



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Troubles ventilatoires au stade précoce de la maladie de Parkinson :  
une étude prospective**

Présentée et soutenue publiquement le 27 mai à 18h  
au Pôle Formation

**Par Guillaume BAILLE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur DEFEBVRE Luc**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur DUJARDIN Kathy**

**Madame le Professeur CORDONNIER Charlotte**

**Madame le Docteur MONACA-CHARLEY Christelle**

**Monsieur le Docteur PEREZ Thierry**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur MOREAU Caroline**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Évaluations neurologiques.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Épreuves fonctionnelles respiratoires .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Évaluation neuropsychologique .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Analyses statistiques .....</b>	<b>12</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Caractéristiques de la population à V0.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Comparaison entre les sujets parkinsoniens et les témoins sains (V0).....</b>	<b>14</b>
<b>3. Comparaison au sein de la population parkinsonienne (V0).....</b>	<b>14</b>
a. En fonction du sexe.....	14
b. En fonction du phénotype de la MP .....	15
c. En fonction du statut « de novo » ou non .....	16
<b>4. Corrélation entre les données ventilatoires et les caractéristiques de la MP (V0) .....</b>	<b>18</b>
a. Corrélation avec la dyspnée.....	18
b. Corrélation avec les volumes pulmonaires.....	18
c. Corrélation avec la force inspiratoire .....	18
<b>5. Observation de flutters ventilatoires (V0) .....</b>	<b>19</b>
<b>6. Caractéristiques de la population à V1.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Évolution des paramètres cliniques et ventilatoires entre V0 et V1 .....</b>	<b>20</b>
<b>8. Corrélation entre les paramètres ventilatoires à V0 et l'évolution clinique ...</b>	<b>20</b>
<b>9. Corrélation entre l'évolution des paramètres ventilatoires et l'évolution clinique entre V0 et V1 .....</b>	<b>21</b>
<b>10. Évaluation de la fonction diaphragmatique .....</b>	<b>22</b>
a. Comparaison entre les sujets avec et sans déficit diaphragmatique.....	22
b. Corrélation entre la pression buccale et les caractéristiques de la MP .....	23
<b>Discussion .....</b>	<b>24</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>32</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>33</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>40</b>
Annexe 1 : Tableaux récapitulatifs des données de la littérature concernant MP et troubles ventilatoires .....	40
Annexe 2 : Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson.....	42
Annexe 3 : Mini-Mental State Examination .....	43
Annexe 4 : Modified Parkinson's Disease Unified Parkinson's Disease Rating Scale .....	44
Annexe 5 : Unified Parkinson's Disease Rating Scale III .....	54
Annexe 7: Normes de P <sub>lmax</sub> et SNIP .....	58
Annexe 8 : Montréal Cognitive Assessment.....	59
Annexe 9 : Echelle d'auto-évaluation de la dépression selon Montgomery Asberg .....	60
Annexe10 : Echelle d'anxiété d'Hamilton .....	63
Annexe 11 : Lille Apathy Rating Scale .....	67
Annexe 12 : Flutters ventilatoires observés à V0 .....	74
Annexe 13 : Sujets perdus de vue .....	75

## RESUME

**Contexte** : Parmi les troubles axiaux de la maladie de Parkinson (MP), figure la dysfonction pulmonaire qui a un impact sur la dysarthrie, les troubles de déglutition et l'adhésion aux programmes de rééducation. Cependant, la plupart des travaux de la littérature ont inclus des sujets avec une MP évoluée et sans suivi prospectif. L'objectif de cette étude était de caractériser les anomalies en explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) dans les premières années suivant le diagnostic et d'évaluer leur caractère pronostique.

**Méthode** : Nous avons constitué une cohorte de 59 patients parkinsoniens (62,5 ans  $\pm$  8,3 ; 33,9% de de novo non traités) avec une durée d'évolution moyenne de 1,9 ans ( $\pm$  1,6). Une évaluation neurologique et en EFR a été réalisée à l'inclusion et répétée 2 ans plus tard (V1). Notre population initiale a été comparée à un groupe de 36 témoins sains appariés sur l'âge et le sexe. A V1, la fonction diaphragmatique (pression buccale) a été évaluée par stimulation magnétique cervicale chez 16 patients.

**Résultats** : Trente et un patients avec MP présentaient (52,5%) un déficit de la musculature inspiratoire contre 9 témoins sains (25% -  $p=0,008$ ). Il n'y avait pas d'influence de l'âge, ni du sexe ni du traitement dopaminergique. A V1, 41 patients avec MP ont été évalués en EFR et la pression inspiratoire buccale maximale (PI<sub>max</sub>) et la pression inspiratoire nasale maximale (SNIP) diminuait significativement entre les deux évaluations (respectivement  $\Delta = -10,96\%$  de la valeur théorique  $\pm 20,05$  -  $p=0,002$  ;  $\Delta = -9\%$  de la valeur théorique  $\pm 19,71$   $p=0,02$ ). L'évolution de la PI<sub>max</sub> et du SNIP n'était pas corrélée à l'évolution de l'UPDRS III (respectivement  $p=0,5$  et  $p=0,33$ ). La pression buccale était abaissée chez 7/16 (43,8%) patients avec MP.

**Conclusion** : Notre étude suggère la présence d'une atteinte de la musculature inspiratoire dès les stades précoces de la MP. À 2 ans, ce déficit inspiratoire ne semble cependant pas constituer un facteur pronostique de l'évolution de la maladie.

## INTRODUCTION

La maladie de parkinson (MP) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle touche 1,6 % des sujets de plus de 65 ans (1) et se caractérise au niveau anatomopathologique entre autre, par des dépôts d'alpha-synucléine au niveau cérébral (2). Actuellement, son diagnostic repose sur des signes moteurs (bradykinésie, tremblements de repos, hypertonie, troubles de la marche et de l'équilibre) liés à la perte progressive des neurones dopaminergiques de la *pars compacta* de la substance noire au niveau du mésencéphale. Ces neurones constituent la voie nigro-striée qui joue un rôle dans l'élaboration et le contrôle des activités motrices volontaires et automatiques. Les signes cardinaux moteurs de la MP n'apparaissent que lorsque près de 80 % des neurones dopaminergiques de la *pars compacta* ont dégénérés (3).

Au-delà des signes moteurs touchant les membres, les patients atteints de la MP peuvent présenter des symptômes qualifiés de « signes axiaux » : troubles de la marche et de la posture, dysarthrie et troubles de la déglutition. Ils pourraient être liés à une perte neuronale au niveau du tronc cérébral, principalement au niveau du *locus ceruleus* (structure noradrénergique) et du noyau du raphé médian (structure sérotoninergique). Cette perte serait également impliquée dans les signes non-moteurs de la MP (troubles du sommeil, dysautonomie, troubles cognitifs et psychiatriques). Ces signes axiaux sont à l'origine d'une perte d'autonomie avec des chutes pouvant précipiter l'institutionnalisation des patients (4). Cependant, en dépit

de la gravité de ces « signes axiaux », leur prise en charge est encore limitée, reposant principalement sur des mesures non-médicamenteuses non spécifiques (5). Dans une part non négligeable des cas, ils demeurent dopa-résistants et les effets de la neurostimulation cérébrale profonde semblent variables (6). Certaines études ont montré une absence d'amélioration de ces signes sur le long terme, voire une aggravation (7,8), alors que d'autres études ont mis en évidence une amélioration des troubles de la marche dans certains cas (9,10). De son côté, la dysarthrie, notamment la part hypophonique, est systématiquement aggravée par la neurostimulation cérébrale profonde (11,12). Initialement, ces « signes axiaux » étaient considérés comme apparaissant tardivement au cours de l'évolution de la MP, dans ce qui est appelé « phase de déclin ». Néanmoins, en 2003, Braak et al. ont montré que la dégénérescence des structures non dopaminergiques du tronc cérébral peut précéder de plusieurs années l'atteinte de la substance noire (3,13). En conséquence, certains des signes axiaux peuvent précéder de plusieurs années l'apparition des signes cardinaux moteurs (14). Ils sont probablement sous-estimés et participent à l'altération de la qualité de vie. Du point de vue physiopathologique, ces signes axiaux peuvent être liés à : i) des lésions surajoutées d'autre nature (lésions vasculaires, hydrocéphalie à pression normale), ii) un processus neurodégénératif non-dopaminergique touchant les structures du tronc cérébral. Depuis une quinzaine d'années, des nombreux auteurs ont étudié la présence de signes axiaux dès les premières années suivant le diagnostic de MP. Cela a été montré pour la dysarthrie (15,16) et les troubles de déglutition (17,18). Parmi les signes axiaux rapportés, il existe une atteinte ventilatoire au cours de la MP. Celle-ci a été décrite dès 1817 par James Parkinson (19), mais peu d'équipes se sont intéressées à ce sujet au cours du vingtième siècle. Aux stades tardifs de la maladie, la pneumonie d'inhalation représente la première cause de mortalité chez les patients MP (20,21) et les

pathologies pulmonaires représentent une cause fréquente d'hospitalisation (22,23). Par ailleurs, les troubles ventilatoires sont associés à la dysarthrie et jouent un rôle dans les troubles de déglutition (24,25). Il semble donc pertinent de préciser cette dysfonction pulmonaire dans la MP. Afin de rendre compte des différents aspects de l'atteinte ventilatoire dans la MP, on peut distinguer 3 points : la sensation de dyspnée, l'altération des volumes pulmonaires et le déficit de la musculature respiratoire.

Le principal symptôme pneumologique est la dyspnée qui correspond à « une expérience subjective d'un inconfort ventilatoire qui consiste en des sensations distinctes qui varient en intensité » (26). Il s'agit de la deuxième plainte fonctionnelle la plus fréquente après la douleur et sa prévalence est de 25 % dans la population générale (27). Ho et al. ont montré que la dyspnée était un marqueur de mauvaise qualité de vie et qu'elle était associée à une perte d'autonomie des sujets âgés à domicile (28). Les sujets présentant une dyspnée ont par ailleurs une moins bonne adhésion au programme de réhabilitation et de rééducation (29). Au niveau physiopathologique, elle résulte d'événements complexes encore méconnus et faisant appel à une intégration des afférences sensorielles mais aussi à une part affective importante (30). La prévalence de la dyspnée dans la MP est encore inconnue de par une méconnaissance de la part des médecins, mais aussi du fait d'une mauvaise perception de la dyspnée chez les patients (31,32). Sabaté et al. ont montré que les sujets parkinsoniens présentant une dyspnée avaient une qualité de vie altérée (33). Dans les études épidémiologiques, elle est régulièrement rapportée et souvent liée aux fluctuations non-motrices (34) car davantage présente et invalidante en condition « off drug ». Cependant, elle semble être liée à des phénomènes centraux, au-delà du système dopaminergique. En effet, Weiner et al. ont mis en évidence une amélioration des paramètres ventilatoires après administration aiguë de L-DOPA alors que la plainte

fonctionnelle restait inchangée (32). Les structures cérébrales impliquées dans la perception de la dyspnée demeurent encore inconnues même si l'insula semble y jouer un rôle central selon des travaux en IRM fonctionnelle (35). Le noyau sub-thalamique (NST), dont le rôle est bien connu dans la physiopathologie de la MP, a été évoqué comme pouvant être à l'origine d'une partie de la sensation de dyspnée ressentie chez les patients. Ainsi, dans une étude comparant les sujets parkinsoniens traités par neurostimulation du NST et ceux traités par stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM), la dyspnée apparaissait comme un effet secondaire plus fréquent chez les patients stimulés au niveau du NST (36). Le rôle précis de cette structure cérébrale dans la genèse de la sensation de dyspnée et son lien potentiel avec l'insula reste à déterminer.

Alors que l'évaluation de la dyspnée permet d'aborder la plainte subjective du patient, la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) permet d'objectiver certaines anomalies. Celles-ci sont habituellement divisées en 2 catégories de troubles ventilatoires. D'une part, les troubles ventilatoires restrictifs (TVR) sont définis par une capacité pulmonaire totale (CPT) inférieure à 80 % de la valeur théorique. Ils peuvent être liés à des atteintes de la cage thoracique, de la cavité pleurale ou à des pneumopathies interstitielles. D'autre part, les troubles ventilatoires obstructifs (TVO) sont définis par un rapport de Tiffeneau inférieur à 0,7. Les étiologies comprennent l'asthme, les inhalations toxiques (comme le tabac) et la dilatation des bronches. Depuis les années 1960, la spirométrie est utilisée pour évaluer les volumes pulmonaires chez les patients parkinsoniens et les données de la littérature sont contradictoires. Bien que la fibrose pulmonaire liée aux dérivés ergotés soit devenue extrêmement rare, un TVR pur a été rapporté chez des sujets avec une MP évoluée (37,38). Le mécanisme sous-jacent évoqué est une perte de la compliance de la paroi

thoracique associée à des troubles de la statique rachidienne, comme par exemple la camptocormie (39,40). Un effet du sexe a été évoqué par certains auteurs du fait d'un syndrome restrictif plus sévère chez les femmes (38). En analysant la courbe débit-volume, Bogaard et al., ont mis en évidence un TVO isolé chez une cohorte de patients avec une MP évoluée (39,41). Des travaux plus anciens ont révélé une atteinte des voies aériennes supérieures (42,43). Cependant, la plupart des études datant des années 1960 à 1980 ont inclus des sujets présentant une intoxication tabagique active (44,45). De plus, le fait d'avoir inclus des patients atteints de MP depuis plusieurs années a pu induire un biais d'évaluation des volumes pulmonaires de par un manque de coopération pour la réalisation de la spirométrie. En analysant les données ventilatoires de 58 sujets parkinsoniens, une équipe espagnole a mis en évidence une association entre le syndrome obstructif et la bradykinésie, l'hypertonie et les signes radiologiques d'arthrose rachidienne (33). En revanche, aucun TVO n'a été retrouvé dans une autre cohorte de 12 patients (37). En 1989, un phénomène décrit comme « flutter ventilatoire » a été observé et retrouvé comme étant corrélé aux dyskinésies et au tremblement (46). Il s'agit d'une oscillation d'une fréquence de 4 à 8 Hz de la courbe débit-volume. Ce « flutter ventilatoire » ne semble cependant pas être spécifique de la MP. Enfin, d'autres auteurs ont objectivé une atteinte ventilatoire « mixte » (association d'un TVR et d'un TVO (33,40,46)). Concernant la dopasensibilité des troubles ventilatoires, les données de la littérature sont de nouveau contradictoires. L'atteinte restrictive répondait partiellement à l'administration aigue de L-DOPA selon certains auteurs (38) alors que d'autres ne mettaient pas en évidence d'effet significatif du traitement (37). Les volumes pulmonaires s'améliorent également sous dopathérapie dans certaines études (44,45) mais les données sont à interpréter avec prudence car des sujets asthmatiques ou atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive

ont été inclus. Cependant, une participation du système nerveux parasympathique a été évoquée du fait de la dopa-résistance des anomalies en spirométrie (47).

Au-delà de la mesure des volumes pulmonaires, l'exploration de la fonction ventilatoire comporte l'étude des muscles inspiratoires et expiratoires. Les explorations les plus couramment utilisées sont non-invasives et consistent en la mesure des pressions générées lors de manœuvre volontaire (pression inspiratoire maximale : PI max ; pression expiratoire maximale : PE max). L'analyse de la musculature expiratoire peut être complétée par la mesure du débit expiratoire à la toux (DEP à la toux) et celle des muscles inspiratoires par le *sniff nasal inspiratory pressure test* (SNIP test). Le diaphragme peut être étudié de façon plus spécifique par stimulation magnétique cervicale en mesurant la pression buccale. Concernant la MP, les données de la littérature sont de nouveau contradictoires. Alors que Cardoso et al. et Canning et al. n'ont pas objectivé de déficit de la musculature ventilatoire (39,48), d'autres équipes ont mis en évidence une atteinte des muscles inspiratoires et expiratoires (49,50,51). Dans l'état actuel de nos connaissances, le fonctionnement du diaphragme n'a jamais été étudié chez les sujets parkinsoniens. La sensibilité au traitement a été évaluée par plusieurs équipes. La force inspiratoire s'améliorait après injection d'apomorphine en sous-cutané (52) et Sathyaprabha et al. retrouvaient des résultats similaires après test d'administration aiguë d'une dopathérapie (51). Néanmoins, une étude plus récente ne mettait pas en évidence de variations significatives des données musculaires inspiratoires (49).

À l'heure actuelle, la grande majorité des études de la littérature concernant l'atteinte ventilatoire dans la MP ont inclus des sujets présentant une maladie évoluée (plus de 5 ans d'évolution dans la plupart des études), le plus souvent évalués en condition « on drug » et sans suivi longitudinal. Donc, pour les patients avec une MP

précoce, les données sont manquantes. Un tableau résumant les travaux déjà publiés dans ce domaine se trouve en annexe 1.

L'objectif principal de cette étude consiste en une analyse prospective en EFR des paramètres ventilatoires dans la MP à un stade peu avancé de la maladie et en un contrôle de l'évolution ces paramètres à 2 ans. L'objectif secondaire est d'étudier la corrélation entre ces paramètres ventilatoires et l'évolution de la MP au niveau moteur et cognitif. Nous formulons l'hypothèse qu'il existe une atteinte de la musculature inspiratoire dès les stades précoces de la maladie, que ce déficit ventilatoire s'aggrave avec le temps et qu'il représente un facteur d'évolution péjoratif chez les patients parkinsoniens.

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude pilote, monocentrique, prospective, élaborée chez des patients parkinsoniens suivis en neurologie au CHRU de Lille (figure 1).

### 1. Population

Les sujets inclus faisaient partie de la cohorte PRODYGI-Park (étude prospective de la dysarthrie et de l'apparition des signes non dopaminergiques dans la maladie de Parkinson idiopathique). Ils répondaient aux critères de Gibb et Lees (53 – annexe 2) au stade précoce (durée d'évolution inférieure ou égale à 5 ans) avec un score de Hoehn et Yahr inférieur à 3 (54), stables sous traitement dopaminergique (agonistes dopaminergiques, L-DOPA et/ou inhibiteurs enzymatiques) et sans pathologie respiratoire intercurrente susceptible de fausser l'interprétation des EFRs. Du fait des autres examens réalisés dans la cohorte, les sujets ne présentaient pas de troubles de la parole ou de pathologie ORL (empêchant la réalisation de l'enregistrement de la dysarthrie), ni de troubles cognitifs majeurs (score au *Mini-Mental State Examination* – MMSE – 55 – annexe 3 - supérieur à 24/30). La population initiale recrutée comportait 63 patients (38 hommes et 25 femmes) avec une moyenne d'âge de 63,4 ± 7,4 ans, une durée d'évolution moyenne de 2 ans ± 1,8 et était répartie en 2 sous-groupes en fonction du phénotype initial de la maladie : 22 dans le groupe « trémulant » et 41 dans le groupe « akinétique ». L'étude a été approuvée par le comité de

protection des personnes n° 11/07 : 2010-A01391-38 et tous les patients ont donné leur consentement éclairé.

Afin de comparer les données en EFR à une population composée de 36 sujets sains appariée sur l'âge et le sexe, un groupe contrôle a été constitué.

## 2. Procédure

Les sujets ont été évalués en ambulatoire et l'ensemble des examens cliniques a été réalisé en condition « off drug » (à jeun de tout traitement antiparkinsonien depuis 12 heures), hormis le bilan neuropsychologique.

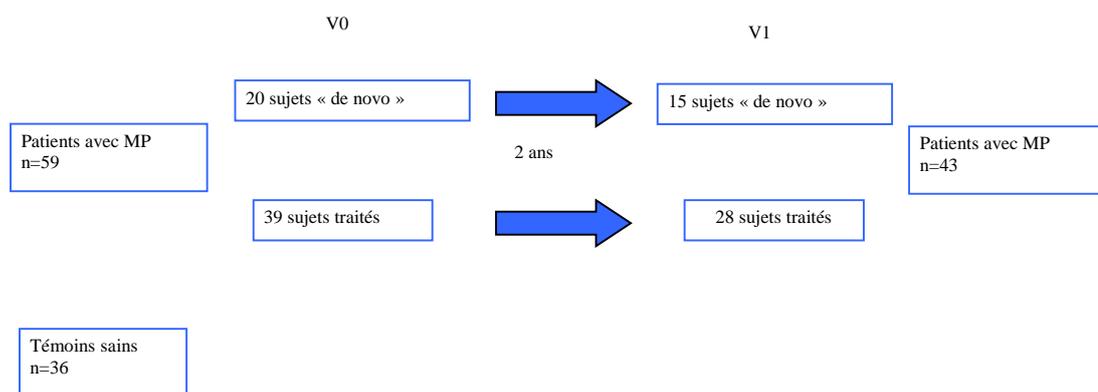


Figure 1 : Flow chart de l'étude.

## 3. Évaluations neurologiques

Elles ont été réalisées par un neurologue spécialisé en pathologie du mouvement et comportaient les échelles *Movement Disorders Society Unified-Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS – 56 – annexe 4 ) I (expériences non motrices de la vie quotidienne), II (évaluation des activités de la vie quotidienne et qualité de vie), et IV (complications motrices) et *Unified-Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS – 57 –

annexe 5) III (examen moteur). Les traitements antiparkinsoniens ont été vérifiés et exprimés en dose équivalente journalière de levodopa (58).

#### 4. Épreuves fonctionnelles respiratoires

Elles ont été réalisées dans le service d'explorations fonctionnelles respiratoires de l'hôpital Calmette du CHRU de Lille. La plainte fonctionnelle des participants était évaluée grâce aux échelles *Medical Research Council* (MRC – 59 – annexe 6 ) et *Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index* (BDI/TDI - 60 – annexe 6).

L'oscillométrie à impulsions (masterscreen® IOS, modèle MS-IOS) a permis d'évaluer les volumes pulmonaires suivants :

- capacité pulmonaire totale (CPT)
- capacité vitale lente (CVL)
- volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)

L'étude des muscles ventilatoires a été réalisée grâce à un HypairCompact+® et a permis d'évaluer les valeurs suivantes :

- pression inspiratoire maximale buccale (Pimax)
- pression inspiratoire nasale (SNIP – *sniff nasal inspiratory pressure*)

La réalisation des EFR suivait les recommandations de *l'European Respiratory Society* (61) qui permettaient également de diagnostiquer les TVO et les TVR. À l'échelle individuelle, l'interprétation des données relatives aux muscles ventilatoires a été faite à partir des valeurs proposées par Uldry et al. (62 – annexe 7).

La stimulation magnétique cervicale des nerfs phréniques a permis de mesurer la pression buccale et la norme inférieure choisie était de 10 cm H<sub>2</sub>O (63).

## 5. Évaluation neuropsychologique

Les tests neuropsychologiques comprenaient une évaluation cognitive globale à l'aide du *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA – 64 – annexe 8 – troubles cognitifs si score < 27/30) et 3 évaluations comportementales. L'état thymique était évalué à l'aide de la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS – 65 – annexe 9 - dépression si score > 6/60), l'état d'anxiété à l'aide de l'échelle d'Hamilton (66 – annexe 10 – anxiété légère si score < 17/56) et l'apathie à l'aide de la *Lille Apathy Rating Scale* (67 – annexe 11 - tendance à l'apathie si score > -17).

## 6. Analyses statistiques

La comparaison de groupes selon un paramètre qualitatif ou binaire a été réalisée par un test de Chi<sup>2</sup> ou d'exact de Fisher en cas d'effectif théorique inférieur à 5. Un test de student ou de U de Mann Withney (si la distribution du paramètre était asymétrique) a permis comparer les groupes selon un paramètre numérique. Le lien entre 2 paramètres numérique ou ordinaire a été évalué par une corrélation de Pearson ou de Spearman. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Le logiciel SAS Institute version® 9.3 a permis de réaliser les analyses.

## RESULTATS

### 1. Caractéristiques de la population à V0

Notre population comprenait 62,7 % d'hommes avec une moyenne d'âge de 62,5 ans ( $\pm$  8,3) et 16,9 % de patients tabagiques. La durée d'évolution moyenne de la MP était de 1,9 ans ( $\pm$  1,6), 33,9 % des sujets étaient « de novo » et aucun n'était dément (MOCA moyen :  $26,8 \pm 2,7$ ). Trente-sept pourcents étaient considérés comme symptomatiques (MRC $\geq$ 1 (tableau 1)).

Age (années)	62,5 $\pm$ 8,3
Sexe ratio (H/F)	37/22
Phénotype	-20 trémulants (33,9 %) -39 akinétiques (66,1 %)
Patients « de novo »	20 (33,9 %)
Durée d'évolution (années)	1,9 $\pm$ 1,6
Dose quotidienne d'équivalent L-DOPA (mg)	296,8 $\pm$ 323,3
Tabagisme	10 (16,9 %)
MOCA (/30)	26,8 $\pm$ 2,7
LARS (de -36 à +36)	-26,4 $\pm$ 5,4
MADRS (/60)	5,2 $\pm$ 4,9
Echelle d'anxiété de Hamilton (/56)	6,4 $\pm$ 5,7
MDS-UPDRS I (/52)	5,8 $\pm$ 4,1
MDS-UPDRS II (/52)	6,1 $\pm$ 4,4
UPDRS III (/108)	19,6 $\pm$ 7,9
MDS-UPDRS IV (/24)	0,9 $\pm$ 1,4
MRC (/5)	0,4 $\pm$ 0,6
BDI/TDI (/12)	10,6 $\pm$ 1,7
Patient symptomatique (MRC $\geq$ 1)	22 (37 %)

Tableau 1 : caractéristique de la population de patients avec MP. H : hommes, F : femme, MP : maladie de Parkinson, patients « de novo » : patients avec MP depuis moins de 3 ans et sans traitement anti-parkinsonien, MOCA : *MO*ntréal *C*ognitive *A*ssessment, LARS : *L*ille *A*pathy *R*ating *S*cale, MADRS : *M*ontgomery-*A*sberg *D*epression *R*ating *S*cale, MDS-UPDRS : *M*ovement *D*isorders *S*ociety *U*nified *P*arkinson's *D*isease *R*ating *S*cale, UPDRS : *U*nified *P*arkinson's *D*isease *R*ating *S*cale, MRC : *M*edical *R*esearch *C*ouncil, BDI/TDI : *B*aseline *D*yspnea *I*ndex/ *T*ransition *D*yspnea *I*ndex.

## 2. Comparaison entre les sujets parkinsoniens et les témoins sains (V0)

Les deux groupes ne différaient pas au niveau de l'âge ( $p=0,28$ ), du sexe ratio ( $p=0,7$ ) et du statut tabagique ( $p=0,52$ ). Concernant les volumes pulmonaires, les témoins sains présentaient un VEMS, une CVL et une CPT significativement inférieurs à ceux des sujets parkinsoniens ( $p=0,02$  ;  $p=0,003$  ;  $p=0,003$  respectivement). Concernant les muscles inspiratoires, les patients avec MP présentaient une Plmax ( $p=0,01$ ) et un SNIP ( $p=0,0002$ ) inférieurs à ceux des témoins sains.

	Patients avec MP n=59	Témoins sains N=36	p
Age (années)	62,5 ± 8,3	61 ± 5,2	0,28
Sexe Ratio (H/F)	37/22	24/12	0,7
Tabac (%)	10 (16,9 %)	8 (22,2 %)	0,52
TVO	4 (6,78 %)	4 (11,11 %)	0,47
Rapport de Tiffeneau (%)	74,92 ± 7,2	75,47 ± 5,9	0,7
VEMS (%)	105,7 ± 13,1	97,67 ± 17,5	0,02*
CVL (%)	110,5 ± 14,4	101,5 ± 12,3	0,003*
TVR	1 (1,69 %)	2 (5,56 %)	Pas de stats
CPT (%)	111,1 ± 15,7	101 ± 14,3	0,003*
Plmax (%)	74,8 ± 30,6	90,61 ± 26,10	0,01*
SNIP (%)	70,9 ± 28	89,7 ± 18,6	0,0002*
Déficit musculature inspiratoire	31 (52,54 %)	9 (25 %)	0,008*

Tableau 2 : Comparaison des données démographiques et ventilatoires entre les patients avec MP et les témoins sains. H : homme, F : femme, TVO : trouble ventilatoire obstructif, VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVL : capacité vitale lente, TVR : trouble ventilatoire restrictif, CPT : capacité pulmonaire totale, Plmax : pression inspiratoire maximale buccale, SNIP : *sniff nasal inspiratory pressure*.

## 3. Comparaison au sein de la population parkinsonienne (V0)

### a. En fonction du sexe

Aucune différence significative n'a été mise en évidence au niveau de la durée d'évolution de la MP ( $p=0,13$ ), du nombre de patients « de novo » ( $p=0,76$ ) ou du score UPDRS III ( $p=0,89$ ). Le groupe de sujets de sexe féminin présentait un score d'anxiété d'Hamilton plus élevé ( $p=0,043$ ) et aucune femme ne fumait, au contraire de 10/37 des hommes ( $p=0,009$ ). Concernant la dyspnée, les femmes étaient davantage symptomatique ( $p=0,005$ ) mais il existait une discordance entre l'échelle MRC

( $p=0,01$ ) et l'échelle BDI/TDI ( $p=0,17$ ). Concernant les volumes pulmonaires et la force inspiratoire, aucune différence n'a été observée.

Sexe	Féminin n= 22	Masculin n= 37	P
Age (années)	61,6 ± 9	63 ± 7,9	0,53
Phénotype	- 8 trémulant - 14 akinéto-rigide	- 12 trémulant - 25 akinéto-rigide	0,78
Durée d'évolution (années)	1,5 ± 1,3	2,2 ± 1,7	0,13
Dose quotidienne d'équivalent L-DOPA (mg)	238,2 ± 275	332,2 ± 346,6	0,16
Patients « de novo » (%)	8 (36 %)	12 (32 %)	0,76
MOCA (/30)	26,3 ± 4,5	27,2 ± 2,2	0,35
MADRS (/60)	6,1 ± 4,9	4,7 ± 5	0,19
Echelle d'anxiété d'Hamilton (/56)	8,3 ± 5,6	5,2 ± 5,6	0,04*
MDS-UPDRS I (/52)	5,6 ± 3,7	5,9 ± 4,4	0,82
MDS-UPDRS II (/52)	5,1 ± 4,4	6,7 ± 4,3	0,2
UPDRS III (/108)	19,5 ± 9,3	19,2 ± 7,2	0,89
MDS-UPDRS IV (/24)	1,1 ± 1,4	1,1 ± 1,3	0,82
MRC (/5)	0,7 ± 0,6	0,3 ± 0,6	0,01*
BDI/TDI (/12)	10,1 ± 1,8	10,7 ± 1,8	0,17
Patient symptomatique (MRC≥1)	14 (64 %)	8 (22 %)	0,005*
Tabac (%)	0	10 (27 %)	0,009*
TVO	1	3	Pas de stats
Rapport de Tiffeneau (%)	76,3 ± 8,5	74,1 ± 6,3	0,25
VEMS (%)	103,8 ± 11,5	106,9 ± 14	0,38
CVL (%)	111,4 ± 16,9	109,9 ± 12,8	0,71
TVR	0	1	Pas de stats
CPT (%)	116,1 ± 16,1	108 ± 14,9	0,06
Plmax (%)	72,1 ± 36,6	76,5 ± 26,7	0,61
SNIP (%)	75,6 ± 31,4	68,1 ± 25,8	0,32
Déficit musculature inspiratoire	12 (55 %)	19 (51 %)	0,81

Tableau 3 : Comparaison des données démographiques et ventilatoires entre les patients avec MP en fonction du sexe. H : homme, F : femme, patients « de novo » : patients avec MP depuis moins de 3 ans et sans traitement anti-parkinsonien, MOCA : *MONtréal Cognitive Assessment*, MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MRC : *Medical Research Council*, BDI/TDI : *Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index*. TVO : trouble ventilatoire obstructif, VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVL : capacité vitale lente, TVR : trouble ventilatoire restrictif, CPT : capacité pulmonaire totale, Plmax : pression inspiratoire maximale buccale, SNIP : *sniff nasal inspiratory pressure*).

### b. En fonction du phénotype de la MP

Les caractéristiques cliniques et démographiques ne différaient pas entre les patients de phénotype « trémulant » et ceux de phénotype « akinéto-rigide ». Aucun des deux groupes n'était plus symptomatique que l'autre ( $p=0,47$ ), que ce soit selon l'échelle MRC ( $p=0,44$ ) ou selon l'échelle BDI/TDI ( $p=0,35$ ). Concernant les volumes pulmonaires, le rapport de Tiffeneau était significativement plus élevé chez les sujets

« trémulant » ( $p=0,04$ ). Aucune différence n'a été observée concernant les muscles inspiratoires.

Phénotype	Trémulant n=20	Akinéto-rigide n=39	p
Age (années)	62,8 ± 7,6	62 ± 9,7	0,71
Sexe ratio (H/F)	12/8	25/14	0,76
Durée d'évolution (années)	2,3 ± 1,6	1,7 ± 1,6	0,15
Dose quotidienne d'équivalent L-DOPA (mg)	347,1 ± 325,7	272,8 ± 322,7	0,1
Patients « de novo »	4 (20 %)	16 (41 %)	0,11
MOCA (/30)	27,2 ± 2,3	26,6 ± 3	0,52
MADRS (/60)	4,6 ± 4,4	5,5 ± 5,2	0,62
Echelle d'anxiété d'Hamilton (/56)	6,1 ± 5,6	6,5 ± 5,9	0,94
MDS-UPDRS I (/52)	5,7 ± 3,7	5,9 ± 4,2	0,84
MDS-UPDRS II (/52)	6,4 ± 3,4	5,9 ± 4,4	0,69
UPDRS III (/108)	19,55 ± 8,1	19,2 ± 8,1	0,88
MDS-UPDRS IV (/24)	1,2 ± 1,3	1 ± 1,4	0,55
MRC (/5)	0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,6	0,44
BDI/TDI (/12)	10,2 ± 1,7	10,7 ± 1,8	0,35
Patient symptomatique (MRC≥1)	9 (45 %)	13 (33 %)	0,47
Tabac (%)	5 (25 %)	5 (13 %)	0,28
TVO	1	3	Pas de stats
Rapport de Tiffeneau (%)	77,7 ± 7,8	73,5 ± 6,5	0,04*
VEMS (%)	103,8 ± 13	106,7 ± 13,2	0,41
CVL (%)	106,3 ± 12	112,6 ± 15,1	0,12
TVR	0	1	Pas de stats
CPT (%)	109,2 ± 8,7	112,1 ± 18,6	0,43
Plmax (%)	77,9 ± 35,7	73,5 ± 28,4	0,62
SNIP (%)	77,7 ± 24,7	67,6 ± 29,2	0,2
Déficit musculature inspiratoire	10 (50 %)	21 (54 %)	0,78

Tableau 4 : Comparaison des données démographiques et ventilatoires entre les patients avec MP en fonction du sexe. H : homme, F : femme, patients « de novo » : patients avec MP depuis moins de 3 ans et sans traitement anti-parkinsonien, MOCA : *MONtréal Cognitive Assessment*, MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MRC : *Medical Research Council*, BDI/TDI : *Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index*. TVO : trouble ventilatoire obstructif, VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVL : capacité vitale lente, TVR : trouble ventilatoire restrictif, CPT : capacité pulmonaire totale, Plmax : pression inspiratoire maximale buccale, SNIP : *sniff nasal inspiratory pressure*.

### c. En fonction du statut « de novo » ou non

Les patients « de novo » ne différaient pas des « non de novo » au niveau de l'âge ( $p=0,52$ ), du sexe ratio ( $p=0,76$ ) ou du phénotype ( $p=0,11$ ). Cependant, ils présentaient une durée d'évolution de la MP plus courte ( $p<0,0001$ ) et des scores MDS-UPDRS I, II et UPDRS III plus faibles (respectivement  $p=0,011$  ;  $p=0,0009$  ;  $p=0,01$ ). Il y avait davantage de sujets symptomatiques parmi les sujets « non de

novo » ( $p=0,04$ ) alors qu'aucune différence n'a été objectivée entre les deux groupes que ce soit pour l'échelle MRC ( $p=0,09$ ) ou pour l'échelle BDI/TDI ( $p=0,08$ ). Concernant les volumes pulmonaires et les muscles inspiratoires, aucune différence significative n'a été mise en évidence.

	« Non de novo » n=39	« De novo » n=20	p
Age (années)	63 ± 8,1	62 ± 8,8	0,52
Sexe ratio (H/F)	25/14	12/8	0,76
Phénotype	- 16 trémulants - 23 akinéto-rigides	- 4 trémulants - 16 akinéto-rigides	0,11
Durée d'évolution (années)	2,6 ± 1,6	0,6 ± 0,6	<0,0001*
Dose quotidienne d'équivalent L-DOPA (mg)	449,5 ± 297,4	NA	Pas de stats
MOCA (/30)	27,1 ± 2	26,4 ± 3,8	0,84
MADRS (/60)	5,1 ± 4,6	5,4 ± 5,7	0,9
Echelle d'anxiété d'Hamilton (/56)	6,2 ± 5,3	6,6 ± 6,7	0,89
MDS-UPDRS I (/52)	6,5 ± 3,9	4,5 ± 4	0,01*
MDS-UPDRS II (/52)	7,2 ± 4,7	4 ± 2,4	0,0009*
UPDRS III (/108)	21,2 ± 7,2	15,7 ± 8,3	0,01*
MDS-UPDRS IV (/24)	1,28 ± 1,3	0,6 ± 1,4	0,008*
MRC (/5)	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,6	0,09
BDI/TDI (/12)	10,2 ± 1,8	11,11 ± 1,5	0,08
Patient symptomatique (MRC≥1)	18 (46 %)	4 (20 %)	0,04*
Tabac (%)	8 (21 %)	2 (10 %)	0,47
TVO	3	1	Pas de stats
Rapport de Tiffeneau (%)	74,3 ± 7,7	76,2 ± 6,3	0,33
VEMS (%)	104 ± 12,7	109,1 ± 13,6	0,16
CVL (%)	109,8 ± 15,1	111,8 ± 13,2	0,62
TVR	0	1	Pas de stats
CPT (%)	110,3 ± 14,5	112,5 ± 18	0,61
Plmax (%)	70,3 ± 28,3	84,2 ± 33,8	0,11
SNIP (%)	70,6 ± 28	71,68 ± 29,3	0,89
Déficit musculature inspiratoire	21 (54 %)	10 (50 %)	0,78

Tableau 5 : Comparaison des données démographiques et ventilatoires entre les patients avec MP en fonction du sexe. H : homme, F : femme, patients « de novo » : patients avec MP depuis moins de 3 ans et sans traitement anti-parkinsonien, MOCA : *MONtréal Cognitive Assessment*, MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MRC : *Medical Research Council*, BDI/TDI : *Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index*. TVO : trouble ventilatoire obstructif, VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVL : capacité vitale lente, TVR : trouble ventilatoire restrictif, CPT : capacité pulmonaire totale, Plmax : pression inspiratoire maximale buccale, SNIP : *sniff nasal inspiratory pressure*. NA : non applicable.

#### 4. Corrélation entre les données ventilatoires et les caractéristiques de la MP (V0)

##### a. Corrélation avec la dyspnée

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été établie entre la plainte fonctionnelle ventilatoire (évaluée via l'échelle BDI/TDI) et le score UPDRS IV ( $p=0,7639$ ), le score à la MADRS ( $p=0,7520$ ), l'échelle d'anxiété d'Hamilton ( $p=0,2741$ ) et la dose journalière d'équivalent L-DOPA ( $p=0,2084$ ) (tableau 6). Il n'y avait pas de corrélation entre le caractère symptomatique des sujets ( $MRC \geq 1$ ) et le score MDS-UPDRS IV ( $p=0,63413$ ), le score à la MADRS ( $p=0,92463$ ) et l'échelle d'anxiété d'Hamilton ( $p=0,97255$ ) (tableau 7).

##### b. Corrélation avec les volumes pulmonaires

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été établie entre le rapport de Tiffeneau et les sous-scores de bradykinésie ( $p=0,3014$ ) de d'hypertonie axiale ( $p=0,2741$ ), du score UPDRS III et la dose journalière d'équivalent L-DOPA ( $p=0,8588$ ) (tableau 8).

##### c. Corrélation avec la force inspiratoire

Une corrélation statistiquement significative et négative ( $r=-0,52494$  et  $p<0,0001$ ) a été retrouvée entre le sous-score de bradykinésie du score UPDRS III et la valeur de la P<sub>I</sub>max (tableau 9).

		MDS-UPDRS IV (/24)	MADRS (/60)	Echelle d'anxiété d'Hamilton (/56)	Dose journalière d'équivalent L-DOPA (mg)
BDI/TDI	R	0,04	0,04	0,15	0,21
	P	0,76	0,75	0,27	0,21

Tableau 6 : Corrélation avec la dyspnée. BDI/TDI: *Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index*, MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*.

		MDS-UPDRS IV (/24)	MADRS (/60)	Echelle d'anxiété d'Hamilton (/56)	Rapport de Tiffeneau	CPT	PImax	SNIP
Patient symptomatique (MRC≥1)	r	0,7	0,35	0,25	0,15	0,88	0,91	0,25
	p	0,63	0,92	0,97	0,32	0,77	0,21	0,65

Tableau 7 : Corrélation avec la présence d'une dyspnée : MRC : *Medical Research Council*, MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*.

		Sous-score de bradykinésie – UPDRS III (/16)	Hypertonie axiale – UPDRS III (/4)	Dose journalière d'équivalent L-DOPA (mg)
Rapport de Tiffeneau	r	0,14	0,15	0,03
	p	0,3	0,27	0,86

Tableau 8 : Corrélation avec le rapport de Tiffeneau. UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

		Sous-score tremblement de repos – UPDRS III (/20)	Sous-score tremblement postural – UPDRS III (/8)	Sous-score de bradykinésie – UPDRS III (/16)	Dose journalière d'équivalent L-DOPA (mg)
PImax	r	0,1	-0,17	-0,52	-0,19
	p	0,47	0,32	<0,0001*	0,26

Tableau 9 : Corrélation avec la force inspiratoire. UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, PImax : pression inspiratoire maximale buccale

## 5. Observation de flutters ventilatoires (V0)

Un « flutter ventilatoire » (oscillation de la courbe débit-volume) a été observé chez 4 sujets avec MP et leurs données démographiques et en EFR sont résumées dans l'annexe 12.

## 6. Caractéristiques de la population à V1

Le tableau résumant les caractéristiques des sujets perdus de vue se trouve en annexe 13. Notre population à V1 comprenait 62,7 % d'hommes avec une moyenne d'âge de 64 ans ( $\pm 7,9$ ) et 16,3% de patients tabagiques. La durée d'évolution moyenne de la MP était de 3,9 ans ( $\pm 1,8$ ), 34,9 % des sujets étaient « de novo » et aucun n'était dément (MOCA moyen :  $27,1 \pm 2,1$ ) (tableau 10).

Age (années)	64 ± 7,9
Sexe ratio (H/F)	27/16
Phénotype	-17 trémulants (39,5 %) -26 akinétiques (60,5 %)
Patients « de novo »	15 (34,9 %)
Durée d'évolution (années)	3,9 ± 1,8
Dose quotidienne d'équivalent L-DOPA (mg)	525,1 ± 362,7
Tabagisme	7 (16,3 %)
MOCA (/30)	27,1 ± 2,1
LARS (de -36 à +36)	-26,3 ± 7,5
MADRS (/60)	3,2 ± 2,9
Echelle d'anxiété de Hamilton (/56)	4,6 ± 5,4
MDS-UPDRS I (/52)	6,3 ± 4,9
MDS-UPDRS II (/52)	7 ± 4,9
UPDRS III (/108)	23 ± 10,1
MDS-UPDRS IV (/24)	1,9 ± 2
MRC (/5)	0,6 ± 0,8
BDI/TDI (/12)	10,9 ± 1,4

Tableau 10 : Caractéristiques à V1 de la population de patients avec MP. H : hommes, F : femme, MP : maladie de Parkinson, patients « de novo » : patients avec MP depuis moins de 3 ans et sans traitement anti-parkinsonien, MOCA : *MO*ntréal *C*ognitive *A*ssessment, LARS : *L*ille *A*pathy *R*ating *S*cale, MADRS : *M*ontgomery-*A*sberg *D*epression *R*ating *S*cale, , MDS-UPDRS : *M*ovement *D*isorders *S*ociety *U*nified *P*arkinson's *D*isease *R*ating *S*cale, UPDRS : *U*nified *P*arkinson's *D*isease *R*ating *S*cale, MRC : *M*edical *R*esearch *C*ouncil, BDI/TDI : *B*aseline *D*yspnea *I*ndex/ *T*ransition *D*yspnea *I*ndex.

## 7. Évolution des paramètres cliniques et ventilatoires entre V0 et V1

Entre V0 et V1, une variation significative a été observée au niveau des score MDS-UPDRS II ( $p=0,05$ ), MDS-UPDRS IV ( $p=0,0009$ ), UPDRS III ( $p=0,001$ ), du rapport de Tiffeneau ( $p=0,0007$ ), de la  $PI_{max}$  ( $0,002$ ) et du SNIP ( $p=0,02$ ).

## 8. Corrélation entre les paramètres ventilatoires à V0 et l'évolution clinique

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été établie entre les paramètres ventilatoires à V0 et l'évolution clinique entre V0 et V1 (tableau 12).

	V0	V1	delta	P
MDS-UPDRS I (/52)	5,07 ± 3,75	6,3 ± 3,86	1,23 ± 4,69	0,09
MDS-UPDRS II (/52)	5,81 ± 4,19	6,98 ± 4,92	1,16 ± 3,79	0,05*
UPDRS III (/108)	18,58 ± 8,35	23,02 ± 10,28	4,52 ± 8,44	0,001*
MDS-UPDRS IV (/24)	0,77 ± 2,17	1,93 ± 1,97	1,17 ± 2,1	0,0009*
MOCA	27 ± 2,17	27,12 ± 2,14	0,12 ± 1,87	0,69
VEMS (%)	106 ± 13,5	104,7 ± 14,9	-1,28 ± 6,55	0,21
CVL (%)	111,5 ± 14,8	114,2 ± 14,3	1,8 ± 7,27	0,13
Tiffeneau (%)	74,8 ± 7,2	71,8 ± 6,1	-2,89 ± 5,06	0,0007*
CPT (%)	111,8 ± 17,2	108,6 ± 17,2	-3,05 ± 17,17	0,28
Plmax (%)	75,7 ± 33,7	84,6 ± 34,5	-10,96 ± 20,05	0,002*
SNIP (%)	72,4 ± 30,4	78,5 ± 22,2	-9 ± 19,71 <sup>a</sup>	0,02*

Tableau 11 : Évolution des paramètres cliniques et ventilatoires entre V0 et V1. , MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MOCA : *MOntreal Cognitive Assessment*, VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVL : capacité vitale lente, TVR : trouble ventilatoire restrictif, CPT : capacité pulmonaire totale, Plmax : pression inspiratoire maximale buccale, SNIP : *sniff nasal inspiratory pressure*.  
a : médiane et intervalle interquartile

		VEMS	CVL	Tiffeneau	CPT	Plmax	SNIP
Delta MDS-UPDRS II	r	0,11	0,04	-0,08	0,15	0,07	-0,1
	p	0,47	0,81	0,59	0,33	0,67	0,5
Delta UPDRS III	r	0,28	0,28	-0,06	0,14	-0,09	-0,12
	p	0,08	0,08	0,68	0,37	0,6	0,44
Delta MDS-UPDRS IV	r	-0,06	-0,12	0,08	-0,09	0,25	0,12
	p	0,7	0,47	0,63	0,57	0,13	0,44

Tableau 12 : Corrélation entre les paramètres ventilatoires à V0 et l'évolution clinique entre V0 et V1. , MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, VEMS : volume expiratoire maximal par seconde, CVL : capacité vitale lente, TVR : trouble ventilatoire restrictif, CPT : capacité pulmonaire totale, Plmax : pression inspiratoire maximale buccale, SNIP : *sniff nasal inspiratory pressure*.

## 9. Corrélation entre l'évolution des paramètres ventilatoires et l'évolution clinique entre V0 et V1

Une corrélation statistiquement significative et positive ( $r=-0,44$  et  $p<0,005$ ) a été retrouvée entre l'évolution du rapport de Tiffeneau et l'évolution de la MDS-UPDRS IV (tableau 13).

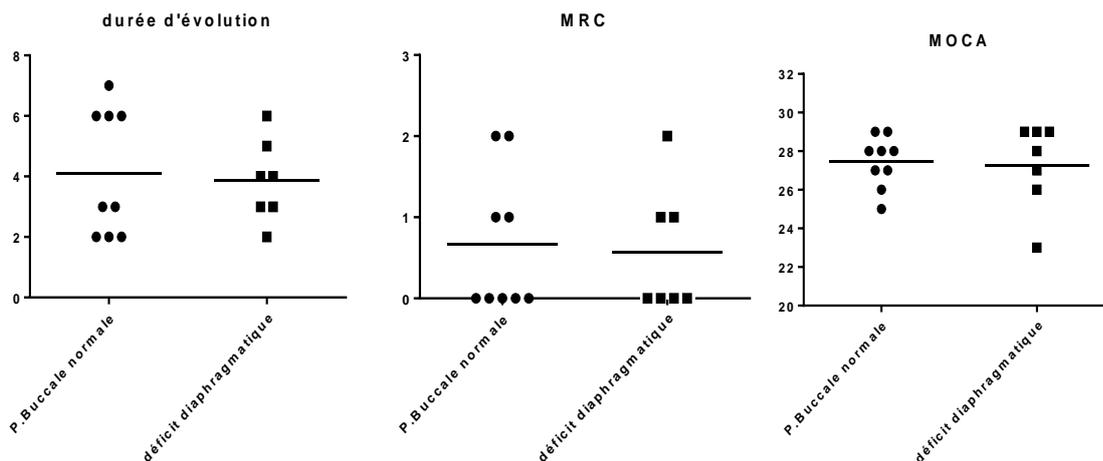
		Delta Tiffeneau	Delta Plmax	Delta SNIP
Delta MDS-UPDRS II	r	0,26	0,12	-0,16
	p	0,1	0,5	0,33
Delta UPDRS III	r	0,1	-0,0002	-0,15
	p	0,55	0,1	0,37
Delta MDS-UPDRS IV	r	0,44	-0,03	-0,1
	p	0,005*	0,87	0,53

Tableau 13 : Corrélation entre l'évolution des paramètres ventilatoires et l'évolution clinique entre V0 et V1. , MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Plmax : pression inspiratoire maximale buccale, SNIP : *sniff nasal inspiratory pressure*.

### 10. Évaluation de la fonction diaphragmatique

La stimulation magnétique cervicale des nerfs phréniques a été réalisée chez 16 patients à V1. La pression buccale moyenne était de 10,7 cmH20 ( $\pm 3,4$ ) et 7/16 (43,8 %) avaient un déficit diaphragmatique.

#### a. Comparaison entre les sujets avec et sans déficit diaphragmatique



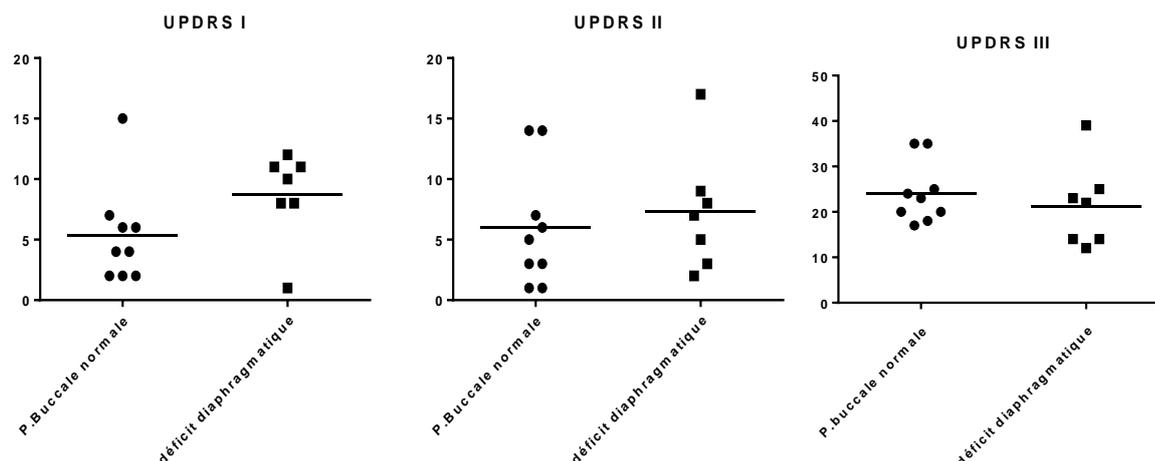


Figure 2 : Comparaison des caractéristiques cliniques à V1 des sujets ayant bénéficié d'une évaluation de la fonction diaphragmatique. P.buccale : pression buccale, MRC : *Medical Research Council*, MOCA : *MOntreal Cognitive Assessment*, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

La figure 2 permet de comparer qualitativement la durée d'évolution de la MP, le score à la MOCA et de l'UPDRS en fonction de la présence ou non d'un déficit diaphragmatique. Il semble que les sujets avec une pression buccale basse ont un score UPDRS I (état mental, comportemental et thymique) globalement plus élevé alors que la répartition des autres variables étudiées ne semble pas différer entre les 2 groupes.

#### b. Corrélation entre la pression buccale et les caractéristiques de la MP

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été établie entre la pression buccale et les paramètres cliniques à V1 (tableau 14).

		MDS-UPDRS I	MDS-UPDRS II	UPDRS III	MDS-UPDRS IV	Dose quotidienne d'équivalent L-DOPA (mg)
P.Buccale	r	-0,18	0,14	0,07	-0,21	0,16
	p	0,5	0,61	0,81	0,45	0,56

Tableau 14 : Corrélation entre la pression buccale et les paramètres cliniques à V1. , P.buccale : pression buccale, MDS-UPDRS : *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

## DISCUSSION

Dans notre cohorte de patients parkinsoniens, nous avons mis en évidence un déficit asymptomatique de la musculature inspiratoire dès la première évaluation. À 2 ans, les sujets présentaient une aggravation de cette atteinte ventilatoire. Cependant, les variations de la P<sub>I</sub>max et du SNIP ne semblent pas être liées à l'évolution clinique de la MP.

Notre hypothèse en faveur d'une atteinte de la musculature inspiratoire dès les stades précoces a donc été confirmée. Ces données sont concordantes avec les mesures en EFR effectuées dans une cohorte de 35 patients avec une durée moyenne d'évolution de 3 ans (51). Concernant la physiopathologie, nous avons montré un lien significatif entre la sévérité de la bradykinésie et la baisse de la P<sub>I</sub>max. De même, De Bruin et al. avaient émis l'hypothèse d'une altération de la coordination des fibres musculaires chez les sujets parkinsoniens pour expliquer la diminution des pressions buccales qu'ils avaient objectivées (52). Au vue du modèle proposé par Braak et al. pour expliquer l'extension de lésions neuronales dans la MP (3), une dégénérescence des noyaux du tronc cérébral impliqués dans le contrôle moteur du cycle ventilatoire (figure 3) pourrait expliquer la survenue précoce de l'atteinte ventilatoire. À l'heure actuelle, les données concernant le rôle précis de chaque structure du pont ou du bulbe rachidien sont encore insuffisantes pour établir un lien clair entre les données anatomopathologiques et les données en EFR. À propos de la dyspnée, dans notre population, il ne semble pas exister de lien entre la dose journalière d'équivalent L-

DOPA. De plus, le score sur l'échelle BDI/TDI et la plainte fonctionnelle les patients ne sont pas corrélés aux EFR. Le ressenti d'un inconfort ventilatoire par les sujets avec MP paraît donc dépendre de phénomènes non-dopaminergiques et il existe un décalage entre la dyspnée décrite et les données objectives, comme cela a déjà été évoqué (32). De façon similaire à notre étude, une mesure des volumes pulmonaires effectuée par De Pandis et al. (chez des sujets avec score de Hoen et Yahr entre 3 et 5) n'a pas permis de mettre en évidence de TVO au stade précoce de la MP (37). Enfin, notre hypothèse d'une valeur pronostique des paramètres ventilatoires (notamment P<sub>lmax</sub> et SNIP) dans la MP n'a pas été confirmée. Toutefois, de nombreuses données de la littérature sont en faveur de notre postulat de départ. En effet, les déficits de la musculature inspiratoire peuvent engendrer une hypoxémie (réduction du taux d'oxygène sanguin). Au niveau tissulaire, cette hypoxémie peut être à l'origine d'une hypoxie (défaut d'apport cellulaire en oxygène). Celle-ci est connue comme étant un des mécanismes à l'origine de la mort cellulaire dans les maladies neurodégénératives (68). Elle limite les réactions enzymatiques mitochondriales, notamment certains facteurs de transcription, ce qui induit la synthèse de radicaux libres (69,70). Se pose donc la question de l'impact de la dysfonction pulmonaire sur les lésions neuronales préexistantes. Cette hypothèse physiopathologique a été évoquée dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cette maladie neurodégénérative se caractérise par une faiblesse musculaire liée à la perte motoneuronale de la corne antérieure de la moelle épinière et un déficit ventilatoire a été décrit dès les stades précoces (71). En faisant subir à des souris mutées une hypoxémie intermittente pendant deux semaines, Kim et al. ont mis en évidence une aggravation clinique, incluant une diminution des performances cognitives, associée à une majoration de la mort neuronale (72). De même, dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, une augmentation des dépôts A $\beta$ 42 chez des souris mutées a été

objectivée suite à une hypoxie intermittente pendant quatre semaines, sans modification des performances aux tests cognitifs (73). Sur ce point, les données chez l'Homme manquent au niveau anatomopathologique. Cependant, un ralentissement du déclin cognitif a été observé chez des patients atteints de maladies d'Alzheimer légères à modérées (MMSE > 15) après traitement d'un syndrome d'apnées du sommeil sévère (74). De même, l'atrophie corticale en IRM était réduite chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une capacité cardiorespiratoire plus élevée (mesurée par la V02 maximale – 75). Concernant les syndromes parkinsoniens, une étude en IRM a montré un lien entre des anomalies morphométriques du tronc cérébral et les troubles ventilatoires nocturnes chez les sujets avec MP (76). Y compris chez des sujets ne présentant pas de pathologie neurodégénérative, l'hypoxie semble avoir un impact sur les fonctions cognitives. En effet, dans une cohorte de 298 femmes non démentes (moyenne d'âge de 82,3 ans), le risque de développer un *Mild Cognitive Impairment* (MCI) était majoré en cas de présence d'une hypoxie liée à un trouble ventilatoire nocturne (77). Au-delà de la survenue d'une hypoxémie, il semble que la réponse à l'hypoxie soit défailante dans les maladies neurodégénératives. Plusieurs travaux ont révélé une réponse paradoxale du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) à l'hypoxie dans la SLA (78,79). Dans la maladie de Parkinson, Secombe et al. ont mis en évidence une mauvaise réponse à l'hypoxie mais aussi à l'hypercapnie (80,81). Le mécanisme sous-jacent suspecté est une diminution de la chémosensibilité du fait d'une perte des neurones dopaminergiques situés dans les glomus carotidiens (82,83). La question du délai de survenue de la dysfonction pulmonaire chez les patients parkinsoniens reste à étudier. Néanmoins, des épisodes d'hypoxémies asymptomatiques semblent survenir chez des sujets « de novo » non traités (84), même si une étude de cohorte

avec comparaison avec un groupe témoin est nécessaire pour appuyer cette hypothèse.

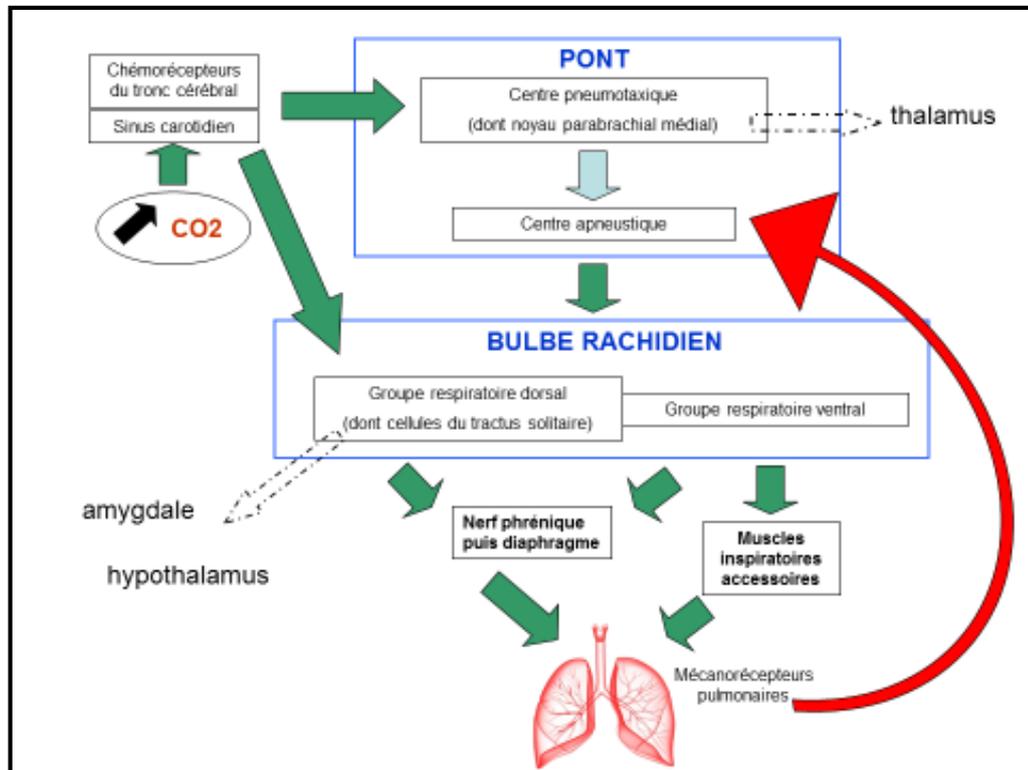


Figure 3 : schéma des structures impliquées dans le contrôle de la ventilation. D'après Kazemi, 2002 (85). En vert : activation, en rouge : inhibition, en bleu : modulation, en pointillés : efférences supposées.

Par ailleurs, de nombreux travaux ne concordent pas avec nos résultats. En 2002, Cardoso et al. n'ont pas trouvé de diminution des pressions buccales chez des patients avec la MP (39). Cependant, la présentation des données concernant la force inspiratoire comportait simplement la moyenne des valeurs mesurées. De notre côté, nous avons préféré présenter les résultats de deux manières : en prenant en compte le rapport entre la P<sub>lmax</sub> mesurée et la valeur théorique en fonction de l'âge, du poids et du sexe du participant ; et en définissant à l'échelle individuelle les sujets présentant un « déficit inspiratoire », selon les normes établies par Uldry et al. (62). Concernant la dyspnée, dans notre étude, le score à l'échelle BDI/TDI et la présence d'une plainte

fonctionnelle ne sont corrélés ni au score MDS-UPDRS IV, ni à l'échelle d'anxiété d'Hamilton. Certains auteurs avaient établi un lien entre les complications motrices, les fluctuations non-motrices de la MP et l'apparition d'une dyspnée (34,86). Notre population comportant des patients à des stades précoces de la maladie – et donc avec des score MDS-UPDRS IV faibles – nous n'avons pas mis en évidence cette corrélation. De plus, l'échelle d'Hamilton n'est pas la mieux adaptée pour évaluer l'anxiété dans la MP (87). Concernant les volumes pulmonaires, la présence d'un TVO ou d'un TVR a déjà été rapportée mais chez des sujets présentant des durées d'évolution plus longues (38,44). Il n'y avait pas de lien entre l'hypertonie axiale, le sous-score de bradykinésie de l'UPDRS III et le rapport de Tiffeneau, ce qui va à l'encontre du modèle physiopathologique proposé par Sabaté et al. (33). Mais aux stades précoces de la MP, l'hypertonie axiale est encore faible.

À notre connaissance, notre étude est la première à avoir évalué de façon prospective et en EFR l'évolution des troubles ventilatoires et leur impact sur le pronostic moteur et cognitif dans la MP. En effet, en suivant sur 6,5 ans une cohorte de 740 sujets avec une MP aux stades précoces (stade de Hoehn et Yahr entre 1 et 2,5), Uc et al. ont conclu à l'absence d'influence de l'atteinte pulmonaire sur le pronostic cognitif (88). Cependant, leur évaluation ventilatoire ne comportait pas de mesure objective. Contrairement à la grande majorité des travaux déjà publiés (89,90) notre cohorte de patients incluait un tiers de sujets *de novo* non traités. Ce point nous a permis d'évaluer la dyspnée, les volumes pulmonaires et la musculature inspiratoire dès les premières années après le diagnostic de la maladie. Il a également été possible de juger de l'impact de l'introduction d'un traitement antiparkinsonien chez les patients *de novo* sur la fonction ventilatoire. Bien que relativement ancienne, l'échelle BDI/TDI est encore peu utilisée et n'avait encore jamais été proposée dans la MP (60).

Néanmoins, elle semble être un outil plus sensible et intéressant que l'échelle MRC pour rendre compte du handicap lié à la dyspnée (91). Notre étude comporte cependant certaines limites. Premièrement, la durée de suivi de 2 ans a pu être insuffisante pour mettre en évidence une variation significative des volumes pulmonaires. De récents travaux s'étant intéressés aux facteurs pronostiques de la MP ont suivi des sujets durant une moyenne de 6,5 ans (88) et parfois jusqu'à 9 ans (92). De plus, pour la deuxième visite (V1), aucune comparaison avec les sujets sains inclus pour la première visite (V0) n'a été effectuée. Hors, avec l'âge, une modification des valeurs des paramètres ventilatoires a été décrite (93). Il a été montré une réduction progressive de certains volumes pulmonaires avec l'âge (94) et les sujets âgés de plus de 65 ans présentent des pressions inspiratoires inférieures à celle des sujets de moins de 28 ans (95). Cependant, aucune modélisation n'a été réalisée pour vérifier si la force inspiratoire varie de façon significative sur une durée de 2 ans chez les sujets âgés. Au sujet de l'évolution neurologique, il se peut que le recul de 2 ans ne soit pas suffisamment sensible pour juger de l'aggravation clinique des patients. Pour les 41 patients ayant été évalués à V0 et V1, la progression du score UPDRS III moyen a été de 2,04 % par an, en concordance avec des données récentes de la littérature (92,96,97,98) Toutefois, dans notre travail, le calcul de l'évolution des scores cliniques ne met pas en évidence de variations significatives du score MDS-UPDRS I et la variation du score MDS-UPDRS II est à la limite de la significativité. Enfin, pour évaluer l'évolution des fonctions cognitives, nous nous sommes basés sur la MOCA. Cette échelle est adaptée pour le dépistage de la démence dans la MP (99) mais elle manque de sensibilité pour juger de la progression du syndrome dysexécutif sur une durée de 2 ans dans les stades précoces de la maladie. Afin d'observer l'apparition de troubles cognitifs, nous aurions dû utiliser un bilan neuropsychologique plus complet ou augmenter d'un ou deux ans la durée du suivi de la cohorte. En effet, une étude

prospective réalisée sur 3,5 ans en moyenne (chez des patients de 69,6 ans de moyenne d'âge) a montré la survenue de 57 % de *mild cognitive impairment* (100). Deuxièmement, le caractère prospectif a induit un nombre important de perdus de vue (20% parmi les « de novo » et 28% parmi les « non de novo ») et nos analyses ont perdu en puissance statistique. Néanmoins, pour l'analyse des données ventilatoires comme facteur pronostique, nous n'avons pris en compte que les 41 sujets ayant bénéficié des deux évaluations en EFR. Troisièmement, la qualité de la participation des sujets (dont aucun ne répondait aux critères d'apathie) lors de la mesure des volumes pulmonaires et de la force inspiratoire a pu influencer les résultats. Ce point peut expliquer la différence observée entre les témoins sains et les patients avec MP au niveau du VEMS, de la CVL et de la CPT. D'autre part, les valeurs plus basses chez les témoins ne sont pas significatives du point de vue clinique. Quatrièmement, aucune évaluation de la dopasensibilité n'a pu être réalisée. Par ailleurs, les sujets devant être à jeun de traitement depuis au moins 12 heures avant les EFR, il pouvait persister une imprégnation en agonistes dopaminergiques. Cinquièmement, aucune mesure de la pression buccale n'a été effectuée lors de la première visite (V0) et certains patients présentant un déficit inspiratoire n'ont pas bénéficié d'une évaluation de la fonction diaphragmatique lors de la deuxième visite (V1). Enfin, l'absence de réalisation de gaz du sang ou de test de réponse à l'hypoxie n'a pas permis d'établir le lien entre déficit ventilatoire et hypoxémie et donc de confirmer notre hypothèse de départ.

À l'avenir, le suivi de cette cohorte comportant des sujets au stade précoce de la MP sera poursuivi à 5 ans avec des nouvelles évaluations cliniques (UPDRS, troubles de la marche), en EFR, en IRM fonctionnelle et cognitives. Il serait également intéressant d'étudier l'épaisseur corticale en IRM chez les patients présentant une dysfonction ventilatoire pour effectuer un lien entre l'évolution des résultats aux tests

cliniques (échelles motrices ou bilan neuropsychologique) et les anomalies en imagerie. Afin d'authentifier la présence ou l'absence d'atteintes des volumes pulmonaires dans la MP, une étude observationnelle à grande échelle pourrait être menée dès les stades précoces de la maladie avec une évaluation standardisée en EFR dans les conditions *on* et *off drug*. Un suivi prospectif des caractéristiques cliniques des sujets sur le score UPDRS permettrait de vérifier certaines hypothèses physiopathologiques à l'origine des TVR ou des TVO. Concernant la musculature inspiratoire, du fait de la précocité de l'atteinte dans notre population, une mesure du SNIP ou de la P<sub>lmax</sub> pourraient être réalisées dès les stades présymptomatiques, par exemple chez des sujets présentant une hyposmie ou un trouble du comportement en sommeil paradoxal. L'évaluation de la pression buccale pourrait être faite dès les stades précoces de la MP et une étude neurophysiologique du nerf phrénique et du diaphragme serait intéressante pour déterminer le niveau d'atteinte inspiratoire. Sur le même modèle que la douleur, la dyspnée pourrait être étudiée en IRMf afin de pouvoir corréler les altérations des réseaux neuronaux sous-corticaux et la survenue de cette plainte fonctionnelle. Enfin, du point de vue physiopathologique, sur le même schéma que les travaux déjà réalisés dans la maladie d'Alzheimer et la SLA, des tests d'hypoxie intermittentes pourraient être réalisés sur des modèles murins de MP afin d'évaluer le rôle du manque d'oxygène sur le développement des lésions neuronales.

## **CONCLUSION**

Notre étude suggère qu'il existe un déficit de la musculature inspiratoire dès le début et peut être pendant la phase pré symptomatique chez certains patients. L'atteinte diaphragmatique reste à étudier dès les stades précoces et un suivi prolongé de notre cohorte est nécessaire afin de spécifier l'évolution des pressions buccales et des volumes pulmonaires et leur impact sur le devenir des patients parkinsoniens.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Lajugie D, Bertin N, Chantelou ML et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. *Rev Med Ass Maladie* 2005;(2):113-22.
- 2- Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2007;16 (2):183–194.
- 3- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211.
- 4- Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248(11):950–8.
- 5- Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2008;266(1-2):216–28.
- 6- St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, et al. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology.* 2010;75(14):1292–9.
- 7- Yamada K, Goto S, Hamasaki T, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on levodopa-unresponsive axial symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(1):15–22.
- 8- Ferraye MU, Debû B, Pollak P. Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Movement Disorders.* 2008;23(2):S489–S494.
- 9- Annic A, Moreau C, Salleron J, et al. Predictive factors for improvement of gait by low-frequency stimulation in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(3):413–20.
- 10- Sidiropoulos C, Walsh R, Meaney C, et al. Low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for axial symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013;260(9):2306–11.
- 11- Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2011;76(1):80–6.
- 12- Guehl D, Cuny E, Benazzouz A, et al. Side-effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: clinical evolution and predictive factors. *Eur J Neurol.* 2006;13(9):963–71.
- 13- Dickson DW, Uchikado H, Fujishiro H, et al. Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(1):S78–82.

- 14- Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(5):617–26.
- 15- Müller J, Wenning GK, Verny M, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol.* 2001;58(2):259–64.
- 16- Harel B, Cannizzaro M, Snyder PJ. Variability in fundamental frequency during speech in prodromal and incipient Parkinson's disease: a longitudinal case study. *Brain Cogn.* 2004;56(1):24–9.
- 17- Potulska A, Friedman A, Królicki L, et al. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9(6):349–53.
- 18- Volonté MA, Porta M, Comi G. Clinical assessment of dysphagia in early phases of Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2002;23 Suppl 2:S121–122.
- 19- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223–236.
- 20- Morgante L, Salemi G, Meneghini F, et al. Parkinson disease survival: a population-based study. *Arch Neurol.* 2000;57(4):507–12.
- 21- Beyer MK, Herlofson K, Aarsland D, et al. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2001;103(1):7–11.
- 22- Braga M, Pederzoli M, Antonini A, et al. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(5):488–492.
- 23- Woodford H, Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(9):1104–8.
- 24- Monteiro L, Souza-Machado A, Pinho P, et al. Swallowing impairment and pulmonary dysfunction in Parkinson's disease: the silent threats. *J Neurol Sci.* 2014;339(1-2):149–52.
- 25- Troche MS, Huebner I, Rosenbek JC, et al. Respiratory-swallowing coordination and swallowing safety in patients with Parkinson's disease. *Dysphagia.* 2011;26(3):218–24.
- 26- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435–52.
- 27- Currow DC, Plummer JL, Crockett A et al. A community population survey of prevalence and severity of dyspnea in adults. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(4):533–45.
- 28- Ho SF, O'Mahony MS, Steward JA, et al. Dyspnoea and quality of life in older people at home. *Age Ageing.* 2001;30(2):155–9.

- 29- Perri MG, Anton SD, Durning PE, et al. Adherence to exercise prescriptions: effects of prescribing moderate versus higher levels of intensity and frequency. *Health Psychol.* 2002;21(5):452–8.
- 30- Davenport PW, Vovk A. Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167(1):72–86.
- 31- Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y, et al. Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease. *Lancet.* 2000;356(9231):739–40.
- 32- Weiner P, Inzelberg R, Davidovich A, et al. Respiratory muscle performance and the Perception of dyspnea in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2002;29(1):68–72.
- 33- Sabaté M, González I, Ruperez F, et al. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1996;138(1-2):114–9.
- 34- Bayulkem K, Lopez G. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification. *J Neurol Sci.* 2010;15(289):89–92.
- 35- Peiffer C. Dyspnea and emotion: what can we learn from functional brain imaging? *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(9):937–9.
- 36- Chalif JI, Sitsapesan HA, Pattinson KTS, Herigstad M, Aziz TZ, Green AL. Dyspnea as a side effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;1(192):128–33.
- 37- De Pandis MF, Starace A, Stefanelli F, et al. Modification of respiratory function parameters in patients with severe Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2002; 23(2):69–70.
- 38- Pal PK, Sathyaprabha TN, Tuhina P, et al. Pattern of subclinical pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease and the effect of levodopa. *Mov Disord.* 2007;22(3):420–4.
- 39- Cardoso SRX, Pereira JS. Analysis of breathing function in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002; 60(1):91–5.
- 40- Izquierdo-Alonso JL, Jiménez-Jiménez FJ, Cabrera-Valdivia F, et al. Airway dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Lung.* 1994;172(1):47–55.
- 41- Bogaard JM, Hovestadt A, Meerwaldt J, et al. Maximal expiratory and inspiratory flow-volume curves in Parkinson's disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(3):610–4.
- 42- Vincken WG, Gauthier SG, Dollfuss RE, et al. Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders. A cause of airflow limitation. *N Engl J Med.* 1984;311(7):438–42.
- 43- Nakano KK, Bass H, Tyler HR. Levodopa in Parkinson's disease: effect on pulmonary function. *Arch Intern Med.* 1972;130(3):346–8.
- 44- Herer B, Arnulf I, Housset B. Effects of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease. *Chest.* 2001;119(2):387–93.

- 45- Bateman DN, Cooper RG, Gibson GJ, et al. Levodopa dosage and ventilatory function in Parkinson's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6285):190–1.
- 46- Hovestadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD et al. Pulmonary function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1989;52(3):329–33.
- 47- Obenour WH, Stevens PM, Cohen AA, et al. The causes of abnormal pulmonary function in Parkinson's disease. *Am Rev Respir Dis*. 1972;105(3):382–7.
- 48- Canning CG, Alison JA, Allen NE, et al. Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(2):199–207.
- 49- Guedes LU, Rodrigues JM, Fernandes AA, et al. Respiratory changes in Parkinson's disease may be unrelated to dopaminergic dysfunction. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):847–51.
- 50- Haas BM, Trew M, Castle PC. Effects of respiratory muscle weakness on daily living function, quality of life, activity levels, and exercise capacity in mild to moderate Parkinson's disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(8):601–7.
- 51- Sathyaprabha TN, Kapavarapu PK, Pall PK, et al. Pulmonary functions in Parkinson's disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005;47(4):251–7.
- 52- De Bruin PF, de Bruin VM, Lees AJ, et al. Effects of treatment on airway dynamics and respiratory muscle strength in Parkinson's disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):1576–80.
- 53- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1988;51(6):745–52.
- 54- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427–42.
- 55- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
- 56- Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007(1):41-7.
- 57- Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord*. 1994;9(1):76–83.
- 58- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649–53.
- 59- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581–6.

- 60- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751–8.
- 61- Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–22.
- 62- Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax*. 1995;50(4):371–5.
- 63- Derenne JP : Cervical magnetic stimulation. A new method of bilateral phrenic nerve stimulation for use in clinical practice. *Rev Mal Respir* 1988;(5 ):609-14.
- 64- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9.
- 65- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;(134):382–9.
- 66- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–5.
- 67- Sockeel P, Dujardin K, Devos D, et al. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2006;77(5):579–84.
- 68- Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease--2007. *Mov Disord*. 2007;22(17):335–342.
- 69- Schroedl C, McClintock DS, Budinger GRS, et al. Hypoxic but not anoxic stabilization of HIF-1alpha requires mitochondrial reactive oxygen species. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(5):L922–931.
- 70- Chandel NS, Schumacker PT. Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight. *J Appl Physiol*. 2000; 88(5):1880–9.
- 71- Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, et al. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2001;124(10):2000–13.
- 72- Kim S-M, Kim H, Lee J-S, et al. Intermittent hypoxia can aggravate motor neuronal loss and cognitive dysfunction in ALS mice. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81808.
- 73- Shiota S, Takekawa H, Matsumoto S-E, et al. Chronic intermittent hypoxia/reoxygenation facilitate amyloid- $\beta$  generation in mice. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(2):325–33.
- 74- Troussière A-C, Charley CM, Salleron J, et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2014;85(12):1405–8.
- 75- Burns JM, Cronk BB, Anderson HS, et al. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71(3):210–6.

- 76- Gama RL, Távora DG, Bomfim RC, et al. Sleep disturbances and brain MRI morphometry in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy - a comparative study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(4):275–9.
- 77- Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011;306(6):613–9.
- 78- Moreau C, Devos D, Brunaud-Danel V, et al. Paradoxical response of VEGF expression to hypoxia in CSF of patients with ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2006;77(2):255–7.
- 79- Iłzecka J. Cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;106(4):289–93.
- 80- Seccombe LM, Giddings HL, Rogers PG, et al. Abnormal ventilatory control in Parkinson's disease--further evidence for non-motor dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;179(2-3):300–4.
- 81- Seccombe LM, Rogers PG, Hayes MW, et al. Reduced hypoxic sympathetic response in mild Parkinson's disease: further evidence of early autonomic dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(11):1066–8.
- 82- Vicario I, Rigual R, Obeso A, et al. Characterization of the synthesis and release of catecholamine in the rat carotid body in vitro. *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2000;278(3):C490–499.
- 83- Serebrovskaya T, Karaban I, Mankovskaya I, et al. Hypoxic ventilatory responses and gas exchange in patients with Parkinson's disease. *Respiration.* 1998;65(1):28–33.
- 84- Joy SP, Sinha S, Pal PK, et al. Alterations in Polysomnographic (PSG) profile in drug-naïve Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(3):287–91.
- 85- Kazemi H, Johnson DC. Respiration. In: *Encyclopedia of the Human Brain*, VS Ramachandran. (Ed), Academic Press, San Diego, CA 2002. Vol 4, p.209-216
- 86- Rice JE, Antic R, Thompson PD. Disordered respiration as a levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 ;17(3):524–7.
- 87- Starkstein SE, Dragovic M, Dujardin K, et al. Anxiety has specific syndromal profiles in Parkinson disease: a data-driven approach. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 (12):1410–7.
- 88- Uc EY, McDermott MP, Marder KS, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology.* 2009;73(18):1469–77.
- 89- Mehanna R, Jankovic J. Respiratory problems in neurologic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(10):628–38.

- 90- Shill H, Stacy M. Respiratory function in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998;5(2):131–5.
- 91- Laurendeau C, Pribil C, Perez T, et al. Validation study of the BDI/TDI scores in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir.* 2009;26(7):735–43.
- 92- Reinoso G, Allen JC, Au W-L, et al. Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression: 9-year follow-up study. *Eur J Neurol.* 2015;22(3):457–63.
- 93- Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging.* 2006;1(3):253–60.
- 94- Ware JH, Dockery DW, Louis TA, et al. Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never-smoking adults. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):685–700.
- 95- Tolep K, Higgins N, Muza S, et al. Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):677–82.
- 96- Harrison MB, Wylie SA, Frysinger RC, et al. UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2009; 24(2): 224-30.
- 97- Schrag A, Dodel R, Spottke A, et al. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007;22(7): 938-45.
- 98- Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2005;65(9):1436-41.
- 99- Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology.* 2009 ;73(21):1738–45.
- 100- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007;130 (7):1787–98.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Tableaux récapitulatifs des données de la littérature concernant MP et troubles ventilatoires

Summary of the literature data on respiratory muscle weakness and PD. HY: Hoehn and Yahr, inspi: inspiratory muscles, expi: expiratory muscles, NS: not significant. UPDRS: Unified Parkinson's Disease rating Scale.

Study	Number of patients	Disease duration (year)	Clinical scores	Control group	Muscles	Dopasensitivity	main results
Tzelepis and al., 1988	9	2 to 14	HY 1-3	yes			
De Bruin and al., 1993	10	6 to 20	HY 2-4		inspi	yes (apomorphine)	due to lack of muscle coordination
Cardoso and al., 2002	40		HY 1-3	Yes	normal		
Haas and al., 2004	66		HY 3-5	Yes	inspi and expi		abnormal response to mild hypoxia
Sathyaprabha and al., 2005	35	3		Yes	inspi and expi	yes	
Guedes and al., 2012	26	9.1 ± 0,3	UPDRS 43 "on drug"	Yes	inspi and expi	NS	respiratory muscle weakness in early-stage PD

Summary of the literature data on pulmonary function and PD. HY: Hoehn and Yahr, NS: not significant, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Study	Number of patients	Disease duration (year)	Clinical scores	Control group	Spirometry	Dopasensitivity	Main results
Obenour et al., 1972	31				obstruction	No	bronchoconstriction due to hyperactivity of the sympathetic system
Nakano et al., 1972	23				proximal obstruction		
Bateman et al., 1981	6				obstruction		partial
Vincken et al., 1984	27				proximal obstruction		
Bogaard et al., 1989	31		12 HY3, 11 HY4, 8 HY5		obstruction		link with PD progression
Hoverstadt et al., 1989	31	8			mixed		description of ventilatory flutter
Izquierdo-Alonso et al., 1994	63	5 ± 0.68			mixed		link with UPDRS III score
Sabaté et al., 1996	58				mixed		link with clinical aspects of PD (bradykinesia, hypertonia, dorsal and cervical arthrosis)
Canning et al., 1997	16	6.25 ± 3.42	HY 1-3		normal		
Shill et al., 1998	review			review			restriction associated with hypertonia, obstruction pulmonary syndrome associated with upper airway obstruction
Herer et al., 2001	21	5 (mean)	HY 2-4		obstruction	Yes	lung volumes improved by L-DOPA
Cardoso et al., 2002	40	/	HY 1-3	Yes	restriction		
De Pandis et al., 2002	12		HY 3-5		restriction	NS	no obstructive syndrome, even in the "off-drug" condition
Pal et al., 2007	53	2.8 in women, 3.2 in men	UPDRS 45 off, 14.6 on		restriction	partial	female patients had worse pulmonary function

## **Annexe 2 : Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson (Gibb et Lees, 1988)**

**1 ère étape :** Diagnostic d'un syndrome parkinsonien : bradykinésie et au moins un des signes suivants :

rigidité musculaire

tremblement de repos à 4 à 6 Hz

instabilité posturale non expliquée par un dysfonctionnement primaire visuel, vestibulaire, cérébelleux ou proprioceptif

**2 ème étape :** Absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson :

antécédent d'accidents vasculaires répétés avec progression par à-coups

antécédent de traumatismes crâniens répétés

antécédent documenté d'encéphalite

crises oculogyres

traitement neuroleptique précédant l'installation des premiers symptômes

antécédents familiaux de plusieurs cas de syndrome parkinsonien (ce critère apparaît maintenant relatif, puisqu'il existe des formes familiales de la maladie de Parkinson)

rémission prolongée du syndrome parkinsonien

signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution

paralysie supranucléaire du regard

dysautonomie sévère et précoce

démence sévère et précoce avec troubles de la mémoire, du langage et des praxies

signe de Babinski

présence d'une tumeur cérébrale ou d'une hydrocéphalie communicante au scanner cérébral ou à l'IRM

réponse négative à des doses élevées de lévodopa (en l'absence de malabsorption)

exposition au MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydroxypyridine)

**3 ème étape :** Etablissement de critères positifs en faveur d'une maladie de Parkinson. Au moins trois de ces critères sont nécessaires pour poser le diagnostic :

début unilatéral

présence d'un tremblement de repos

évolution progressive

asymétrie persistante touchant plus le côté initialement atteint

amélioration significative du syndrome parkinsonien par la lévodopa (plus de 70%)

mouvements choréiques intenses induits par la lévodopa

sensibilité à la lévodopa pour une durée supérieure ou égale à 5 ans

durée de l'évolution clinique supérieure ou égale à 10 ans

## Annexe 3 : Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975)

### Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

#### Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\*
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

#### Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- |            |               |                 |                          |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | <i>Clé</i>    | <i>Tulipe</i>   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i>   | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

#### Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

#### Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |               |                 |                          |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | <i>Clé</i>    | <i>Tulipe</i>   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i>   | <input type="checkbox"/> |

#### Langage / 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?\*

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?\*\*

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »\*\*\*

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

#### Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

## **Annexe 4 : Modified Parkinson's Disease Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Goetz et al., 2007)**

### **Partie 1 : expérience non motrice de la vie quotidienne**

#### **1- comportements complexes**

##### **1.1 – Altération cognitive**

Prendre en compte tous types de niveau d'altération des fonctions cognitives, y compris le ralentissement cognitif, l'altération du raisonnement, la perte de mémoire, les déficits de l'attention et de l'orientation. Evaluer leur impact sur les activités de la vie quotidienne telles qu'elles sont perçues par le patient et/ou l'aidant.

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes pour vous rappeler des choses ; pour suivre des conversations, pour fixer votre attention, pour avoir des pensées claires ou pour trouver votre chemin dans la maison ? si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information)*

0 = normal : pas d'altération cognitive

1 = minime : altération appréciée par le patient ou l'aidant sans interférence concrète avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

2 = léger : dysfonctionnement cognitif cliniquement évident, mais avec seulement des interférences minimales avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

3 = modéré : les déficits cognitifs interfèrent mais n'empêchent pas l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

4 = sévère : le dysfonctionnement cognitif empêche l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

##### **1.2 – Hallucination et psychose**

Considérer à la fois les illusions (interprétations erronées de stimuli réels) et les hallucinations (fausses sensations spontanées). Considérez tous les principaux domaines sensoriels (visuel, auditif, olfactif, gustatif). Déterminez la présence de sensations non formées, aussi bien que des sensations formées. Évaluez la capacité du patient à critiquer ses hallucinations et identifiez l'existence d'illusions et des pensées psychotiques.

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous vu, entendu, senti ou ressenti des choses qui n'existaient pas réellement)*

0 = normal : pas d'hallucinations, ni de comportement psychotique

1 = minime : illusions ou hallucinations non formées, mais le patient les reconnaît et les critique

2 = léger : hallucinations structurées indépendantes des stimuli environnementaux. Pas de perte de sens critique à leur égard

3 = modéré : hallucinations structurées non critiquées par le patient

4 = sévère : le patient a des idées délirantes ou paranoïaques

**1.3 – Humeur dépressive**

Considérez la baisse de l'humeur, la tristesse, la désespérance, les sentiments de vide ou la perte de plaisir. Déterminez leur présence et leur durée pendant la période de la semaine précédente et évaluez leur interférence avec l'aptitude du malade à mener sa routine quotidienne et à participer à des interactions sociales.

*(au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) sans ressort, triste, désespéré(e) ou incapable d'apprécier les choses ? si oui ce sentiment durait-il plus d'un jour à la fois ? rendrait-il difficile pour vous le fait de mener vos activités et d'être avec les autres ?)*

0 = normal : pas d'humeur dépressive

1 = minime : épisodes d'humeur dépressive ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

2 = léger : humeur dépressive durant plusieurs jours, mais sans interférence avec des activités et des interactions sociales normales

3 = modéré : humeur dépressive interférant avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales

4 = sévère : humeur dépressive empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales

**1.4 - Etat anxieux**

Déterminez les sensations de nervosité, de tension, d'inquiétude ou d'anxiété (incluant les attaques de panique) au cours de la semaine précédente et évaluez leur durée et les interférences avec l'aptitude du patient à mener des activités journalières et à participer à des interactions sociales.

*(au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e), nerveux, inquiet(e), tendu(e) ? si oui, ce sentiment durait-il plus d'1 jour à la fois. Est-ce que cela a constitué pour vous une difficulté pour suivre vos activités habituelles ou peut-être avec d'autres personnes.*

0 = Normal : pas de sentiment d'anxiété

1 = minime : sentiments anxieux présents, mais ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

2 = léger : sentiments anxieux persistant plus d'un jour à la fois, mais sans interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales

3 = modéré : sentiments anxieux interférant avec, mais n'empêchant pas l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales

4 = sévère : sentiments anxieux empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales

**1.5 – Apathie**

Déterminez le niveau d'activité spontanée, d'assurance, de motivation et d'initiative, et évaluez l'impact d'une réduction de performance sur les activités quotidiennes routinières et les interactions sociales

*(au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) indifférent à faire des activités ou à être avec des gens ?)*

0 = normal : pas d'apathie

1 = minime : l'apathie est perçue par le patient et/ou aidant, mais sans interférence avec

les activités quotidiennes ni les interactions sociales

2 = léger : l'apathie interfère avec des activités et des interactions sociales isolées

3 = modéré : l'apathie interfère avec la plupart des activités et des interactions sociales

4 = sévère : attitude passive et retirée, avec perte totale d'initiative

### **1.6 - Signes de syndrome de dysrégulation dopaminergique**

Déterminez la participation du malade à diverses activités par ex une passion atypique ou excessive du jeu, des pulsions ou des intérêts sexuels atypiques ou excessifs, ainsi qu'à d'autres activités répétitives, ou à la prise des médicaments non prescrits sans raison clinique. Avluez l'impact de telles activités ou comportements anormaux sur la vie personnelle du patient et sur celle de sa famille et de ses relations sociales (emprunter de l'argent, conflits familiaux majeurs, perte d'une partie du temps de travail, sauter des repas ou manquer de sommeil en raison de ces activités.

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous ressenti(e) des fortes pulsions inhabituelles que vous avez eues du mal à contrôler ? vous êtes vous poussé(e) ) faire ou penser des choses et éprouvez-vous de la difficulté à les arrêter ?*

0 = normal : pas de problème présent

1 = minime : des problèmes existent mais n'entraînent habituellement pas de difficulté pour le patient ou la famille/l'aidant

2 = léger : des problèmes existent et entraînent habituellement quelques difficultés dans la vie personnelle du patient et sa vie de famille

3 = modéré : des problèmes existent et entraînent habituellement beaucoup de difficultés dans la vie personnelle du patient et sa vie de famille

4 = sévère : des problèmes existent et empêchent l'aptitude du patient à mener des activités et de interactions sociales normales, ou de maintenir les standards antérieurs de sa vie personnelle et familiale

## QUESTIONNAIRE POUR LE PATIENT

### **1.7 – Problèmes de sommeil**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous rencontré des problèmes pour vous endormir la nuit ou pour rester endormi pendant la nuit ?prenez en compte la façon dont vous vous êtes senti(e)reposé(e) après vous être réveillé(e) le matin*

0 = normal : pas de problème

1 = minime : des problèmes de sommeil sont présents mais n'entraînent pas habituellement de difficultés à avoir une nuit complète de sommeil

2 = léger : des problèmes de sommeil entraînent habituellement quelques difficultés à avoir une nuit complète de sommeil

3 = modéré : des problèmes de sommeil entraînent beaucoup de difficultés à avoir une nuit complète de sommeil, mais je dors encore habituellement plus de la moitié de la nuit

4 = sévère : j'endormis habituellement pas la plus grande partie de la nuit

### **1.8 - Somnolence diurne**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous rencontré des problèmes pour rester éveillé(e)pendant la journée ?)*

0 = normal : pas de somnolence diurne

1 = minime : une somnolence diurne apparaît mais je peux résister et rester éveillé(e)

2 = léger : je m'endors parfois quand je suis seul et au repos. Par exemple, pendant que je lis ou en regardant la télévision

3 = modéré : je m'endors parfois alors que je ne devrais pas. Par exemple, en mangeant ou en parlant à d'autres personnes

4 = sévère : je m'endors souvent alors que je ne devrais pas. Par exemple, en mangeant ou en parlant à d'autres personnes

### **1.9 – Douleurs et autres sensations**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des sensations inconfortables dans votre corps telles que douleur, courbatures, fourmillements ou crampes ?)*

0 = normal : pas de sensations inconfortables

1 = minime : je ressens ces sensations. Cependant, je peux faire les choses et être avec d'autres personnes sans difficulté

2 = léger : ces sensations me procurent quelques problèmes quand je fais des choses et quand je suis avec d'autres personnes

3 = modéré : ces sensations me procurent beaucoup de problèmes, mais ne m'empêchent pas d'effectuer des choses ou d'être avec d'autres personnes

4 = sévère : ces sensations m'empêchent de faire des choses et d'être avec d'autres personnes

### **1.10 – Problèmes urinaires**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des difficultés à contrôler vos urines ? par exemple, besoin urgent d'uriner, besoin d'uriner trop souvent ou accidents urinaires)*

0 = normal : pas de problème urinaire

1 = minime : j'ai besoin d'uriner souvent ou urgemment. Cependant, ces problèmes ne causent pas de difficultés dans mes activités quotidiennes

2 = léger : les problèmes urinaires causent quelques difficultés dans mes activités quotidiennes. Cependant je n'ai pas d'accidents urinaires

3 = modéré : les problèmes urinaires causent beaucoup de difficultés dans ma vie quotidienne, incluant des accidents urinaires

4 = sévère : je ne peux pas contrôler mes urines, et utilise une garniture de protection ou une sonde urinaire

### **1.11 – Problèmes de constipation**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes de constipation entraînant des difficultés à aller la selle ?)*

0 = normal : pas de constipation

1 = minime : j'ai été constipé(e). Je fais des efforts supplémentaires pour aller à la selle. Cependant ce problème ne perturbe pas mes activités ou mon confort

2 = léger : la constipation me pose quelques difficultés à faire des choses ou à me sentir confortable

3 = modéré : la constipation me pose beaucoup de problème à faire les choses ou à me sentir confortable. Cependant, elle ne m'empêche pas de faire quoi que ce soit

4 = sévère : j'ai habituellement besoin de l'aide physique d'un tiers pour aller à la selle

### **1.12 – Sensation de tête vide au lever**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu une sensation d'évanouissement, de vertige, de brouillard lorsque vous vous levez d'une position assise ou couchée ?)*

- 0 = normal : pas de sensation de vertige ou de brouillard  
 1 = minimale : des sensations de vertige ou de brouillard surviennent. Cependant elles ne me causent pas de problèmes à faire les choses  
 2 = léger : des sensations de vertige ou de brouillard m'obligent à me tenir à quelque chose, mais je n'ai pas besoin de m'asseoir ou de me recoucher  
 3 = modéré : des sensations de vertige ou de brouillard m'obligent à m'asseoir ou à me coucher pour éviter de m'évanouir ou de tomber  
 4 = sévère : des sensations de vertige ou de brouillard me conduisent à tomber ou à m'évanouir

### **1.13 – Fatigue**

*(au cours de la semaine précédente, vous êtes-vous senti(e) habituellement fatigué(e) ? ce sentiment ne fait pas partie du fait d'avoir sommeil ou d'être triste)*

- 0 = normal : pas de fatigue  
 1 = minimale : la fatigue se présente. Cependant, elle ne me cause pas de problème à faire les choses ou à être avec les gens  
 2 = léger : la fatigue me cause quelques problèmes à faire les choses ou à être avec les gens  
 3 = modéré : la fatigue me cause beaucoup de problèmes à faire les choses ou être avec les gens. Cependant, elle ne m'empêche pas à faire quoi que ce soit  
 4 = sévère : la fatigue m'empêche de faire des choses ou d'être avec des gens

## **Partie 2 : aspects moteurs des expériences de la vie quotidienne**

### **2.1 - Parole**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes avec votre élocution ?)*

- 0 = normal : pas du tout (aucun problème) **ON |\_\_| OFF**  
 1 = minimale : mon élocution est faible, peu articulée et inégale, mais ne conduit pas les autres à me demander de me répéter  
 2 = léger : mon élocution conduit les gens à me demander de me répéter occasionnellement, mais pas tous les jours  
 3 = modéré : mon élocution est assez peu claire pour que les autres me demandent de répéter chaque jour, même si la plupart de mon discours est compris  
 4 = sévère : la plupart ou tout mon discours ne peut être compris

### **2.2 - Salivation et fait de baver**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des trop de salive pendant que êtes éveillé(e) ou quand vous dormez ?)*

- 0 = normal : pas du tout (aucun problème) **ON |\_\_| OFF**  
 1 = minimale : j'ai trop de salive, mais je ne bave pas  
 2 = léger : je bave pendant mon sommeil, mais pas quand je suis éveillé(e)  
 3 = modéré : je bave quelquefois quand je suis éveillé(e), mais je n'utilise pas habituellement de kleenex ou de mouchoir  
 4 = sévère : je bave tellement que j'ai régulièrement besoin d'utiliser des kleenex ou d'un mouchoir pour protéger mes vêtements

### **2.3 - Mastication et déglutition**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes en avalant des comprimés ou en prenant vos repas ? avez-vous eu besoin de couper ou d'écraser vos comprimés, ou que vos repas soient écrasés ; hachés ou mixés pour éviter de vous étouffer ?)*

0 = normal : pas de problème

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : j'ai conscience d'une lenteur dans ma mastication ou de faire des efforts accrus quand j'avale ; mais je ne m'étouffe pas ou je n'ai pas besoin que ma nourriture soit préparée de façon spéciale

2 = léger : j'ai besoin d'avoir mes comprimés coupés ou ma nourriture spécialement préparée parce que j'ai des problèmes en mâchant ou en avalant, mais je ne suis pas étouffé(e) au cours de la semaine précédente

3 = modéré : je me suis étouffé(e) au moins une fois la semaine précédente

4 = sévère : à cause de problèmes de mastication et de déglutition, j'ai besoin d'une sonde gastrique

#### **2.4 - Tâches alimentaires**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes à manipuler votre nourriture et à utiliser des couverts ? par exemple, avez-vous eu des problèmes à manger des aliments qu'on mange avec les doigts ou à utiliser des fourchettes, des couteaux, des cuillères, des baguettes ?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : je suis lent(e), mais je n'ai besoin d'aucune aide pour manipuler ma nourriture et je n'ai pas renversé de nourriture pendant que je mangeais

2 = léger : je suis lent(e) quand je mange et je renverse occasionnellement ma nourriture. Je peux avoir besoin d'aide dans un petit nombre de tâches come couper la viande

3 = modéré : j'ai besoin d'aide dans beaucoup de tâches alimentaires mais je peux en faire certaines seul(e)

4 = sévère : j'ai besoin d'aide pour la plupart ou toutes les tâches alimentaires

#### **2.5 - Habillage**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes pour vous habiller ? par exemple, êtes-vous lent(e) ou avez-vous besoin d'aide pour vous boutonner, pour utiliser des fermetures éclair, pour mettre ou enlever vos vêtements ou vos bijoux?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : je suis lent(e) mais je n'ai pas besoin d'aide

2 = léger : je suis lent(e) et j'ai besoin d'aide pour quelques tâches d'habillage (boutons, bracelets)

3 = modéré : j'ai besoin d'aide pour de nombreuses tâches d'habillage

4 = sévère : j'ai besoin d'aide pour la plupart ou toutes les tâches d'habillage

#### **2.6 - Hygiène**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous été lent(e) ou avez-vous eu besoin d'aide pour vous laver, prendre un bain, vous raser, vous brosser les dents, vous peigner ou avec toute autre hygiène personnelle ?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : je suis lent(e) mais je n'ai pas besoin d'aide

2 = léger : j'ai besoin de quelqu'un pour m'aider dans quelques tâches concernant l'hygiène

3 = modéré : j'ai besoin de quelqu'un pour de nombreuses tâches concernant l'hygiène

4 = sévère : j'ai besoin de quelqu'un pour la plupart ou toutes les tâches concernant l'hygiène

### **2.7 - Ecriture**

*(au cours de la semaine précédente, les gens ont-ils eu des problèmes à lire votre écriture ?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : mon écriture est lente, maladroite ou inégale, mais tous les mots sont lisibles

2 = léger : certains mots sont peu clairs et difficiles à lire

3 = modéré : beaucoup de mots sont peu clairs et difficiles à lire

4 = sévère : la plupart des mots ou tous les mots sont illisibles

### **2.8 - Passe-temps favoris et autres activités**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous rencontré des problèmes dans vos passe-temps favoris ou dans d'autres choses que vous aimez faire ?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : je suis un peu lent(e) mais je fais ces activités facilement

2 = léger : j'ai quelques difficultés à faire ces activités

3 = modéré : j'ai des problèmes majeurs à faire ces activités, mais j'en fais encore la plupart

4 = sévère : j'ai suis incapable de faire la plupart ou toutes ces activités

### **2.9 - Se tourner dans le lit**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes pour vous tourner dans le lit ?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : j'ai un peu de difficulté à me tourner, mais je n'ai besoin d'aucune aide

2 = léger : j'ai beaucoup de difficulté à me tourner et j'ai occasionnellement besoin de l'aide de quelqu'un

3 = modéré : pour me tourner, j'ai souvent besoin de l'aide de quelqu'un

4 = sévère : je suis incapable de me tourner sans l'aide de quelqu'un

### **2.10 - Tremblement**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des tremblements ?)*

0 = normal : pas du tout, je n'ai pas de tremblement

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : un tremblement survient, mais ne me cause pas de problème dans mes activités

2 = léger : un tremblement me cause des problèmes, mais seulement dans un petit nombre d'activités

3 = modéré : un tremblement me cause des problèmes dans beaucoup de mes activités quotidiennes

4 = sévère : un tremblement me cause des problèmes avec la plupart ou toutes les activités

### **2.11 - Sortir du lit, d'une voiture, d'un siège profond**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes pour sortir du lit, d'un siège de voiture, ou d'un siège profond ?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON |\_\_| OFF**

1 = minime : un tremblement survient, mais ne me cause pas de problème dans mes activités

2 = léger : un tremblement me cause des problèmes, mais seulement dans un petit nombre

d'activités

3 = modéré : un tremblement me cause des problèmes dans beaucoup de mes activités quotidiennes

4 = sévère : un tremblement me cause des problèmes avec la plupart ou toutes les activités

### **2.12 - Marche et équilibre**

*(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes d'équilibre et de marche ?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON | \_\_ | OFF**

1 = minime : je suis en peu lent(e) ou peut trainer une jambe. Je n'utilise jamais d'assistance pour la marche

2 = léger : j'utilise occasionnellement une assistance à la marche, mais je n'ai besoin d'aucune aide d'autre personne

3 = modéré : j'utilise habituellement une assistance à la marche (cane, déambulateur) pour marcher sûrement sans tomber. Cependant je n'ai habituellement pas besoin de l'aide d'une autre personne

4 = sévère : j'utilise habituellement l'aide d'autres personnes pour marcher sûrement sans tomber

### **2.13 - Blocages à la marche (freezing)**

*(au cours de la semaine précédente, pendant votre journée habituelle, quand vous marchez, vous arrêtez-vous soudainement ou vous bloquez-vous comme si vos pieds restaient collés au sol ?)*

0 = normal : pas du tout (aucun problème)

**ON | \_\_ | OFF**

1 = minime : je me bloque brièvement, mais je peux facilement redémarrer. Je n'ai pas besoin de l'aide de quelqu'un d'autre ou d'une assistance de marche (cane, déambulateur) en raison de ce blocage

2 = léger : je me bloque et j'ai des problèmes pour redémarrer et, en raison de ce blocage, j'ai parfois besoin d'utiliser une assistance à la marche ou l'aide de quelqu'un

3 = modéré : quand je me bloque, j'ai beaucoup de problèmes à redémarrer et, en raison de ce blocage, j'ai parfois besoin d'utiliser une assistance à la marche ou l'aide de quelqu'un

4 = sévère : en raison de ce blocage, la plupart du temps ou tout le temps, j'ai besoin d'utiliser une assistance à la marche ou l'aide de quelqu'un

## **Partie 4 : complications motrices**

### **A. DYSKINESIES**

#### **4.1 - Temps passé avec des dyskinésies**

| \_\_ |

0 = normal : pas de dyskinésies

1 = minime : < 25% du temps éveillé dans la journée

2 = léger : de 26% à 50% du temps éveillé dans la journée

3 = modéré : de 51% à 75% du temps éveillé dans la journée

4 = sévère : > 75% du temps éveillé dans la journée

1 - total des heures éveillées -----

2 - total des heures avec dyskinésies -----

3 - % de dyskinésies = ((2/1) x 100) -----

**4.2 - Retentissement fonctionnel des dyskinésies**

|\_\_|

(au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes en faisant des choses ou en étant avec des gens lorsque ces mouvements saccadés apparaissaient ? vous ont-ils empêché de faire des choses ou d'être avec des gens ?)

0 = normal : pas de dyskinésies ou pas de retentissement des dyskinésies sur les activités et les interactions sociales

1 = minime : les dyskinésies retentissent sur quelques activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques

2 = léger : les dyskinésies retentissent sur beaucoup d'activités, mais le patient effectue habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions de la vie sociale pendant les périodes dyskinétiques

3 = modéré : les dyskinésies retentissent sur les activités, au point que le patient ne peut effectuer certaines activités et ou ne peut pas participer à certaines activités sociales pendant les épisodes dyskinétiques

4 = sévère : les dyskinésies retentissent sur la fonction au point que le patient ne peut effectuer la plupart des activités et ou participer à la plupart des interactions sociales pendant les épisodes dyskinétiques

**B. FLUCTUATIONS MOTRICES****4.3 - Durée des périodes OFF**

|\_\_|

0 = normal : pas de période OFF

1 = minime : < 25% du temps éveillé dans la journée

2 = léger : de 26% à 50% du temps éveillé dans la journée

3 = modéré : de 51% à 75% du temps éveillé dans la journée

4 = sévère : > 75% du temps éveillé dans la journée

1 - total des heures éveillées -----

2 - total des heures OFF -----

3 - % OFF = ((2/1) x 100) -----

**4.4 - Retentissement fonctionnel des fluctuations**

|\_\_|

0 = normal : pas de fluctuation ou pas de retentissement des fluctuations sur l'accomplissement des activités ou des interactions sociales

1 = minime : les fluctuations retentissent sur quelques activités, mais pendant la période OFF, le patient accomplit habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON

2 = léger : les fluctuations retentissent sur beaucoup d'activités, mais pendant la période OFF, le patient le accomplit encore habituellement toutes les activités et participe à toutes les interactions sociales qui surviennent typiquement pendant la période ON

3 = modéré : les fluctuations retentissent sur la réalisation des activités pendant la période OFF au point que le patient n'accomplit habituellement pas certaines activités et ou ne participe pas à certaines interactions sociales qui sont effectuées durant les périodes ON

4 = sévère : les fluctuations retentissent sur le fonctionnement au point que durant la période

OFF le patient n'accomplit pas la plupart des activités, ni ne participe à la plupart des interactions sociales qui sont effectuées pendant les périodes ON

#### **4.5 - Complexité des fluctuations motrices**

|\_\_|

0 = normal : pas de fluctuation motrice

1 = minime : les périodes OFF sont prévisibles tout ou presque tout le temps (> 75%)

2 = léger : les périodes OFF sont prévisibles la plupart du temps (51-75%)

3 = modéré : les périodes OFF sont prévisibles quelquefois (26-50%)

4 = sévère : les périodes OFF sont rarement prévisibles (<25%)

### **C. DYSTONIE OFF**

#### **4.6 - Dystonie douloureuse en état OFF**

|\_\_|

0 = normal : pas de dystonie ou pas de période OFF

1 = minime : < 25% du temps en état OFF

2 = léger : de 26% à 50% du temps en état OFF

3 = modéré : de 51% à 75% du temps en état OFF

4 = sévère : > 75% du temps en état OFF

1 - total des heures OFF -----

2 - total des heures OFF avec dystonie -----

3 - % de dystonie OFF = ((2/1) x100) -----

## Annexe 5 : Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (Martínez Martín et al., 1994)

### 18. Parole

0. Normale
1. Légère perte d'expression de la diction et/ou du volume vocal
2. Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée
3. Altération marquée, difficulté à comprendre
4. Incompréhensible

### 19. Expression faciale

0. Normale
1. Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible.
2. Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale
3. Hypomimie modérée, lèvres souvent entrouvertes
4. Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0.6 cm ou plus)

### 20. Tremblement de repos

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 0. Absent   | Face <input type="checkbox"/>   |
| 1. Léger et rarement présent.   | main D <input type="checkbox"/> |
| 2. De faible amplitude mais persistant<br>ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente. | main G <input type="checkbox"/> |
| 3. Modéré en amplitude et présent la plupart du temps   | pied D <input type="checkbox"/> |
| 4. Amplitude marquée et présent la plupart du temps   | pied G <input type="checkbox"/> |

### 21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

- |  |                                 |
|--|---------------------------------|
| 0. Absent  |                                 |
| 1. Léger, présent lors de l'action.                                    | main D <input type="checkbox"/> |
| 2. Modéré en amplitude, présent lors de l'action.                      | main G <input type="checkbox"/> |
| 3. Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que de l'action |                                 |
| 4. Amplitude marquée, gêne l'alimentation                              |                                 |

### 22. Rigidité

- |  |                                 |
|--|---------------------------------|
| 0. Absent  | Face <input type="checkbox"/>   |
| 1. Minimale ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation          | main D <input type="checkbox"/> |
| 2. Légère à modérée  | main G <input type="checkbox"/> |
| 3. Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément | pied D <input type="checkbox"/> |

4. Sévère, les mouvements sont effectués difficilement pied G

### 23. Tapotement des doigts

0. Normal main D
1. Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude main G
2. Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
3. Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement.
4. Peut à peine effectuer le mouvement

### 24. Mouvements des mains (*le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément*)

0. Normal main D
1. Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude main G
2. Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
3. Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours du mouvement
4. Peut à peine effectuer la tâche

### 25. Mouvements alternatifs rapides (*mouvements de prono-supination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible des deux mains simultanément*)

0. Normal main D
1. Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude main G
2. Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
3. Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours du mouvement
4. Peut à peine effectuer la tâche

### 26. Agilité de la jambe (*le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7.5 cm en position assise*)

0. Normal pied D
1. Ralentissement léger et/ou réduction de l'amplitude pied G
2. Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
3. Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours du mouvement
4. Peut à peine effectuer la tâche.

**27. Se lever d'une chaise** (*le patient essaie de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine*)

0. Normal
1. Lentement ou a besoin de plus d'un essai
2. Se pousse sur les bras du siège
3. Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide
4. Incapable de se lever sans aide.

**28. Posture**

0. Normale
1. Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie (*cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée*)
2. Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté
3. Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté
4. Flexion marquée avec posture très anormale.

**29. Stabilité posturale** (*en réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu*)

0. Normale
1. Rétropulsion mais rétablit l'équilibre sans aide.
2. Absence de réponse posturale, peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur
3. Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément
4. Incapable de se tenir debout sans aide

**30. Démarche**

0. Normale
1. Marche lentement, peut traîner les pieds et faire de petits pas mais sans festination ni propulsion
2. Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide, peut avoir un peu de festination, des petits pas ou une propulsion
3. Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide
4. Ne peut marcher du tout, même avec une aide

**31. Bradykinésie corporelle et hypokinésie** (*combinant lenteur, hésitation, diminution du ballant des bras, amplitude faible et pauvreté des mouvements en général*)

0. Aucune
1. Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude.
2. Degré léger de lenteur et pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude.
3. Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.
4. Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

**TOTAL III :** |\_|\_|

## Annexe 6 : Echelles de dyspnée utilisées

### Echelle MRC (Bestall et al., 1999)

0	aucune dyspnée	apparaît seulement pour les efforts importants ( supérieures à 2 étages)
1	Légère	dyspnée à la marche rapide sur le plat ou en légère côte
2	Modérée	dyspnée à la marche à plat en comparaison de quelqu'un du même âge ou obligé de s'arrêter en raison de la dyspnée
3	Sévère	périmètre de marche inférieure à une centaine de mètre et obligation de s'arrêter après quelques minutes
4	très sévère	au repos ou pour les efforts d'habillage; ne permet plus de sortir du domicile

### Echelle BDI/TDI (Mahler et al., 1984)

	Handicap fonctionnel	Amplitude de l'activité	Amplitude de l'effort
<b>4</b>	Aucun handicap	Extraordinaire (porter des charges lourdes)	Extraordinaire Uniquement au cours du plus grand effort possible
<b>3</b>	Léger handicap Aucune activité n'est complètement abandonnée	Importante (monter une forte côte, porter une charge modérée sur terrain plat)	Importante Au cours d'efforts importants mais non maximaux, sans pause
<b>2</b>	Handicap modéré Abandon d'au moins une des activités habituelles	Moyenne (monter moins de 3 étages, porter une charge légère)	Moyenne Au cours d'efforts moyens, avec des pauses
<b>1</b>	Grave handicap Incapacité à travailler ou abandon de la plupart des activités habituelles	Légère (marcher à plat)	Faible Au cours d'efforts légers, requérant peu d'efforts
<b>0</b>	Très grave handicap Incapacité à travailler et abandon de la plupart des activités habituelles	Essoufflé au repos, en position assise ou couchée	Essoufflé au repos, en position assise ou couchée

**Annexe 7: Normes de P<sub>I</sub>max et SNIP (Uldry et al., 1995)****P<sub>I</sub>max**

	P <sub>I</sub> max théorique (cm H <sub>2</sub> O)	Ecart type (cm H <sub>2</sub> O)
<b>Hommes</b>		
20 - 35 ans	109,5	27
36 – 50 ans	105	20,5
51 – 65 ans	103,5	21,5
66 – 80 ans	82,5	22,5
<b>Femmes</b>		
20 - 35 ans	77,5	18
36 – 50 ans	86,5	21
51 – 65 ans	79,5	17
66 – 80 ans	58	16

**SNIP**

	SNIP théorique (cm H <sub>2</sub> O)	Ecart type (cm H <sub>2</sub> O)
<b>Hommes</b>		
20 - 35 ans	117	29,5
36 – 50 ans	105	24,5
51 – 65 ans	111,5	15,5
66 – 80 ans	91	21,5
<b>Femmes</b>		
20 - 35 ans	84	14,5
36 – 50 ans	94	21
51 – 65 ans	83,5	18
66 – 80 ans	75,5	11

Annexe 8 : Montréal Cognitive Assessment (Nasreddine et al., 2005)

NAME : \_\_\_\_\_  
 Education : \_\_\_\_\_  
 Sex : \_\_\_\_\_ Date of birth : \_\_\_\_\_  
 DATE : \_\_\_\_\_

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**

VISUOSPATIAL / EXECUTIVE	Copy cube	Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points)	POINTS																											
<p style="text-align: center;">[ ]</p>	<p style="text-align: center;">[ ]</p>	<p style="text-align: center;">[ ]    [ ]    [ ]                  Contour    Numbers    Hands</p>	___/5																											
<p style="text-align: center;"><b>NAMING</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>[ ]</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>[ ]</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>[ ]</p> </div> </div>			___/3																											
<p><b>MEMORY</b> Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials. Do a recall after 5 minutes.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">FACE</td> <td style="text-align: center;">VELVET</td> <td style="text-align: center;">CHURCH</td> <td style="text-align: center;">DAISY</td> <td style="text-align: center;">RED</td> <td rowspan="3" style="text-align: center;">No points</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1st trial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2nd trial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	No points	1st trial						2nd trial													
	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	No points																								
1st trial																														
2nd trial																														
<p><b>ATTENTION</b> Read list of digits (1 digit/ sec.). Subject has to repeat them in the forward order [ ] 2 1 8 5 4                  Subject has to repeat them in the backward order [ ] 7 4 2</p> <p>Read list of letters. The subject must tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors                  [ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB</p> <p>Serial 7 subtraction starting at 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65                  4 or 5 correct subtractions: 3 pts, 2 or 3 correct: 2 pts, 1 correct: 1 pt, 0 correct: 0 pt</p>				___/2																										
<p><b>LANGUAGE</b> Repeat : I only know that John is the one to help today. [ ]                  The cat always hid under the couch when dogs were in the room. [ ]</p> <p>Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F [ ] _____ (N ≥ 11 words)</p>				___/2																										
<p><b>ABSTRACTION</b> Similarity between e.g. banana - orange = fruit [ ] train - bicycle [ ] watch - ruler</p>				___/2																										
<p><b>DELAYED RECALL</b> Has to recall words WITH NO CUE</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">FACE</td> <td style="text-align: center;">VELVET</td> <td style="text-align: center;">CHURCH</td> <td style="text-align: center;">DAISY</td> <td style="text-align: center;">RED</td> <td rowspan="3" style="text-align: center;">Points for UNCUED recall only</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">[ ]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Optional</td> <td style="text-align: center;">Category cue</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Multiple choice cue</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	Points for UNCUED recall only		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Optional	Category cue						Multiple choice cue						___/5
	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	Points for UNCUED recall only																								
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]																									
Optional	Category cue																													
	Multiple choice cue																													
<p><b>ORIENTATION</b> [ ] Date [ ] Month [ ] Year [ ] Day [ ] Place [ ] City</p>				___/6																										
<p>© Z.Nasreddine MD Version 7.0 <a href="http://www.mocatest.org">www.mocatest.org</a> Normal ≥ 26 / 30</p>			<p><b>TOTAL</b> ___/30                  Add 1 point if ≤ 12 yr edu</p>																											

Administered by: \_\_\_\_\_

## Annexe 9 : Echelle d'auto-évaluation de la dépression selon Montgomery Asberg (Montgomery & Asberg, 1979)

### 1. Humeur

Ici, il vous est demandé d'essayer d'indiquer votre humeur, si vous vous êtes senti triste ou sombre. Essayez de vous rappeler comment vous vous êtes senti au cours de ces 3 derniers jours, que votre humeur ait été variable ou plutôt la même tout le temps. En particulier, essayez de vous rappeler si vous vous êtes senti plus gai lorsque quelque chose de bien s'est produit.

0 Je peux être gai ou triste, selon les circonstances

0,5

1 Je me sens un peu abattu la plupart du temps, bien que parfois cela s'améliore un peu

1,5

2 Je me sens complètement abattu et sombre. Même les choses qui normalement me remontent le moral ne me procurent pas de plaisir

2,5

3 Je me sens si abattu et malheureux que je ne peux rien imaginer de pire

### 2. Sentiments de malaise

Ici, il vous est demandé d'indiquer dans quelle mesure vous avez eu des sentiments de tension intérieure, de malaise, d'anxiété ou de peur diffuse, au cours de ces 3 derniers jours. Prêtez particulièrement attention à l'intensité de l'un ou l'autre de ces sentiments, s'ils sont venus puis repartis ou s'ils ont persisté tout le temps.

0 Je me sens calme la plupart du temps

0,5

1 J'ai parfois des sentiments désagréables de malaise

1,5

2 Je suis constamment tourmenté par des sentiments de malaise qui peuvent être très forts et je dois faire un effort pour le surmonter

2,5

3 J'ai des sentiments d'anxiété terribles, persistants ou insupportables J'ai des sentiments d'anxiété terribles, persistants ou insupportables

### 3. Sommeil

Ici, il vous est demandé d'indiquer comment vous dormez – combien de temps vous dormez et quelle était la qualité de votre sommeil au cours de ces 3 dernières nuits. Votre évaluation devrait refléter comment vous avez réellement dormi, indépendamment de votre éventuel recours à des somnifères. Si vous avez dormi plus que d'habitude, vous devriez indiquer le chiffre zéro (0) sur l'échelle.

0 Je n'ai aucun problème de sommeil et dors autant que j'ai besoin. Je n'ai aucune difficulté d'endormissement

0,5

1 J'ai quelques problèmes de sommeil. Il m'est parfois difficile de m'endormir, ou mon sommeil est plus léger ou plus agité que d'habitude

1,5

2 Je dors en tout cas 2h de moins que d'habitude par nuit, même si rien ne m'a dérangé

2,5

3 Je dors très mal, pas plus de 2-3 h par nuit

#### **4. Appétit**

Ici, il vous est demandé d'indiquer comment était votre appétit et d'essayer de vous rappeler s'il était d'une quelconque manière différente de la normale. Si votre appétit était meilleur que d'habitude, vous devriez indiquer le chiffre zéro (0) sur l'échelle.

0 Mon appétit a été à peu près le même que d'habitude

0,5

1 Mon appétit a été moins bon que d'habitude

1,5

2 Je n'ai eu presque aucun appétit. La nourriture me semble fade et je dois me forcer à manger

2,5

3 Je n'ai eu aucune envie de manger. J'ai besoin de persuasion pour parvenir à avaler quoi que ce soit

#### **5. Capacité de concentration**

Ici, il vous est demandé d'essayer d'indiquer votre capacité à rassembler vos pensées, à vous concentrer sur ce que vous êtes en train de faire. Essayez de vous rappeler dans quelle mesure vous êtes parvenu à faire face aux tâches exigeant des degrés divers de concentration – par exemple, comparez votre capacité à lire un texte complexe ou un passage plus facile dans le journal, ou à maintenir votre attention sur la télévision.

0 Je n'ai aucune difficulté de concentration

0,5

1 Par moment, j'éprouve des difficultés à me concentrer sur des choses que je trouverais habituellement intéressantes (p.ex., lire, ou regarder TV)

1,5

2 Je trouve qu'il m'est particulièrement difficile de me concentrer sur des choses qui habituellement ne demandent aucun effort (p.ex., lire, ou parler avec d'autres gens)

2,5

3 Je suis tout à fait incapable de me concentrer sur quoi que ce soit

#### **6. Initiative**

Ici, il vous est demandé d'essayer d'évaluer votre capacité à accomplir des choses. Cet item concerne votre difficulté ou facilité à commencer les choses que vous estimez devoir faire et dans quelle mesure vous sentez que vous devez surmonter une résistance intérieure afin de commencer quoi que ce soit.

0 Je n'ai aucune difficulté à commencer de nouvelles tâches

0,5

1 Quand je dois réaliser quelque chose, cela m'est plus difficile que d'habitude

1,5

2 Débuter de simples tâches, que j'exécute normalement sans trop y penser, me demande un effort considérable

2,5

3 Je ne peux commencer les tâches quotidiennes les plus simples

## 7. Implication émotionnelle

Ici, il vous est demandé d'évaluer votre intérêt pour votre environnement, pour d'autres personnes ou pour des tâches qui vous procurent normalement du plaisir.

0 Je suis intéressé et impliqué dans mon environnement et ceci me procure du plaisir

0,5

1 Je ressens moins d'intérêt pour les choses qui normalement éveillent mon intérêt; il m'est plus difficile que d'habitude d'être gai, ou d'être en colère quand cela se justifie

1,5

2 Je ne ressens aucun intérêt envers mon environnement, même pas pour des amis et des connaissances

2,5

3 Je n'ai plus aucun sentiment. Je me sens désespérément indifférent, même envers ceux qui me sont les plus proches

## 8. Pessimisme

Ici, il vous est demandé de considérer comment vous voyez votre futur et ce que vous pensez de vous-même. Examinez dans quelle mesure il vous arrive de vous sentir critique envers vous-même, envahi par des sentiments de culpabilité et plus inquiet que d'habitude – par exemple, au sujet de vos finances ou de votre santé.

0 Je vois le futur avec confiance. Dans l'ensemble, je suis assez satisfait de la vie

0,5

1 Il m'arrive parfois d'être auto-critique et de penser avoir moins de valeur que les autres

1,5

2 Je ressasse sans arrêt mes échecs et me sens inférieur ou sans valeur, même si d'autres personnes ne partagent pas cet avis

2,5

3 Tout me paraît noir et je ne vois aucune lueur d'espoir. J'ai l'impression d'être complètement inutile et qu'il n'y a aucune chance de pardon pour les choses terribles que j'ai commises

## 9. Elan vital

Cet item concerne votre goût à la vie et si vous vous êtes senti lassé et fatigué de la vie. Avez-vous eu des idées de suicide et si oui, dans quelle mesure considérez-vous qu'il constitue une échappatoire réaliste ?

0 Mon goût à la vie est normal

0,5

1 La vie ne me semble pas avoir particulièrement de sens, bien que je ne souhaite pas être mort

1,5

2 Je pense souvent qu'il serait mieux d'être mort, et bien que je n'aie pas réellement envie de me suicider, ceci semble être une solution possible

2,5

3 Je suis tout à fait convaincu que ma seule solution est de mourir et je consacre beaucoup de temps à penser au meilleur moyen de mettre fin à mes jours

## Annexe 10 : Echelle d'anxiété d'Hamilton (Hamilton, 1967)

### 1. Humeur anxieuse

Cet item couvre la condition émotionnelle d'incertitude devant le futur, allant de l'inquiétude, l'irritabilité, ainsi que de l'appréhension à un effroi irrésistible.

0 – Le/la patient(e) ne se sent ni plus ni moins sûr(e) de lui/d'elle et n'est ni plus ni moins irritable que d'habitude.

1 – Que le/la patient(e) soit plus irritable ou se sente moins sûr(e) de lui/d'elle que d'habitude est peu clair.

2 – Le/la patient (e) exprime plus clairement qu'il/elle est dans un état d'anxiété, d'appréhension ou d'irritabilité, qui peut lui sembler difficile à contrôler. Néanmoins, l'inquiétude touche des préoccupations mineures et ceci reste sans influence sur la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Quelques fois, l'anxiété ou le sentiment d'insécurité sont plus difficiles à contrôler car l'inquiétude porte sur des blessures graves ou des menaces qui pourraient arriver dans le futur. Il est arrivé que cela interfère avec la vie quotidienne du/de la patient(e).

4 – Le sentiment d'effroi est présent si souvent qu'il interfère de manière marquée avec la vie quotidienne du/de la patient(e).

### 2. Tension nerveuse

Cet item inclut l'incapacité à se détendre, la nervosité, la tension physique, les tremblements et la fatigue agitée.

0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins tendu(e) que d'habitude

1 – Le/la patient (e) semble quelque peu plus nerveux(nerveuse) et tendu(e) que d'habitude.

2 – Le/la patient(e) dit clairement être incapable de se détendre et est empli(e) d'agitation intérieure, qu'il/elle trouve difficile à contrôler, mais c'est toujours sans influence sur sa vie quotidienne.

3 – L'agitation intérieure et la nervosité sont si intenses ou fréquentes qu'elles interfèrent occasionnellement avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

4 – Les tensions et l'agitation interfèrent constamment avec la vie et le travail du/de la patient(e).

### 3. Craintes

Cet item inclut la crainte d'être dans une foule, des animaux, d'être dans des lieux publics, d'être seul(e), de la circulation, des inconnus, du noir etc. Il est important de noter s'il y a eu davantage d'anxiété phobique que d'habitude pendant cet épisode.

0 – Absentes

1 – Il n'est pas clair si ces craintes sont présentes ou pas.

2 – Le/la patient(e) vit de l'anxiété phobique mais est capable de lutter contre.

3 – Surmonter ou combattre l'anxiété phobique est difficile, ce qui fait qu'elle interfère avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e) d'une certaine manière.

4 – L'anxiété phobique interfère clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### 4. Insomnie

Cet item couvre l'expérience subjective du/de la patient(e) concernant la durée et la profondeur de son sommeil pendant les trois nuits précédentes. A noter que l'administration de calmants ou de sédatifs n'est pas prise en considération.

0 – Durée et profondeur du sommeil habituelles

1 – La durée est peu ou pas réduite (par exemple par de légères difficultés d'endormissement), mais il n'y a pas d'altération de la profondeur du sommeil.

2 – La profondeur du sommeil est également diminuée, le sommeil étant plus superficiel.

L'entièreté du sommeil est quelque peu perturbée.

3 – La durée du sommeil et sa profondeur sont altérée de manière marquée. Le total des épisodes de sommeil n'est que de quelques heures sur 24.

4 – Le sommeil est si peu profond que le patient parle de courtes périodes de somnolence mais sans vrai sommeil.

### **5. Troubles de la concentration et de la mémoire**

Cet item couvre les difficultés de concentration, ainsi que celles à prendre des décisions dans des domaines quotidiens, et les problèmes de mémoire.

0 – Le/la patient(e) n'a ni plus ni moins de difficultés à se concentrer que d'habitude.

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) a des difficultés de concentration et/ou de mémoire.

2 – Même en faisant un gros effort, le/la patient(e) éprouve des difficultés à se concentrer sur son travail quotidien de routine.

3 – Le/la patient(e) éprouve des difficultés prononcées de concentration, de mémoire, de prise de décisions; par exemple, pour lire un article dans le journal ou regarder une émission télévisée jusqu'à sa fin.

4 – Pendant l'entretien, le/la patient(e) montre des difficultés de concentration, de mémoire, ou à la prise de décisions.

### **6. Humeur dépressive**

Cet item couvre à la fois la communication non-verbale de la tristesse, de la déprime, de l'abattement, de la sensation d'impuissance, et de la perte d'espoir.

0 – Absente

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est plus abattue ou triste que d'habitude, ou seulement vaguement.

2 – Le/la patient(e) est plus clairement concerné(e) par des vécus déplaisants, bien qu'il/elle ne se sente ni impuissant(e) ni sans espoir.

3 – Le/la patient(e) montre des signes non-verbaux clairs de dépression ou de perte d'espoir.

4 – Le/la patient(e) fait des observations sur son abattement ou son sentiment d'impuissance ou les signes nonverbaux sont prépondérants pendant l'entretien, de plus, le/la patient(e) ne peut pas être distrait(e) de son état

### **7. Symptômes somatiques généraux : musculaires Faiblesse, raideur, allodynie ou douleurs, situées de manière plus ou moins diffuse dans les muscles, comme de la douleur à la mâchoire ou à la nuque.**

0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins douloureux(se) ni n'éprouve plus de raideurs dans les muscles que d'habitude.

1 – Le/la patient(e) semble éprouver un peu plus de douleurs ou de raideurs musculaires qu'habituellement.

2 – Les symptômes sont caractéristiques de la douleur.

3 – Les douleurs musculaires interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie et le travail quotidiens du/de la patient(e).

4 – Les douleurs musculaires sont présentes la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **8. Symptômes somatiques généraux : sensoriels**

Cet item inclut une fatigabilité accrue ainsi que de la faiblesse ou des perturbations réelles des sens, incluant l'acouphène, la vision floue, des bouffées de chaleur ou de froid, et des sensations de fourmillements.

0 – Absent

- 1 – Il n'est pas clair si les indications du/de la patient(e) indiquent des symptômes plus prononcés qu'habituellement.
- 2 – Les sensations de pression sont fortes au point que les oreilles bourdonnent, la vision est perturbée et il existe des sensations de démangeaisons ou de fourmillements de la peau.
- 3 – Les symptômes sensoriels en général interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).
- 4 – Les symptômes sensoriels en général sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **9. Symptômes cardio-vasculaires**

Cet item inclut la tachycardie, les palpitations, l'oppression, la douleur dans la poitrine, la sensation de pulsations, de « cognement » dans les vaisseaux sanguins, ainsi que la sensation de devoir s'évanouir.

0 – Absents

1 – Leur présence n'est pas claire

2 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents, mais le/la patient(e) peut les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes cardio-vasculaires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **10. Symptômes respiratoires**

Sensations de constriction ou de contraction dans la gorge ou la poitrine et respiration soupirante

0 – Absents

1 – Présence peu claire

2 – Les symptômes respiratoires sont présents, mais le/la patient(e) est toujours capable de les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles pour contrôler les symptômes respiratoires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes respiratoires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **11. Symptômes gastro-intestinaux**

Cet item couvre les difficultés à avaler, la sensation de « descente » brusque de l'estomac, la dyspepsie (sensation de brûlant dans l'oesophage ou l'estomac), les douleurs abdominales mises en relation avec les repas, la sensation d'être « rempli », la nausée, les vomissements, les gargouillements abdominaux et la diarrhée.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair s'il existe une différence avec le vécu habituel.

2 – Un ou plusieurs symptômes gastro-intestinaux sont présents mais le/la patient(e) peut encore les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes gastro-intestinaux, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes gastro-intestinaux sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **12. Symptômes urinaires et génitaux**

Cet item inclut des symptômes non lésionnels ou psychiques comme un besoin d'uriner plus fréquent ou plus urgent, des irrégularités du rythme menstruel, l'anorgasmie, douleurs pendant

les rapports (dyspareunie), éjaculation précoce, perte de l'érection.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair si présents ou non (ou s'il existe une différence avec le vécu habituel).

2 – Un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents mais n'interfèrent pas avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents au point d'interférer à un certain degré avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes génitaux ou urinaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **13. Autres symptômes du SNA Cet item inclut la sécheresse buccale, les rougeurs ou la pâleur, les bouffées de transpiration et les vertiges**

0 – Absents

1 – Présence peu claire.

2 – Un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents, mais n'interfèrent pas avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents à un degré tel qu'ils interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

### **14. Comportement pendant l'entretien**

Le/la patient(e) peut paraître tendu(e), nerveux(se), agité(e), inquiète, tremblant(e), pâle, en hyperventilation ou en sueur, pendant l'entretien. Une estimation globale est faite sur base de ces observations.

0 – Le/la patient(e) n'apparaît pas anxieux(se).

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est anxieux(se).

2 – Le/la patiente est modérément anxieux(se).

3 – Le/la patient(e) est anxieux(se) de façon marquée.

4 – Le/la patient(e) est submergé(e) par l'anxiété; par exemple : il/elle tremble de tout son corps

## Annexe 11 : Lille Apathy Rating Scale (Sockeel et al., 2006)

### 1. Activités de la vie quotidienne

- Pendant la journée, qu'est-ce que vous faites? Racontez-moi une de vos journées.

#### Délai de réponse

pas de réponse	2
réponse après incitation	1
réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
réponse immédiate, une 1activité sans hésiter	-1
réponse immédiate, plusieurs 0activités sans hésiter	-2

#### Nombre et variété des activités citées

aucune	2
une activité puis nécessité d'inciter pour obtenir la suite	1
une ou plusieurs activités citées	0
organisation détaillée d'une journée «type » et toutes les journées se déroulent selon le même schéma	-1
organisation détaillée de la journée mais la réponse montre qu'il existe une variété d'activités selon les jours de la semaine ou les moments de l'année (p. ex. ménage, cinéma ou TV, jardin, visite amis etc.)	-2

### 2. Centres d'intérêt

- Qu'est-ce qui vous intéresse? Qu'est-ce que vous aimez bien faire pour vous occuper?

#### Délai de réponse

Pas de réponse	2
réponse après incitation	1
réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
Réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
Réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

Nombre d'activités citées

Aucune ou une seule	1
plusieurs	0
Regret de devoir faire des choix	-1

- Combien de fois par semaine faites-vous ... (premier centre d'intérêt cité ci-dessus) ?

moins d'une fois/semaine	1
1 ou plusieurs fois/semaine	0
regret de ne pouvoir y consacrer plus de temps	-1

**3. Prise d'initiatives**

- En général, est-ce que vous faites les choses de vous-même ou est-ce qu'on doit un peu vous forcer?

Oui, il faut me pousser	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je les fais par moi-même	-1

- Quand vous devez aller à un rendez-vous, à une réunion ou une cérémonie, est-ce qu'on doit vous dire d'aller vous préparer?

Oui, il faut me le dire	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais spontanément	-1

- Quand vous avez un rendez-vous à prendre (chez le médecin ou le dentiste), est-ce que vous y pensez de vous-même ou est-ce que vous attendez que quelqu'un s'en occupe?

Oui, j'attends que quelqu'un s'en occupe à ma place	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais par moi-même	-1

- Prenez-vous facilement part aux activités de la vie quotidienne ou faut-il vous le demander?

Oui, il faut me le demander	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais spontanément	-1

**4. Intérêt pour la nouveauté**

- Est-ce que vous aimez découvrir quelque chose de nouveau (une nouvelle

émission de TV ou un nouveau livre) ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis intéressé	-1

- Est-ce que vous aimez essayer de nouveaux produits ou de nouveaux outils ou une recette de cuisine que vous ne connaissez pas?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir ce que je ne connais pas	-1

- Est-ce que vous aimez aller dans un endroit où vous n'êtes jamais allé ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir ce que je ne connais pas	-1

- Quand vous sortez en voiture ou quand vous voyagez en train ou autobus, est-ce vous prenez plaisir à regarder le paysage, les maisons ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je m'intéresse à ce qui a changé	-1

## 5. Efforts volontaires – Motivation

- Quand vous décidez de faire quelque chose, est-ce que vous faites facilement des efforts pour réussir ou est-ce que c'est difficile?

Non, c'est difficile pour moi de faire des efforts	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais des efforts	-1

- Quand vous ne réussissez pas à faire quelque chose, est-ce que vous essayez d'autres solutions?

Non, j'abandonne	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'essaie à nouveau	-1

- Quand vous avez décidé de faire quelque chose, est-ce que vous continuez jusqu'au bout ou est-ce qu'il vous arrive de laisser tomber, d'abandonner?

Non, il m'arrive d'abandonner (je suis vite découragé)	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je vais jusqu'au bout	-1

- Quand vous ne trouvez pas quelque chose (un papier ou un objet), est-ce que vous le recherchez?

si je ne le retrouve pas rapidement, je m'arrête de chercher très vite	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Je continue à chercher jusqu'à ce que je trouve	-1

## 6. Intensité des émotions

- Quand vous regardez un film, est-ce que vous êtes facilement ému, touché ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis facilement touché	-1

- Quand on vous raconte une histoire drôle ou quand vous voyez des sketches comiques à la TV, est-ce que vous riez facilement ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, cela m'amuse	-1

- Est-ce que l'annonce d'une bonne nouvelle vous fait plaisir ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, cela me fait plaisir	-1

- Est-ce que l'annonce d'une mauvaise nouvelle vous rend triste ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis triste, je me fais du souci	-1

## 7. Inquiétude

- Quand vous avez un ennui (p.ex. une panne), est-ce que cela vous préoccupe?

Non	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je me fais facilement du souci	-1

- Quand quelque chose ne va pas, quand vous avez un imprévu, est-ce que vous pensez à une solution?

Non, je laisse tomber	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je cherche des solutions	-1

- Quand votre conjoint ou vos enfants ont un petit souci (de santé p.ex.), est-ce que cela vous touche, est-ce que vous y pensez?

Non, cela ne me touche pas trop	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis inquiet	-1

- Est-ce que vous prenez régulièrement des nouvelles de votre entourage ?

Non, souvent j'attends qu'on m'en donne	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je demande souvent des nouvelles (je téléphone etc.	-1

## 8. Vie sociale et comportement social

- Est-ce que vous avez des amis?

Non, pas beaucoup ou je ne les vois plus	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui et cela compte pour moi	-1

- Quand vous les rencontrez, est-ce que vous prenez plaisir à passer du temps avec eux ou est-ce que c'est plutôt une obligation?

Non, c'est plutôt une contrainte	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'y prends plaisir	-1

- Dans la conversation, est-ce que vous prenez facilement la parole ou est-ce plutôt les autres qui vous parlent en premier?

Non, je ne parle que si quelqu'un m'adresse la parole en premier	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je prends facilement la parole	-1

- Lors d'une discussion, est-ce que vous donnez facilement votre avis ou est-ce vous avez tendance à vous ranger derrière l'opinion des autres?

Non, je préfère me ranger derrière l'opinion des autres	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je donne facilement mon opinion	-1

## 9. Capacité d'auto-critique

- Quand vous avez terminé quelque chose, vous arrive-t-il de faire le bilan, de penser à ce qui va et à ce qui ne va pas?

Non, je n'y pense pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais le bilan	-1

- Après avoir pris une décision, est-ce qu'il vous arrive de penser que vous avez fait un mauvais choix?

Non, je suis satisfait des choix que je fais	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je regrette parfois certains choix	-1

- Quand vous avez été désagréable avec quelqu'un, est-ce qu'il vous arrive de le regretter?

Non, cela m'est égal	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis déçu de moi-même	-1

- Dans une discussion, si à un moment vous vous rendez compte que vous avez tort, est-ce que vous êtes prêt à l'admettre, au moins pour vous-même?

Non, je ne pense pas avoir tort	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je l'admets	-1

Sous échelles		Scores
Activités de la vie quotidienne (Everyday productivity)	EP	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Centres d'intérêt (Interests)	INT	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Prise d'initiative (Taking the initiative)	INI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Intérêt pour la nouveauté (Novelty seeking)	NS	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Efforts volontaires (Motivation - Voluntary actions)	M	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Intensité des émotions (Emotional responses)	ER	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Inquiétude (Concern)	C	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Vie Sociale (Social life )	SL	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Capacité d'autocritique (Self-awareness)	SA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
<b>Score total</b>		<b>/36</b>

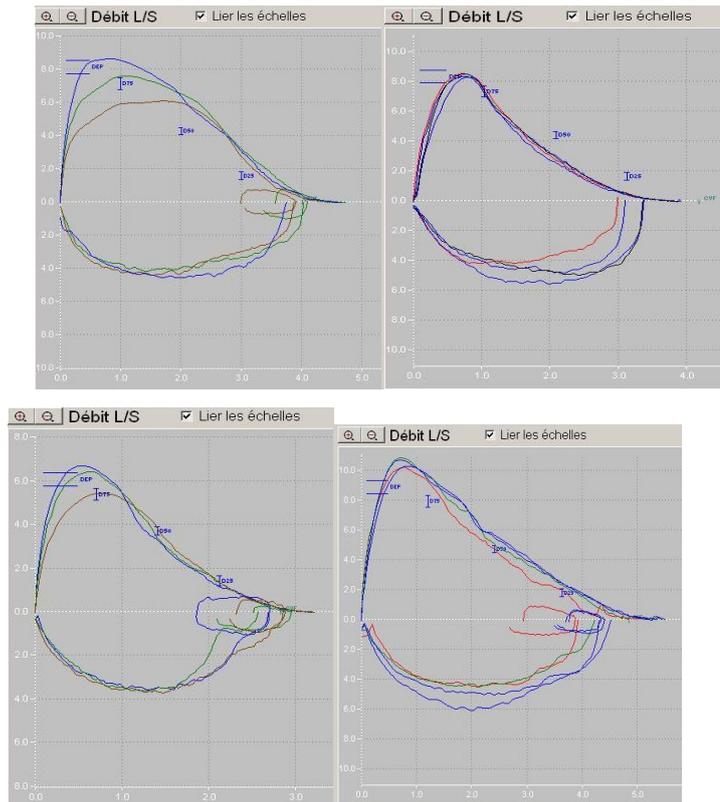
Scores factoriels calculés à partir des scores partiels provenant des formules indiquées ci-dessous.

<b>Facteur et formule de calcul</b>		<b>Scores</b>
Curiosité intellectuelle (Intell, curiosity) (INT+NS+M+SL)/4	IC	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Implication émotionnelle (Emotion) (ER+C)/2	E	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Activité et prise d'initiative (Action initiation) (EP+INI)/2	AI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Capacité d'autocritique (Self-awareness) (SA)	SA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

	<b>Classification</b>
[-36 ; -22]	Non apathique
[-21 ; -17]	Tendance à l'apathie
[-16 ; -10]	Apathie modérée
[-9 ; +36]	Apathie sévère

## Annexe 12 : Flutter ventilatoires observés à V0

Un flutter ventilatoire (oscillation de la courbe débit-volume) a été observé chez 4 sujets avec MP et leurs données démographiques et en EFR sont résumées dans le tableau.



Courbe débit-volume des 4 sujets avec flutter ventilatoire. De gauche à droite et de haut en bas : 1, 2, 3 et 4

Patient	sexe	Age (années)	Durée d'évolution de la MP (années)	UPDRS III (/108)	Volumes pulmonaires	Musculature respiratoire	MRC (/5)	BDI (/12)
1	H	59	4	29	N	N	0	11
2	F	58	3	16	N	N	1	7
3	F	54	3	29	N	Déficit inspiratoire	0	ND
4	H	67	1	20	N	N	0	12

Données cliniques et démographiques des patients avec flutter ventilatoire observé à V0. H : homme, F : femme, MP : maladie de Parkinson, UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MRC : *Medical Research Council*, BDI/TDI : *Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index*. N : normal.

**Annexe 13 : Sujets perdus de vue**

Age (années)	64,8 ± 10,4
Sexe ratio (H/F)	10/6
Phénotype	-5 trémulants (31,3%) -11 akinétiques (68,7%)
Patients « de novo »	5 (31,3%)
Durée d'évolution (années)	2 ± 1,6
Dose quotidienne d'équivalent L-DOPA (mg)	306,3 ± 383,2
Tabagisme	3 (18,8%)
MOCA (/30)	26,1 ± 4
LARS (de -36 à +36)	-23,8 ± 6,3
MADRS (/60)	5,7 ± 5,7
Echelle d'anxiété de Hamilton (/56)	6,9 ± 6,4
UPDRS I (/52)	7,2 ± 4
UPDRS II (/52)	6,5 ± 4,6
UPDRS III (/108)	21,4 ± 6,7
UPDRS IV (/24)	1,9 ± 1,7
MRC (/5)	0,2 ± 0,4
BDI/TDI (/12)	11,1 ± 1,4
Patient symptomatique (MRC≥1)	4 (25%)

Caractéristiques des sujets perdus de vue. H : hommes, F : femme, MP : maladie de Parkinson, patients « de novo » : patients avec MP depuis moins de 3 ans et sans traitement anti-parkinsonien, MOCA : *MO*ntréal *C*ognitive *A*ssessment, LARS : *L*ille *A*pathy *R*ating *S*cale, MADRS : *M*ontgomery-*A*sberg *D*epression *R*ating *S*cale, UPDRS : *U*nified *P*arkinson's *D*isease *R*ating *S*cale, MRC : *M*edical *R*esearch *C*ouncil, BDI/TDI : *B*aseline *D*yspnea *I*ndex/ *T*ransition *D*yspnea *I*ndex.

**AUTEUR : Baille Guillaume**

**Date de Soutenance : 27 mai**

**Titre de la Thèse : Troubles ventilatoires au stade précoce de la maladie de Parkinson : une étude prospective.**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Neurologie**

**DES + spécialité : Neurologie**

**Mots-clés : Maladie de Parkinson, Atteinte respiratoire, Facteur pronostique**

**Contexte :** Parmi les troubles axiaux de la maladie de Parkinson (MP), figure la dysfonction pulmonaire qui a un impact sur la dysarthrie, les troubles de déglutition et l'adhésion aux programmes de rééducation. Cependant, la plupart des travaux de la littérature ont inclus des sujets avec une MP évoluée et sans suivi prospectif. L'objectif de cette étude était de caractériser les anomalies en explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) dans les premières années suivant le diagnostic et d'évaluer leur caractère pronostique.

**Méthode :** Nous avons constitué une cohorte de 59 patients parkinsoniens (62,5 ans  $\pm$  8,3 ; 33,9% de de novo non traités) avec une durée d'évolution moyenne de 1,9 ans ( $\pm$  1,6). Une évaluation neurologique et en EFR a été réalisée à l'inclusion et répétée 2 ans plus tard (V1). Notre population initiale a été comparée à un groupe de 36 témoins sains appariés sur l'âge et le sexe. A V1, la fonction diaphragmatique (pression buccale) a été évaluée par stimulation magnétique cervicale chez 16 patients.

**Résultats :** Trente et un patients avec MP présentaient (52,5%) un déficit de la musculature inspiratoire contre 9 témoins sains (25% -  $p=0,008$ ). Il n'y avait pas d'influence de l'âge, ni du sexe ni du traitement dopaminergique. A V1, 41 patients avec MP ont été évalués en EFR et la pression inspiratoire buccale maximale (P<sub>Imax</sub>) et la pression inspiratoire nasale maximale (SNIP) diminuait significativement entre les deux évaluations (respectivement  $\Delta = -10,96\%$  de la valeur théorique  $\pm 20,05$  -  $p=0,002$  ;  $\Delta = -9\%$  de la valeur théorique  $\pm 19,71$  -  $p=0,02$ ). L'évolution de la P<sub>Imax</sub> et du SNIP n'était pas corrélée à l'évolution de l'UPDRS III (respectivement  $p=0,5$  et  $p=0,33$ ). La pression buccale était abaissée chez 7/16 (43,8%) patients avec MP.

**Conclusion :** Notre étude suggère la présence d'une atteinte de la musculature inspiratoire dès les stades précoces de la MP. A 2 ans, ce déficit inspiratoire ne semble cependant pas constituer un facteur pronostique de l'évolution de la maladie.

**Composition du Jury :**

Président :

**Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

Assesseurs :

**Madame le Professeur Kathy DUJARDIN**

**Madame le Professeur Charlotte CORDONNIER**

**Madame le Docteur Christelle MONACA-CHARLEY**

**Monsieur le Docteur Thierry PEREZ**

**Madame le Docteur Caroline MOREAU**