

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Maladie de Parkinson Juvénile et les signes cliniques devant alerter
le médecin généraliste. Revue systématique de la littérature.**

Présentée et soutenue publiquement le 21/10/2021 à 12H00
au Pôle Formation
par Diane **PASQUESOONE - DESOMBRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nassir MESSAADI

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sabine BAYEN

Avertissement

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

Liste des abréviations

AOO	Age Of Onset (âge du début des symptômes)
EOPD	Early Onset Parkinson Disease
DATSCAN	Scintigraphie SPECT (<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>) au ¹²³ I-ioflupane
DRD	Dystonia Dopa-Responsive
JP	Juvenile Parkinson
KRS	Syndrome de Kufor Rekab
MG	Médecin Généraliste
MP	Maladie de Parkinson
PED	Dyskinésie Paroxystique induite pas l'Effort
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale
YOPD	Young Onset Parkinson Disease
18F-DOPA-PET	TEP (<i>tomographie par émission de positons</i>) à la 6Fluoro-LDOPA

Table des matières

Résumé	6
I. Introduction	7
II. Matériels et Méthodes.....	10
1. Collecte et sélection des articles.....	10
2. Analyse et extraction de données :.....	12
3. Niveau de preuve :.....	12
III. Résultats.....	13
1. Collecte et sélection des articles.....	13
2. Caractéristiques des études	14
3. Le profil génétique	24
4. Caractéristiques des patients porteurs d'une mutation PARKIN (PARK-2)	24
5. Caractéristiques du patient porteur d'une mutation DJ-1 (PARK-7).....	27
6. Caractéristiques des patients porteurs d'une mutation ATP13A2 (PARK-9) ..	28
IV. Discussion	29
Forces et limites	33
V. Conclusion.....	35
VI. Annexes.....	36
Annexe 1 – UPDRS, partie III.....	36
Annexe 2 - Le Parkinson's Well-Being Map	38
Annexe 3 - PARK loci and genes associated with familial forms of PD.....	38
Annexe 4 – Equations de recherche	39
Références bibliographiques	41

Résumé

Introduction :

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France. Elle est d'origine multifactorielle. Elle présente une grande variabilité de signes moteurs (triade parkinsonienne) et non-moteurs (constipation, dépression, hyposmie...). La maladie de Parkinson juvénile est définie par une apparition de la maladie avant l'âge de 21 ans.

L'objectif de ce travail était de définir les signes cliniques de JP devant alerter le médecin généraliste.

Matériel et méthodes :

10 bases de données ont été interrogées afin d'identifier les articles traitants de la JP, publiés entre janvier 2018 et février 2021 : Cochrane, Google Scholar, Le Lancet Neurology, Psychinfo, Pubmed, Science Direct, Scopus, Web of Science.

Résultats et discussion :

À partir de 1540 articles collectés, 8 ont finalement été analysés. Les articles étaient des rapports de cas, avec 10 cas présentés. 3 gènes étaient identifiés : PARKIN, DJ1 et ATP13A2.

Les symptômes les plus prépondérants étaient les tremblements, la dystonie, la rigidité et la bradykinésie. L'imagerie par DATSCAN permet de conforter le diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels type Dopa-Responsive Dystonia. La lévodopa est efficace dans la plupart des cas.

Conclusion :

La JP est essentiellement une maladie génétique, autosomique récessive avec la PARKIN comme gène le plus connu. C'est une maladie rare nécessitant d'adresser les patients à un neuropédiatre ou neurologue de manière rapide pour instaurer le suivi interdisciplinaire.

I. Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, avec un pic de prévalence entre 85 et 89 ans. (1) (2)

Les symptômes impactent la qualité de vie et évoluent souvent vers une perte d'autonomie et sont source d'un handicap important.

Cependant, la MP peut survenir chez le sujet plus jeune. On définit le groupe « Early Onset Parkinson Disease » (EOPD) comme des sujets ayant été diagnostiqués parkinsoniens avant l'âge de 40 ans.

On distingue ces EOPD selon deux tranches d'âge : les moins de 21 ans représentés dans la MP dite juvénile (Juvenile Parkinsonism), et les 21-40 ans, MP dite à début jeune (Young Onset Parkinson Disease). (3)

La physiopathologie de la MP repose sur une perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale (substance noire) (4), associée à une agrégation anormale de la protéine α -synucléine (appelée Corps de Lewy) à l'intérieur des neurones dopaminergiques mais aussi dans d'autres zones cérébrales.

Cela explique une grande variabilité des signes cliniques, moteurs et non moteurs, notamment à un stade avancé.

La triade clinique des signes moteurs (akinésie/bradykinésie/hypokinésie, hypertonie plastique et tremblement de repos) unilatéraux ou asymétriques, permettent généralement le diagnostic initial. Ces signes moteurs apparaissent lorsqu'au moins 40% des cellules de la voie nigro-striatale sont endommagées.

Ces signes moteurs peuvent être évalués via la partie III de l'échelle d'évaluation unifiée UPDRS (*Unified Parkinson's disease rating scale*), basée sur 14 items, tous côtés de 0 à 4 (0 étant normal et 4 étant la perturbation maximale). (Annexe 1) (5)

Il y a des signes prodromiques, non moteurs, de la MP, tels que la constipation, l'hyposmie, les troubles du sommeil paradoxal ou la dépression.(6)

L'évolution de la maladie est lente et progressive, avec apparition d'autres signes non-moteurs tels que décrit sur la « Parkinson's Well-Being Map ». (Annexe 2) (7)

Nous savons que, notamment chez un sujet jeune et donc pour la YOPD, ces symptômes entravent la qualité de vie, l'autonomie, l'activité professionnelle, la vie sociale... Il y a donc un intérêt, pour le patient, de dépister la MP le plus tôt possible afin de mettre en place une prise en charge interdisciplinaire et interprofessionnelle ainsi qu'un accompagnement global (soutien psychosocial, rééducation...), centré sur le patient.

La MP a une étiologie inconnue mais elle est multifactorielle, avec des facteurs génétiques et environnementaux identifiés. L'âge est le principal facteur de risque. Le sexe masculin est plus à risque de développer la maladie, la sécrétion d'œstrogène pouvant être un facteur protecteur. (8)

Il existe 5 à 10% des MP qui sont d'origine héréditaire, c'est-à-dire génétique, (9) de manière autosomique dominante pour certains gènes bien identifiés tels que le SNCA (alpha-synucléine), LRRK2 (kinase répétée 2 riche en leucine) et VPS35 (Vasculuar protein sorting-associated protein 35) et autosomiques récessives pour le DJ-1, PINK1 et le PARKIN. Cependant, ces mutations ne sont pas forcément synonymes de développement de la maladie. (10)

Sinon, la MP est dite « idiopathique » avec une association entre susceptibilité génétique, et plus de 21 locis identifiés, et un environnement prédisposant. (11)

Chaque gène identifié dans la MP est symbolisé par « PARK » puis un chiffre, comme expliqué sur l'Annexe 3.

Génétiquement, le fait d'avoir une mutation sur les gènes prédisposants (SNCA, MAPT, LRRK2 et GBA) augmente le risque de développer la MP de 1,5 à 2,5.

D'un point de vue environnemental, l'exposition aux pesticides est reconnue comme facteur de risque de développer la MP ainsi que les métaux lourds (plomb, manganèse et cuivre), alors que le tabac et la caféine semblent protecteurs. (8) (12)

Dans la EOPD, l'origine génétique est particulièrement envisagée avec 2 gènes mis en évidence : PARKIN et PINK1, à l'origine d'une altération du renouvellement des mitochondries. (13)

Pour la JP, les deux gènes identifiés sont : DNAJC6 et SYNJ1. (ANNEXE 2)

Le traitement de la MP a pour objectif de compenser le déficit en dopamine (lié à la mort neuronale) pour diminuer les symptômes. Ces traitements ne permettent pas de freiner l'évolution de la maladie. Nous avons la L-DOPA, précurseur de la dopamine, qui traverse la barrière hématoencéphalique ; les agonistes dopaminergiques, qui miment l'action de la dopamine ; et les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B) empêchant la dégradation de la Levodopa. (14)

La prévalence de la MP dans la population française en décembre 2015 (2) est évaluée à 2,50 patients pour 1000 personnes et elle est 1,56 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. L'âge moyen des patients était de 76 ans.

La MP était responsable d'1,8% des décès des sujets âgés de plus de 50 ans. (15)

L'EOPD représenterait 5 à 7% des cas de MP dans les pays occidentaux. (16)

La forme juvénile de la MP (JP), rare, très souvent d'origine génétique et avec une forme familiale, n'a pas été étudiée en France lors des dernières données nationales de Santé Publique.

Au Japon, la JP est plus fréquente, pouvant être liée à un « taux élevé de consanguinité parentale » ainsi que des cas de EOPD récessif plus nombreux. (17)

L'intérêt de cette revue systématique de littérature est de mettre en évidence les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et génétiques des patients atteints d'une MP à début juvénile, inférieur à 21 ans, peu connue en pratique de médecine générale, afin de la reconnaître au plus vite et de permettre une meilleure prise en charge.

Quels signes doivent alerter un médecin généraliste en cas de probable JP ?

II. Matériels et Méthodes

1. Collecte et sélection des articles

Ce travail de recherche est basé sur une revue systématique de la littérature internationale suivant la référence internationale, la grille de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) pour les critères de qualité méthodologique. (18)

Une collecte d'articles a été réalisée le 23/02/2021 par deux opératrices différentes puis la sélection a été réalisée du 23/02 au 15/07/2021.

Les critères d'inclusion des articles étaient les suivants : essai clinique, publié entre le 1er janvier 2018 et le 23 février 2021, accessible, portant sur une population humaine d'âge inférieure ou égale à 21 ans.

La MP étant fréquente et évolutive, les recherches ont été limitées dans le temps aux 3 dernières années.

Les revues de la littérature, les méta-analyses, les thèses, les mémoires étaient exclus. Les études sur les autres maladies engendrant un parkinsonisme étaient aussi exclues.

Les bases de données interrogées étaient les suivantes : Cochrane ; Google Scholar ; Le Lancet Neurology ; Psychinfo ; Pubmed ; Science Direct ; Scopus ; Web of Science.

Les bases données LISSA et Open Grey ont également été interrogées mais sans résultat retrouvé.

Les mots clés de recherche MeSh étaient : "parkinson disease" ; "parkinson's disease" ; "parkinson" ; "parkinsonism" ; "juvenile" ; "young onset" ; "early onset" ; "symptoms" ; "early diagnostic" ; "rigidity" ; "clinical characteristics" ; "sexual disorders" ; "eye movements" ; "postural instability" ; "orthostatic hypotension" ; "cognitive impairment" ; "hyposmia" ; "case" ; "shaking" ; "depression" ; "dyskinesie" ; "dystonia".

Les différentes équations de recherche étaient adaptées en fonction de chaque moteur de recherche. (Annexe 4)

Pour Google Scholar, seuls les articles des 10 premières pages de résultats de recherche (98 articles /9100) ont été inclus dans les recherches.

Une fois les articles sélectionnés, ils ont été rassemblés sur l'outil de collaboration RAYYAN, spécialisé dans les revues de littérature. (19)

Les articles ont tout d'abord été sélectionnés sur leur titre, en fonction des critères sus-décrits, en double aveugle par les 2 opératrices. Lors de la levée de l'aveugle, une discussion a eu lieu en cas de désaccord.

Puis, ont été sélectionnés, de la même manière, les articles sur leur résumé ; et enfin, sur la lecture totale de l'article.

2. Analyse et extraction de données :

Les données ont été extraites et résumées par l'auteure de cet article.

Le sommaire est composé des thématiques suivantes :

- le titre, les auteurs, la date, le lieu de recherche et la revue de publication avec son impact factor,
- le type d'étude,
- le niveau de preuve,
- la population étudiée et ses caractéristiques cliniques / biologiques / génétiques
- les examens réalisés et leurs résultats
- le critère de jugement

3. Niveau de preuve :

L'impact factor correspond au nombre de citation pour tous les articles d'une revue sur année n+2 divisé par le nombre d'articles de recherche publiés dans cette revue sur l'année n et n+1.

Nous y avons eu accès via le Journal Citation Report. (20)

Les impacts factor qui ont été récoltés dans cette revue sont ceux de l'année 2021.

L'HAS nous donne une gradation de « niveau de preuve » en fonction notamment du type d'étude : (21)

- Niveau 1 : méta-analyses d'essais comparatifs randomisés, essais comparatifs randomisés de forte puissance, et analyses de décisions (fondées sur des études bien menées)

- Niveau 2 : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études de cohorte
- Niveau 3 : études cas témoins,
- Niveau 4 : études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives

Puis, chaque niveau de preuve aboutit à un grade : grade A (niveau de preuve 1), grade B (niveau de preuve 2) et grade C (niveau de preuve 3 et 4).

III. Résultats

1. Collecte et sélection des articles

Ci-dessous le diagramme de flux de la sélection des articles. (FIGURE 1)

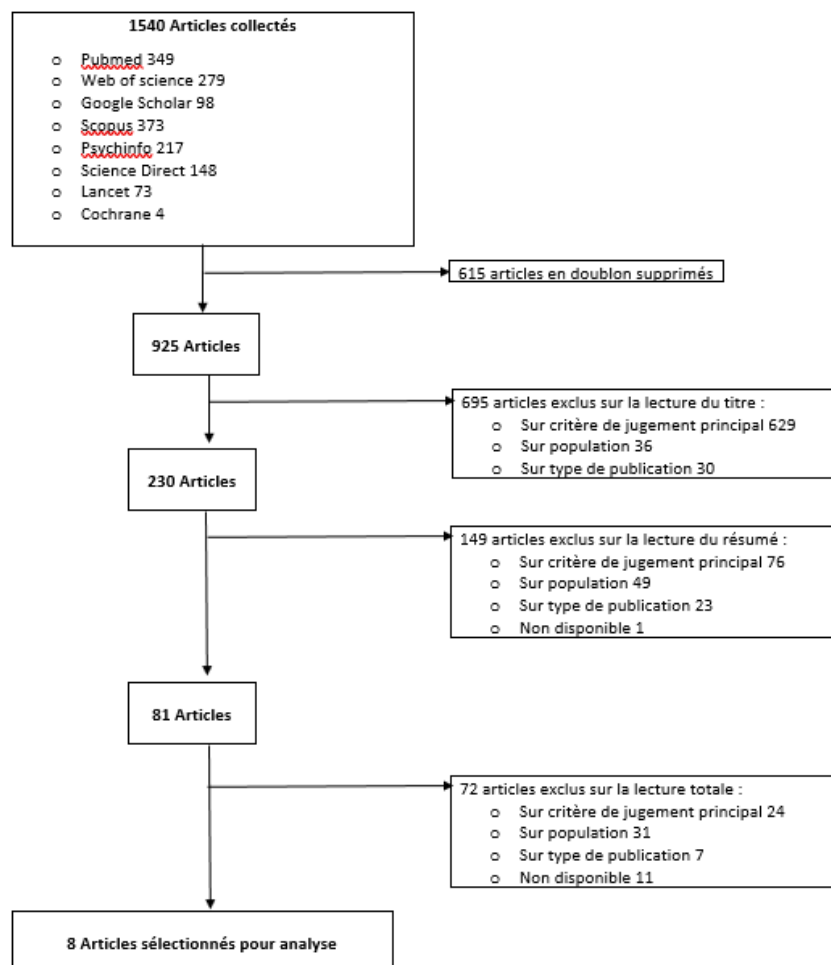


Figure 1 : diagramme de flux de l'étude

2. Caractéristiques des études

Les 8 articles collectés et sélectionnés sont résumés dans le tableau d'extraction (TABLEAU 1). Les articles sont nommés de la manière suivante : RL pour revue de littérature, suivi d'un numéro en fonction de sa place dans le tableau (de 1 à 8).

Les 8 articles sélectionnés étaient des études observationnelles, descriptives, non contrôlées, type « rapport de cas ». 3 d'entre eux exposaient une série de plusieurs cas (RL2, RL5 et RL8) tandis que les 5 autres exposaient un cas unique (RL1, RL4, RL5, RL6 et RL7).

Les 8 études étaient de faible niveau de preuve scientifique selon la gradation HAS. 3 d'entre elles étaient publiées dans une revue ayant un impact factor supérieur à 3 (RL3, RL4 et RL6) ; 1 avec un impact facteur entre 1 et 2 (RL1) ; et l'impact factor des 4 derniers était non disponible.

Ces études étaient réalisées dans différents pays : Angleterre (RL6) ; Argentine (RL8) ; Belgique (RL5) ; Emirats-Arabes-Unis (RL1) ; Etats-Unis (RL3 et RL7) ; Japon (RL4) et Suisse (RL2).

Tableau 1 : Extraction de données

<p align="center">ATP13A2 novel mutations causing a rare form of juvenile-onset Parkinson disease Jehan Suleiman, Nadia Hamwi, Ayman W El-Hattab Brain & Development, 2018 Oct;40(9):824-826- Publié en 24 mai 2018</p>						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL1	<p>Garçon de 10 ans</p> <p>Issu d'une consanguinité (parents cousins au 2nd degré). 5 frères et sœurs sains Né à terme</p>	<p>Etude observationnelle non contrôlée, Etude de cas</p> <p>Hôpital Tawam, ville de Al Ain, Emirats-Arabes-Unis</p>	<p>Exposition d'un cas porteur d'une mutation hétérozygote du gène PARK9 (ATP13A2)</p>	<p>AOO : nourrisson</p> <p>Symptômes : Retard développemental avec marche à 18mois et trouble du langage Dyskinésie à l'effort à 8 ans, avec dystonie des membres supérieurs</p> <p>Examen clinique : Syndrome parkinsonien avec rigidité et tremblement des 4membres, perte du ballant et lenteur à la marche, dysarthrie Troubles cognitifs</p> <p>Paraclinique : IRM cérébrales normales (à 2 ans et 9 ans)</p> <p>Génétique : Hétérozygotie du gène ATP13A2 <ul style="list-style-type: none"> - Mutation p.I441F venant du père - Mutation p.A1069T venant de la mère Rareté de l'hétérozygotie dans un contexte de consanguinité</p> <p>Traitement : Non étudié car refusé par les parents</p>	<p>Limites : Puissance de l'étude</p> <p>Absence d'examen complémentaire permettant de mettre en évidence des signes typiques de MP</p> <p>Absence d'initiation de traitement</p> <p>Examen clinique subjectif, ne reposant pas sur des échelles codifiées.</p> <p>Pas de suivi ni de notion de l'évolution des symptômes</p>	<p>Impact Factor : 1,961</p> <p>HAS grade C, Niveau de preuve 4</p>

The Phenotypic Variation of a Parkin-Related Parkinson's Disease Family and the Role of Heterozygosity.

Stark RS, Walch J, Kägi G;

Movement Disorders Clinical Practice, 2019 Sep 16;6(8):700-703. Publié le 16 septembre 2019

	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL 2	<p>Une famille avec 3 patients porteurs de mutation hétérozygote du gène PARK2 (PARKIN)</p> <p>Cas n°1 : femme de 36 ans (sœur aînée) Cas n°2 : femme de 27 ans (sœur cadette) Cas n°3 : homme de 62 ans (père)</p> <p>La mère et la 3^{ème} fille de 32 ans : saines.</p>	<p>Etude observationnel le non contrôlée, Etude de cas</p> <p>Hôpital Kantonsspital, ville de St Gall, Suisse</p>	<p>Exposition de la variabilité phénotypique au sein d'une famille, avec 3 cas porteurs de la même mutation hétérozygote du gène PARK2 (PARKIN)</p>	<p><i>Un cas (n°2) intéressant pour cette revue de littérature.</i> AOO : 19 ans</p> <p>Symptômes : Troubles de la marche</p> <p>Examen clinique : Tremblement postural de l'hémicorps gauche, bradykinésie Marche normale mais légère perte du ballant bras droit Dystonie paroxystique induite par l'exercice du pied gauche</p> <p>Paraclinique : Bilan sanguin sans particularité Recherche maladie de Wilson : négative DaTSCAN : déficit dopaminergique présynaptique bilatéral sévère</p> <p>Génétique : Hétérozygotie du gène PARKIN : - Mutation ponctuelle c.714C>G - Délétion p.C238W sur l'exon 3</p> <p>Traitement : Lévodopa et Pramipexole : effet + Face à apparition effets secondaires : switch Pramipexole par Rasagiline injection Toxine Butolique A pour réduction lévodopa</p> <p>Evolution : dystonie aux 2 pieds, permanente</p> <p><i>Cas n°1 : Sœur aînée</i> AOO : 29 ans, tremblement d'action symétrique des 2 mains Génétique : idem cas n°2 Traitement : Lévodopa et Pramipexole efficaces</p> <p><i>Cas n°3 : Père</i> AOO : 45 ans, tremblement d'action de la main gauche et légère posture dystonique Génétique : hétérozygotie délétion exon 3 du gène PARKIN</p>	<p>Forces : 3 cas exposés et largement décrits, démontrant leurs différences phénotypiques</p> <p>Vidéos jointes permettant de vérifier l'objectivité de l'examen clinique et des symptômes rapportés</p> <p>Limites : Puissance de l'étude</p>	<p>Impact Factor : non disponible</p> <p>HAS grade C, Niveau de preuve 4</p>

Phenotypic Discordance in Siblings with Identical Compound Heterozygous PARK2 Mutations						
Isaacs D, Claassen D, Bowman AB, Hedera P. Brain Sciences, 2017 Jun 24;7(7):71 - Publié le 24 juin 2017						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL3	<p>2 frères porteurs de la même mutation hétérozygote du gène PARK 2 (PARKIN)</p> <p>Cas n°1 : garçon de 53 ans (frère du cas n°2)</p> <p>Cas n°2 : homme de 47 ans (frère du cas n°1)</p> <p>Pas de notion de consanguinité Pas de notion de MP dans leur entourage (parents et grands-parents) Père présente une leucémie chronique Pas d'autre frère et sœur Cas n°1 a deux enfants sains Cas n°2 a un enfant sain</p> <p>Pas de notion d'exposition aux métaux lourds ou aux produits chimiques Exposition à la caféine identique (1 à 2 cafés / j)</p>	<p>Etude observationnelle non contrôlée, Etude de cas</p> <p>Hôpital universitaire de Vanderbilt, ville de Nashville, Etats-Unis</p>	<p>Exposition de 2 frères porteurs de la même mutation hétérozygote du gène PARK2 (PARKIN) et ayant 2 phénotypes différents</p>	<p>Cas n°1 : AOO : 12 ans</p> <p>Symptômes : Enroulement bilatéral des orteils involontaires A 18 ans, tremblement d'action bilatéral des membres supérieurs puis troubles posturaux et de la marche avec freezing et rétropulsion A 35 ans, diagnostic de MP +</p> <p>Examen clinique : -</p> <p>Paraclinique : Bilan sanguin sans particularité Test olfactif normal Recherche maladie de Wilson négative REM : normal DaTSCAN à 49 ans : captation réduite dans les putamens, activité symétrique intense dans les têtes caudées</p> <p>Génétique : Hétérozygotie du gène PARKIN : - Délétion 40 paires dans Exon 3 (337 à 376) - Délétion 200 paires couvrant exon 5 et 6</p> <p>Traitement : Pramipexole : effet + initialement Stimulation cérébrale profonde bilatérale du noyau sous-thalamique à 42 ans Stimulation dans le globus pallidus interne bilatéral à 50 ans</p> <p>Evolution : A 40 ans : fluctuations motrices et dystonie des membres inférieurs + hypotension orthostatique + somnolence diurne A 53 ans : le patient est en fauteuil roulant</p> <p>Cas n°2 AOO : 36 ans avec dystonie de l'orteil à l'effort, puis hypomimie légère et constipation chronique DaTSCAN : activité asymétrique réduite dans le putamen bilatéral Génétique identique au cas n°1</p>	<p>Forces : Comparaison de 2 frères ayant eu le même mode et cadre de vie et les mêmes expositions possibles aux produits chimiques</p> <p>Mise en évidence de 2 phénotypes différents pour le même génotype pouvant conclure à la présence d'un facteur extrinsèque</p> <p>Limites : Puissance de l'étude</p> <p>Absence d'information sur l'utilisation de la Lévodopa</p> <p>Absence d'utilisation d'échelle standardisée pour le suivi de l'évolution des symptômes</p>	<p>Impact Factor : 3,394</p> <p>HAS grade C, Niveau de preuve 4</p>

Child-onset paroxysmal exercise-induced dystonia as the initial manifestation of hereditary Parkinson's disease Yoshimura K., Kanki R. Parkinsonism & Related Disorders, 2018Apr ;49 :108-109 - Publié le 17 octobre 2017						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL4	Homme japonais de 18 ans	Etude observationnelle non contrôlée, Etude de cas Hôpital de Osaka, ville de Osaka, Japon	Exposition d'un cas de JP avec PED comme premier symptôme	<p>AOO : 8 ans</p> <p>Symptômes : dystonie du mollet après effort, lentement progressif aux 4 membres avec le temps Initialement considéré comme DRD</p> <p>Examen clinique : à l'âge de 17 ans Entre les crises dystoniques le patient présente une rigidité légère de la main gauche / dysdiadococinésie Echelle III de UPDRS : score à 4 en crise Exercice sur ergomètre : flexion des orteils et enraidissement de la jambe</p> <p>Paraclinique : IRMc : normale Scintigraphie myocardique 123-I-MIBG : ras DaTSCAN : réduction sévère du transporteur de la dopamine</p> <p>Génétique : Délétion homozygote sur le gène PARK2 (PARKIN) sur l'exon 4</p> <p>Traitement : Association Lévodopa/Carbidopa et Rotigotine</p> <p>Evolution : Augmentation de la fréquence des crises dystoniques Apparition effets secondaires dyskinétiques liés au traitement</p>	<p>Forces : Mis en évidence d'une JP chez un patient suivi depuis plusieurs années pour DRD</p> <p>Limites : Puissance de l'étude</p> <p>Pas de suite sur les traitements et l'évolution du patient après que le diagnostic de JP soit posé</p>	Impact Factor : 4,891 HAS grade C, Niveau de preuve 4

Parkinson's Disease with a Homozygous PARK7 Mutation and Clinical Onset at the Age of 5 Years Delva A., Race V., Boon E., Van Laere K., Vandenberghe W. Movement Disorders Clinical Practice 2021; 8(1): 149–152 ; Publié le 02 décembre 2020						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL5	<p>Homme flamand de 30 ans</p> <p>Sœur présentant tremblement d'action isolé du bras, porteuse hétérozygote de la mutation du gène PARK7</p>	<p>Etude observationnelle non contrôlée, Etude de cas</p> <p>Hôpital Universitaire de Louvain, ville de Louvain, Belgique</p>	<p>Exposition d'un cas de JP porteur d'une mutation homozygote du gène PARK 7 (DJ-1)</p>	<p>AOO : 5 ans, confirmé par orthophoniste et famille proche</p> <p>Symptômes : tremblement bilatéral des mains avec altération de la dextérité Langage moins intelligible</p> <p>Examen clinique : à l'âge de 26 ans Hypophonie, hypomimie, dysarthrie et aprosodie Tremblement de repos et d'action léger, saccadé Bradykinésie et rigidité des membres sup (majoritairement à gauche) Marche normale mais perte du ballant</p> <p>Paraclinique : IRMc : normale DaTSCAN : captation presque absente dans le putamen et une captation plus faible dans les noyaux caudés (surtout à gauche)</p> <p>Génétique : Mutation homozygote sur le gène PARK7 (DJ-1) par délétion d'un résidu proline : c.471_473delGCC (p.Pro158del)</p> <p>Traitement : Pramipexole : efficace mais effets secondaires comportementaux Lévodopa : efficace mais effets secondaires à type de somnolence Rasagiline et Amadantine provoquent des nausées Trihexyphénidyle (TID) : effets secondaires cognitifs Propranolol et primidone : inefficace</p> <p>Evolution : à l'âge de 30 ans Partie III échelle UPDRS : 19 Absence de trouble cognitif ni de trouble du sommeil Pas de trouble de contrôle des impulsions Pas de dysfonction autonome Hyposmie modérée REM sleep behavior disorder : + Trouble anxieux généralisé</p>	<p>Forces : Premier cas aussi jeune (AOO 5 ans) chez un patient porteur d'une mutation du gène PARK7</p> <p>Suivi de l'évolution avec échelles d'évaluation standardisées</p> <p>Vidéos jointes permettant de vérifier l'objectivité de l'examen clinique et des symptômes rapportés</p> <p>Limites : Puissance de l'étude</p>	<p>Impact Factor : non disponible</p> <p>HAS grade C, Niveau de preuve 4</p>

The Interaction of Genetic Mutations in PARK2 and FA2H Causes a Novel Phenotype in a Case of Childhood-Onset Movement Disorder						
Benger M, Mankad K, Proukakis C, Mazarakis ND, Kinali M Frontiers in Neurology, 2019 May 29;10:555 – Publié le 29 mai 2019						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL6	<p>Enfant de 4 ans qatari</p> <p>Période périnatale sans particularité</p> <p>Parents cousins germains porteur de la même mutation sur le gène PARK2 (PARKIN) : délétion dans l'exon 4, p.Ala138Glyfs*7</p> <p>Frère de 3 ans et sœur de 18 mois : asymptomatique</p> <p>Oncle paternel diagnostiqué DRD depuis l'âge de 13 ans</p>	<p>Etude observationnelle non contrôlée, Etude de cas</p> <p>Hôpital Universitaire King's de Londres, ville de Londres, Angleterre</p>	<p>Exposition d'un cas porteur de deux mutations homozygotes du gène PARK 2 (PARKIN)</p>	<p>AOO : 13mois</p> <p>Symptômes : Chutes à répétition Anomalies de la démarche</p> <p>Examen clinique : à l'âge de 4 ans Démarche paraparétique spastique, sans festination ni freezing Posture dystonique à la position allongée Hypertonie et hyperréflexie des 2 membres inférieurs Rigidité légère de membres supérieurs (majoritairement à gauche) Légère hypomimie Absence de tremblement, absence de trouble de l'écriture 2 traitements d'épreuve à la Lévodopa : négatifs</p> <p>Paraclinique : IRM cérébrale à 3 ans et 6 mois : normale IRMc + médullaire à 4 ans : légère augmentation de l'intensité du signal T2 dans la substance blanche profonde et périventriculaire, compatible avec une leucodystrophie IRMc + médullaire à 5 ans : légère perte de volume cérébelleux et un dépôt de fer symétrique bilatéral dans la substance noire et le globus pallidus DaTSCAN à 4 ans : normale Examen du LCR : normal</p> <p>Génétique : 2 mutations distinctes sur le gène PARK 2 (PARKIN) : - délétion homozygote dans l'exon 4 : p.Ala138Glyfs*7 - substitution homozygote de la glycine en alanine (c.786+1G>A) à la suite de l'exon 5 de l'acide gras 2-hydroxylase (FA2H)*</p> <p>Traitement : Echec Lévodopa</p> <p>* FA2H : mutation qui conduit au trouble HSP35 caractérisé par une paraparésie spastique dans l'enfance +/- dystonie / ataxie / épilepsie / déclin cognitif (22)</p>	<p>Forces : Vidéos jointes permettant de vérifier l'objectivité de l'examen clinique et des symptômes rapportés</p> <p>Limites : Puissance de l'étude</p> <p>Double mutation expliquant la pluralité des signes cliniques, et notamment les signes pyramidaux, mais non spécifique de la MP</p> <p>Echec de la Levodopa sans explications données</p>	<p>Impact Factor : 4,003</p> <p>HAS grade C, Niveau de preuve 4</p>

<p align="center">Juvenile Parkinson Disease Anwar A, Saleem S, Akhtar A, Ashraf S, Ahmed MF Cureus 11(8): e5409 - Publié le 17 août 2019</p>						
	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL7	<p>Homme de 16 ans</p> <p>Parents consanguins, porteur d'une mutation hétérozygote sur le gène PARK9 (ATP13A2)</p>	<p>Etude observationnelle non contrôlée, Etude de cas</p> <p>Université de Toledo, ville de Toledo, Etats-Unis</p>	<p>Exposition d'un patient ayant un syndrome de Kufor Rekab, porteur d'une mutation homozygote du gène PARK 9 (ATP13A2)</p>	<p>AOO : 15 ans</p> <p>Symptômes :</p> <p>Tremblement au repos de la main gauche Trouble de la marche Nervosité avec transpiration excessive dans un contexte social</p> <p>Examen clinique :</p> <p>Hypomimie, pauvreté des mouvements spontanés (clignement des yeux) Tremblement au repos de la main gauche Mouvements oculaires saccadés verticaux lents Echelle UPDRS, partie III : rigidité de grade 2 aux 4 membres Bradykinésie de la main Micrographie Perte d'équilibre avec balancement vers la gauche.</p> <p>Paraclinique :</p> <p>IRM cérébrale et médullaire : normale BS : normal Recherche Maladie de Wilson : négative FO et lampe à fente : normal Potentiel évoqués visuels normaux</p> <p>Génétique :</p> <p>Délétion homozygote sur le gène PARK9 (ATP13A2) : remplacement de la sérine par la thréonine, suivi d'un codon stop.</p> <p>Traitement :</p> <p>Propranolol : inefficace Carbidopa/Lévodopa : amélioration des symptômes mais apparition d'effets secondaires à type de dyskinésie Diminution du Lévodopa et ajout de Pramipexole</p> <p>Evolution :</p> <p>-</p>	<p>Forces :</p> <p>Utilisation d'échelle codifiée type UPDRS pour l'examen clinique</p> <p>Limites :</p> <p>Puissance de l'étude</p> <p>Pas de suivi ni de notion de l'évolution des symptômes</p> <p>Absence d'examen complémentaire permettant de mettre en évidence des signes typiques de MP</p>	<p>Impact Factor : non disponible</p> <p>HAS grade C, Niveau de preuve 4</p>

Parkin Pleiotropy: Extremely Atypical Phenotypes in Patients With Compound Heterozygous Mutations.

Millar Vernetti P, Rossi M, Merello M

Tremor and Other hyperkinetic movements, 10 : 26 – Publié 13 août 2020

	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
RL8	<p>3 patients porteurs de mutation hétérozygote du gène PARK 2 (PARKIN)</p> <p>Cas n°1 : homme de 23 ans (frère du cas n°2)</p> <p>Cas n°2 : homme de 15 ans (frère du cas n°1)</p> <p>Cas n°3 : femme de 65 ans Père avec diagnostic de MP à l'âge de 60 ans</p>	<p>Etude observationnelle non contrôlée, Etude de cas</p> <p>Hôpital de Buenos Aires, ville de Buenos Aires, Argentine</p>	<p>Exposition de 3 cas porteurs d'une mutation hétérozygote du gène PARK2 (PARKIN)</p>	<p><i>Cas n°1</i> AOO : 14 ans</p> <p>Symptômes : tremblement d'action du bras droit, puis aux 4 membres</p> <p>Examen clinique : Tremblement de repos et à l'action asymétrique des 2 bras, tremblement de repos des 2 jambes Posture dystonique pied et bras droits</p> <p>Paraclinique : 18F-DOPA-PET : normale IRMc : normale Recherche Maladie de Wilson : négative ECG et ENMG : normaux Tests olfactifs : normaux</p> <p>Génétique : Hétérozygotie du gène PARKIN : Mutation c.823C>T (p.Arg275Trp) de l'exon 7 et Mutation c.535-2A>C de l'intron 4</p> <p>Traitement : TID (trihéxyphénidyle) : efficace</p> <p>Evolution : A 5 ans de l'utilisation de TID : pas d'évolution</p> <p><i>Cas n°2</i> : AOO : 12 ans</p> <p>Symptômes : Faiblesse musculaire des 2 membres inférieurs, Constipation, Malaises</p> <p>Examen clinique : Faiblesse musculaire cotée à 4/5 des 4 membres Tremblement de repos et d'action des 2 mains</p> <p>Paraclinique : 18F-DOPA-PET : normale</p>	<p>Forces : Vidéos jointes permettant de vérifier l'objectivité de l'examen clinique et des symptômes rapportés pour les cas n°1 et 3</p> <p>Pluralité des examens paracliniques des cas n°1 et n°2</p> <p>Mise en évidence de 2 phénotypes différents pour le même génotype (cas n°1 et n°2) pouvant conclure à la présence d'un facteur extrinsèque</p> <p>Limites : Puissance de l'étude</p> <p>Pas de connaissance du profil génétique du père du cas n°3</p>	<p>Impact Factor : non disponible</p> <p>HAS grade C, Niveau de preuve 4</p>

			<p>Test hypotension orthostatique : + ENMG : polyneuropathie motrice axonale des membres inférieurs IRMc : normale Recherche Maladie de Wilson : négative Tests olfactifs : normaux</p> <p>Génétique : Hétérozygotie du gène PARKIN : Mutation c.823C>T (p.Arg275Trp) de l'exon 7 et Mutation c.535-2A>C de l'intron 4</p> <p>Traitement : -</p> <p>Evolution : A 5 ans : programme de réadaptation avec la stabilité de la force muscu</p> <p><i>Cas n°3 :</i> AOO : 20 ans</p> <p>Symptômes : Tremblement de repos/ rigidité et bradykinésie du bras droit</p> <p>Examen clinique : à 39 ans Tremblement de repos et d'action bilatéral et symétrique, incluant le chef Rigidité légère et bradykinésie Traitement d'épreuve par Lévodopa : négatif</p> <p>Paraclinique : 99mTc-TRODAT-1 : réduction, légère, bilatérale de la fixation, surtout du putamen droit IRMc : normale Recherche Maladie de Wilson : négative</p> <p>Génétique : Hétérozygotie du gène PARKIN : Mutation Asn52Metfs*29 de l'exon 2 et Mutation Arg275Trp de l'exon 7</p> <p>Traitement : TID efficace pendant 10 ans mais face à des troubles cognitifs, switch par Pramipexole avec efficacité sur les symptômes Echec des tentatives d'introduction de la Lévodopa</p> <p>Evolution : 45 ans d'évolution : Absence de dyskinésie liée au traitement Apparition d'un freezing</p>	Absence de réponse à la Lévodopa du cas n°3	
--	--	--	---	---	--

3. Le profil génétique

Sur les rapports de cas étudiés, tous les patients présentaient une mutation génétique touchant un gène identifié (PARK) pour la MP : 5 articles portaient sur la mutation du gène PARKIN ou PARK-2 (RL2, RL3, RL4, RL6 et RL8), 2 articles portaient sur la mutation du gène ATP13A2 ou PARK-9 (RL1 et RL7), le dernier portait sur la mutation du gène DJ-1 ou PARK-7 (RL5).

5 des articles rapportaient une mutation hétérozygote (RL1, RL2, RL3, RL4 et RL8). Un cas était dans un contexte de consanguinité (parents, sains, cousins au 2ème degré) ce qui rendait le cas unique car seuls « 3% des maladies récessives diagnostiquées chez des enfants ayant des parents consanguins » sont composées d'une mutation hétérozygote (RL1).

Les 3 autres articles présentent des cas porteurs de mutation homozygote (RL5, RL6 et RL7).

4. Caractéristiques des patients porteurs d'une mutation PARKIN (PARK-2)

Les 5 articles nous présentaient un total de 7 patients atteints de JP.

L'article RL2 exposait en outre 2 patients, père et sœur d'un cas de JP, porteurs d'une mutation hétérozygote PARKIN et atteints de EOPD (sœur) et de MP (père).

L'article RL3 exposait un patient, frère d'un cas de JP, porteur de la même mutation hétérozygote, ayant un DaTSCAN anormal, mais des critères cliniques (dystonie à l'effort) ne pouvant entrer dans le diagnostic de MP.

L'analyse de l'article RL6 était réalisée à part car le cas présenté était un cas clinique de JP associé à une autre maladie récessive du gène FA2H, nommée SPG35 ou Paraplégie Spastique Autosomique Récessive.

Le paragraphe qui suit porte donc sur l'analyse de 6 patients.

L'âge moyen d'apparition de la JP était de 14,17 ans (8-20 ans).

Le premier symptôme à apparaître était un tremblement dans 3 cas (RL3 et cas n°1 + n°3 RL8) ; une dystonie d'effort dans 2 cas (RL 4 et RL2) ; une faiblesse musculaire associée à des symptômes non moteurs tels qu'une constipation et une hypotension orthostatique dans 1 cas (cas n°2 RL8).

A l'examen clinique, 5 des 6 patients présentaient un tremblement d'action et de repos, asymétrique (sauf RL4) ; 4 patients présentaient une dystonie d'effort (RL2, RL3, RL4 et cas n°1 RL8) ; 2 présentaient une rigidité (RL4 et cas N°3 RL8) et 2 présentaient une bradykinésie (RL2 et cas n°3 RL8).

L'IRM cérébrale était normale pour tous les cas qui l'avaient réalisée (tous sauf RL2).

La recherche de la maladie de Wilson (diagnostic différentiel) avec, a minima, un dosage de la céruloplasmine et du cuivre associé à la cuprurie des 24h, était négative pour tous les cas qui l'avaient réalisée (tous sauf RL4)

La scintigraphie au DaTSCAN avait permis de conforter le diagnostic de JP dans 3 cas (RL2, RL3 et RL4) avec une captation nettement réduite du signal.

Dans les cas n°1 et n°2 de RL8, une 18F-DOPA-PET avait été réalisée et se trouvait être sans particularité ; dans le cas n°3, une scintigraphie au 99mTc-TRODAT-1 retrouvait une réduction de la fixation permettant de conforter le diagnostic.

Les tests olfactifs n'étaient réalisés que dans les cas n°1 et n°2 de l'article RL7 et étaient normaux.

La recherche de troubles du sommeil paradoxal (REM sleep behavior disorder) n'était effectuée que dans l'article RL3, et était sans particularité.

Enfin, l'ENMG (électroneuromyogramme) retrouvait une polyneuropathie axonale motrice des 4 membres, mais majoritairement des membres inférieurs, chez le cas n°2 de l'article RL8.

D'un point de vue traitement, la Lévodopa avait été introduite et était efficace dans 2 cas (RL2 et RL4) mais avait dû être diminuée face à des effets secondaires moteurs.

La lévodopa avait été introduite mais sans effet chez le cas clinique n°3 de l'article RL8, et non essayée dans les autres cas.

Un agoniste dopaminergique avait été introduit (Pramipexole dans RL2, RL3 cas n°3 de RL8 / Rotigotine dans RL4) avec une efficacité sur les symptômes. Notion d'effets secondaires dans le cas RL2 nécessitant un relais par un IMAO-B (Rasagiline), efficace.

Un anticholinergique (le Trihexyphénidyle ou TID) avait été introduit et avait permis une réponse soutenue dans le cas n°1 RL8. Aucun traitement n'avait été initié chez son frère (cas n°2).

L'évolution était lentement progressive dans le cas RL2 avec propagation de la dystonie de manière symétrique à 3 ans ce qui était invalidant ; dans le cas n°2 du RL8 avec progression légère du tremblement et dans le cas n°3 avec apparition d'un freezing en 10 ans. L'évolution était handicapante avec nécessité de se déplacer en fauteuil roulant à l'âge de 53 ans dans le cas RL3. Il n'y avait pas d'évolution chez le cas n°1 du RL8, avec une stabilité des symptômes depuis 5 ans. L'évolution n'était pas décrite dans le cas RL4.

Aucun des cas ne présentait de trouble cognitif dans l'évolution de la maladie.

Le patient de l'article RL6 présentait donc une double mutation avec des facettes cliniques incluant la JP (rigidité asymétrique des membres supérieurs, hypomimie, dystonie des membres inférieurs) et la HSP35 (spasticité et faiblesse des membres inférieurs, hyperreflexie, clonus plantaire). Le DaTSCAN était normal, tandis que l'IRM cérébrale retrouvait des anomalies avec une hyper-intensité T2 et un dépôt de fer bilatéral ayant permis la suspicion d'une autre maladie associée.

L'âge d'apparition était de 13 mois, bien plus précoce que pour les autres cas de JP lié à une mutation PARK-2, probablement en lien avec la double mutation.

La Lévodopa avait été introduite mais sans succès.

L'évolution avait été rapide avec aggravation de la rigidité et apparition d'une bradykinésie associée à un freezing.

5. Caractéristiques du patient porteur d'une mutation DJ-1 (PARK-7)

Ce patient avait présenté ses premiers symptômes à l'âge de 5 ans à type de tremblement symétrique de repos des mains.

L'IRM cérébrale était normale, la scintigraphie au DaTSCAN montrait une diminution de la captation du signal.

Le patient présentait une hyposmie modérée aux tests olfactifs. Il ne présentait pas de trouble du sommeil ou du contrôle des impulsions mais avait un trouble anxieux généralisé.

La Lévodopa, les agonistes dopaminergiques (Pramipexole), les IMAO-B (Rasagiline) et les anticholinergiques (TID) avaient été instaurés, s'étaient révélés efficaces mais avaient finalement tous été arrêtés pour effets secondaires. Le Propranolol (bétabloquant), le Primidone (barbiturique) et l'Amantadine (antiviral) étaient inefficaces sur les symptômes.

L'évolution était très progressive avec un tremblement symétrique d'action et postural des membres supérieurs après 20 ans, sans trouble de la marche, et une évaluation de la partie III de l'échelle UPDRS cotée à 19.

6. Caractéristiques des patients porteurs d'une mutation ATP13A2 (PARK-9)

La mutation du gène PARK-9 est plus communément appelée syndrome de Kufor-Rakeb, nom de la ville jordanienne où les premiers cas ont été diagnostiqués. (23)

Les 2 cas étaient nés de parents consanguins.

Le début des symptômes étaient apparus respectivement avant 2 ans et à 16 ans (RL1 et RL7).

Le premier symptôme était un retard développemental chez RL1 et un tremblement de la main gauche, à l'effort chez RL7.

A l'examen clinique, les 2 cas présentaient une rigidité associée à un tremblement des 4 membres, des difficultés à la marche (avec perte de ballant chez RL1) et une bradykinésie. Le cas RL1 présentait aussi une dystonie posturale, et des troubles cognitifs tandis que le cas RL7 présentait une hypomimie et une micrographie.

D'un point de vue paraclinique, seule une IRM cérébrale est réalisée dans le cas RL1, normale, celle de RL7 l'était aussi. Aucune des 2 études n'avaient réalisé un examen complémentaire typique dans le diagnostic de la MP.

La recherche de Maladie de Wilson chez RL7 était négative.

Les parents du patient RL1 avaient refusé toute introduction de traitement. Le patient RL7 répondait positivement à la Lévodopa et aux agonistes dopaminergiques (Pramipexole). Le Propranolol n'avait pas eu d'effet sur ses symptômes.

Il n'y avait pas de suivi de l'évolution dans les 2 cas.

Ci-dessous, le tableau des prévalences des symptômes retrouvés en fonction de chaque mutation.

	PARK-2	PARK-7	PARK-9	TOTAL
Dystonie	5 cas / 7	0 cas / 1	1 cas / 2	60%
Tremblement	5 cas / 7	1 cas / 1	2 cas / 2	80%
Bradykinésie	2 cas / 7	0 cas / 1	2 cas / 2	40%
Rigidité	3 cas / 7	0 cas / 1	2 cas / 2	50%
Hypomimie	1 cas / 7	1 cas / 1	1 cas / 2	30%
Hypertonie	1 cas / 7	0 cas / 1	0 cas / 2	10%
Constipation	1 cas / 7	1 cas / 1	1 cas / 1	10%
Hypotension	1 cas / 7	0 cas / 1	0 cas / 2	10%

Tableau 2 : Prévalence des symptômes dans cette étude

IV. Discussion

Peu d'articles ont été collectés lors de cette revue systématique de la littérature, et chaque article concernait des études type "rapports de cas" donc d'un niveau de preuve faible. Sur les 8 articles rapportant des études de cas, seules 2 études portaient sur une série de cas.

Lors de la sélection des articles sur la lecture du texte, 4 ont été exclus à cause de leur type de publication (revues systématiques de la littérature) et ont été utilisés comme objet de discussion des résultats. (24)(25)(26)(27)

La JP est essentiellement une maladie d'origine génétique avec des mutations génétiques précises mises en évidence. Lors de cette revue, les gènes PARKIN, ATP13A2 et DJ1 sont identifiés comme causes d'apparition de la maladie, cependant nous savons que d'autres sont connus, tels que le gène PINK-1. Chaque mutation a ses caractéristiques propres, notamment au niveau de l'AOO, du premier signe clinique ou encore de l'évolution.

Il semblerait que la plupart des cas de EOPD soient sporadiques. (28) Lors des études réalisées dans l'hémisphère occidental seulement 1/5 des cas avait « au moins un

parent atteint ». Cependant, les études japonaises rapportaient plus de cas familiaux, expliqués par un plus grand nombre des cas de transmission autosomique récessive de mutation PARK-2. (29)

Chez les patients âgés de moins de 50 ans, la fréquence des mutations du gène PARKIN est estimée à 8,6%, du gène PINK1 à 3,7% et DJ1 à 0,4% des patients. (30)

Il y a des différences cliniques entre chacune des mutations à l'origine de la JP, mais il est à noter que la triade motrice et la dystonie sont généralement les symptômes motivants la première consultation, car ils sont les plus contraignants chez les moins de 21 ans.

Par exemple, les signes révélateurs de la JP type PARKIN (PARK-2) sont la bradykinésie, les tremblements au repos, la rigidité ou encore la dystonie des membres inférieurs. (27) Dans cette étude, les tremblements sont présents dans 4 des 7 cas, la dystonie dans 6 cas, la bradykinésie dans 2 cas. Il n'y a pas d'atteinte de l'olfaction (normosmie). (31) La maladie est généralement de progression lente, sans atteinte cognitive. Le cas de RL4 évolue assez rapidement avec une atteinte motrice handicapante (fauteuil roulant) mais il y a un retard diagnostique et de prise en charge (AOO 12 ans et diagnostic de MP à 30 ans). De manière générale, le traitement par Lévodopa est efficace mais avec apparition de dyskinésies secondaires, comme dans les cas RL2 et RL4.

Les signes révélateurs de la JP type DJ-1 (PARK-7) sont les tremblements, la bradykinésie, comme dans le cas RL5, mais aussi la rigidité et la dystonie. (32) Dans ce cas il y avait une diminution de l'olfaction modérée, ce qui est très rare normalement dans les atteintes PARK-7. La maladie a une évolution lente avec apparition de signes non moteurs de type déclin cognitif et symptômes psychotiques. (33) Ce qui est

singulier est l'âge très jeune du patient de RL5, car la JP type DJ-1 est normalement plutôt attendue après l'âge de 16 ans. (34) La Lévodopa est majoritairement efficace, comme dans notre cas.

Les signes typiques de la JP type ATP13A2 (PARK-9), ou syndrome de Kufor Rekab, sont la rigidité, l'hypomimie et la bradykinésie. Les tremblements ne sont présents que dans la moitié des cas. (35) L'évolution est variable, allant de très rapide à lentement progressive. Il y a d'autres caractéristiques typiques du KRS telles que la paralysie supra-nucléaire du regard, le retard des acquisitions et la déficience cognitive. Le traitement par Lévodopa est efficace, comme dans le cas RL7.

Enfin, les signes révélateurs de la JP type PINK-1 (PARK-6) sont la bradykinésie, les tremblements et la dystonie des membres inférieurs. (36) La maladie a une évolution lentement progressive avec, dans une majorité de cas, une atteinte non-motrice à type psychiatrique (dépression, hallucination) voir même une démence. Le traitement par Lévodopa est efficace mais avec un risque d'apparition de fluctuations motrices important.

Le diagnostic différentiel qui a été recherché dans la plupart des cas était la maladie de Wilson, avec dosage du cuivre sérique, de la céruloplasmine et la cuprurie des 24H, associé parfois à la réalisation d'une IRM (qui met en évidence un hypersignal T2/FLAIR des noyaux gris centraux et du cervelet). (4)

D'autres maladies sont à éliminer face à un syndrome parkinsonien telles que : la DRD (dosage dans le LCR des dérivés de la dégradation de la dopamine et de la sérotonine avec DaTSCAN négatif) et la maladie de Huntington (IRM cérébrale avec mise en évidence d'une atrophie du putamen et du noyau caudé). (30)

Une iatrogénie (prise de neuroleptiques) ou une origine secondaire (tumeur cérébrale, lésion post-traumatique, lésions vasculaires ou inflammatoires) sont à rechercher.

D'un point de vue paraclinique, le DaTSCAN a été utilisé dans 5 cas (RL2, RL3, RL4, RL5 et RL6) et a permis de confirmer le diagnostic dans 4 cas. Le DaTSCAN était normal dans le cas RL6. Il permet de mettre en évidence la dégénérescence dopaminergique. (37) Cependant, on retrouve 10% des DaTSCAN sans particularité dans les 9 premiers mois d'un syndrome parkinsonien typique. (38)

Un autre examen permet de mettre en évidence la dégénérescence des transporteurs dopaminergiques, utilisé dans le cas RL8 : 99mTc-TRODAT-1 SPECT.

Le 18F-DOPA-PET, utilisé dans les cas n°1 et n°2 du cas RL8, est un examen de médecine nucléaire permettant de différencier une MP d'un syndrome parkinsonien en détectant la perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques.

Enfin, la scintigraphie MIBG, utilisée dans le cas RL4, permet de distinguer MP et atrophie multi-systématisée ou paralysie supra-nucléaire.

L'IRM à ultra haut champs magnétique (7Tesla) est une neuro-imagerie d'avenir. Des pertes de signal précèdent de plusieurs années l'apparition de la MP. En effet, la zone dorsolatérale de la substance noire est en hypersignal T2* et fait défaut chez le patient atteint de MP. (39) L'IRM 7T confirme le syndrome parkinsonien idiopathique et élimine les diagnostics différentiels, avec une spécificité et une sensibilité à plus de 90%. (40)

Plus la prise en charge est précoce, plus on peut limiter les situations incapacitantes. 44% des patients atteints de JP présenteront un syndrome dépressif lors de l'évolution de sa pathologie. (30)

25 à 35% des patients atteints de MP se trouvent sur le marché de l'emploi. (41)

Chez les patients jeunes, comme chez les patients âgés, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire avec des mesures physiques (ergothérapie, kinésithérapie), hygiéno-diététiques (activité physique et régime approprié) et psychosociales pour permettre d'optimiser et de préserver l'emploi, la vie familiale (conjoint ou enfants). (42)

On sait que la Lévodopa est efficace dans la plupart des cas de JP, et permettrait ainsi de diminuer les symptômes moteurs. (43) Mais le sujet jeune est plus à risque de présenter des effets indésirables : apparition des dyskinésies dans 25% des cas à 1 semaine, plus de 50% des cas à 6 mois et 90% des cas après 5 ans. (44)

Il est conseillé d'introduire précocement, de manière fractionnée et à faible dose la Lévodopa pour limiter les complications.

Aussi, il est conseillé d'associer rapidement des agonistes dopaminergiques pour retarder l'arrivée des dyskinésies et ainsi améliorer la qualité de vie. Cependant, les agonistes dopaminergiques sont à risque de complications non motrices type trouble de contrôle des impulsions par exemple, comme dans le cas RL5 avec l'utilisation du Pramipexole. (45)

Quant à l'utilisation des IMAO-B, ils sont à introduire lorsque les signes moteurs sont faibles voir absents afin de limiter la progression de la maladie. (46)

Forces et limites

Le travail réalisé est d'un niveau de preuve faible, compte tenu du faible nombre d'articles collectés qui, en plus, ne sont que des rapports de cas. La JP est définie par une population âgée de moins de 21 ans, ce qui a dû forcer les chercheuses d'exclure

les articles traitant de l'EOPD en général, avec une tranche d'âge allant jusque 40 ans, pour être le plus spécifique.

L'intérêt de ce sujet était de mettre en évidence l'existence de MP chez le sujet jeune voir très jeune, peu connue par les médecins généralistes. À travers cette étude, nous avons rappelé que des cas de JP peuvent survenir mais qu'ils restent très rares, avec ici 10 rapports de cas venant du monde entier. La prévalence européenne de l'EOPD, donc 21-40 ans inclus, est estimée à 1/5 000 et 8 000. (28) Il faut éliminer les diagnostics différentiels avant de conclure à une JP, qui est majoritairement d'origine génétique autosomique récessive.

L'objectif était de connaître quels étaient les signes cliniques à rechercher, lorsque l'on suspecte une JP. Un syndrome parkinsonien, avec la triade motrice, doit nous y faire penser, après avoir écarté tous les diagnostics différentiels. La dystonie, notamment des membres inférieurs, est un signe pyramidal, et fait pourtant partie des premiers symptômes qui doit faire suspecter une JP. Elle est beaucoup plus fréquente chez les sujets parkinsoniens jeunes que dans la MP typique du sujet âgé. (41)

Via cette étude, on réalise qu'il faut surtout adresser l'enfant vers un neuropédiatre, qui réalisera une analyse génétique et posera le diagnostic en réalisant des examens paracliniques.

V. Conclusion

La MP est une pathologie commune de la personne âgée, avec une triade motrice typique associant tremblement eu repos, hypertonie / rigidité musculaire et trouble des mouvements. Dans le contexte du vieillissement de la population, sa prévalence ne cesse d'augmenter.

L'EOPD, quant à elle, reste une pathologie rare, atteignant les patients de moins de 40 ans, avec une prévalence européenne de 1 / 5000 et 1 / 8000.

La JP concerne les patients de moins de 21 ans. Elle est très rare, avec très peu de cas dans le monde entier.

La JP est une maladie généralement autosomique récessive, sporadique, avec des gènes bien définis tels que le gène PARKIN, le plus connu. Chaque mutation a ses spécificités mais globalement, le premier symptôme devant faire suspecter la JP est la dystonie, d'effort ou de repos. La DRD est ainsi le diagnostic différentiel à éliminer. Les autres symptômes sont ceux de la triade parkinsonienne, pouvant aussi être retrouvés dans une Maladie de Wilson ou une Maladie de Huntington.

En médecine générale, il faudra adresser le patient à un neuropédiatre et un généticien qui permettront de poser le diagnostic. L'imagerie, et spécialement l'IRM et le DATSCAN, aide aussi en éliminant les diagnostics différentiels.

VI. Annexes

Annexe 1 – UPDRS, partie III

1. Parole	<p>0 point = Normale</p> <p>1 point = Légère partie d'expression de la diction et/ou du volume vocal</p> <p>2 points = Voix monotone, bredouillée mais compréhensible : altération modérée</p> <p>3 points = Altération marquée, difficile à comprendre</p> <p>4 points = Incompréhensible</p>
2 Expression faciale	<p>0 = Normale</p> <p>1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible</p> <p>2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale</p> <p>3 = Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes</p> <p>4 = Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres supérieures (0.6 cm ou plus)</p>
3. Tremblement de repos	<p>0 = Absent</p> <p>1 = Léger et rarement présent</p> <p>2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente</p> <p>3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps</p> <p>4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps</p>
4. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains	<p>0 = Absent</p> <p>1 = Léger : présent lors de l'action</p> <p>2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action</p> <p>3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action</p> <p>4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation</p>
5. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs)	<p>0 = Absente</p> <p>1 = Minimale ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation</p> <p>2 = Légère à modérée</p> <p>3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément</p> <p>4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement</p>
6. Tapotement des doigts	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude</p> <p>2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement</p> <p>3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement ou arrêt en cours de mouvement</p> <p>4 = Peut à peine effectuer la tâche</p>
7. Mouvements des mains	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude</p> <p>2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement</p> <p>3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente en début de mouvement ou arrêt en cours de mouvement</p> <p>4 = Peut à peine effectuer la tâche</p>
8. Mouvements alternatifs rapides des mains	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude</p> <p>2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement. Peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement</p> <p>3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente en début de mouvement ou arrêt en cours de mouvement</p> <p>4 = Peut à peine effectuer la tâche</p>

9. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant toute la jambe)	0 = Normal 1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude 2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement. Peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement 3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement 4 = Peut à peine effectuer la tâche
10. Se lever d'une chaise	0 = Normal 1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai 2 = Se pousse sur les bras du siège 3 = Tend à tomber en arrière et peut essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide 4 = Incapable de se lever sans aide
11. Posture	0 = Normalement droite 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 penchée d'un côté 4 = Flexion marquée avec posture très anormale
12. Démarche	0 = Normale 1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire des petits pas, mais sans festination ni propulsion 2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide : peut avoir un peu de festination ou des petits pas ou une propulsion 3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide 4 = Ne peut pas marcher du tout, même avec aide
13 Stabilité posturale (réponse une poussée sur les épaules alors que le patient est debout)	0 = Normal 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
14. Bradykinésie corporelle et hypokinésie	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 de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude 3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement 4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

Annexe 2 - Le Parkinson's Well-Being Map

Le Parkinson's Well-Being Map™

À l'aide de l'échelle de cotation de 0 à 4, évaluez uniquement la fréquence de survenue des symptômes qui vous concernent dans les cases correspondantes : 0 Jamais 1 Occasionnellement 2 Parfois 3 Souvent 4 Toujours

DATE :
 (jour/mois/année)

Troubles du sommeil

- J'ai des difficultés à m'endormir le soir
- Je me réveille souvent la nuit
- J'ai du mal à me rendormir une fois réveillé(e)
- Je me réveille tôt le matin, malgré moi
- J'ai un besoin incessant de bouger les jambes durant la nuit, j'ai des impatiences dans les jambes
- J'ai des épisodes de somnolence à des moments inappropriés dans la journée
- Je parle et je bouge beaucoup dans mon sommeil
- Autre :

Modification de l'humeur

- Je ressens une perte d'intérêt
- Je n'ai plus envie de faire les choses que je faisais auparavant
- J'ai des variations de l'humeur dans la journée
- Je me sens anxieux(se), angoissé(e) ou paniqué(e)
- Je me sens déprimé(e)
- Autre :

Autres symptômes

- J'ai des étourdissements ou la tête qui tourne lorsque je me lève
- Je fais des chutes dues à des malaises/évanouissements
- Je présente un trouble de l'odorat/du goût
- J'ai pris ou j'ai perdu du poids (sans le vouloir)
- J'ai une transpiration excessive
- Je vois des choses qui n'existent pas (personnage,...)
- Je suis fatigué(e) dans la journée sans raison
- J'ai du mal à respirer par moments
- J'ai du mal à voir de près ou de loin, ou je vois double
- Autre :

Attention/Mémoire

- J'ai des difficultés de concentration
- Je perds le fil lors des conversations
- J'ai tendance à oublier les faits récents
- J'ai des difficultés à me souvenir des noms, des chiffres et des événements
- Autre :

Troubles digestifs

- J'ai des difficultés à avaler
- J'ai un excès de salive
- Je suis constipé(e)
- Je souffre de diarrhée
- J'ai des maux d'estomac
- Autre :

Mobilité

- J'ai des raideurs le matin au réveil
- J'ai l'impression d'avoir les pieds collés au sol
- J'ai des tremblements
- Je suis lent(e) dans mes mouvements
- Mes mouvements sont réduits par moment
- J'ai des mouvements incontrôlés/involontaires (dyskinésies)
- J'ai des pertes d'équilibre
- Je fais des chutes
- J'ai tendance à pencher en avant ou sur le côté
- J'ai du mal à parler, on me fait répéter
- Mon écriture est devenue plus petite
- J'ai des difficultés à boutonner mes vêtements
- Autre :

Douleurs

- J'ai des contractions douloureuses le matin au réveil dans le pied ou la main
- J'ai des raideurs douloureuses des membres dans la journée et/ou la nuit
- J'ai des douleurs à type de brûlures ou de fourmillements, ou en étai
- J'ai des douleurs de type décharge électrique dans les membres
- J'ai des douleurs lombaires ou cervicales (cou, épaules)
- Autre :

Vessie et fonction sexuelle

- J'ai des envies pressantes d'aller uriner
- Je me lève la nuit pour aller uriner
- Ma libido s'est modifiée
- J'ai des difficultés à avoir des rapports sexuels
- Autre :

Annexe 3 - PARK loci and genes associated with familial forms of PD

Symbol	Gene locus	Gene	Inheritance	Disorder	References
PARK1	4q21-22	SNCA	AD	EOPD	(6)
PARK2	6q25.2-q27	Parkin	AR	EOPD	(56)
PARK3	2p13	Unknown	AD	Classical PD	(73)
PARK4	4q21-q23	SNCA	AD	EOPD	(24)
PARK5	4p13	UCHL1	AD	Classical PD	(74)
PARK6	1p35-p36	PINK1	AR	EOPD	(66)
PARK7	1p36	DJ-1	AR	EOPD	(70)
PARK8	12q12	LRRK2	AD	Classical PD	(28)
PARK9	1p36	ATP13A2	AR	Kufor-Rakeb syndrome; atypical PD with dementia, spasticity, and supranuclear gaze palsy	(83)
PARK10	1p32	Unknown	Risk factor	Classical PD	(75)
PARK11	2q36-37	Unknown; not GIGYF2	AD	Late-onset PD	(76)
PARK12	Xq21-q25	Unknown	Risk factor	Classical PD	(77)
PARK13	2p12	HTRA2	AD or risk factor	Classical PD	(78)
PARK14	22q13.1	PLA2G6	AR	Early-onset dystonia-parkinsonism	(84)
PARK15	22q12-q13	FBX07	AR	Early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome	(85)
PARK16	1q32	Unknown	Risk factor	Classical PD	(79)
PARK17	16q11.2	VPS35	AD	Classical PD	
PARK18	3q27.1	EIF4G1	AD	Classical PD	(80)
PARK19	1p31.3	DNAJC6	AR	Juvenile onset, atypical PD	(86)
PARK20	21q22.11	SYNJ1	AR	Juvenile onset, atypical PD	(87, 88)
PARK21	3q22.1	DNAJC13	AD	Late-onset PD	(82)

Annexe 4 – Equations de recherche

PUBMED

((("parkinson disease") OR ("parkinson's disease") OR ("parkinson") OR ("parkinsonism"))) AND (("juvenile") OR ("young onset") OR ("early onset")) AND (("symptoms") OR ("early diagnostic") OR ("rigidity") OR ("clinical characteristics") OR ("sexual disorders") OR ("eye movements") OR ("postural instability") OR ("orthostatic hypotension") OR ("cognitive impairment") OR ("hyposmia") OR ("case") OR ("shaking") OR ("depression") OR ("dyskinesie") OR ("dystonia")))

WEB OF SCIENCE

((("parkinson disease") OR ("parkinson's disease") OR ("parkinson") OR ("parkinsonism"))) AND (("juvenile") OR ("young onset") OR ("early onset")) AND (("symptoms") OR ("early diagnostic") OR ("rigidity") OR ("clinical characteristics") OR ("sexual disorders") OR ("eye movements") OR ("postural instability") OR ("orthostatic hypotension") OR ("cognitive impairment") OR ("hyposmia") OR ("case") OR ("shaking") OR ("depression") OR ("dyskinesie") OR ("dystonia")))

GOOGLE SCHOLAR

((("parkinson disease") OR ("parkinson's disease") OR ("parkinson") OR ("parkinsonism"))) AND (("juvenile") OR ("young onset") OR ("early onset")) AND (("symptoms") OR ("early diagnostic") OR ("rigidity") OR ("clinical characteristics") OR ("sexual disorders

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY ((("parkinson disease") OR ("parkinson's disease") OR ("parkinson") OR ("parkinsonism")) AND (("juvenile") OR ("young onset") OR ("early onset")) AND (("symptoms") OR ("early diagnostic") OR ("rigidity") OR ("clinical characteristics") OR ("sexual disorders") OR ("eye movements") OR ("postural instability") OR ("orthostatic hypotension") OR ("cognitive impairment") OR ("hyposmia") OR ("case") OR ("shaking") OR ("depression") OR ("dyskinesie") OR ("dystonia"))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018)))

COCHRANE

"young onset parkinson's disease" OR "juvenile parkinson's disease" OR "early onset parkinson's disease"

LANCET

((("parkinson disease") OR ("parkinson's disease") OR ("parkinson") OR ("parkinsonism"))) AND (("juvenile") OR ("young onset") OR ("early onset")) AND (("symptoms") OR ("early diagnostic") OR ("rigidity") OR ("clinical characteristics") OR ("sexual disorders") OR ("eye movements") OR ("postural instability") OR ("orthostatic hypotension") OR ("cognitive impairment") OR ("hyposmia") OR ("case") OR ("shaking") OR ("depression") OR ("dyskinesie") OR ("dystonia")))

SCIENCE DIRECT

("young onset parkinson's disease" OR "juvenile parkinson's disease" OR "early onset parkinson's disease") AND ("symptoms" OR "early diagnostic" OR "clinical characteristics")

PSYCHINFO

(parkinson disease) OR (parkinson's disease) OR (parkinson) OR (parkinsonism) OR (parkinson disease)

(juvenile) OR (young onset) OR (early onset)

(symptoms) OR (early diagnostic) OR (rigidity) OR (clinical characteristics) OR (sexual disorders) OR (eye movements) OR ("postural instability") OR ("orthostatic hypotension") OR (cognitive impairment) OR (hyposmia) OR (case) OR (shaking) OR (depression) OR (dyskinesia) OR (dystonia))

Références bibliographiques

1. Parkinson (maladie de) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
2. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. :69.
3. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol.* avr 2006;5(4):355-63.
4. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson>
5. 33-maison-de-retraite-echelle-updrs-maladie-de-parkinson.pdf [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.logement-seniors.com/outils/33-maison-de-retraite-echelle-updrs-maladie-de-parkinson.pdf>
6. Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 5(4):681-97.
7. Well-Being-Map_FR.pdf [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.ucb.com/_up/ucb_com_patients/documents/Well-Being-Map_FR.pdf
8. Ball N, Teo W-P, Chandra S, Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol.* 2019;10:218.
9. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes.* 1 déc 2016;30(6):386-96.
10. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand.* nov 2016;134(5):314-26.
11. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(5):314-26.
12. Les causes de la maladie de Parkinson - ICM [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/parkinson/causes/>
13. Maladie de Parkinson précoce et sévère : identification d'un nouveau gène impliqué · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/maladie-parkinson-precoce-et-severe-identification-nouveau-gene-implique/>
14. Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson [Internet]. VIDAL. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/traitement.html>
15. Maladie de Parkinson : 2 fois plus de cas en 25 ans [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/maladie-de-parkinson-2-fois-plus-de-cas-en-25-ans>
16. Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life. *Parkinsonism Relat Disord.* août 2019;65:39-48.

17. Thomsen TR, Rodnitzky RL. Juvenile parkinsonism: epidemiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. juin 2010;24(6):467-77.
18. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. janv 2015;15(157):39-44.
19. À propos de nous – Rayyan [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.rayyan.ai/about-us>
20. Journal Citation Reports - Home [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://jcr-clarivate-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/jcr/home?Init=Yes&SrcApp=IC2LS>
21. etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
22. RESERVED IU-AR. Orphanet: Autosomal recessive spastic paraplegia type 35 [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=171629
23. Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wriekat A-L, et al. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet*. 1 oct 2001;38(10):680-2.
24. Torres-Russotto D. Clinical approach to tremor in children. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 févr 2019;59:111-6.
25. Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. oct 2019;67:74-89.
26. Leuzzi V, Nardecchia F, Pons R, Galosi S. Parkinsonism in children: Clinical classification and etiological spectrum. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2021;82:150-7.
27. Brüggemann N, Klein C. Parkin Type of Early-Onset Parkinson Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1478/>
28. RESERVES IU-TD. Orphanet: Maladie de Parkinson à début précoce [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2828
29. Gershanik O. Early onset parkinsonism. *Front Biosci J Virtual Libr*. 1 juin 2003;8:s568-78.
30. \$MP formes juveniles et precoces 2.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: [http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/Revue%20Neuro%20Articles/EXTRAPYRAMIDAL/Parkinson/\\$MP%20formes%20juveniles%20et%20precoces%202.pdf](http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/Revue%20Neuro%20Articles/EXTRAPYRAMIDAL/Parkinson/$MP%20formes%20juveniles%20et%20precoces%202.pdf)
31. Ruiz-Lopez M, Freitas ME, Oliveira LM, Munhoz RP, Fox SH, Rohani M, et al. Diagnostic delay in Parkinson's disease caused by PRKN mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. juin 2019;63:217-20.
32. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt E-J, et al. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mai 2018;33(5):730-41.

33. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 10 janv 2003;299(5604):256-9.
34. Parkinson's Disease with a Homozygous PARK7 Mutation and Clinical Onset at the Age of 5 Years. [cité 22 sept 2021]; Disponible sur: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.13114>
35. Park J-S, Blair NF, Sue CM. The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: Clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mai 2015;30(6):770-9.
36. Schneider SA, Klein C. PINK1 Type of Young-Onset Parkinson Disease [Internet]. *GeneReviews*[®] [Internet]. University of Washington, Seattle; 2018 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26472/>
37. Thobois S, Danaila T, Scheiber C, Broussolle E. Place de l'imagerie dans les syndromes parkinsoniens. *MISE AU POINT*. :7.
38. Marek K, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Lang AE, et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology*. 20 mai 2014;82(20):1791-7.
39. Linck P-A. Neurodégénérescence secondaire de la substance noire après un infarctus touchant le striatum: évaluation par relaxométrie R2*. :91.
40. Neuroradiologie: IRM à ultra-haut champ: un nouveau jalon dans l'imagerie cérébrale? - Forum Médical Suisse [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2019.03447>
41. Forme précoce de la maladie de Parkinson [Internet]. *Parkinson Canada*. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.parkinson.ca/fr/la-maladie/forme-precoc-de-la-maladie-de-parkinson/>
42. Maladie de Parkinson - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-c%C3%A9r%C3%A9belleux/maladie-de-parkinson>
43. Fahn S, Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol*. oct 2005;252 Suppl 4:IV37-42.
44. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. nov 1998;13(6):885-94.
45. Lang AE. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology*. 17 févr 2009;72(7 Suppl):S39-43.
46. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease: The TEMPO Study. *Arch Neurol*. 1 déc 2002;59(12):1937-43.

AUTEURE : Nom : PASQUESOONE

Prénom : Diane

Date de soutenance : 21/10/2021

Titre de la thèse : Maladie de Parkinson Juvénile et les signes cliniques devant alerter le médecin généraliste. Revue systématique de la littérature.

Thèse - Médecine - Lille - 2021

Cadre de classement : Médecine Générale

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Parkinson's disease ; early onset Parkinson's disease ; Juvenile Parkinsonism

Résumé :

Introduction :

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France. Elle est d'origine multifactorielle. Elle présente une grande variabilité de signes moteurs (triade parkinsonienne) et non moteurs (constipation, dépression, hyposmie...). La maladie de Parkinson juvénile est définie par une apparition de la maladie avant l'âge de 21 ans.

L'objectif de ce travail était de définir les signes cliniques de JP devant alerter le médecin généraliste.

Matériel et méthodes :

10 bases de données généralistes ont été interrogées afin d'identifier les articles traitants de la JP, publiés entre janvier 2018 et février 2021 : Cochrane, Google Scholar, Le Lancet Neurology, Psychinfo, Pubmed, Science Direct, Scopus, Web of Science.

Résultats et discussion :

À partir de 1540 articles collectés, 8 ont finalement été analysés. Les articles étaient des rapports de cas, avec 10 cas présentés.

3 gènes étaient identifiés : PARKIN, DJ1 et ATP13A2.

Les symptômes les plus prépondérants étaient les tremblements, la dystonie, la rigidité et la bradykinésie. L'imagerie par DATSCAN permet de conforter le diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels type Dopa-Responsive Dystonia. La lévodopa est efficace dans la plupart des cas.

Conclusion :

La JP est essentiellement une maladie génétique, autosomique récessive avec la PARKIN comme gène le plus connu. C'est une maladie rare nécessitant d'adresser les patients à un neuropédiatre ou neurologue de manière rapide pour instaurer le suivi interdisciplinaire.

Composition du Jury :

Président : Pr Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs : Pr Nassir MESSAADI

Directeur de thèse : Dr Sabine BAYEN