteurs des patients et leur profil évolutif. Une plus grande aggravation des symptômes psychiatriques chez les formes droites a déjà été décrite par le passé(77) mais une telle association n'a pas été retrouvée dans notre étude pour les FNM psychiatriques.

Les scores moteurs et le délai d'évolution de la MP n'étaient pas prédictifs de l'évolution globale des FNM, ceci renforçait les différences déjà exposées entre les aspects moteurs et non moteurs dans la maladie.

#### **4.6 Evolution des patients aux stades précoces de la maladie**

En se focalisant sur les phases initiales de la maladie, nous avons étudié les facteurs qui pourraient prédire l'évolution des FNM des patients dès le début de la maladie. Avec un recul de 2 ans quant à l'évolution de ces patients, aucun facteur n'était significatif pour l'évolution globale des FNM. Cependant on retrouvait déjà à ce stade des tendances à une aggravation dysautonomique et cognitive chez les patients avec antécédent familial de MA, ce qui va dans le sens d'un effet de ce facteur dès le début de la maladie. Une aggravation plus importante de ces deux dimensions se retrouvait également chez les patients présentant les scores UPDRSIII les plus faibles. Chez des patients en début de maladie, ceci pourrait aller dans le sens de profils de MP différents en fonctions des patients, certains présentant ainsi une aggravation non motrice plus importante malgré une faible atteinte motrice. De telles hypothèses ont été formulées par d'autres auteurs en s'appuyant sur des profils de propagation précoce des lésions cérébrales de MP dans des régions non dopaminergiques (72). Le lien entre aggravation des FNM et moindre qualité de vie initiale se vérifiait déjà pour les patients De Novo, notamment pour les fluctuations psychiatriques.

#### **4.7 Comparaison aux questionnaires existants**

Un autre questionnaire sur les fluctuations non motrices (NoMoFA) a été récemment proposé par Kleiner et al.(78). Il s'agit d'un questionnaire américano-canadien de 27 items basé sur le point de vue des patients. Ce questionnaire diffère du nôtre par son contenu. Il a été développé avec un très petit échantillon de patients (N=11) comparé à notre approche (N=90). Sa version initiale contenait 33 items rapportés par les patients (21) alors que nous avons basé notre questionnaire initial sur 54 items issus d'une revue exhaustive de la littérature sur les FNM. Les structures diffèrent également puisque le NoMoFA ne fournit qu'un score global alors que le nôtre fournit des scores de dimensions. L'évaluation de la sensibilité au changement fait défaut pour ce

questionnaire, alors que cette propriété est essentielle dans le processus de validation globale d'un outil.

D'autres questionnaires ont été développés précédemment pour étudier les aspects non moteurs de la MP. Le WOQ19 et le WOQ9 (18,19), qui étaient jusqu'à récemment recommandés pour le dépistage du phénomène « wearing-off » dans la MP (79). Cependant, ils se concentraient sur la détection de ce phénomène et n'incluaient donc pas les FNM dans leur ensemble. Une autre étude a utilisé la NMS-Scale, un outil validé pour le dépistage des SNM, afin d'observer la fluctuation de ces symptômes en fonction de l'état moteur (20). Cette échelle a été développée et validée pour les SNM et non pour les FNM, avec une séparation empirique des catégories. Ossig et collaborateurs ont développé un agenda afin d'évaluer la cinétique de certains SNM dans une journée (27,70) et leurs corrélations avec l'état moteur. Mais il peut être confronté à une faible adhésion des patients car il nécessite une évaluation heure par heure des SNM.

#### **4.8 Limites et avantages**

Plusieurs limites peuvent être retenues concernant notre étude. Il existe un risque de surévaluer la présence de FNM en les suggérant via des hétéro-questionnaires. Contrairement aux études préliminaires, nous n'avons pas intégré une mesure de la sévérité des FNM. Ceci a été décidé pour simplifier notre échelle et son utilisation auprès des patients. Notre questionnaire reflète la présence de FNM sur une période donnée. Il se veut être utilisable en consultation afin de dépister les FNM et de pouvoir les prendre en charge. Un nouvel outil dérivé de ce questionnaire sera proposé par la suite afin d'évaluer la présence et la sévérité des FNM à un instant donné, et d'évaluer précisément les modifications de FNM provoquée par les traitements et l'état moteur des patients.

L'absence d'intégration de variations liées au traitement dopaminergique ou à l'état moteur des patients pour définir une FNM peut être une limite dans notre définition de ces fluctuations. Le risque étant en effet de considérer comme fluctuation tout symptôme non moteur ressenti par les patients. Cependant ce choix nous a paru nécessaire au vu des différences précédemment détaillées entre FNM et FM, et de la variabilité de réponse des FNM aux traitements dopaminergiques. Par ailleurs de

nombreuses études considèrent comme SNM stable tout symptôme n'étant pas modifié par les traitements dopaminergiques des patients, cependant cette définition est problématique car elle dépend de nombreux facteurs. La dose seuil de traitement pour envisager une modification peut être variable entre les symptômes moteurs et non moteurs et entre les différents symptômes non moteurs. Certains SNM peuvent fluctuer en dehors du cadre de la prise des traitements ou de l'état moteur, ou avec un rythme différent de l'état moteur(70). Il existe probablement un chevauchement important entre SNM et FNM au sein des différentes études sur le sujet. En effet, bien qu'il existe des aspects non moteurs plus fluctuants que d'autres, une précédente étude a retrouvé que l'ensemble des aspects non moteurs étudiés pouvaient être décrits comme étant statiques par certains patients, et comme étant fluctuants par d'autres(78). Ceci impose la prudence quant à une dichotomie rapide entre SNM et FNM. Une meilleure compréhension des mécanismes responsable des fluctuations des SNM pourrait permettre d'avancer sur les causes physiopathologiques de ces phénomènes, et de mieux adapter leur prise en charge.

La passation du questionnaire se faisant le plus souvent lors de consultation, les patients pouvaient se trouver en état ON ou OFF lors des évaluations. Il serait intéressant de vérifier à quel point l'état moteur lors de la passation du questionnaire peut affecter les réponses des patients. L'intéroception est en effet altéré au cours de la maladie de Parkinson(80) et elle peut être impactée par les traitements dopaminergiques(81). Nous pouvons cependant supposer que ce type de variation d'intéroception influencerait plus une évaluation de sévérité qu'une évaluation de présence ou d'absence des FNM.

Le questionnaire a été élaboré et validé en langue française, sa traduction et son utilisation dans d'autres langues et au sein d'autres populations pourraient nécessiter de nouvelles étapes de validation.

Notre questionnaire a été validé dans une étude multicentrique, sur un nombre conséquent de patients (255 patients) selon des critères métriques standards. Nous avons pu évaluer la reproductibilité et la sensibilité au changement de notre questionnaire, qui sont deux propriétés psychométriques essentielles d'un instrument de mesure. Il s'est montré fonctionnel et utilisable en pratique ambulatoire et englobe les FNM dans leur diversité. Il s'agit du seul questionnaire validé pour le dépistage des FNM en incluant des patients à trois stades différents de la MP (De Novo, Non

Fluctuant, Fluctuant moteur). Son utilisation a permis de confirmer d'apporter de nouveaux éléments sur les facteurs associés aux FNM, notamment le lien entre ces fluctuations et les antécédents familiaux de MA. Elle a également permis de proposer un profil évolutif des FNM au cours de la maladie de Parkinson et d'explorer les différents facteurs prédictifs de leur évolution dans le temps.

## 5. Conclusion

L'intérêt pour la prise en charge des fluctuations non motrices dans la maladie de Parkinson n'a cessé d'augmenter depuis leur mise en évidence il y a quelques dizaines d'années. La nécessité de disposer d'outil validé était en effet reconnue de manière générale par les médecins prenant en charge les patients parkinsoniens, notamment du fait de la grande hétérogénéité des FNM et de leur impact important sur la qualité de vie des patients. Nous avons ainsi développé le questionnaire présenté dans cette étude sur la base d'une revue exhaustive de la littérature et de questionnaires intermédiaires.

Nous avons inclus 255 patients atteints de maladie de parkinson idiopathique à différents stades de la maladie. Recrutés dans 15 centres experts français appartenant au réseau NS-Park/FCRIN. Ceci nous a permis de valider un questionnaire de dépistage des FNM et d'apporter de nouveaux éléments sur la place de ces fluctuations dans la MP.

La prise en compte des différents stades de MP dans l'évaluation des FNM était nécessaire au vu de la grande variabilité des fluctuations au cours de l'évolution de la maladie, et de la méconnaissance de leur fréquence en début d'évolution. Notre questionnaire s'est montré efficace pour le dépistage des FNM à chaque stade de la maladie. On notait également que l'évolution des FNM durant la MP n'était pas la même pour chaque dimension. Il existait toutefois une nette tendance à l'aggravation dans les stades les plus avancés. Nous avons pu mettre en évidence la présence de FNM chez la quasi-totalité de nos patients dès les stades les plus précoces de la maladie, avant même l'introduction de traitements dopaminergiques. La mise en évidence de fluctuations indépendamment de la prise de traitements nécessitera de nouvelles études afin de mieux en comprendre les mécanismes.

Le processus de validation du questionnaire a en outre permis de confirmer de façon statistique les séparations empiriques jusqu'alors faites entre les différentes dimensions de FNM. De plus, il a permis de mettre en évidence une nouvelle catégorisation des FNM avec trois dimensions (Dysautonomique, Psychiatrique et Cognitive) statistiquement robustes, et l'intégration de la dimension Sensitive-Douloureuse à la dimension Dysautonomique. Une telle séparation repose sur des fondements physiopathologiques, des constatations cliniques et des différences de

réponses aux thérapeutiques. La confirmation de cette séparation par notre étude apporte un élément supplémentaire à une vision dimensionnelle des FNM.

Il a par ailleurs été possible de mettre en évidence des associations intéressantes entre les différents types de fluctuations non motrices et les caractéristiques des patients. Notamment l'impact des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer sur les FNM qui n'avait jamais été rapporté à notre connaissance. Nous avons par ailleurs retrouvé l'absence de corrélation entre la sévérité motrice des patients et la fréquence des FNM. Nous avons également confirmé l'impact des FNM sur la qualité de vie et les niveaux de dépression des patients.

Grâce au caractère prospectif de notre étude nous avons pu proposer des facteurs prédictifs de l'évolution des FNM dans le temps, au travers des caractéristiques des patients et de la définition de sous-groupes non moteurs. Ainsi nous avons constaté un rôle prédictif de la présence d'antécédents familiaux de MA et de la latéralité de l'atteinte motrice de la MP.

Notre séparation des patients en sous-groupes non moteurs a également permis de mettre en évidence un impact fort de la distribution de FNM déjà présentes sur leur aggravation dans le temps.

En conclusion, nous proposons au terme de cette étude la disponibilité un outil diagnostique de dépistage des FNM qui aidera à la reconnaissance des FNM, et pourra jouer un rôle important dans la prise en charge des patients parkinsoniens.

#### **Financement :**

Ce travail a été financé par un PHRC français de 2005.

## Bibliographie :

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):14-26.
2. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. nov 2016;15(12):1257-72.
3. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1988;51(6):745-52.
4. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. mars 2006;5(3):235-45.
5. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. oct 2015;30(12):1591-601.
6. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. avr 2003;24(2):197-211.
7. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm*. 2017;124(8):907-14.
8. Blanchet PJ, Allard P, Grégoire L, Tardif F, Bédard PJ. Risk factors for peak dose dyskinesia in 100 levodopa-treated parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. août 1996;23(3):189-93.
9. Hechtner MC, Vogt T, Zöllner Y, Schröder S, Sauer JB, Binder H, et al. Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries. *Parkinsonism Relat Disord*. sept 2014;20(9):969-74.
10. Franke C, Storch A. Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:947-71.
11. Marsden CD, Parkes JD. « On-off » effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet Lond Engl*. 7 févr 1976;1(7954):292-6.
12. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1 août 1993;43(8):1459-1459.
13. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology*. 13 août 2002;59(3):408-13.
14. 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*. janv 2008;23(1):101-6.
15. Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martínez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016;31(8):1080-94.



16. Hillen ME, Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. nov 1996;47(5):1180-3.
17. Stocchi F, Antonini A, Barone P, Tinazzi M, Zappia M, Onofrj M, et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*. févr 2014;20(2):204-11.
18. Stacy M, Hauser R. Development of a Patient Questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. févr 2007;114(2):211-7.
19. Stacy M, Hauser R, Oertel W, Schapira A, Sethi K, Stocchi F, et al. End-of-dose wearing off in Parkinson disease: a 9-question survey assessment. *Clin Neuropharmacol*. déc 2006;29(6):312-21.
20. NoMoFlu-PD study group, Storch A, Schneider CB, Klingelhöfer L, Odin P, Fuchs G, et al. Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). *J Neural Transm*. déc 2015;122(12):1673-84.
21. Kleiner-Fisman G, Martine R, Lang AE, Stern MB. Development of a Non-Motor Fluctuation Assessment Instrument for Parkinson Disease [Internet]. *Parkinson's Disease*. 2011 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2011/292719/>
22. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Sturwald Y, Nebe A, Odin P, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: Severity and correlation with motor complications. *Neurology*. 26 févr 2013;80(9):800-9.
23. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juill 2000;15(4):669-77.
24. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*. 8 nov 2005;65(9):1442-6.
25. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 août 2009;24(11):1641-9.
26. Brun L, Lefaucheur R, Fetter D, Derrey S, Borden A, Wallon D, et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: Prevalence, characteristics and management in a large cohort of parkinsonian outpatients. *Clin Neurol Neurosurg*. déc 2014;127:93-6.
27. Ossig C, Sippel D, Fauser M, Gandor F, Jost WH, Ebersbach G, et al. Assessment of Nonmotor Fluctuations Using a Diary in Advanced Parkinson's disease. *J Park Dis*. 20 août 2016;6(3):597-607.
28. Witjas T, Kaphan E, Régis J, Jouve E, Chérif AA, Péragut J-C, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 15 sept 2007;22(12):1729-34.
29. Rosa-Grilo M, Qamar MA, Evans A, Chaudhuri KR. The efficacy of apomorphine - A non-motor perspective. *Parkinsonism Relat Disord*. déc 2016;33 Suppl 1:S28-35.

30. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2017;45:13-20.
31. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* févr 2019;34(2):180-98.
32. Spilker B. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials.* 2nd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven; 1996.
33. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 14 juin 1986;1(8494):1366-9.
34. Baratti M, Calzetti S. Fluctuation of arterial blood pressure during end-of-dose akinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 1984;47(11):1241-3.
35. Goetz CG, Lütge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology.* janv 1986;36(1):73-5.
36. Poewe W. Clinical and pathophysiologic aspects of late levodopa failure. *Neurology.* déc 1993;43(12 Suppl 6):S28-30.
37. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42.
38. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1961;4:561-71.
39. Auquier P, Sapin C, Ziegler M, Tison F, Destée A, Dubois B, et al. [Validation of the French language version of the Parkinson's Disease Questionnaire - PDQ-39]. *Rev Neurol (Paris).* janv 2002;158(1):41-50.
40. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing.* sept 1997;26(5):353-7.
41. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 1992;55(3):181-4.
42. Kaiser HF, Caffrey J. Alpha factor analysis. *Psychometrika.* 1 mars 1965;30(1):1-14.
43. Carey RG, Seibert JH. A patient survey system to measure quality improvement: questionnaire reliability and validity. *Med Care.* sept 1993;31(9):834-45.
44. Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychol Bull.* mars 1959;56(2):81-105.
45. Cicchetti D. Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instrument in Psychology. *Psychol Assess.* 1 déc 1994;6:284-90.

46. Pieterman M, Adams S, Jog M. Method of Levodopa Response Calculation Determines Strength of Association With Clinical Factors in Parkinson Disease. *Front Neurol* [Internet]. 17 mai 2018 [cité 6 janv 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966537/>
47. Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. mars 2018;17(3):223-31.
48. Herman T, Weiss A, Brozgol M, Wilf-Yarkoni A, Giladi N, Hausdorff JM. Cognitive function and other non-motor features in non-demented Parkinson's disease motor subtypes. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2015;122(8):1115-24.
49. Arie L, Herman T, Shema-Shiratzky S, Giladi N, Hausdorff JM. Do cognition and other non-motor symptoms decline similarly among patients with Parkinson's disease motor subtypes? Findings from a 5-year prospective study. *J Neurol*. oct 2017;264(10):2149-57.
50. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 4 déc 2007;69(23):2162-9.
51. Kluger BM, Pedersen KF, Tysnes O-B, Ongre SO, Øygarden B, Herlofson K. Is fatigue associated with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;37:87-91.
52. Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in Patients with Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 1 févr 2000;12:103-6.
53. Weil RS, Schrag AE, Warren JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 01 2016;139(11):2827-43.
54. Bertrand J-A, Bedetti C, Postuma RB, Monchi O, Génier Marchand D, Jubault T, et al. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. déc 2012;27(14):1781-8.
55. Picillo M, Palladino R, Moccia M, Erro R, Amboni M, Vitale C, et al. Gender and non motor fluctuations in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;27:89-92.
56. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl*. 29 août 2015;386(9996):896-912.
57. Fereshtehnejad S-M, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain J Neurol*. 1 juill 2017;140(7):1959-76.
58. Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Weintraub D, Mollenhauer B, Lasch S, et al. Baseline prevalence and longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: the PPMI cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2018;89(1):78-88.
59. Cannon-Albright LA, Foster NL, Schliep K, Farnham JM, Teerlink CC, Kaddas H, et al. Relative risk for Alzheimer disease based on complete family history. *Neurology*. 9 avr 2019;92(15):e1745-53.

60. Lim EW, Aarsland D, Ffytche D, Taddei RN, van Wamelen DJ, Wan Y-M, et al. Amyloid- $\beta$  and Parkinson's disease. *J Neurol.* nov 2019;266(11):2605-19.
61. Müller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes O-B, Parkwest Study Group. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 2011;26(1):65-72.
62. Riederer P, Jellinger KA, Kolber P, Hipp G, Sian-Hülsmann J, Krüger R. Lateralisation in Parkinson disease. *Cell Tissue Res.* juill 2018;373(1):297-312.
63. Modestino EJ, Amenechi C, Reinhofer A, O'Toole P. Side-of-onset of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures. *Brain Behav [Internet].* 19 oct 2016 [cité 28 mai 2021];7(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256177/>
64. Cooper CA, Mikos AE, Wood MF, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE, Okun MS, et al. Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? *Parkinsonism Relat Disord.* mai 2009;15(4):315-7.
65. Verreyt N, Nys GMS, Santens P, Vingerhoets G. Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review. *Neuropsychol Rev.* déc 2011;21(4):405-24.
66. Pellicano C, Assogna F, Cravello L, Langella R, Caltagirone C, Spalletta G, et al. Neuropsychiatric and cognitive symptoms and body side of onset of parkinsonism in unmedicated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* sept 2015;21(9):1096-100.
67. Zhao YJ, Wee HL, Chan Y-H, Seah SH, Au WL, Lau PN, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 30 avr 2010;25(6):710-6.
68. Gunal DI, Nurichalichi K, Tuncer N, Bekiroglu N, Aktan S. The clinical profile of nonmotor fluctuations in Parkinson's disease patients. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* févr 2002;29(1):61-4.
69. Schaeffer E, Berg D. Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* juill 2017;31(7):551-70.
70. Ossig C, Sippel D, Fauser M, Gandor F, Jost WH, Ebersbach G, et al. Timing and Kinetics of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 16 mai 2017;7(2):325-30.
71. Richard IH, Frank S, McDermott MP, Wang H, Justus AW, LaDonna KA, et al. The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol.* déc 2004;17(4):201-7.
72. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2016;22 Suppl 1:S41-46.
73. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* août 2016;31(8):1095-102.
74. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med.* janv 2001;31(1):65-73.

75. Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 13 oct 2015;85(15):1276-82.
76. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 5 sept 2013;501(7465):45-51.
77. Foster PS, Drago V, Crucian GP, Sullivan WK, Rhodes RD, Shenal BV, et al. Anxiety and depression severity are related to right but not left onset Parkinson's disease duration. *J Neurol Sci*. 15 juin 2011;305(1-2):131-5.
78. Kleiner G, Fernandez HH, Chou KL, Fasano A, Duque KR, Hengartner D, et al. Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease: Validation of the Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 févr 2021;
79. Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, et al. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. oct 2011;26(12):2169-75.
80. Santangelo G, Vitale C, Baiano C, D'Iorio A, Longo K, Barone P, et al. Interoceptive processing deficit: A behavioral marker for subtyping Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. août 2018;53:64-9.
81. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiol Rev*. 1 oct 2019;99(4):2115-40.

## Tableaux et figures

**Tableau 1. Caractéristiques principales de la cohorte (N=255)**

<b>Caractéristiques démographiques</b>	<b>Effectifs (%)</b>
Classe d'âge (années)	
Moins de 50 ans	14 (5,6)
51 - 69	170 (68,0)
Plus de 70 ans	66 (26,4)
Sexe (hommes)	154 (60,4)
<b>Catégorie</b>	<b>Effectifs (%)</b>
De Novo	42 (16,4)
Fluctuations motrices	125 (49)
Non fluctuant	88 (34,5)
Durée d'évolution de la maladie (années)	8 (5)
<b>Scores</b>	<b>Médiane (IIQ)</b>
Hoehn & Yahr (OFF)	2 (1)
UPDRS III	12 (13)
UPDRS IV	1 (4)
PDQ-39	24,7 (21,2)
BDI	9 (9)
<b>Traitements (type)</b>	<b>Effectifs (%)</b>
Aucun	42 (16,8)
Monothérapie L-Dopa	41 (16,4)
Monothérapie Agonistes dopaminergiques	34 (13,6)
Bithérapie L-Dopa et agonistes dopaminergiques	133 (53,2)
<b>Traitements (dose)</b>	<b>Médiane (IIQ)</b>
DEL	650 (500)

IIQ : Intervalle interquartile ; UPDRS : Unified PD Rating Scale ; BDI : Beck depression inventory (les scores les plus élevés indiquant un niveau de dépression élevé); PDQ-39 Parkinson's Disease Questionnaire (les scores les plus élevés indiquant une qualité de vie moindre) ; DEL (dose équivalent levodopa quotidienne)

**Tableau 2 : Caractéristiques des dimensions du questionnaire**

Dimensions (nombres d'items)	Moyenne	SD	IIC min-max	IDV min-max	Floor (%)	Ceiling (%)	Alpha <sup>a</sup>	INFIT min-max
DYS (12)	35,09	23,23	0,21-0,43	0,00-0,37	5,7	0,4	0,72	0,94 - 1,11
COG (5)	48,72	29,76	0,25-0,56	0,14-0,59	8,6	9,5	0,66	0,90 - 1,07
PSY (3)	49,05	36,97	0,26-0,49	0,09-0,59	26,4	22,4	0,59	0,93 - 1,10

DYS Dysautonomic ; COG Cognition ; PSY Psychiatric ; SD Standard deviation ; IIC Item-internal consistency ; IDV Item discriminant validity ; <sup>a</sup> Alpha (Kuder-Richardson coefficient) ; ICC Intraclass correlation coefficient

**Tableau 3 : Relations entre les données sociodémographiques et cliniques et les scores dimensionnels/totaux de FNM-Park (comparaison en fonction des variables catégorielles).**

	DYS	COG	PSY	Global
<b>Stades</b>				
De Novo (n=37)	27,7 ± 21,9	34,4 ± 26,5	44,1 ± 36,1	36,8 ± 20,7
Non Fluctuants moteur (n=87)	25,5 ± 18,9	41,2 ± 28,5	38,3 ± 36,8	35,1 ± 21,4
Fluctuants moteur (n=121)	43,8 ± 22,7	58,0 ± 28,3	58,7 ± 35,0	53,7 ± 19,7
<i>Anova</i>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Type de traitement</b>				
Aucun (n=38)	28,1 ± 21,6	33,0 ± 26,8	41,2 ± 36,7	35,4 ± 21,9
Agoniste seul (n=32)	22,4 ± 16,7	37,5 ± 26,3	34,4 ± 31,1	31,4 ± 19,2
L Dopa et agoniste (n=127)	38,5 ± 23,4	54,1 ± 29,1	52,2 ± 36,8	48,4 ± 21,7
L Dopa seule (n=40)	39,2 ± 24,1	55,5 ± 30,5	60,0 ± 35,6	51,6 ± 20,2
<i>Anova</i>	<b>&lt;0.01</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Forme motrice</b>				
Tremblante (n=123)	31.9 ± 21.6	48.9 ± 30.0	47.7 ± 38.2	43.5 ± 21.8
Akinéto-rigide (n=95)	36.1 ± 23.3	48.4 ± 30.4	48.2 ± 35.2	44.5 ± 22.4
Tremblante et akinéto-rigide (n=19)	35.5 ± 21.7	49.5 ± 27.8	59.6 ± 36.1	48.2 ± 20.4
Autre (n=7)	50.0 ± 37.6	42.9 ± 21.4	52.4 ± 50.4	48.4 ± 34.4
<i>Anova</i>	NS	NS	NS	NS
<b>Latéralité de l'atteinte motrice</b>				
Droite (n=124)	34.1 ± 21.8	52.7 ± 30.5	49.5 ± 36.7	45.8 ± 22.4
Gauche (n=113)	36.0 ± 24.6	42.5 ± 27.6	48.7 ± 36.5	42.8 ± 21.8
Bilatérale (n=8)	31.3 ± 18.8	67.5 ± 26.0	54.2 ± 50.2	51.0 ± 27.2
<i>Anova</i>	NS	<b>&lt;0.01</b>	NS	NS
<b>Sexe</b>				
Hommes (n=151)	32.3 ± 22.1	47.5 ± 29.3	44.8 ± 36.5	42.0 ± 22.0
Femmes (n=94)	39.1 ± 23.9	50.1 ± 30.3	56.4 ± 36.6	48.7 ± 22.2
<i>T-Test</i>	<b>&lt;0.05</b>	NS	<b>&lt;0.05</b>	<b>&lt;0.05</b>
<b>Antécédent familial de MA</b>				
Non (n=218)	33.9 ± 22.3	47.3 ± 29.6	48.5 ± 37.0	43.5 ± 22.4
Oui (n= 27)	42.9 ± 27.0	58.5 ± 28.2	55.6 ± 35.8	53.6 ± 19.4
<i>T-Test</i>	0.054	0.070	NS	<b>&lt;0.05</b>
<b>Antécédent familial de MPI</b>				
Non (n= 192)	35.6 ± 23.5	49.4 ± 29.8	48.8 ± 37.5	45.1 ± 22.4
Oui (n= 53)	32.1 ± 21.1	45.3 ± 29.1	50.9 ± 35.0	42.8 ± 21.9
<i>T-Test</i>	NS	NS	NS	NS

Pour chaque variable, indication des scores de FNM (entre 0 et 100) en fonction des modalités de la variable pour chaque dimension du score. Puis indication du test utilisé (Anova ou T-Test) et de la valeur p correspondante.

DYS: Dysautonmique; COG: Cognitive; PSY: Psychiatrique (des scores plus élevés indique des niveaux plus élevés de FNM).



**Tableau 4. Relations entre les données sociodémographiques et cliniques et les scores dimensionnels/totaux de FNM-Park (corrélations aux variables quantitatives)**

	<b>DYS</b>	<b>COG</b>	<b>PSY</b>	<b>Global</b>
Age	0,012	0,044	-0,065	-0,016
Durée d'évolution de la maladie	<b>,286**</b>	0,114	0,054	<b>,173**</b>
UPDRS III	0,079	0,028	0,093	0,109
UPDRS IVb	<b>,365**</b>	<b>,272**</b>	<b>,251**</b>	<b>,386**</b>
Hoehn et Yahr	<b>,205**</b>	<b>,187*</b>	<b>,192*</b>	<b>,252**</b>
DEL	<b>,279**</b>	<b>,188**</b>	0,107	<b>,226**</b>
BDI	<b>,289**</b>	<b>,346**</b>	<b>,591**</b>	<b>,584**</b>
PDQ-39	<b>,442**</b>	<b>,451**</b>	<b>,624**</b>	<b>,696**</b>

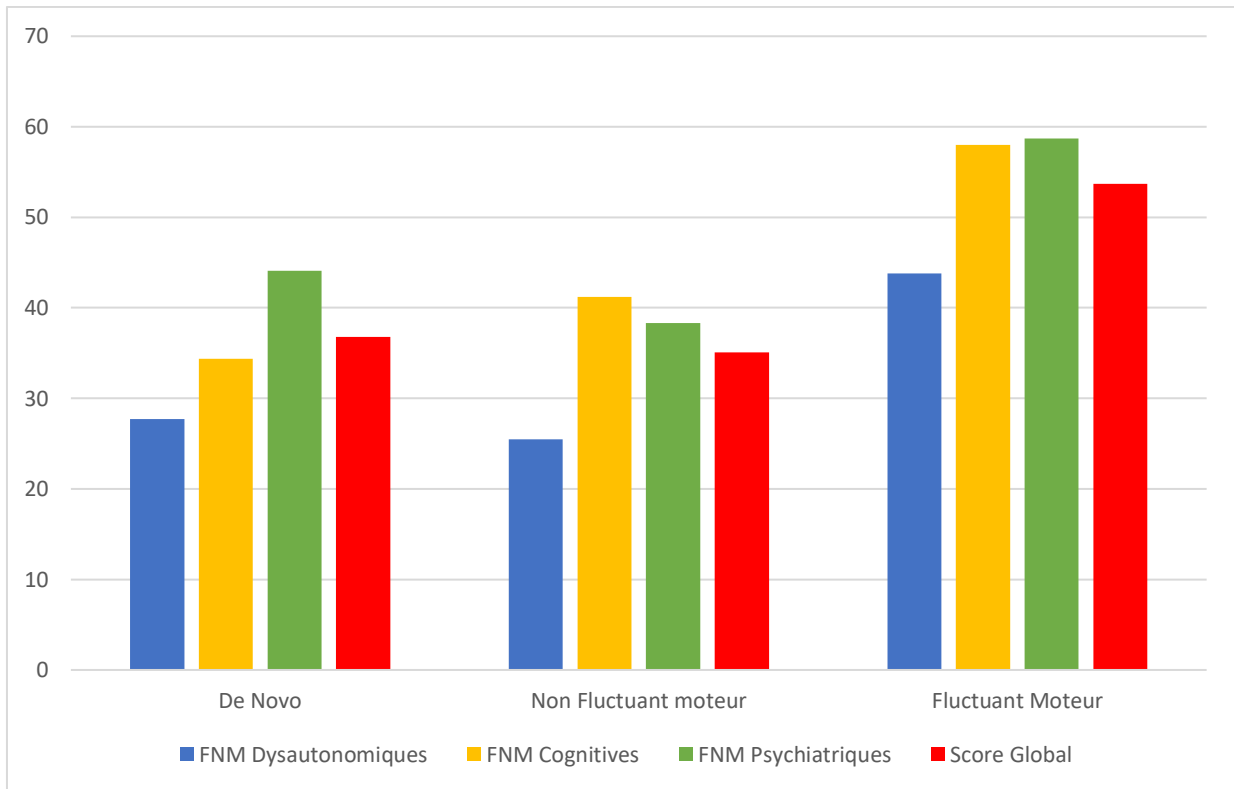
Coefficients de corrélation de Pearson des scores de FNM en fonction des variables quantitatives. Les coefficients indiqués en gras représentent les résultats significatifs . UPDRS : Unified PD Rating Scale ; BDI : Beck depression inventory (les scores les plus élevés indiquant un niveau de dépression élevé); PDQ-39 Parkinson's Disease Questionnaire (les scores les plus élevés indiquant une qualité de vie moindre) ; DEL (dose équivalent levodopa quotidienne)

\* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$

**Tableau 5 : Caractéristiques principales des clusters non moteurs**

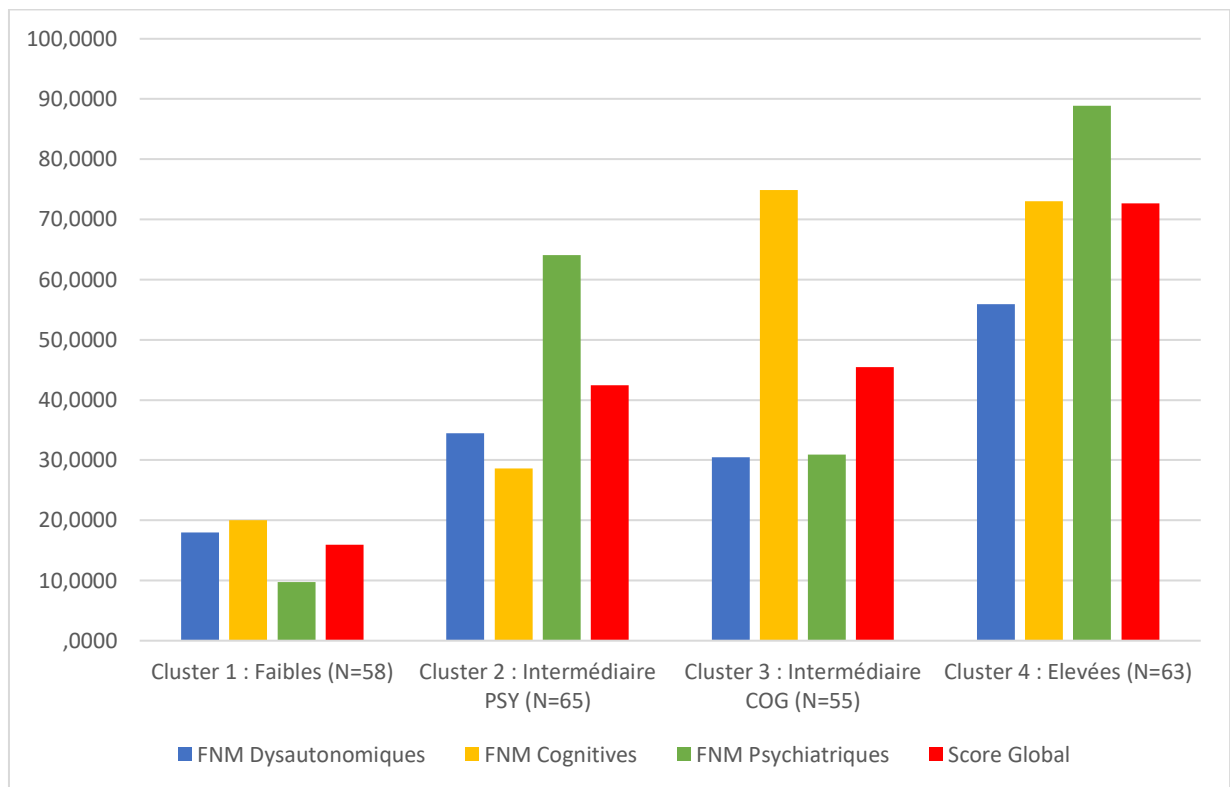
	<b>Groupe 1 : Faibles (N=58)</b>	<b>Groupe 2 : Intermédiaire PSY (N=65)</b>	<b>Groupe 3 : Intermédiaire COG (N=55)</b>	<b>Groupe 4 : Élevées (N=63)</b>
Age (ans)	63,43	62,12	64,33	62,81
Durée d'évolution de la maladie (ans)	5,8421	6,1406	7,0545	8,1613
Sexe (% de femmes)	29,30%	40,00%	29,10%	55,60%
UpdrIII off v1	12,9	13,15	12,95	15,84
UPDRS IVb v1	0,66	1,17	1,58	2,33
Hoehn & Yahr	1,95	2,08	2,23	2,5
Eq Dopa v1 (mg/jour)	466,62	617,89	680,65	683,21
Beck v1	4,65	10,38	9,19	17,08
PDQ-39	12,3806	27,4922	25,0826	41,8665
Antécédents Alzheimer	3,40%	10,80%	14,50%	14,30%
Antécédents Parkinson	29,30%	20,00%	14,50%	23,80%
<b>Latéralité de l'atteinte motrice</b>				
Formes Droites	44,80%	46,20%	65,50%	47,60%
Formes Gauches	51,70%	53,80%	30,90%	46,00%
Formes Bilatérales	3,40%	0,00%	3,60%	6,30%
<b>Evolution de la maladie</b>				
De Novo	20,70%	20,00%	9,10%	7,90%
Non fluctuants moteur	55,20%	36,90%	32,70%	19,00%
Fluctuants moteur	24,10%	43,10%	58,20%	73,00%
<b>Forme motrice</b>				
Tremblements	50,00%	51,60%	49,10%	50,80%
Akinéto-rigide	39,70%	39,10%	43,60%	33,30%
Mixte	5,20%	9,40%	7,30%	9,50%
Autre	5,20%	0,00%	0,00%	6,30%
<b>Scores FNM</b>				
Dysautonomiques	17,96	34,49	30,46	55,95
Cognitives	20	28,62	74,91	73,02
Psychiatriques	9,77	64,10	30,91	88,89
Global	15,91	42,40	45,42	72,61
<b>Type de traitement</b>				
Aucun	27,3%	18,8%	7,4%	8,2%
Agoniste seul	27,3%	12,5%	9,3%	6,6%
L Dopa et agoniste	36,4%	54,7%	63,0%	60,7%
L Dopa seule	9,1%	14,1%	20,4%	24,6%

**Figure 1 : Scores de FNM (dimensions et score global) à chaque stade de la maladie.**



Représentation des scores moyens de dimensions (DYS, COG, PSY) et du score global moyen (Index global) pour chaque stade de la maladie (DN, NF et FM). Les scores varient de 0 (pas de FNM) à 100 (toutes les FNM sont présentes).

**Figure 2 : Scores de FNM pour chaque cluster non moteur.**



Représentation des scores moyens de dimensions (DYS, COG, PSY) et du score global moyen (Index global) pour cluster de FNM. Les scores varient de 0 (pas de FNM) à 100 (toutes les FNM sont présentes).

## Annexe 1. Validité de construit (analyse en composantes principales)

Items	F1	F2	F3	Dim
Q14 Est-ce que vous ressentez le besoin d'aller à la selle sans y arriver à certains moments de la journée ?	0.59			DYS
Q20 Est-ce que vous avez une sensation de fourmillements dans les mains et/ou les pieds à certains moments de la journée ?	0.56			DYS
Q10 Est-ce que vous avez des sensations de rougeurs sur le visage ou de bouffées de chaleur à certains moments de la journée ?	0.52			DYS
Q16 Est-ce que vous avez une sensation d'essoufflement, ou des difficultés à prendre votre respiration à certains moments de la journée ?	0.52	0.43		DYS
Q13 Est-ce que vous avez des douleurs abdominales ou un inconfort abdominal à certains moments de la journée ?	0.50			DYS
Q18 Est-ce que vous avez des sensations de chaleur ou de froid à certains moments de la journée ?	0.48			DYS
Q21 Est-ce que vous ressentez une douleur à type d'étau, de striction des bras ou des jambes à certains moments de la journée ?	0.48			DYS
Q22 Est-ce que vous avez le besoin incessant de bouger les jambes, avec impossibilité de rester assis ou immobile à certains moments de la journée ?	0.43	0.32		DYS
Q17 Est-ce que vous ressentez le besoin urgent d'aller uriner à certains moments de la journée ?	0.43			DYS
Q12 Est-ce que vous avez des difficultés à avaler à certains moments de la journée ?	0.41			DYS
Q9 Est-ce que vous avez une sensation d'oppression thoracique à certains moments de la journée ?	0.41			DYS
Q15 Est-ce que vous avez des gaz ou des flatulences à certains moments de la journée ?	0.39			DYS
Q6 Est-ce que vous avez des difficultés à organiser vos pensées à certains moments de la journée ?	0.88			COG
Q7 Est-ce que vous avez un ralentissement de vos pensées à certains moments de la journée ?	0.80			COG
Q8 Est-ce que vous avez des difficultés à mémoriser à certains moments de la journée ?	0.61			COG
Q19 Est-ce que vous avez des difficultés à accommoder votre vue (passer d'une vision de loin à une vision de près, ou inversement) à certains moments de la journée ?	0.49			COG
Q5 Est-ce que vous ressentez de la fatigue physique et/ou de la fatigue psychique à certains moments de la journée ?	0.32	0.38		COG
Q2 Est-ce que vous êtes triste à certains moments de la journée ?			0.99	PSY
Q1 Est-ce que vous êtes anxieux à certains moments de la journée ?			0.67	PSY
Q3 Est-ce que vous êtes irritable à certains moments de la journée ?			0.37	PSY

F : Facteur ; DYS : Dysautonomie ; COG : Cognitive ; PSY : Psychiatrique

## Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »