

UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLÔME  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Le diagnostic clinique de la maladie de parkinson à début  
précoce en médecine générale**

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2021 à 10H

au Pôle Formation

**par Camille FROMONT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur/Madame le Professeur Jean-Pierre PRUVO**

**Assesseurs :**

**Monsieur/Madame le Docteur Nassir MESSAADI**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur/Madame le ou 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 ABREVIATIONS

ATCD : Antécédent

BDI : Index de Dépression de Beck

BNT : Boston Naming Test

BSFI-M : Brief Male Sexual Function Inventory

DS : Dysfonctionnement sexuel

EOPD : Early Onset Parkinson Disease

ESS : Epworth Sleepiness Scale

FSFI : Female Sexual Function Index

GDS : Geriatric Depression Scale

IF : Impact factor

IS : Idées suicidaires

HAS : Haute Autorité de Santé

H&Y : Hoehn & Yahr

HTO : Hypotension Orthostatique

MoCA : Montréal Cognitive Assessment

MMSe : Mini Mental Score Exam

MP : Maladie de Parkinson

NMS : Non-Motor Symptoms

NMSQ : Non-Motor Symptoms Quest

OR : Odds Ratio

PDQ- 39 : Parkinson disease questionnaire 39

PE : Potentiels Évoqués

PJ : Parkinson Juvénile

RBD : REM Sleep Behavior disorders (troubles comportemental en sommeil paradoxal)

RL : revue de la littérature

SJSR : Syndrome des jambes sans repos

TDAH : trouble déficit de l'attention Hyperactivité

TSA : Trouble spectre Autistique

TEP : Tomographie par émission de positon

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

YOPD : Young Onset Parkinson Disease

# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>6</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>7</b>
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
Généralités	10
Épidémiologie	10
Caractéristiques de la MP	11
Clinique	11
Anatomopathologie	11
Imagerie	11
Etiologies et facteurs de risques	12
Génétique	12
Facteurs environnementaux	12
<b>MÉTHODES</b>	<b>14</b>
Collecte et sélection des articles	14
Analyse et extractions des données	14
Détermination du niveau de preuve	15
Tableau d'extraction de données	15
<b>RÉSULTATS</b>	<b>25</b>
Collecte et sélection des articles	25
Caractéristiques des études	25
Caractéristiques des patients	25
ATCD familiaux	25
Sexe	26
Symptômes moteurs	26
Tremblements	26
Bradykinésie	26
Rigidité	26
Dystonie	26
Difficultés à la marche	27
Symptômes non moteurs	27
Dépression	27
Troubles sexuels	28
Troubles phoniques / Élocution	28
Surdité	29
Troubles du sommeil	29
Hyposmie	30
Troubles cognitifs	30
Constipation / troubles gastro-intestinaux	30

Troubles urinaires	30
Hypotension orthostatique (HTO)	31
Hypomimie	31
Tableau récapitulatif des différents symptômes	31
<b>DISCUSSION</b>	<b>32</b>
Limites de l'étude	32
Génétique	32
Symptômes moteurs	33
Symptômes non moteurs	34
Le syndrome dépressif	34
L'hyposmie	34
Les troubles du sommeil ( RBD & fatigue)	34
Les troubles cognitifs	35
La surdité	35
Les troubles sexuels	36
Troubles de l'élocution	37
Constipation	37
Troubles urinaires	38
L'HTO	39
L'hypomimie	39
Stratégies thérapeutiques	39
<b>CONCLUSION</b>	<b>41</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>42</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>47</b>
ANNEXE 1 - échelle de HOEHN & YAHR	47
ANNEXE 2 - NMSQ	48
ANNEXE 3 - EQUATIONS DE RECHERCHE	49
ANNEXE - 4 CRITÈRES DE STROBE	51
ANNEXE 5 - TABLEAUX D'EXTRACTION DES DONNÉES - VERSION COMPLÈTE	53

## RÉSUMÉ

La MP peut toucher des sujets jeunes , On parle de maladie de parkinson pour un âge de début avant 40 ans. A travers le monde, entre 3 à 10% des patients sont touchés. Lorsqu'ils présentent les premiers symptômes ( souvent moteurs), la moitié des neurones dopaminergiques sont déjà perdus. Ce travail est revue de la littérature ayant pour but d'établir un profil clinique type du patient atteint de MP à début précoce ( EOPD)

Matériels et méthodes: Huit bases de données ont été interrogées afin d'identifier les études évaluant les symptômes des patients EOPD, publiées entre janvier 2018 et février 2021.

Résultats : Sur les 1540 articles initialement collectés, 18 ont été finalement analysés. Les patients étudiés présentaient dans la majorité la triade parkinsonienne, puis par ordre de fréquence, les symptômes non moteurs les plus fréquents étaient les troubles de l'élocution (72,1%), la fatigue ou somnolence diurne (68,6%), les troubles urinaires (53,3%), la dysfonction sexuelle (38,7%), la constipation (38,2%) et la dépression (35,6%). En terme de symptôme moteur, la dystonie (49,3%) est assez typique des formes à début précoce.

Conclusion : Les symptômes non moteurs sont fréquents chez les EOPD et pour certains sont pré existants plusieurs années avant l'apparition des symptômes moteurs. Certains sont également liés à la mutation génétique mise en jeu.

Des études plus spécifiques et plus robustes sont nécessaires pour préciser la survenue des symptômes non moteurs.

# INTRODUCTION

## I. Généralités

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative fréquente définie par la perte des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striale, et la présence de corps de Lewy au sein des neurones restants.(1) Elle se manifeste par des symptômes moteurs et non moteurs. Les symptômes cardinaux sont la bradykinésie, la rigidité plastique, les tremblements de repos et l'instabilité posturale.(2)

La maladie de Parkinson est principalement connue comme touchant les sujets âgés. Il est beaucoup moins connu qu'elle puisse aussi toucher les sujets jeunes. Il existe une forme juvénile : la maladie de Parkinson Juvénile (PJ) et des formes à début précoce dites «Young Onset Parkinson Disease» (YOPD). (3)

Les PJ regroupent les formes qui débutent avant 21 ans, alors que les YOPD concernent les formes à début avant 45 ans et après 21 ans (bien que certains auteurs utilisent l'âge de 50 ans comme seuil). (4,5)

Les anglo-saxons différencient «Young Onset Parkinson Disease» et «Early Onset Parkinson Disease » (EOPD). EOPD regroupe à la fois les PJ et les YOPD. (3)

## II. Épidémiologie

La prévalence de la MP augmente au niveau mondial. Il s'agit de la maladie neurologique dont le nombre de cas a le plus augmenté depuis 25 ans. On compte de nos jours environ 10 millions d'individus concernés, contre 2.5 millions en 1990. (6,7) Cette augmentation est en partie expliquée par le vieillissement de la population, mais il semblerait que certains facteurs environnementaux jouent un rôle. (6) La prévalence est 1,5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. (8)

La maladie de Parkinson n'est pas qu'une maladie de la personne âgée dans le sens où 17% des nouveaux cas concernent des patients âgés de moins de 65 ans. (9) Et dans 3 à 5% des cas elle touche des sujets dont l'âge est inférieur à 40 ans, au Japon ce pourcentage est même de 10 à 14%, probablement en raison d'une susceptibilité génétique plus élevée. (5)

Sachant que l'impact de la maladie sur la mortalité est plus importante chez les sujets jeunes, (10) son dépistage précoce est essentiel afin d'assurer une prise en charge multidisciplinaire et personnalisée, (5) notamment pour préserver l'autonomie et la qualité de vie de ces jeunes personnes, y compris leur activité professionnelle, le plus longtemps possible.

### **III. Caractéristiques de la MP**

#### **A. Clinique**

Sur le plan clinique la MP est définie par un syndrome parkinsonien isolé, qui correspond à la triade 1) Bradykinésie, 2) rigidité plastique et 3) tremblement de repos distal. Ces symptômes sont souvent initialement asymétriques et peuvent devenir ensuite bilatéraux.(11) L'examen neurologique doit être complet et s'assurer de l'absence de « drapeaux rouges » qui orientent vers d'autres pathologies. (12) La MP provoque également des symptômes non moteurs comme, parmi d'autres, la constipation, la dépression, des douleurs, des troubles du comportement en phase de sommeil paradoxal.(13)

L'échelle de Hoehn & Yahr est une évaluation globale de la MP de 1 à 5, elle est peu sensible mais permet une évaluation globale.(14) (Annexe 1) Cela peut être complété par le score UPDRS, échelle multidimensionnelle divisée en plusieurs parties, qui permettent chacune de quantifier une amélioration thérapeutique (élément qui peut aider au diagnostic parfois), de juger du retentissement sur la vie quotidienne, d'avoir une vision globale du patient, et de juger son état cognitif et thymique. La section III est assez utilisée dans les études (sur 14 items) pour l'analyse motrice (annexe 1'). (15) Le Non-Motor Symptom Quest (NMSQ) est également beaucoup utilisé pour juger du retentissement des symptômes non moteurs (NMS). (Annexe 2)

#### **B. Anatomopathologie**

Sur le plan anatomopathologique, la MP est due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striataux de la substance noire. Outre cette perte neuronale, il existe également des inclusions cytoplasmiques appelées corps de Lewy au sein des neurones dopaminergiques. Ces corps de Lewy sont des agrégats sphériques éosinophiles contenant des protéines telles que l'alpha-synucléine, la parkine, l'ubiquitine et des neurofilaments. Mais les corps de Lewy ne sont pas spécifiques de la MP. (11)

Cependant les voies dopaminergiques ne sont pas les seules atteintes, en effet les voies noradrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques peuvent également être sujettes à la dégénérescence et expliquer la survenue de symptômes non moteurs (NMS). (16)

#### **C. Imagerie**

La MP repose sur un diagnostic essentiellement clinique mais l'imagerie peut être utilisée, notamment pour éliminer les diagnostics différentiels, grâce à la scintigraphie au 123 I-ioflupane (ou DaTscan) ou la tomographie par émission de positons (TEP) à la 18 F-Dopa, la première étant la technique de référence. (17)

Le DaTScan peut mettre en évidence une dénervation dopaminergique présynaptique ce qui est en faveur d'une MP avec une bonne valeur prédictive négative. L'IRM n'est pas recommandé en cas de MP typique, sauf chez les sujets jeunes. (12)

## **IV. Etiologies et facteurs de risques**

### **A. Génétique**

L'étiologie de la maladie de Parkinson n'est pas entièrement connue mais des facteurs génétiques sont mis en évidence depuis plusieurs années, en effet il peut exister jusqu'à 25 % de cas familiaux. (1) Environ 15% des patients sont porteurs de mutations génétiques et parmi eux, environ la moitié présente une maladie à début précoce. (18) De même, chez environ la moitié des patients concernés par le YOPD, on retrouve des antécédents familiaux de MP. (3)

La découverte de mutation génétiques dans les formes familiales suggère qu'une modification de la conformation ou de la dégradation d'une protéine ou que son accumulation sont des éléments essentiels à l'origine du processus dégénératif, c'est-à-dire de la mort neuronale, aussi bien dans les formes familiales que sporadiques. (1)

Le spectre génétique de la maladie de Parkinson est vaste, il va de la simple susceptibilité génétique chez des sujets présentant des allèles à risques à de véritables formes monogéniques de la maladie de Parkinson. Concernant ces formes monogéniques, Il s'agit principalement des gènes dominants SNCA (PARK 1), LRRK2 (PARK 8), GBA (glucocérébrosidase) et VPS35 (PARK 17) , et des gènes récessifs, PINK1 (PARK 6), DJ1 (PARK 7) entre autre. Les patients atteints de la MP qui présentent une mutation dans l'un de ces gènes se manifestent à un âge plus précoce. Ainsi, à l'inverse, si un patient atteint de MP se déclare à un jeune âge, l'option d'une étiologie génétique est souvent envisagée, cependant, pour une même mutation il existe une grande variabilité génétique. (5)

### **B. Facteurs environnementaux**

Il est également suspecté que des facteurs environnementaux interagissent en conjonction avec des facteurs de susceptibilité génétique et jouent un rôle dans le développement de la maladie. (1) Cependant le rôle prépondérant de l'environnement semble privilégié chez les sujets qui débute une forme plus tardive de la maladie. (19) Par exemple, l'exposition à certains pesticides chez les agriculteurs est un facteur de risque reconnu puisque le risque de survenue de MP double au sein de cette population, d'où la reconnaissance comme maladie professionnelle chez ces personnes exposées. (19,20) De même, un antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance est considéré comme un facteur environnemental. (11) Il en est de même pour l'exposition aux métaux lourds ou encore aux drogues illicites, même si pour ces derniers le lien reste encore peu clair. (21)

L'enjeu du dépistage précoce est fondamental car lorsque les symptômes moteurs de la triade parkinsonienne apparaissent, plus de la moitié des neurones dopaminergiques sont déjà détruits. (13,18)

Une prise en charge la plus précoce possible diminuerait l'impact quotidien de la maladie, le retentissement psychologique, social et professionnel, et cela est d'autant plus important lorsque cela survient sur une population qui est active, productive, insérée socialement et professionnellement.

Ces éléments conduisent à poser la question suivante : Quels sont les signes cliniques évocateurs d'une MP chez les personnes d'âge inférieur à 50 ans, à connaître en médecine générale afin de favoriser leur identification le plus tôt possible dans l'évolution de la MP ?

Le but de cette recherche sous forme de revue systématique de la littérature est d'établir un profil clinique « type » du patient parkinsonien jeune, et de mettre en avant les signes cliniques qui doivent faire penser à la MP chez un patient d'âge < 50 ans en cabinet de médecine générale, afin d'éviter un retard diagnostic, et donc de prise en charge.

## MÉTHODES

### **I. Collecte et sélection des articles**

Cette rédaction est une revue de la littérature qui a suivi les recommandations internationales PRISMA. (15) La collecte des articles a été réalisée le 23 janvier 2021 par deux opérateurs, l'un qui étudie le parkinson Juvénile, l'autre qui étudie le parkinson à début précoce.

Les bases de données interrogées ont été les suivantes : Pubmed, Google Scholar, Lancet Neurology, Scopus, Web of science, PsycInfo, Cochrane Library, OpenGrey.

Les mots « MeSh » utilisés sont les suivants : «parkinsonian disorder», «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 », «dyskinesia », «dystonia».

En fonction des différentes bases de données, des équations de recherches ont été établies. (Annexe 3)

Les critères d'inclusion étaient les articles publiés depuis les 3 dernières années soit du 01 janvier 2018 au 23 février 2021. Les critères d'exclusion concernaient les méta-analyses, les revues de la littérature, les thèses, les mémoires.

La sélection des articles préalablement collectés s'effectuait ensuite en quatre temps distincts : une première sélection avait lieu sur le titre, une deuxième sur l'abstract, et la troisième sur la lecture entière de l'article.

L'ensemble des étapes de sélection s'est faite en aveugle par les deux opérateurs. Lors de la levée de l'aveugle, si discordance de sélection il y avait, les deux opérateurs discutaient jusqu'à trouver un accord. Une fois les articles sélectionnés, un dernier tri était effectué sur le critère de l'âge à savoir 21 ans en dessous duquel on considère le parkinson juvénile et au dessus duquel on considère le parkinson à début précoce.

Afin de faciliter le tri des articles et obtenir la base de données finales, les deux auteurs ont utilisé l'application Web Rayyan QCRI. (16)

### **II. Analyse et extractions des données**

Les données des articles sélectionnés ont été classées dans un tableau en fonction des caractéristiques de la population étudiée, du type d'étude, des critères de jugement des résultats mis en évidence et des niveaux de preuves de l'étude.

### **III. Détermination du niveau de preuve**

Pour les études observationnelles (cas témoins, cohortes, transversales) les critères méthodologiques du score de STROBE sont utilisés, qui comprend 22 items. (annexe 4) La qualité est considérée comme bonne si la note est supérieure ou égale à 18, moyenne entre 15 et 17 et insatisfaisante si elle est inférieure à 15. (17)

Quel que soit le type d'étude il a également été utilisé l'Impact Factor, marqueur utilisé pour estimer la visibilité d'une étude scientifique à travers le monde via le nombre de citations publiées sur une période de deux ans.

En fonction du type d'étude et de la méthodologie appliquée, les études étaient classées selon les niveaux de la Haute Autorité de Santé : Niveau 1 (bonne qualité), niveau 2 (qualité moyenne) niveau 3 et 4 (faible qualité). (19)

### **IV. Tableau d'extraction de données**

Version complète en annexe 5.

RL	Caractéristique de population	Caractéristique étude	Critère de Jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
<b>RL 1 : A case report of a Chinese patient with 22q11.2 deletion accompanied with EOPD, severe dystonia and hypocalcemia</b>  Zheng-XiangHu <sup>1</sup> , et Al.  <i>Journal: Clinical Parkinsonism &amp; Related Disorders - Volume 1, 2019-01-01</i>	1 patient chinois de 49 ans avec début de symptômes à 39 ans	Report de cas	Examen clinique Biologie Analyse génétique	Tremblements involontaires des membres depuis l'âge de 39 ans 41 ans : bradykinésie côté droit (début membre inf.) 10 ans après : dystonies très douloureuses + rigidité et roue dentée des membres posture voûtée élocution lente et difficile ATCD de chirurgie cardiopathie congénitale et difficulté d'apprentissage dans l'enfance pas d'ATCD de MP familial, pas de consanguinité Porteur délétion 22q11.2	1 seul cas  Ne précise pas le type de tremblement	HAS 4  IF : NON
<b>RL 2: PINK1 Type of Early Onset Parkinson's Disease(EOPD)in Sudanese Patients, 2018</b>  Ibrahim, EAA; Albasher, SA; Ibrahim, Etedal Ahmed A; Albasher, Samer Abdelaziz  <i>Sudan Journal of Medical Sciences, Vol 14, Issue 3, Janvier 2019</i>	31 patients Soudanais d'âge < 50 ans atteints de MP	Etude observationnelle transversale menée entre décembre 2016 et décembre 2018 au centre national des sciences neurologiques soudanaises (NCNS)	Questionnaire sur l'âge, le sexe, les symptômes et leur gravité, durée de la maladie  Recherche de mutation PINK1	61% des patientes sont des hommes Age de début : < 20 ans dans 26% des cas, entre 20 et 40 ans dans 36% des cas 93,5 % des patients : tremblements (symptôme initial dans 77,4%), 87,1% : rigidité, 74,2%: bradykinésie Le tremblement bilatéral dans 85,7% des cas et symétrique dans 25 % 97% ont une voix monotone 100% des patients avaient des atcd familiaux de MP  90,3 des patients : mutation du gène PINK1 Il existe une association significative entre l'expression de PINK 1 et l'âge d'apparition la maladie et les atcd de familiaux de MP	Limites : Nombre limité de participants Participants venant d'un seul endroit  Questionnaire avec auto réponse: biais de confusion possible  Examen clinique peu détaillé	HAS 4  Strobe 11  IF 0,07
<b>RL 3 : Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease</b>	261 patients. Chinois EOPD ( < 50 ans ) recrutés	Etude cas témoins : compare les NMS chez les patients	interview en face à face : caractéristiques	Porteurs de mutation Parkin (nb = 53 ) : âges de début de maladie significativement + jeunes par rapport non porteurs (nb = 208), ainsi que des durée de maladie plus longue et des grades de H&Y plus faibles.	Limites :  questionnaires auto	Journal IF : 3,44

<p><b>Patients with Parkin Mutations: More Depression and Less Executive Dysfunction</b></p> <p>Jie Song et Al.</p> <p><i>Journal of molecular neurosciences (2020)</i></p>	<p>entre le 1er juin 2014 et le 30 décembre 2018</p>	<p>parkinsoniens porteur de mutation Parkin VS ceux les NMS chez ceux qui ne portent pas la mutation</p>	<p>cliniques, l'histoire familiale et l'âge de début + les caractéristiques</p> <p>Les NMS : questionnaires auto-administrés + différents scores :</p> <p>BDI ESS PDQ 39 RBD ( RBDSQ ) MMSE tests neuropsych.</p>	<p>dépression, dysfonction autonomes et troubles du sommeil = NMS les plus fréquents chez les EOPD, sans différence significative entre les deux groupes. Les hallucinations et les troubles cognitifs = NMS les moins fréquents dans les 2 groupes</p> <p>troubles gastro-intestinaux et urinaires = items du NMSQ les + fréquents mais pas de différence entre les deux groupes.</p> <p>70% tous groupes confondus : problèmes liés au sommeil :RBD, insomnie, SJSR, somnolence diurne excessive</p> <p>50% des EOPD souffrent de dépression.</p> <p>Mutation Parkin peut être un facteur prédictif de dépression.</p> <p>La fonction cognitive = normale dans la majorité des EOPD et pas de différence entre les 2 groupes, mais la mutation Parkin pourrait tout de même avoir un rôle protecteur mais uniquement dans le domaine de la fonction d'exécution.</p>	<p>administrés : biais de confusion</p> <p>Âges et durées de maladies non appariés = biais de confusion</p> <p>Évaluateurs des NMS peuvent avoir des résultats variables</p> <p>Force : Échantillon population conséquent, bonne puissance</p>	<p>HAS 3</p> <p>Strobes: 16</p>
<p><b>RL 4 : A Han Chinese Family With Early-Onset Parkinson's Disease Carrying Novel Frameshift Mutation and Compound Heterozygous Mutation of PRKN Appearing Incompatible With MDS Clinical Diagnostic Criteria</b></p> <p>Gao, CY; et Al.</p> <p><i>Frontiers in neurology : octobre 2020</i></p>	<p><b>2 membres d'une famille chinoise Han cousines germaines</b></p>	<p>Report de cas</p>	<p>Examen clinique</p>	<p>Cas 1 : Début des symptômes : 34 ans, durée maladie : 11 ans Tremblement de repos des deux membres inférieurs + plainte asthénie et troubles de la mémoire, bradykinésie, HAMD score 11 HAMA score 11&gt; syndrome dépressif léger Progression lente</p> <p>Cas 2 : Age de début : 25 ans, durée maladie : 15 ans, initialement faiblesse jambe gauche et difficulté marche sans tremblement puis : Tremblement de repos, bradykinésie, rigidité, début asymétrique, et dysfonctionnement autonome ( constipation et cauchemars ), engourdissement et troubles de la mémoire toutes les deux porteurs d'une mutation e PRKN domaine c.856delT</p>	<p>Report de cas</p>	<p>IF 4,003</p> <p>HAS 4</p>
<p><b>RL 5 :Investigation of the Treatment and</b></p>	<p>252 patients originaires de la</p>	<p>Etude cas témoin</p>	<p>Caractéristiques et Symptômes</p>	<p>24 patients YOPD (9.5%) dont l'âge moyen est 61,7 ans pas de différence significative par rapport à la MP classique sur le sexe</p>	<p><b>Forces :</b> Grande variabilité</p>	<p>HAS 3</p>

<p><b>Living Assistance Needed by Patients with Young-Onset Parkinson's Disease</b></p> <p>Yumi Iwasa , Izumi Saito , Chieko Fujii Kobe Journal of Medical Science 2019 Feb.</p>	<p>région de Hyogo au Japon, parkinsoniens séparés en deux groupes : YOPD et MP classique (début tardif )</p>	<p>Patients interrogés par un questionnaire envoyé au domicile</p>	<p>cliniques Utilisation de moyen thérapeutiques médicamenteux ou non</p>	<p>Âge moyen de début de la maladie des YOPD = 43,6 ans Le diagnostic est de 0.7 ans plus long pour les YOPD YOPD: + de marche impulsive, de transpiration excessive ( p&lt; 0.05) YOPD : plus de difficultés à parler, on une expression plus masquée, et rapportent une baisse du désir sexuel et ont plus de fluctuations motrices ( p &lt; 0.1)</p>	<p>d'âge des patients Peu d'exclus ( 2,7%) <b>Limites :</b> nb limité de patients certains symptômes peut être subjectifs Groupes de taille inégale Groupes non appariés</p>	<p>Strobe : 16 IF : non</p>
<p><b>RL 6: Asymptomatic Hearing Impairment Frequently Occurs in Early-Onset Parkinson's Disease</b></p> <p>Kuldeep Shetty, Syam Krishnan, Jissa Vinoda Thulaseedharan, Manju Mohan, and Asha Kishore Journal of Movement Disorders, Mai 2019</p>	<p>Patients souffrant de YOPD (51) vs témoins sains (50)</p>	<p>Étude cas témoin Examen de l'audition de patients sains Vs patients jeunes atteints de la MP, groupes appariés selon âge et le sexe  + analyse en sous groupe : Comparaison cliniques entre patients YOPD sans déficit audiométrique Vs patients YOPD avec déficit audiométrique</p>	<p>Audition mesurée par audiométrie à son pur et à potentiel évoqué du TC</p>	<p>Age moyen début de la maladie : 36,6+/- 6,8 ans Ratio H/F : 34/17 Déficience auditive objectivée par l'audiométrie à son purs est significativement plus fréquente chez le groupe YOPD que chez le groupe sain aux basses, moyennes et hautes fréquences ( p &lt;0,001). Toutes fréquences confondues, la perte auditive est bilatérale chez 16 patients ( 31,3%) et 7 témoins (14%)  La déficience auditive était plus fréquente chez les jeunes patients atteints de la MP par rapport aux témoins sains appariés selon l'âge, mais similaire aux témoins chez les patients atteints de la MP plus âgés. Aucun sujet quelque soit le groupe ne déclare souffrir de perte d'audition malgré les résultats audiométriques Pas de relation significative entre la déficience auditive et la gravité ou la durée de la dysfonction motrice ou non motrice.</p>	<p>Forces : Patients jeunes : limite un biais de confusion lié à la presbycusie  Limites : Biais de sélection : exclusion patients avec troubles cognitifs et troubles psychiatriques Faible nombre de participants Possible biais de confusion : peut-être d'autre pathologies ORL expliquant également la perte d'audition</p>	<p>HAS 3 Strobes : 16 IF : 2,68</p>
<p><b>RL7:Sexual</b></p>	<p><b>105 patients</b></p>	<p>Etude cas témoin</p>	<p>Questionnaires</p>	<p>dysfonction sexuelle + fréquente chez les EOPD que dans la population</p>	<p>Forces :</p>	<p>HAS 3</p>

<p><b>Dysfunction in Early-Onset Parkinson's Disease: A Cross-Sectional, Multicenter Study</b></p> <p>Vela-Desojo, Lydia et A.</p> <p>Journal of Parkinson's Disease xx (2020)</p>	<p><b>YOPD et 90 cas témoins</b></p>	<p>multicentrique</p> <p>14 hôpitaux de la région de Madrid en 2010 et en 2017</p> <p>étude de la fonction sexuelle</p> <p>Facteurs démographiques / cliniques liés à la fonction sexuelle et son retentissement sur la qualité de vie.</p>	<p>autodéclarés propres à chaque sexe : The Brief Male Sexual Function Inventory (BSFI-M) and the Female Sexual Function Index (FSFI)</p> <p>QDV : échelle générique</p> <p>EuroQoI-5D</p> <p>Dysautonomie : SCOPA-AUT</p>	<p>générale</p> <p>Hommes : tous les domaines de la fonction sexuelle sont plus mauvais significativement chez les patients que chez les témoins</p> <p>Femmes: seules la lubrification et la douleur sont plus mauvaises chez les patients que chez les témoins.</p> <p>Chez les patients EOPD, le sexe masculins et les dysfonctionnements urinaires étaient associés à une dysfonction sexuelle et une insatisfaction sexuelle.</p> <p>La dysfonction sexuelle est liée à la dépression.</p> <p>La dysfonction sexuelle doit être considérée comme un signe non moteur de la MP et faire partie de l'évaluation neurologique.</p>	<p>-Étude multicentrique</p> <p>-Nombre élevé de participants</p> <p>-Evaluation du DS via des outils génériques</p> <p>Limites :</p> <p>-Biais sélection témoins = entourage des malades et personnel hôpital</p> <p>-Pas de recueil des ttt</p> <p>-hypersexualité non prise en compte</p>	<p>Strobe 14</p> <p>IF : 5,57</p>
<p><b>RL 8 :Parkinson's disease associated with 22q11.2 deletion: Clinical characteristics and response to treatment</b></p> <p>Boris Dufournet, et Al.</p> <p>Revue neurologique, juin 2017</p>	<p><b>9 patients atteints de la MP et porteurs de la micro délétion 22q11.2</b></p>	<p>Analyse rétrospective transversale</p> <p>France</p>	<p>Questionnaire standardisé sur les caractéristiques de la MP</p> <p>phénotypique de la délétion et les atcd familiaux</p> <p>Séquençage génome</p>	<p>-8 hommes pour 1 femme</p> <p>8/9 ont des tremblements, 9/9 : rigidité asymétrique</p> <p>1/9:troubles des impulsions, 4/9 délire et hallucination sous traitement</p> <p>7/9: atteinte axiale avec gel de la démarche et chutes dans 4 cas</p> <p>9/9: déficience légère ( 6/9 travaillent )</p> <p>7/9 : l'évaluation neuropsychologique fait après le dg de la MP montre une atteinte des fonctions attentionnelles et exécutives</p> <p>4/9, Somnolence diurne 7/9 : RBD : 4/9, SJSR : 1/9</p> <p>Dysfonctionnement urinaire : 4/9, Constipation : 6/9</p> <p>0/9: Anosmie : 5/9 : troubles de la personnalité</p> <p>9/9 troubles psychiatriques, 8/9 : troubles anxieux, 5/9 : troubles dépressif, 5/9 : irritabilité/ dysphorie, 6/9 : apathie</p> <p>2/9 : ATCD familial de MP</p> <p>CCL : microdélétion = FDR de EOPD</p>	<p>Forces : Etude multicentrique</p> <p>Limites : nombre de sujets faibles</p> <p>Recueil de données par un questionnaire : risque de biais de confusion</p>	<p>IF : 2,6</p> <p>HAS 4</p> <p>Strobes 11</p>
<p><b>RL 9 : Early Onset</b></p>	<p><b>1 patient originaire du</b></p>	<p>Report de cas</p>		<p>1 frère atteint également de trouble parkinsonien (mais données cliniques non disponibles)</p>	<p>1 seul cas clinique décrit mais</p>	<p>IF : 2,47</p>

<p><b>Parkinson's Disease in a family of Moroccan origin caused by a p.A217D mutation in PINK1: a case report</b></p> <p>Brendan P Norman, et Al.</p> <p><i>BMC neurology 2020</i></p>	maroc de 29 ans	UK		<p>Début des symptômes : 29 ans avec tremblement main gauche, micrographie, lenteur de la marche et sensation de jambe lourdes</p> <p>34 ans : 1er examen &gt; bradykinésie bilatérale, rigidité, tremblement postural et de repos, plus marqué à gauche.</p> <p>+ hypomimie faciale, hyperréflexie des MI, mouvement oculaires saccadés.</p> <p>MMSE, GDS, ESS, NMSQ normaux</p> <p>Score de Y&amp;H : 2</p> <p>37 ans : troubles de l'élocution : dysarthrophobie</p> <p>mutation p.A217D homozygote dans PINK1, mutation retrouvée chez le frère présentant des symptômes similaires.</p>	séquençage de 3 personnes de la même famille	HAS 4
<p><b>RL 10 : Familial early onset Parkinson's disease caused by a homozygous frameshift variant in PARK7: Clinical features and literature update.</b></p> <p>Stephenson SE; et Al</p> <p><i>Parkinsonism &amp; related disorders, Juillet 2019</i></p>	2 frères d'origine iranienne	Report de cas Australie	Examen clinique Séquençage génétique	<p>Parents consanguins et sains, Pas d'atcd familiaux de MP</p> <p><b>Patient 1 :</b></p> <p>28 ans : voix aiguë et hypomimie. Limitation du regard vers le haut et saccades lentes + bradykinésie symétrique, rigidité, et tremblements de repos et posturaux + réduction du balancement des bras bilatéraux + diminution des réflexes tendineux des deux mains . Pas de NMS, pas de troubles cognitifs.</p> <p><b>Patient 2 :</b></p> <p>29 ans : hypomimie et voix aiguë.</p> <p>44 ans : hypomimie sévère, discours inintelligible, lenteur des mouvements oculaires et saccadés. + léger tremblement de repos 2 mains mais pas postural + rigidité et lenteur de tous les membres + dystonie pied bilatérale. Pas de troubles cognitifs.</p> <p>Tous deux porteurs d'un variant pathogène PARK 7</p>	2 cas	IF :4,89 HAS 4
<p><b>RL 11 : Siblings with unusual presentation of early onset Parkinson's disease with dual heterozygous PARK2 and PARK 9 mutation</b></p> <p>Chatterjee, et Al.</p>	1 homme de 34 ans	Report de cas En inde en 2017	Présentation clinique Séquençage génome	<p>-Porteurs de deux mutations co-existantes PARK 2 et PARK 9 né de parents consanguins</p> <p>A 34 ans : troubles de l'humeur, lenteur, tremblement des membres et troubles de l'élocution. Bradykinésie asymétrique, tremblement postural et posture dystopique des 2 mains , pas de tremblement de repos.</p> <p>Troubles de la marche tels que hésitation au démarrage et au virage, courte foulée, gel et festination et balancement réduit du bras droit.</p>	1 cas	IF : 4,89 HAS 4

<i>Parkinsonism &amp; related disorders, 2018</i>				Pendant la marche : dystonie axiale. Légère dysarthrie, hypotonie et timbre de voix nasal. Pas de troubles cognitifs ATCD Familiaux d' EOPD		
<b>RL 12 : A Novel Mutation of PARK-2 Gene in a Patient with Early-onset Parkinson's Disease</b>  Tariq Alafifi, et Al.  <i>Oman Medical Journal, May 2020</i>	1 femme de 34 ans emiratie	Report de cas	Examen neurologique et recherche mutation génétique	32 ans : symptômes initiaux : tremblements des membres et parole, bradykinésie initialement extrémité supérieure droite. ATCD med : crises tonico cloniques focales bilatérales Pas d'atcd familial particulier ni de MP Examen 34 ans : pas de DTS , MMS = 30/30 Discours tremblant et bégayant Hypomimie, peu de clignement des paupières Rigidité bilatérale sévère des membres supérieurs et inférieurs (+ à droite ) Tremblements bilatéraux au repos Bradykinésie des membres, Démarche traînante, balancement réduit des bras, rétropulsion anormale, excellente réponse au TTT Résultats génétiques : mutation PARK2	1 cas	IF : non  HAS 4
<b>RL 13 : Suicidal ideation in early-onset Parkinson's disease</b>  Ruwei Ou, et Al  <i>Journal of neurology, janvier 2021</i>	<b>577 patients EOPD vs 2937 patient MP tardif (LOPD)</b>	Etudes cas témoins et longitudinale prospective  Entre janvier 2010 et janvier 2020  West China hospital	Caractéristiques cliniques et démographiques  Dépression :BDI dont item idée suicidaire ( score > 1 à l'item « G » ) + FAB + MoCA + HDRS et HADS	Âge moyen de début de la maladie dans le groupe EOPD ; 38,6 ± 5,9 ans+ 54,2% des EOPD = hommes Prévalence de l'IS chez les patients EOPD = 22,2% IS + fréquente chez EOPD H&Y stade IV IS = fréquente chez les EOPD déprimés quelque soit stade H&Y 20,8% des patients EOPD développent une IS après 2,7 ans de suivi. Prévalence de l'IS plus élevée dans le groupe EOPD vs LOPD  Patient EOPD qui ont une IS : un niveau éducatif plus faible, un pourcentage plus élevé d'utilisation de la L-DOPA, un pourcentage plus faible de tabagisme et de consommation d'alcool, une prévalence + élevée de diabète, d'hyposmie, de gel de la démarche de chute de fluctuations motrices, de dyskinésies, de dépression et d'anxiété, une stade H&Y plus élevé, des scores UPDRS III, BDI, NMSS, HDRS et HADS plus élevés, et des scores FAB et MoCA plus faibles	<b>Forces</b> : grand nombre de patients Deux groupes appariés <b>Limites</b> : Pas d'appariement par un groupe témoin sain. Symptômes basés sur les observations ou déclarations des patients : bais potentiel de confusion Evaluation de l'IS par	IF : 4,85  HAS 3  Strobe 17

				que les patients sans IS. La dépression, la dyskinésie, le tabagisme, le niveau d'éducation et le score NMSS étaient indépendamment associés à la présence d'une IS	le BDI : pas échelle spécifique de l'IS  Un seul centre.	
<b>RL 14 : Impact of Comorbid Autism Spectrum Disorder in an Individual with Idiopathic Young-Onset Parkinson's Disease</b>  Oudkerk, Martijne et Al. <i>Advances in Neurodevelopmental Disorders - mars 2019</i>	1 homme de 37 ans	Report de cas aux pays bas	Examen clinique	Dg de MP à 30 ans : Bradykinésie, diminution dextérité main gauche, festination. Syndrome hypokinétique rigide prédominant à gauche, stade II H&Y. DaTscan + Examen : sd hypokinético rigide surtout à gauche, une dystonie en période OFF et des dyskinésies en période ON Pas de symptôme psychotique ni de troubles des contrôle des impulsions MMS 30/30 Anxiété et crises de panique pendant les périodes d'inactivité Symptômes dépressifs et rythme de sommeil perturbés Score 35/50 au quotient du spectre autistique ( > suspect ) Score positif à l'entretien structuré des TSA	1 cas	IF : NON  HAS 4
<b>RL 15 : Quality of Life in Newly Diagnosed Patients With Parkin-Related Parkinson's Disease</b>  Xin-Yue Zhou, et Al. <i>Frontiers of neurology, Janvier 2020</i>	48 patients EOPD diagnostiqués depuis 12 mois issus de la population chinoise Han dont 24 porteurs de mutation Parkin	Etude cas témoins : compare 1 groupe porteur de la mutation Parkin et un groupe non porteur	Critères cliniques NMSQ + UDPRS-III et H&Y BDI-2 Somnolence diurne excessive : Echelle d'Epworth (ESS) RBD : RBDSQ MMSE Evaluations neuropsych QdV : PDQ-39	Groupe parkin : âge de début de la maladie plus jeune et durée de la maladie plus longue Prévalence + de dystonie dans le groupe parkin après ajustement sur AOO  Groupe PARKIN : souffre plus de dépression et d'anxiété et de troubles du sommeil QdV réduite dans le groupe Parkin, plus affectés dans les échelles de mobilité,, du bien être , de la gêne corporelle Patients parkin : score NMSQ, BDI et ESS = corrélés positivement avec le PDQ 39, le score BDI = déterminant le plus fort de la QdV  Patients non parkin : le sexe la dystonie, le NMSQ et score BDI. = corrélés au score PDQ 39. Le BDI n'est pas le seul déterminant de la QdV dans ce groupe	<b>Forces:</b> nouvellement diagnostiqués : pas d'interférences du TTT Groupe contrôle <40 aussi : minimise l'influence de l'âge Evaluation faites en aveugle par rapport au statut génétique <b>Limites :</b> peu de patients Pas d'évaluation des proches	IF : 4,003  HAS 4  Stroke 14
<b>RL 16 : The Phenotypic Variation of a</b>	3 membres d'une même famille , 1	Report de 3 cas d'une même famille	Examen clinique Imagerie	<b>Cas 1 :</b> Début des symptômes: 29 ans : tremblements symétrique et saccadé des deux mains , initialement étiqueté tremblement essentiel pas de	Limitée à trois cas mais qui ont un	IF : non

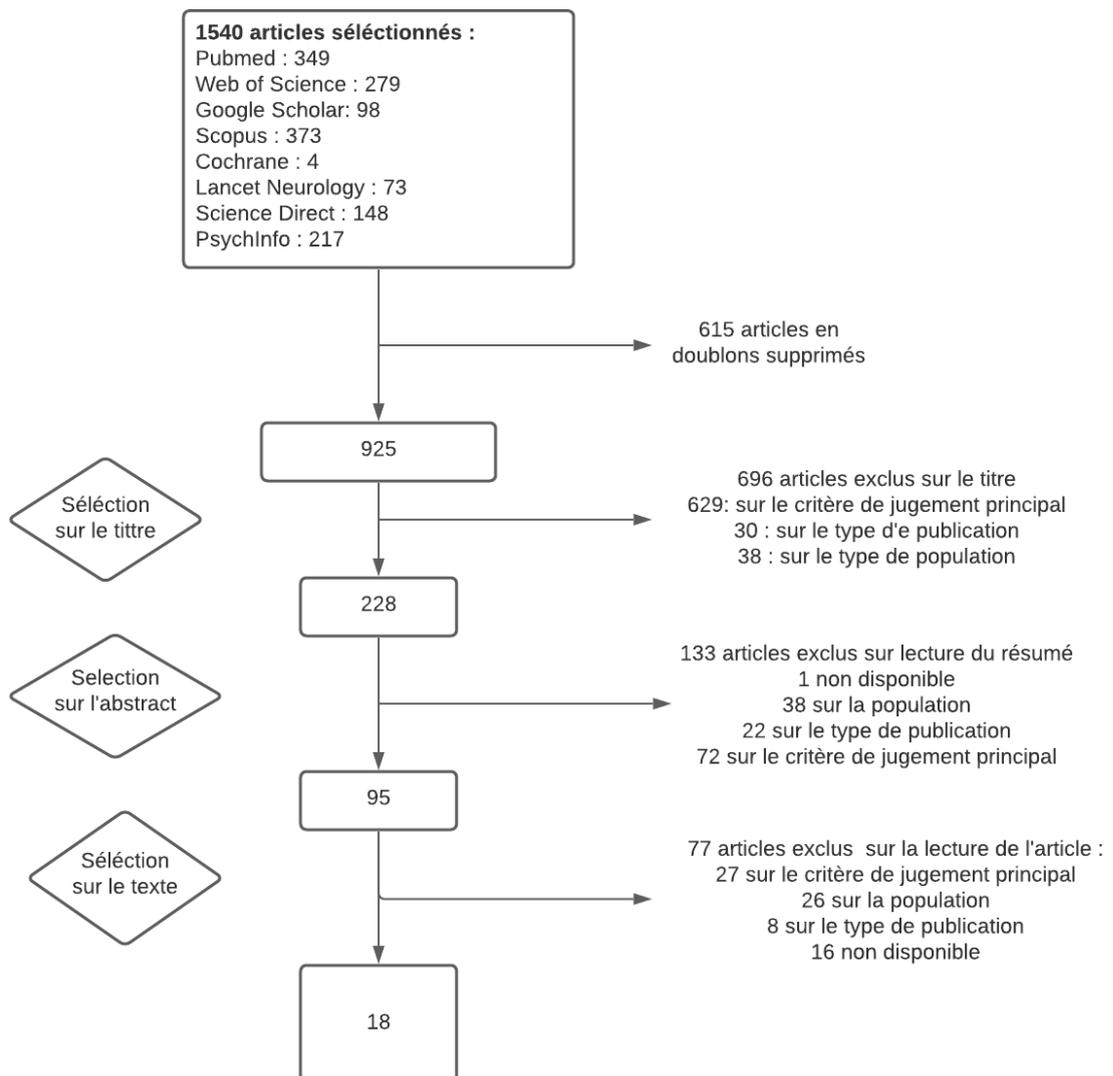
<p><b>Parkin-Related Parkinson's Disease Family and the Role of Heterozygosity</b></p> <p>Stark RS; et Al. <i>Movement disorders clinical practice, Novembre 2019</i></p>	<p>père porteur d'une délétion exon du gène parkin et ses 2 filles porteuses de mutation hétérozygotes composée de parkin</p>	<p>En suisse, 2018</p>		<p>bradykinésie ni rigidité</p> <p><b>Cas 2:</b> Début des symptômes : 19 ans avec difficulté de la marche progressives PUIS tremblement subtile côté gauche avec bradykinésie avec dystonie pied G induite par l'exercice 1er test levo dopa peu concluant , Datscan : + En 3 ans : la dystonie s'est étendue et est permanente.</p> <p><b>Cas 3 :</b> 62 ans : tremblement lentement progressif du bras gauche depuis l'âge de 45 ans, Tremblement main g avec qq dystonies sans réel Parkinsonisme &gt; pas de traitement , DAT Scan normal</p>	<p>patrimoine génétique en commun</p>	<p>HAS 4</p>
<p><b>RL 17 : First Clinicogenetic Description of Parkinson's Disease Related to GBA Mutation S107L</b></p> <p>Hertz E; Thörnqvist M; Holmberg B; Machaczka M; Sidransky E; Svenningsson P</p> <p><i>Movement disorders clinical practice - Volume 6, Mars 2019</i></p>	<p>2 demi frères EOPD, hétérozygotes pour la mutation S107L de la GBA</p>	<p>Report de cas</p>	<p>Examen neurologique standard et test des NMS</p>	<p><b>CAS 1 :</b> 37 ans, suédois : plainte de tremblements et signe de nevrite retrobulbaire, bradykinésie asymétrique rigidité, pas de tremblement de repos Après 8 ans; membre sup dystopiques douloureux bilatérale , gel fréquent, rigidité sévère et bradykinésie générale , fluctuation motrices sévères, score, Pas de tremblement H&amp;Y = 4, Fatigue et dépression sévère et persistante MoCA : 25/30, hyposmie sévère, constipation</p> <p><b>CAS 2 :</b> 41 ans demi frère du cas 1, Exposé produits chimiques ( peintre) Troubles de la coordination et rigidité main et jambe G, altération unilatérale ds mouvement alternatifs des mains, bradykinésie générale, altération de la démarche et tremblement main G, Rigidité légère bilatérale des extrémité sup + tremblement postural bilatéral, pas de tremblement de repos, Dépression modérée, MoCA = 25 , hyposmie qq années avant apparition des symptômes moteurs, des plus jeune âge : RBD, hypoTA orthostatique intermittente, constipation légère et dysfonctionnement érectile Génétique : les deux demis frères et leur mère et leur cousin sont hétérozygotes pour la mutation GBA S107L</p>	<p>Report de cas</p>	<p>IF : 0,7  HAS 4</p>
<p><b>RL 18 : A novel homozygous SYNJ1 mutation in two siblings with typical Parkinson's disease</b></p>	<p>Deux frères et soeurs atteints de MP de parents consanguins</p>	<p>Report de cas ( 2) d'une famille chinoise</p>	<p>Examen neurologique par un neurologue spécialiste</p>	<p>Soeur : début de tremblement à 40 ans main droit 41 ans: extension du tremblement à la jambe droite, Progression lente. À 52 ANS: faciès masqué, rigidité bilatérale des membre, légère bradykinésie membre sup droit + tremblement repos main droite et 2 jambes</p>	<p>Peu de NMS, limité à 2 cas</p>	<p>IF : 4,891 HAS 4</p>

<p>Xie, F. et Al.</p> <p><i>Parkinsonism &amp; related disorders, janvier 2019</i></p>				<p>Bonne réponse au traitement lévodopa, MMSE 30/30, pas de dystonie</p> <p>Frère aîné: Tremblement de repos dès 52 ans = développe par la suite légère bradykinésie main droite.</p> <p>A 54 ans : Léger faciès masqué, tremblement de repos main droite et bradykinésie membres droits , avec perte du balancement du bras droit pendant la marche</p>		
--	--	--	--	--	--	--

## RÉSULTATS

### I. Collecte et sélection des articles

Les premiers résultats de recherche ont permis de regrouper 1540 articles, dont 615 doublons. Ainsi l'analyse s'est faite sur 925 articles, qui après chaque étape a permis de sélectionner 18 articles finaux.



*Diagramme de flux*

## **II. Caractéristiques des études**

Les études répertoriées dans ce document chacune dénommée «RL» comportent deux types d'études : des reports de cas pour 10 d'entre elles et des études observationnelles pour les 8 restantes le plus souvent des études cas-témoins.

Sur les 18 études, 6 étaient réalisées en Chine, 2 en Inde, les autres venaient de Suède, Pays-Bas, Emirats Arabes Unis, Australie, Royaume Uni, Espagne, Japon, France, et du Soudan.

Les échantillons de population vont de 1 à 577 patients, pour un total de 1121 patients désignés comme présentant une MP à début précoce sur l'ensemble des RL.

A noter au sujet du cas n°3 de RL 16 : ce patient est le père des deux cas présentés au sein de cette même RL mais ne présente pas de réelle MP, mais un parkinsonisme, donc exclu de cette analyse.

Les 10 études de report de cas ont par définition un faible niveau de preuve. Parmi les 8 autres études observationnelles, deux étaient des études transversales et les 6 autres sont des études cas témoins. Selon les critères de Strobe, parmi ces 8 études 4 avaient un niveau de qualité moyen, et les 4 autres un niveau de qualité insuffisant.

Sur les 18 études étudiées, 8 étaient publiées dans des revues dont l'Impact Factor est supérieur à 3.

## **III. Caractéristiques des patients**

### **A. ATCD familiaux**

RL2 qui est une étude observationnelle transversale retrouve 100% d'antécédents familiaux dans la population étudiée, parallèlement 90 % de cette population est porteuse d'une mutation PINK1. RL 8 retrouve des antécédents familiaux chez 2 patients sur les 9 étudiés, soit une prévalence de 22,2%.

RL 13 retrouve des antécédents familiaux de MP chez 13,2% des cas d'EOPD étudiés. Parmi les patients présentés dans les RL report de cas, 12 d'entre eux ont un ATCD familial de MP. Cependant parmi les 12 certains ont un parent eux même comptabilisé dans ces 12.

### **B. Sexe**

Sur la totalité des patients EOPD de cette revue, 653 sont des hommes, et 468 sont des femmes. Soit un ratio de 1,4 homme pour une femme.

Les RL report de cas présentent plus souvent des hommes, en totalité c'est 17 hommes qui sont présentés pour 6 femmes.

## C. Symptômes moteurs

### 1. *Tremblements*

RL 2 est la seule étude observationnelle cas témoin qui témoigne des tremblements. Dans cette étude 93,5% des patients ont un tremblement et parmi eux c'est le symptôme initial dans 77,4 % des cas. RL 8 rapporte 100% de tremblements. RL 5 rapporte 70% de tremblement (autodéclarés) chez les patients EOPD

Les autres études qui mentionnent les tremblements sont les reports de cas : elles regroupent en tout 14 cas de EOPD avec des tremblements, et le tremblement est le symptôme initial dans 9 cas sur 14, et dans 6 cas sur 9 parmi les cas présentant un tremblement initial, ce dernier est unilatéral. A noter que RL14 mentionne un patient qui n'a jamais développé de tremblements.

### 2. *Bradykinésie*

Concernant la bradykinésie est rapportée dans les RL report de cas : Sur 16 cas toutes RL confondues, 14 rapportent une bradykinésie. RL2 mentionne que 74,2% des patients étudiés ont une bradykinésie. RL8 mentionne pour 7 des 9 patients étudiés une atteinte axiale, sans précision mais on peut supposer que cela correspond à une bradykinésie.

### 3. *Rigidité*

Les études RL 2, RL 5 et RL8 retrouvent respectivement 87,1%, 83,3% et 100%,de rigidité parmi leurs patients. Les RL reports de cas sur une totalité de 15 patients EOPD mentionnent pour 11 d'entre eux la rigidité.

### 4. *Dystonie*

RL15, étude cas témoins montre significativement plus de dystonie chez les patients EOPD porteur de la mutation Parkin (54.17%) par rapport aux patients EOPD non porteurs de cette mutation (16.67%). RL5 fait état de 83,3% des patients souffrant de "raideur et contracture musculaire". Concernant les RL report de cas, sur la totalité des 15 cas EOPD reportés seulement 6 reportent des dystonies. Le patient de RL14 souffre de dystonie en période OFF du traitement. Le patient de RL11 et le cas n°2 de RL16 rapportent tous deux des dystonies à l'effort ou à la marche.

### 5. *Difficultés à la marche*

RL5 retrouve un gel de la démarche chez 100% des patients EOPD, ainsi qu'une marche impulsive chez 45,8% des EOPD cette dernière étant significativement plus élevée que chez les Parkinsoniens à début tardif. RL15 retrouve également une difficulté de la démarche dans 70,8% des cas, que les patients soient porteurs de la mutation Parkin ou non. RL8 retrouve un gel de la démarche chez 7 des 9 patients. RL13 retrouve un gel de démarche chez 25,6% des patients. Les RL

report de cas, sur les 15 cas décrits font mention d'un trouble de la marche chez 7 patients. RL11 précise qu'il s'agit d'une hésitation au démarrage, d'un gel de la démarche et d'une festination. RL17 fait état d'un gel de la démarche pour le cas n°1. Les autres n'ont pas décrit de manière plus précise le «trouble de la marche».

## D. Symptômes non moteurs

### 1. *Dépression*

Parmi les RL report de cas, seules RL4, RL14, RL17 mentionnent des troubles dépressifs chez les patients présentés. RL8 retrouve une dépression chez 5 des 9 patients présentés et une anxiété chez 8 d'entre eux.

RL3 montre que la dépression est un des symptômes non moteurs (NMS) les plus fréquents chez les patients EOPD, mais ne met pas en évidence de différence entre les patients porteurs de mutation et ceux non porteurs. Selon les auteurs, 50% de leurs patients EOPD présentent un syndrome dépressif, ils concluent que la mutation Parkin pourrait être un facteur prédictif de la dépression chez ces patients.

RL5 retrouve une dépression chez 37,5% des patients EOPD mais ne met pas en évidence de différence significative en comparaison avec les patients parkinsoniens à début tardif. RL7 retrouve 28,1% de patients EOPD avec un score au BDI supérieur ou égal à 13, donc souffrant de dépression. RL13 retrouve une prévalence de dépression de 22,9% et d'idées suicidaires (IS) chez 22,2% des patients EOPD, prévalences qui sont significativement plus élevées que chez les patients parkinsoniens à début tardif dans cette étude. La prévalence des IS chez les patients EOPD est plus élevée lorsque le score de H&Y est de 4. Indépendamment du score H&Y, la prévalence des IS chez les EOPD est plus élevée s'il existe une dépression sous-jacente. La dépression, la dyskinésie, le tabagisme, le niveau d'éducation et le score NMSS étaient indépendamment associés à la présence d'une IS.

RL15 met en évidence que les patients EOPD porteurs de mutation Parkin souffrent plus de dépression que les patients EOPD non porteurs, les scores au BDI test sont significativement plus élevés dans le groupe parkin de même pour la positivité des réponses aux items axés sur la dépression au sein du NMSQ. Chez le groupe Parkin, le score BDI est le plus déterminant de la qualité de vie, alors que dans le groupe non Parkin, ce score n'est pas le seul déterminant de la qualité de vie.

### 2. *Troubles sexuels*

Parmi les RL reports de cas, seules RL9, RL 10 et RL 17 mentionnent les troubles sexuels chez les patients présentés, dont 1 qui fait état d'hypersexualité sous Rasagaline.

RL 3 qui compare les patients EOPD porteurs de la mutation Parkin vs les EOPD non porteurs étudie la question des troubles sexuels via le NMSQ, qui comporte 2 items sur ce sujet. Cette étude met en évidence 34,2% de troubles de la sexualité chez les patients porteurs de la mutation Parkin, et 46,4% chez les non porteurs, bien que cette différence ne soit pas significative. A noter qu'il puisse y avoir un biais de déclaration sur ce sujet en lien avec la pudeur de la population.

RL5 met en évidence une libido plus basse chez les patients EOPD (29,2%) que chez les patients parkinsoniens à début tardif, et cette différence tend à être significative ( $p < 0,1$ ).

RL7 est l'étude qui se consacre entièrement à la fonction sexuelle. Celle-ci montre que les patients EOPD souffrent de manière générale plus de troubles sexuels que les témoins, en effet 70,2% des patients EOPD rapportent un trouble sexuel, et 52,5% d'entre eux disent être satisfaits sexuellement. La différence avec le groupe témoin est significative. Les femmes EOPD ne rapportent qu'une lubrification de mauvaise qualité et des douleurs plus importantes que les témoins, alors que chez les hommes c'est tous les domaines de la sexualité (désir, érection, éjaculation, satisfaction globale) qui sont altérés. Cette même étude met en évidence un lien entre dépression et dysfonctionnement sexuel.

RL15 retrouve des scores au items en lien avec la sexualité du NMSQ plus élevés de façon significative chez les patients EOPD porteurs de la mutation parkin que chez les non porteurs.

### 3. *Troubles phoniques / Élocution*

RL1 décrit une élocution lente et difficile, mais qui apparaît 10 ans après le début des symptômes. RL9 décrit des troubles de l'élocution également avec une dysarthrie, également d'apparition tardive (10 ans après le début des premiers symptômes). Les deux sujets exposés dans RL10 ont comme premier symptôme une voix aiguë, et le 2e cas présentera un discours inintelligible 15 ans après le début de la maladie. De façon similaire, RL11 retrouve également une dysarthrie et une voix nasonnée sur le patient étudié. RL12 retrouve un discours bégayant et tremblant. Quant à RL14 fait mention d'un retard d'acquisition du langage. RL2 mentionne que 97% des patients EOPD participant à l'étude ont une voix monotone. RL5 retrouve une différence qui tend à être significative sur le fait que les patients EOPD présentent plus de difficultés à parler que les patients parkinsoniens à début tardif, et une proportion de 79,2% de patients EOPD ayant des difficultés à parler.

RL3 et RL15 comparent toutes les deux les patients EOPD porteurs de la mutation parkin avec les patients EOPD non porteurs de la mutation, et évaluent de la même façon les troubles du langage grâce au test de fluence verbale et au Boston Naming test (BNT) sans rapporter de prévalence. Dans les deux études il n'y a pas de différence significative entre les porteurs de la mutation et les non porteurs. Le test de fluence verbale de RL3 doit être celui des mots commençant par une lettre spécifique (F-A-S) bien que rien ne soit précisé et retrouve des scores pour le groupe Parkin de  $14.6 \pm 8.6$ ,  $12.7 \pm 8.7$ ,  $13.1 \pm 7.8$  et pour le groupe non parkin de  $11.7 \pm 8.8$ ,  $12.5 \pm 10.3$ ,  $11.0 \pm 8.4$ . Les

scores du BNT sont de 23,0 chez les porteurs de la mutation, et de 23,2 chez les non porteurs. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes, mais les auteurs ne précisent pas s'ils ont utilisé la version longue ou courte du BNT et donc sur combien d'items ce score a été réalisé. RL15 : retrouve des scores au BNT semblables à RL3 (pour les porteurs score moyen de  $23.83 \pm 4.14$  et non porteurs  $24.64 \pm 2.97$ , sans différence significative entre les deux groupes), mais là aussi il n'y a pas de précision sur la version du BNT utilisé. Pour le test de fluence verbale les scores du groupe parkin sont :  $18.25 \pm 5.88$ ,  $14.21 \pm 6.59$ ,  $16.38 \pm 4.22$  et les scores du groupe non parkin :  $18.43 \pm 5.33$ ,  $17.65 \pm 8.58$ ,  $16.87 \pm 4.51$ . Ici aussi pas de précision sur le type de test de fluence verbale (catégorie sémantique ou commençant par une lettre spécifique).

#### 4. Surdité

L'unique RL qui mentionne les troubles de l'audition est RL6. Il y a une perte auditive toutes fréquences confondues chez 64.7% des patients étudiés et c'est significativement plus élevé que dans le groupe sain. Cette surdité est bilatérale toutes fréquences confondues. Cependant, aucun sujet ne déclare souffrir de surdité.

#### 5. Troubles du sommeil

RL15 qui compare patients porteurs de mutation parkin à ceux non porteurs montre que les porteurs de la mutation souffrent de façon plus significative de troubles du sommeil que le groupe non porteur. Selon les résultats, le score de la qualité de vie est corrélé positivement (entre autres) avec le score ESS (Epworth sleepiness Scale) chez les patients porteurs de la mutation. Le score au RBD Screening Questionnaire (sur un total de 10 items) est de  $3.79 \pm 2.27$  dans le groupe parkin et de  $3.30 \pm 2.40$  dans le groupe non parkin. Il n'y pas de différence significative entre les deux groupes.

RL3 qui compare également ces deux groupes montre que quelque soit le groupe, on retrouve des troubles du sommeil dans 70% des cas : troubles du comportement en sommeil paradoxal (20.8% chez le groupe parkin+, 18,2% chez le groupe parkin-), fatigue (76,3% dans le groupe parkin, 70,4% dans le groupe non parkin). Selon cette même étude, les troubles du sommeil font partie des NMS les plus fréquents chez les patients EOPD. RL8 mentionne des troubles du comportement en sommeil paradoxal (RBD) dans 4 des 9 cas rapportés et une somnolence diurne excessive chez 7 d'entre eux. RL5 retrouve un taux de 50% de patients EOPD qui se plaignent d'être « facilement fatigables », sans que cela soit significativement diff rent du groupe contrôle. La fatigue est aussi retrouvée chez le cas n 1 de RL17. Le cas N 2 de RL17 fait mention de RBD. Dans ces deux cas, ce sont des signes d'apparition tardive. Le cas N 1 de RL4 rapporte une asthénie et le cas N 2 des cauchemars. RL14 fait état de troubles du rythme de sommeil chez le cas présenté, sans plus de précisions.

## 6. Hyposmie

Seule RL17 fait état d'hyposmie pour les deux cas présentés, on précise une hyposmie sévère pour le cas 1 et une hyposmie apparue avant les symptômes moteurs chez le cas n°2. RL13 la retrouve chez 24.3% des patients EOPD, significativement bien moins fréquent chez les patients atteints de MP à début plus tardif.

## 7. Troubles cognitifs

Les RL report de cas RL9, RL10, RL11, RL12, RL14, RL18 précisent que les patients présentés n'ont pas de troubles cognitifs. Seule RL4 rapporte des troubles mnésiques pour les deux patients présentés. RL3 conclut que les troubles cognitifs sont les NMS les moins fréquents, la fonction cognitive est normale chez la majorité des patients, le MMS (mini mental score) moyen est de 28 et il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. RL15 retrouve des résultats tout à fait similaires.

En revanche RL5 retrouve des troubles cognitifs (sans plus de précisions sur la nature de ces troubles) chez 37,5 % des patients EOPD sans que cela soit significativement différent du groupe contrôle. RL8 retrouve une déficience légère chez la totalité des patients, mais 6 d'entre eux travaillent. Chez 7 d'entre eux on retrouve des atteintes des fonctions exécutives et attention elles sans troubles mnésique ni atteinte des fonctions instrumentales.

## 8. Constipation / troubles gastro-intestinaux

RL4 et RL17 sont les deux reports de cas qui mentionnent la constipation pour leurs patients. RL3 retrouve une constipation chez 18,4% des patients porteurs de la mutation parkin, et chez 30,2 % des patients EOPD non porteurs. De manière plus large, le pourcentage de réponse positive aux 7 items du NMSQ sur les troubles digestifs est de 60,5% dans le groupe parkin et de 73,5 % dans le groupe non parkin. RL 15 retrouve des scores moyens de réponse positive aux 7 items des troubles digestifs du NMSQ de  $2,94 \pm 2,31$  pour le groupe parkin et de  $2,00 \pm 1,53$  pour le groupe non parkin, bien que cela ne soit pas spécifique de la constipation. RL5 retrouve un taux de constipation dans le groupe EOPD de 62,5%, sans qu'il n'y ait de différence significative avec le groupe de contrôle. RL8 retrouve une constipation chez 6 des 9 patients présentés.

## 9. Troubles urinaires

RL3 interroge sur les troubles urinaires une première fois au sein du questionnaire en posant la question de «dysfonctionnement urinaire» et retrouve respectivement pour les groupe Parkin+ et Parkin -, 4,2% et 8,8 % de réponses positives sans que la différence soit significative. Ensuite les troubles urinaires sont évalués via le NMSQ (deux items sur l'urgenterie et la nycturie) et retrouve un taux de positivité à ces deux items pour les groupes Parkin + et Parkin - respectivement de 63,2% et

64%. RL15 évalue également les troubles urinaires via les 2 items du NMSQ et retrouve un score moyen de 0,94/2 dans les deux groupes (Parkin + et Parkin -) sans qu'il n'y ait de différence significative entre les deux groupes. RL 5 retrouve des «difficultés à uriner» pour 41,7 % des patients EOPD sans qu'il y ait de différence significative avec le groupe contrôle.

RL7 évalue la dysfonction urinaire via la partie «urinaire» du SCOPA score qui comprend 6 questions. Les patients EOPD ont un score moyen de 5,14/6. Chez les patients EOPD, la dysfonction sexuelle est associée aux troubles urinaires. RL8 retrouve des «dysfonctionnements urinaires» chez 4 patients des 9 patients étudiés.

### 10. Hypotension orthostatique (HTO)

Un seul patient sur les 15 présentés au sein des RL report de cas présentait une hypotension orthostatique. RL3 retrouve ce symptôme chez 20,4% de patients porteurs de la mutation parkin et 19,9% dans le groupe non porteur.

### 11. Hypomimie

L'hypomimie est retrouvée chez 4 des 15 patients des RL report de cas.

### 12. Tableau récapitulatif des différents symptômes

Tremblement	89,1%	Fatigue / somnolence diurne	68,6%
Rigidité	85,9%	RBD	24,1%
Bradykinésie	81,7%	Hyposmie	18,8%
Dystonie	49,3%	Troubles cognitifs	50,2%
Dépression	35,6%	Constipation	38,2%
Dysfonction sexuelle	38,66%	Troubles urinaires:	53,32%
Troubles élocution	72,1%	HTO	15,6%
Surdité	64,7%	hypomimie	26,6%
Troubles de marche ( tous)	46,7%	ATCD familial de MP	53,9%

## DISCUSSION

### I. Limites de l'étude

Cette revue comporte un faible nombre d'études (n = 18), dont 10 sont des reports de cas donc de niveau de preuve faible. Les 8 autres études non-report de cas sont des études observationnelles, transversales ou cas témoins et ont un niveau de qualité de faible à moyen.

Les prévalences concernant chaque symptômes recensés et calculés à la fin de la partie résultat peuvent être biaisés pour certains symptômes, en effet certaines études report de cas sont parfois peu précises sur la clinique et se concentrent sur les signes moteurs et certaines n'évoquent que pas ou peu les NMS qu'il soient présents ou non. Il est probable qu'un certain nombre de NMS ne soient pas référencés car pas recherchés bien que probablement existants, ainsi faisant tirer vers le bas la prévalence de certains NMS.

### II. Génétique

Concernant les ATCD familiaux, les prévalences trouvées étaient assez éloignées entre les études, par exemple RL2 retrouve 100 % d'atcd familiaux, or tous les patients EOPD n'ont pas forcément d'ATCD familiaux de MP (environ la moitié en moyenne). (8) On peut imaginer que ces différences sont liées aux mutations elles même notamment celles qui s'expriment via un mode autosomique dominant, bien que PINK 1 (étudiée par RL2) s'exprime selon un mode récessif. (26) A noter qu'il est démontré que les frères et sœurs de patients qui développent une MP avant l'âge de 50 ans ont plus de risque de développer eux même une MP. (27)

9 des 10 RL report de cas portent sur des patients porteurs de mutation génétique, et la mutation parkin est la plus fréquente (présente dans 6 des RL report de cas), parkin est également étudiée au sein de 2 RL non report de cas: RL3 et RL15. Deux RL portent sur PINK 1 (RL 2 et RL9). Il se trouve que les mutations du gène de la parkin et du genre PINK 1 sont identifiées comme des causes les plus courantes de MP à début précoce autosomique récessif.(28,29) Pour la mutation parkin, le phénotype classique des patients est caractérisé par un âge d'apparition précoce de la MP, une progression lente de la maladie (30) et une bonne réponse à la lévodopa.(29) D'autres caractéristiques cliniques liées à la mutation parkin comprennent les fluctuations motrices précoces, les dyskinésies potentiellement atypiques, l'instabilité, le gel de la démarche, la rétropulsion, le dysfonctionnement autonome, des réflexes vifs, une dystonie, et la fonction olfactive est préservée bien qu'aucune de ces caractéristiques ne soit spécifique. (26)

Concernant RL8: c'est une étude dont la population recrutée comprend des patients atteints de MP ET porteurs de la microdélétion 22q11.2, et dont la conclusion est que cette microdélétion est un facteur de risque de développer une MP à des âges précoces. Ainsi le profil clinique des patients

présentés n'est pas peut être pas inhérent à la MP elle même mais à la microdélétion, et certains symptômes recensés au sein de cette RL peuvent avoir induit un biais de confusion pour le calcul des prévalences.

### **III. Symptômes moteurs**

Les symptômes de la triade parkinsonienne ne sont finalement pas forcément toujours cités dans les études non report de cas, car elles étudient principalement les NMS et elles incluent toutes des patients atteints de MP, donc a fortiori, en théorie ces patients présentent cette triade motrice.

Le tremblement dans la MP peut être au repos uniquement, postural ou mixte, et affecte le plus souvent les membres inférieurs et supérieurs. Initialement le tremblement peut être intermittent et parfois liés à des moments de stress ou d'effort. Contrairement à la bradykinésie qui est toujours présente, le tremblement peut apparaître puis diminuer.(31) Chez 9 des 15 cas décrits de toutes les RL report de cas, le tremblement est le symptôme initial. Dans une cohorte de 1244 patients atteints de MP sans spécificité pour le début précoce, le tremblement était le symptôme initial dans 47% des cas et la bradykinésie dans 29% des cas.(32)

La bradykinésie est symptôme cardinal de la MP en général, il n'est pas possible de faire diagnostic de MP en son absence. C'est également le symptôme le plus invalidant. Elle peut être axiale (difficultés à se lever d'une chaise, à se retourner, quitter une voiture) ou distale (difficulté à boutonner, éplucher un fruit ...).(31) Seul le cas n°1 de RL16 est une exception et n'en présente pas. Le cas n°3 (père du patient cas n°1) de cette même RL n'est pas considéré comme un vrai cas de MP mais comme un cas de parkinsonisme, raison pour laquelle il n'a pas été inclus pour le calcul des prévalences.

Concernant les troubles de la marche, la prévalence globale retrouvée ici est de 46,7%, tous troubles confondus. Il n'étaient pas toujours décrits de manière précise, certaines études ne mentionnant que l'expression «trouble de la marche». Les troubles de la marche initiaux de la MP représentent probablement une caractéristique globale de la bradykinésie axiale. Les premiers symptômes (et ils peuvent être très précoces) peuvent s'apparenter à une lourdeur des jambes, une lenteur de marche, une sensation instable pendant la marche. En revanche, si il est fréquent après plusieurs années d'évolution de la MP, le gel de la démarche n'est qu'exceptionnellement symptôme initial. La festination ou l'accélération incontrôlée, ne sont pas courantes mais très typiques de la MP.(31)

En revanche, la dystonie serait fréquemment un symptôme de présentation de la MP chez les patients jeunes, et c'est souvent la règle dans le cas du parkinson juvénile. Chez les jeunes patients, la dystonie peut prendre la forme d'une dystonie focale des membres inférieurs et un torticolis. Parfois la dystonie n'est qu'en lien qu'avec un effort soutenu. (31) Ces éléments confirment les résultats de RL 16 -et le cas n° 2 présentant des dystonies à l'effort- et RL15 qui montre plus dystonie chez les

patients porteurs de la mutation parkin, or cela va également dans le sens des données actuelles dans la mesure où les patients porteurs de la mutation parkin sont plus jeunes.(30)

#### **IV. Symptômes non moteurs**

##### **A. Le syndrome dépressif**

La dépression est un des NMS les plus importants au sein de la MP en général ; un trouble dépressif majeur serait retrouvé chez 17% des patients, un trouble dépressif mineur chez 22% et une dysthymie dans 13% des cas. La dépression peut survenir n'importe quand, elle peut être un des prodromes de la maladie comme être une des conséquences de la maladie. (33) Cette revue va dans ce sens ; RL3, RL5 et RL8 retrouvent respectivement 50%, 37,5% et 55,5% de syndromes dépressifs parmi les patients EOPD. RL13 retrouve une prévalence de 22,2% d'idées suicidaires chez la population EOPD et la dépression est un des facteurs indépendamment associé à l'idée suicidaire. De plus, RL 3 et RL15 concluent toutes deux qu'il y a plus de patients déprimés au sein des groupes Parkin + et que la mutation Parkin pourrait être un facteur prédictif de survenue de la dépression. Srivastava et al. ne montrent pas dans leur étude, de lien entre génotype avec mutation Parkin et dépression chez les patients souffrant de MP mais en revanche, les parents des patients parkinsoniens avaient un risque plus élevé de dépression par rapport aux parents sans mutation Parkin, ce qui semble confirmer la contribution génétique à la dépression.(34) Cependant, parmi les reports de cas, seules RL4 et RL17 évoquent le syndrome dépressif. Il se peut que les patients ne les aient eux même pas rapportés ou qu'ils n'aient pas été recherchés.

##### **B. L'hyposmie**

L'hyposmie est peu retrouvée au sein de cette étude avec une prévalence générale de 18,8%. Seule RL17 retrouve ce symptôme chez les deux cas présentés, or dans la discussion de cette étude les auteurs précisent que l'hyposmie a été signalée comme étant un des NMS les plus fréquents chez les patients porteurs de la mutation GBA. Selon les données actuelles, l'hyposmie présente une prévalence élevée et se manifeste tôt dans la MP en général.(35) Pour certains auteurs, le trouble olfactif est même un signe précoce de la MP,(36) voir même l'apparition de l'hyposmie pourrait prédire un risque majoré de développer une MP.(35,37) Une des raisons pour lesquelles l'hyposmie est peu mentionnée dans cette revue peut être liée au fait que l'hyposmie n'a pas été un symptôme recherché dans les différentes études. Il est également tout à fait possible que, en tant que non rapporté, ce symptôme puisse tout simplement être peu fréquent au sein de cette population de patients EOPD. Jiang et al. retrouvent au sein d'une population porteuse de la mutation Parkin une population un âge plus jeune et moins d'hyposmie en comparaison avec une population non porteuse de la mutation.(38) En effet la mutation du gène parkin aurait pour effet de préserver la fonction olfactive.(26)

### C. Les troubles du sommeil ( RBD & fatigue)

Cela correspond à une perte de l'atonie musculaire pendant le sommeil,(39) les patients «vivent» leurs rêves, ce qui peut parfois conduire à des situations d'auto ou hétéro-agression.(40) Ils sont retrouvés dans cette étude à hauteur de 24,1%. Or les RBD sont un des NMS bien décrits et très fréquent chez les patients parkinsoniens, entre 25 et 58% des patients parkinsoniens souffrent de RBD. (41) Sixel Döring et al. Retrouvent au sein de leur cohorte une prévalence de 46% de RBD chez une population de patients Parkinsoniens, et les RBD sont associés de manière significative à un âge avancé.(42) Cela tendrait à expliquer pourquoi dans cette étude nous avons peu retrouvé les RBD chez les patients EOPD. Cependant selon Hu et al. les RBD peuvent parfois apparaître avant les signes moteurs, chez une certaine proportion de patients, et serait même lorsque les RBD existent de façon isolée, un marqueur spécifique d'apparition future d'une synucléinopathie,(39,41) sans que cela soit spécifique des patients EOPD.

Concernant le symptôme de la fatigue étant assez subjectif, il a parfois peut être été recensé comme la somnolence diurne excessive. Pour calculer les prévalences des troubles du sommeil, celles retrouvées concernant la fatigue et la somnolence diurne ont été groupées et il est possible que cela induise un biais de confusion. Les patients EOPD sont touchés dans la même proportion que les patients à MP classique. (43) A noter que la somnolence diurne excessive serait liée aux RBD chez les patients atteint de MP. (44)

### D. Les troubles cognitifs

Ils semblent être peu présents chez les patients EOPD. La plupart des RL qui les mentionnent (8 en tout) retrouvent une cognition normale, avec des tests MMS satisfaisants. RL3 évoque accessoirement le caractère protecteur de la mutation Parkin sur la cognition. Cependant, RL8 fait état de 100 % de déficience légère chez les patients présentés, mais comme mentionné plus haut ce résultat peut possiblement être plus expliqué par la microdélétion que la MP elle même et ainsi induire un potentiel biais de confusion sur le calcul de la prévalence totale des troubles cognitif. La prévalence calculée de 50,2 % est certainement surestimée. La littérature est assez pauvre concernant les troubles cognitifs chez les patients EOPD, mais une étude de cohorte sur 81 patients EOPD retrouve un déficit cognitif léger chez un tiers des sujets, sans démence. (45) Tang et al. Retrouvent dans leur étude comparative d'une population EOPD vs LOPD une évolution plus lente des troubles cognitifs dans le groupe EOPD.(46) Dans cette dernière, les patients EOPD avaient un score moyen de  $27,33 \pm 3,31$  au MMS score (sur un total de 30 items) et un score MoCA de  $23,89 \pm 3,89$  (sur un total de 30 items). A noter qu'en raison de faibles échantillons, ces deux études sus citées peuvent manquer de puissance. Les scores au MMS moyens étaient comparables aux scores des RL de cette étude, dans le cas où ils étaient disponibles, de même pour les scores MoCA.

## E. La surdité

La surdité n'a été évoquée que par RL6 et la prévalence retrouvée est celle de 64,4% avec une différence significative par rapport au groupe à MP classique. Cette prévalence n'a donc pas pu être confrontée à d'autres prévalences. A noter que selon les auteurs de RL6, aucun patient ne se plaint de surdité, ce qui laisse penser qu'il n'y aurait pas d'intérêt à poser la question pour un dépistage.

Cependant les troubles de l'audition sont bien décrits dans la littérature chez patients souffrant de MP et les preuves soutiennent que le dysfonctionnement du système auditif est un des NMS à part entière. Cela implique une atteinte étendue périphérique, du nerf auditif et l'oreille interne à une atteinte centrale, du cortex auditif et zones corticales associatives. Il y a également une association réciproque entre la d ficiance auditive et la MP (une incidence plus élevée de la MP chez les personnes souffrant de surdité, et plus de patients souffrant de surdité parmi les patients EOPD). (47)

## F. Les troubles sexuels

Les prévalences de ces troubles varient beaucoup d'une RL à l'autre, retrouvées seulement chez 2 des 15 patients des RL report de cas, alors que RL7 (dont c'est le thème de l'étude) les retrouve chez 70,2% des patients EOPD. En fonction des populations étudiées, il se peut que les médecins ne recherchent pas toujours l'existence des troubles sexuels, et/ou que les patients par pudeur, n'en parlent pas ou répondent négativement lorsque la question est posée. RL7 met également une différence sur le retentissement sur la vie sexuelle entre les deux sexes : plus important chez l'homme. Cette différence est également retrouvée chez les patients atteints de MP tout âge confondu, les hommes présentent plus d'insatisfaction, de dysfonctionnement sexuel, et moins de désir sexuel. A noter que la baisse de libido chez une population plus âgée peut également être expliquée par la baisse naturelle de sécrétion de testostérone après 40 ans. (48)

Les troubles sexuels dans la MP sont d'origine multifactorielle: d'abord l'acte sexuel est conditionné par le «cycle de la réponse sexuelle», cycle amorcé par le désir, mais aussi par la proximité affective du partenaire, le lien, l'engagement, le fait de se sentir désiré, tous ces facteurs pouvant potentiellement altérés dans la MP. De plus la vie sexuelle peut être altérée directement par les symptômes moteurs ou non moteurs de la MP (troubles du sommeil, tremblements, dyskinésies).(48) Les résultats de RL7, notamment la prévalence de patients EOPD qui souffrent de troubles sexuels contrastent avec les données déjà existantes de la littérature, bien que peu d'études aient se soient intéressées à cette population spécifique. En effet selon Picillo et al., l'activité sexuelle serait associée à une moindre incapacité motrice et non motrice ainsi qu'à une meilleure qualité de vie chez les hommes atteints de MP (quelque soit l'âge). (49) Cependant les patients plus jeunes ont a priori moins de symptômes moteurs et non moteurs que les plus vieux et selon Malcher et al. l'insatisfaction sexuelle est plus importante chez les patients atteints de MP classique, que chez les patients EOPD,(50) mais étant donné que la satisfaction sexuelle est en partie influencée par l'âge, ce résultat n'a rien de surprenant. Les hommes semblent plus touchés que les femmes par ce NMS,

c'est le cas au sein de RL7, et cette différence entre les deux sexes pourrait être liée aux voies dopaminergiques, en effet il a été suggéré que le striatum des patients hommes avaient une plus grande défaillance dopaminergique que les patientes femmes.(51) A noter que selon une vaste étude épidémiologique, des hommes souffrant de dysfonctionnement érectile avaient un risque 4 fois plus élevé de développer une MP, et ainsi que la dysfonction érectile était associée à un risque plus élevé de développer une MP.(52)

### G. Troubles de l'élocution

Aux tests de fluence verbale, une personne normale produit environ par minute 12 mots commençant par la lettre spécifique, 16 mots pour une catégorie sémantique.(53)

Ainsi si on considère de RL3 à utilisé un test de fluence verbale commençant par une lettre, les scores sont normaux, de même si on considère que RL15 à en revanche utilisé la catégorie sémantique, mais le type de test n'est pas précisé par aucune des deux RL, même si on peut supposer que c'est ainsi, impossible de l'affirmer. Difficile également de tirer des conclusions sur le score BNT dont on ne sait pas pour ces deux RL sur combien d'items il a été réalisé (version courte ou version longue). On considère que les tests sont normaux dans ces deux RL, pourtant des anomalies au test de fluidité sémantique seraient également des facteurs de prédiction du déclin cognitif dans la MP.(54,55) Ces deux RL ne fournissent pas de prévalence et c'est donc un manque de précision pour le calcul de la prévalence des troubles phasiques de cette étude et ainsi potentiel biais de mesure.

La prévalence de troubles de l'élocution dans la MP en général peut aller jusqu'à 89%, (56) donc très fréquente et ces données sont cohérentes avec les données de cette étude (puisque la prévalence ici trouvée est de 72,1%, c'est le le NMS le plus fréquent de cette étude).

Les troubles de la parole touchent les domaines de la phonation, de l'articulation, de la prosodie. Ces troubles sont plus étroitement corrélés à la bradykinésie, et la rigidité des membres, et sont plus fréquents dans le cas d'un phénotype akinétique-rigide que celui où le tremblement domine. (57) Des preuves récentes suggèrent que le dysfonctionnement vocal serait un signe précoce de déficience motrice dans la MP, parfois jusqu'à 5 ans avant le diagnostic.(58) Nous avons vu plus haut que les RBD représentent un facteur de risque de développer une MP. Un trouble de la parole a été identifié chez 88% des personnes atteintes de RBD lors d'une analyse acoustique (59) et la rétro-extrapolation d'une étude prospective sur les personnes atteintes de RBD suggère que les changements de la parole se manifestent pour la première fois 6 à 7 ans avant le diagnostic de la MP, c'est-à-dire avant l'apparition de toutes les autres caractéristiques motrices.(60) Ces données peuvent expliquer les résultats de RL10 dont les deux sujets ont pour symptôme initial une voix aigüe.

Ainsi les éléments de littérature actuelle s'accordent pour affirmer que les troubles de la phonation peuvent survenir des stades précoces de la maladie, (61) mais la littérature est assez

pauvre concernant la spécificité des patients EOPD. Il peut être légitime de penser que ces patients soient concernés dans la même proportion que les patients atteints de MP tardif bien que d'autres investigations étudient spécifiquement les patients EOPD soit nécessaires.

## H. Constipation

Dans RL15, la constipation est évaluée de façon non spécifique au sein de via le NMS et les items du thème digestif, mais ces items évaluent également la salivation, la déglutition, la nausée, l'incontinence fécale, (62) les auteurs ne rapportent qu'un score moyen de positivité, pas de prévalence de ce NMS. Dans RL3, il en est de même avec les réponses aux 7 items du NMSQ : 60,5% de réponses positives dans le groupe parkin, 73,5% dans le groupe non porteur, de même ce n'est qu'un résultat global sans précision pour l'un ou l'autre de ces symptômes. RL 3 précise tout de même le pourcentage de patients touchés par la constipation: 18,4% dans le groupe parkin, 30,2% dans le groupe non porteur. La prévalence moyenne de la constipation est de 38,2%, donc relativement fréquente. La différence de prévalence entre les différentes RL peut s'expliquer par le caractère parfois subjectif du mot constipation par certains patients.

Là encore, la littérature est relativement pauvre vis à vis de la population spécifique de patients atteints de MP à début précoce. De façon plus générale concernant la MP, une méta-analyse de 2015 démontre que les personnes souffrant de constipation ont un risque plus élevé de développer une MP par rapport aux personnes qui n'en souffrent pas, et que la constipation peut précéder le diagnostic de la MP de plus d'une décennie.(63) L'apparition précoce de la constipation avant les signes moteurs est également retrouvé dans d'autres études, (64,65) mais cela ne semble pas spécifique des patients EOPD. D'autres études récentes ont également montré la présence d'alpha-synucléine et des altérations des neurotransmetteurs dans les tissus entériques, ceci soutient un modèle de physiopathologie concernant les agrégats d'alpha-synucléine où le tractus intestinal serait concerné de manière précoce, ce qui expliquerait que la constipation pourrait avoir une potentielle susceptibilité clinique de la phase prodromale de la MP.(65) De plus, Camacho et al. retrouvent une relation significative entre la gravité de la constipation et la progression vers la démence, ainsi une constipation précoce pourrait prédire une progression accélérée de la MP. (66)

## I. Troubles urinaires

Les troubles urinaires recherchés dans le NMSQ sont l'urgenturie et la nycturie, (62) ils sont aussi évalués via l'échelle de la dysfonction autonome SCOPA-AUT.(68) Au sein de cette étude, les résultats de RL3 contrastent avec le reste : seulement 4,4 à 8,8% de patients qui souffrent de «dysfonction urinaire» alors que le taux de positivité au NMSQ est de 63,2% à 64%. Estimant que les items du NMSQ interrogent de manière moins subjective, c'est les chiffres relatifs à ces derniers qui ont été pris en compte pour le calcul de la prévalence globale. D'autres RL comme RL15 ou RL7 évaluent également les troubles urinaires via le NMSQ ou via la fonction urinaire du score SCOPA-AUT mais ne fournissent que des scores moyens de réponses positives, pas de prévalence,

c'est un manque à gagner pour gagner en précision dans le calcul de notre prévalence, qui est estimée ici à 53,3%. La prévalence des symptômes de l'appareil urinaire chez les patients atteints de MP en général, diffère selon les études : de 27% à 63,9% et l'étiologie du dysfonctionnement de l'appareil urinaire dans la MP n'est pas encore bien élucidée.(69) Dans une étude de 2020 menée sur 187 patients atteints de MP et d'âge moyen de 66,2 ans (donc non spécifique de la MP à début précoce), on retrouve 51% d'hyperactivité du détroisor, 33% d'obstruction vésicale, 12% d'hypo-activité du détroisor, 9% d' incontinence d'effort.(70) Une prévalence des symptômes urinaires irritatifs supérieurs aux symptômes obstructifs chez les patients atteints de MP (quelque soit l'âge) est également retrouvé dans d'autres études.(71,72) Ainsi, ici aussi la littérature concernant les troubles urinaires chez la population spécifique des patients EOPD est pauvre. Nos résultats montrent que les patients EOPD sont touchés tout de même par ces dysfonctionnements urinaires, probablement dans les mêmes proportions que les patients atteints de MP à début tardif.

## J. L'HTO

L'HTO n'a été retrouvée qu'au sein de certaines RL report de cas, pour une prévalence totale de 15,6%. Il se trouve que l'HTO est recherchée via 2 items du NMSQ, donc est étudiée au sein des autres RL qui ont utilisé le NMSQ, mais reflétant souvent les scores totaux, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur l'HTO via ces RL. L'HTO, dans la MP est liée au dysfonctionnement autonome, et peut parfois survenir tôt dans la MP en général, la confusion avec le diagnostic différentiel de l'atrophie multisystématisée est possible.(74) Elle peut toucher jusqu'à 30% des patients atteints de MP (75) (quelque soit l'âge de début). C'est plus que la prévalence retrouvée au sein de cette étude, il se peut qu'elle soit sous-estimée car non recherchée, ou alors les patients jeunes sont moins touchés par ce NMS.

## K. L'hypomimie

Le masquage facial dans la MP concerne les expressions faciales spontanées et volontaires des émotions.(76) Les chiffres de prévalence de l'hypomimie dans la MP en général sont assez peu nombreux et pourraient toucher jusqu'à 70% des patients atteints de MP, ce signe est certainement sous estimé en raison du manque de moyens d'évaluation objective (ici et dans d'autres études). L'hypomimie est associée aux symptômes axiaux et orofaciaux (troubles de la paroles, de déglutition, sialorrhée).(77) Nous retrouvons ainsi une prévalence de 26,6%, potentiellement sous estimée, peut être non précisée dans certaines RL reports de cas et jamais prise en compte dans les autres RL non reports de cas.

## V. Stratégies thérapeutiques

Les patients qui développent une MP à un âge précoce ont l'avantage d'être sensibles aux traitements dopaminergiques. Cela dit, un âge précoce de début de maladie implique également une survenue précoce des complications (motrices et non motrices) aux traitements.

Les traitements médicamenteux reposent en première intention sur les inhibiteurs de la monoamine oxydase B qui permettent une limitation de la progression des symptômes moteurs, et/ou sur les agonistes dopaminergiques si la gêne fonctionnelle est importante, ce qui permet de retarder les fluctuations motrices et dyskinésies. La lévodopa est très efficace sur les formes précoces et le recours à des faibles doses précocement limiterait le risque de survenue de complications motrices.(12)

La stimulation cérébrale profonde du noyau sub-thalamique peut être envisagée chez les sujets jeunes confrontés à des complications motrices ou non des traitements anti-parkinsoniens. (12)

Il semblerait que l'usage du cannabis médical ait également un effet sur les symptômes moteurs comme des dyskinésies induites par la lévodopa et d'autres symptômes non moteurs,(78,79) et cela est autorisé dans quelques pays pour les patients atteints de MP.

La dépression étant un facteur non négligeable de retentissement sur la qualité de vie des patients, les traitements antidépresseurs ont également toute leur place. Ils se révèlent efficaces dans le traitement du syndrome dépressif chez les patients atteints de MP. (33) Le choix s'oriente plus en faveur des antidépresseurs tricycliques même si les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine présentent une meilleure tolérance. (12)

Outre les moyens non médicamenteux, l'activité physique est un des axes importants pour maintenir une qualité de vie correcte, plusieurs études corroborent cette hypothèse avec notamment une diminution des symptômes moteurs.(80–82) De même, Biddiscombe et al. suggèrent que l'augmentation de l'activité physique chez les patients EOPD est liée une amélioration de la cognition notamment de la vitesse de traitement et de l'attention.(83)

## CONCLUSION

La MP à début précoce reste une maladie heureusement rare mais savoir y penser devant des symptômes différents des symptômes moteurs de la triade parkinsonienne est essentiel. Cette étude met en évidence des NMS fréquents chez cette population notamment les troubles de l'élocution, des troubles du sommeil, des syndromes dépressifs, la constipation, bien que les patients jeunes ne semblent pas plus touchés par ces NMS que les MP à début classique. Ces signes non moteurs peuvent pour certains précéder de plusieurs années l'apparition des premiers signes moteurs. Dans certains cas, certaines mutations génétiques peuvent apporter leur lot de spécificités comme l'hyposmie qui est moins retrouvée chez les patients jeunes. Concernant les symptômes moteurs, la dystonie est assez typique des formes à début précoce.

D'autres études seraient nécessaires pour préciser la prévalence de certains NMS pour la population spécifique des jeunes patients atteints de MP.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Broussolle E, Mollion H, Thobois S, Brice A, Dürr A. Aspects génétiques de la maladie de Parkinson. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesne17-32490*
2. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27-42.
3. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol.* 1 avr 2006;5(4):355-63.
4. Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease | Neurology [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://n.neurology.org/content/43/6/1150.short>
5. Post B, van den Heuvel L, van Prooijie T, van Ruissen X, van de Warrenburg B, Nonnekes J. Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. Bloem BR, Brundin P, éditeurs. *J Park Dis.* 1 sept 2020;10(s1):S29-36.
6. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 1 nov 2018;17(11):939-53.
7. Statistics [Internet]. Parkinson's Foundation. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics>
8. SOFMA, Defebvre L, Vérin M. La maladie de Parkinson. Elsevier Health Sciences; 2020. 304 p.
9. Vidailhet M. SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE / EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF PARKINSON'S DISEASE IN FRANCE. :2.
10. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* nov 2014;29(13):1615-22.
11. Anheim M. La définition de la maladie de Parkinson est-elle génétique ? *Prat Neurol - FMC.* 1 avr 2014;5(2):164-7.
12. Les formes juvéniles et précoces de la maladie de Parkinson [Internet]. Neurologies. 2015 . Disponible sur: <https://neurologies.fr/les-formes-juveniles-et-precoces-de-la-maladie-de-parkinson/>
13. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 1 janv 2015;5(4):681-97.
14. park.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/park.pdf>
15. MDS\_UPDRS\_French\_Offical\_Translation\_FINAL.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS\\_UPDRS\\_French\\_Offical\\_Translation\\_FINAL.pdf](https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS_UPDRS_French_Offical_Translation_FINAL.pdf)
16. Thobois S, Ballanger B, Poisson A, Broussolle E. Imagerie des signes non moteurs dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris).* août 2012;168(8-9):576-84.
17. Remy P. Imagerie fonctionnelle : quelle place dans le diagnostic et l'évaluation thérapeutique de la maladie de Parkinson ? *Rev Neurol (Paris).* 1 oct 2010;166(10):770-4.
18. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle/maladie-parkinson>

19. Defebvre L. Maladie de Parkinson : rôle des facteurs génétiques et environnementaux. Implication en pratique clinique quotidienne. *Rev Neurol (Paris)*. 1 oct 2010;166(10):764-9.
20. RA 58. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2058>
21. Ball N, Teo W-P, Chandra S, Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [cité 6 juill 2021];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2019.00218/full>
22. KR157Equator-PRISMA.pdf.
23. Rayyan Disponible sur: <https://rayyan.ai/reviews/248384>
24. Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinésithérapie Rev*. 1 nov 2014;15.
25. [etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
26. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol*. 1 avr 2006;5(4):355-63.
27. Barrett MJ, Hac NE, Yan G, Harrison MB, Wooten GF. Relationship of age of onset and family history in Parkinson disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 avr 2015;30(5):733-5.
28. Caccappolo E, Alcalay RN, Mejia-Santana H, Tang M-X, Rakitin B, Rosado L, et al. Neuropsychological Profile of Parkin Mutation Carriers with and without Parkinson Disease: The CORE-PD Study. *J Int Neuropsychol Soc*. janv 2011;17(1):91-100.
29. Deng H, Le W, Shahed J, Xie W, Jankovic J. Mutation analysis of the parkin and PINK1 genes in American Caucasian early-onset Parkinson disease families. *Neurosci Lett*. 3 janv 2008;430(1):18-22.
30. Sun Y-M, Yu H-L, Zhou X-Y, Xiong W-X, Luo S-S, Chen C, et al. Disease Progression in Patients with Parkin-Related Parkinson's Disease in a Longitudinal Cohort. *Mov Disord*. 2021;36(2):442-8.
31. Garcia Ruiz PJ, Catalán MJ, Fernández Carril JM. Initial motor symptoms of Parkinson disease. *The Neurologist*. nov 2011;17(6 Suppl 1):S18-20.
32. Uitti RJ, Baba Y, Wszolek ZK, Putzke DJ. Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 mai 2005;11(3):139-45.
33. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2016;22:S119-22.
34. Srivastava A, Tang M-X, Mejia-Santana H, Rosado L, Louis ED, Caccappolo E, et al. The relation between depression and parkin genotype: the CORE-PD study. *Parkinsonism Relat Disord*. déc 2011;17(10):740-4.
35. Sui X, Zhou C, Li J, Chen L, Yang X, Li F. Hyposmia as a Predictive Marker of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 19 mai 2019;2019:1-9.
36. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(6):839-42.
37. Xiao Q, Chen S, Le W. Hyposmia: a possible biomarker of Parkinson's disease. *Neurosci Bull*. 1 févr 2014;30(1):134-40.
38. Jiang Y, Yu M, Chen J, Zhou H, Sun W, Sun Y, et al. Parkin is the most common causative gene in a cohort of mainland Chinese patients with sporadic early-onset Parkinson's disease. *Brain Behav*. sept 2020;10(9):e01765.

39. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi P-H, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 30 août 2018;4(1):19.
40. Trouble du comportement en sommeil paradoxal et maladie de Parkinson . Parkinson Canada. <https://www.parkinson.ca/fr/profile/trouble-du-comportement-en-sommeil-paradoxal-et-maladie-de-parkinson/>
41. Hu MT. REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiol Dis*. sept 2020;143:104996.
42. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 13 sept 2011;77(11):1048-54.
43. Liu M, Luo Y-J, Gu H-Y, Wang Y-M, Liu M-H, Li K, et al. Sex and onset-age-related features of excessive daytime sleepiness and night-time sleep in patients with Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 19 avr 2021;21(1):165.
44. Xiang Y, Xu Q, Sun Q, Wang Z, Tian Y, Fang L, et al. Clinical Features and Correlates of Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2019;10:121.
45. Seubert-Ravelo AN, Yáñez-Téllez MG, Salgado-Ceballos H, Escartín-Pérez RE, Neri-Nani GA, Velázquez-Osuna S. Mild Cognitive Impairment in Patients with Early-Onset Parkinson's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;42(1-2):17-30.
46. Tang H, Huang J, Nie K, Gan R, Wang L, Zhao J, et al. Cognitive profile of Parkinson's disease patients: a comparative study between early-onset and late-onset Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 2016;126(3):227-34.
47. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Auditory Dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. avr 2020;35(4):537-50.
48. Santa Rosa Malcher CM, Roberto da Silva Gonçalves Oliveira K, Fernandes Caldato MC, Lopes dos Santos Lobato B, da Silva Pedroso J, de Tubino Scanavino M. Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Sex Med*. 1 févr 2021;9(1):100280.
49. Picillo M, Palladino R, Erro R, Colosimo C, Marconi R, Antonini A, et al. The PRIAMO study: active sexual life is associated with better motor and non-motor outcomes in men with early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. oct 2019;26(10):1327-33.
50. Özcan T, Benli E, Özer F, Demir EY, Kaya Y, Ayyıldız A. The association between symptoms of sexual dysfunction and age at onset in Parkinson's disease. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. juin 2016;26(3):205-9.
51. Wong KK, Müller MLTM, Kuwabara H, Studenski SA, Bohnen NI. Gender differences in nigrostriatal dopaminergic innervation are present at young-to-middle but not at older age in normal adults. *J Clin Neurosci*. 1 janv 2012;19(1):183-4.
52. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Glasser DB, Logroscino G, Rimm EB, et al. Erectile Function and Risk of Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol*. 15 déc 2007;166(12):1446-50.
53. Ardila A, Ostrosky-Solís F, Bernal B. Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *Int J Psychol*. 1 oct 2006;41(5):324-32.
54. Wilson H, Pagano G, Yousaf T, Polychronis S, De Micco R, Giordano B, et al. Predict cognitive decline with clinical markers in Parkinson's disease (PRECODE-1). *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. janv 2020;127(1):51-9.
55. Rosenthal LS, Salnikova YA, Pontone GM, Pantelyat A, Mills KA, Dorsey ER, et al. Changes in Verbal Fluency in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. févr 2017;4(1):84-9.
56. Dashtipour K, Tafreshi A, Lee J, Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches. *Neurodegener Dis Manag*. oct 2018;8(5):337-48.

57. Ma A, Lau KK, Thyagarajan D. Voice changes in Parkinson's disease: What are they telling us? *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. févr 2020;72:1-7.
58. 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*. 1 oct 2004;56(1):24-9.
59. Rusz J, Hlavnička J, Tykalová T, Bušková J, Ulmanová O, Růžička E, et al. Quantitative assessment of motor speech abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sleep Med*. 1 mars 2016;19:141-7.
60. Fereshtehnejad S-M, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon J-F, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*. 1 juill 2019;142(7):2051-67.
61. Rusz J, Cmejla R, Ruzickova H, Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am*. 1 janv 2011;129(1):350-67.
62. NMSQ.pdf :<https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/NMSQ.pdf>
63. Adams-Carr KL, Bestwick JP, Shribman S, Lees A, Schrag A, Noyce AJ. Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 juill 2016;87(7):710-6.
64. Gan J, Wan Y, Shi J, Zhou M, Lou Z, Liu Z. A survey of subjective constipation in Parkinson's disease patients in shanghai and literature review. *BMC Neurol*. 15 mars 2018;18(1):29.
65. Stirpe P, Hoffman M, Badiali D, Colosimo C. Constipation: an emerging risk factor for Parkinson's disease? *Eur J Neurol*. 2016;23(11):1606-13.
66. Camacho M, Macleod AD, Maple-Grødem J, Evans JR, Breen DP, Cummins G, et al. Early constipation predicts faster dementia onset in Parkinson's disease. *NPJ Park Dis*. 26 mai 2021;7:45.
67. Sung H-Y, Park J-W, Kim J-S. The Frequency and Severity of Gastrointestinal Symptoms in Patients with Early Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. avr 2014;7(1):7-12.
68. SCOPA-AUT\_FINAL.pdf [https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/SCOPA-AUT\\_FINAL.pdf](https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/SCOPA-AUT_FINAL.pdf)
69. Kitta T, Ouchi M, Chiba H, Higuchi M, Togo M, Abe-Takahashi Y, et al. Animal Model for Lower Urinary Tract Dysfunction in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 7 sept 2020;21(18):E6520.
70. Jia C, Cui X, Yoshimura N, Mao W, Xu E, Wang Q, et al. Assessment and Management of Urinary Dysfunction in 187 Patients with Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2020;10(3):993-1001.
71. Singer C. Urinary dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci N Y N*. 1998;5(2):78-86.
72. Ragab MM, Mohammed ES. Idiopathic Parkinson's disease patients at the urologic clinic. *Neurourol Urodyn*. sept 2011;30(7):1258-61.
73. Phé V, Caremel R, Bart S, Castel-Lacanal E, de Sèze M, Duchêne F, et al. Troubles vésicosphinctériens des syndromes parkinsoniens : une revue du comité de neuro-urologie de l'Association française d'urologie. *Prog En Urol*. 1 avr 2013;23(5):296-308.
74. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. févr 2006;16(1):46-54.
75. Fereshtehnejad S-M, Lökk J. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Park Dis*. 2014;2014:475854.
76. Marneweck M, Hammond G. Voluntary control of facial musculature in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 15 déc 2014;347(1-2):332-6.

77. Ricciardi L, De Angelis A, Marsili L, Faiman I, Pradhan P, Pereira EA, et al. Hypomimia in Parkinson's disease: an axial sign responsive to levodopa. *Eur J Neurol.* 2020;27(12):2422-9.
78. Buhmann C, Mainka T, Ebersbach G, Gandor F. Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. juill 2019;126(7):913-24.
79. Balash Y, Bar-Lev Schleider L, Korczyn AD, Shabtai H, Knaani J, Rosenberg A, et al. Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience. *Clin Neuropharmacol.* déc 2017;40(6):268-72.
80. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, et al. Randomized Clinical Trial of 3 Types of Physical Exercise for Patients With Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 1 févr 2013;70(2):183-90.
81. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology.* 19 juill 2011;77(3):288-94.
82. Tambosco L, Percebois-Macadré L, Rapin A, Nicomette-Bardel J, Boyer F-C. Effort training in Parkinson's disease: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* mars 2014;57(2):79-104.
83. Biddiscombe KJ, Ong B, Kalinowski P, Pike KE. Physical activity and cognition in young-onset Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* août 2020;142(2):151-60.

## ANNEXES

### **ANNEXE 1 - Échelle de HOEHN & YAHR**

Stade 0	Pas de signes parkinsoniens
Stade I	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
Stade II	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
Stade III	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
Stade IV	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
Stade V	Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

**ANNEXE 1' Echelle 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 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 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 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)	<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 au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement</p> <p>4 = Peut à peine effectuer la tâche</p>
10. Se lever d'une chaise	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai</p> <p>2 = Se pousse sur les bras du siège</p> <p>3 = Tend à tomber en arrière et peut essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide</p> <p>4 = Incapable de se lever sans aide</p>
11. Posture	<p>0 = Normalement droite</p> <p>1 = Pas tout à fait droite : posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée</p> <p>2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté</p> <p>3 = Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté</p> <p>4 = Flexion marquée avec posture très anormale</p>
12. Démarche	<p>0 = Normale</p> <p>1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire des petits pas, mais sans festination ni propulsion</p> <p>2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide : peut avoir un peu de festination ou des petits pas ou une propulsion</p> <p>3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide</p> <p>4 = Ne peut pas marcher du tout, même avec aide</p>
13 Stabilité posturale (réponse une poussée sur les épaules alors que le patient est debout)	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Rétropulsion mais rétablit l'équilibre sans aide</p> <p>2 = Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur</p> <p>3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément</p> <p>4 = Incapable de se tenir debout sans aide</p>
14. Bradykinésie corporelle et hypokinésie	<p>0 = Aucune</p> <p>1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude</p> <p>2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude</p> <p>3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement</p> <p>4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement</p>

## **ANNEXE 2 - NMSQ**

### **Have you experienced any of the following in the last month?**

	Yes	No		Yes	No
1. Dribbling of saliva during the daytime .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Feeling sad, 'low' or 'blue' .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Loss or change in your ability to taste or smell .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Feeling anxious, frightened or panicky .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Difficulty swallowing food or drink or problems with choking .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. Feeling less interested in sex or more interested in sex .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vomiting or feelings of sickness (nausea) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Finding it difficult to have sex when you try .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Constipation (less than 3 bowel movements a week) or having to strain to pass a stool (faeces) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Bowel (fecal) incontinence .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Falling .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Feeling that your bowel emptying is incomplete after having been to the toilet .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Finding it difficult to stay awake during activities such as working, driving or eating .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. A sense of urgency to pass urine makes you rush to the toilet .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Difficulty getting to sleep at night or staying asleep at night .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Getting up regularly at night to pass urine .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Intense, vivid dreams or frightening dreams .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Unexplained pains (not due to known conditions such as arthritis) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Talking or moving about in your sleep as if you are 'acting' out a dream .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Unexplained change in weight (not due to change in diet) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Unpleasant sensations in your legs at night or while resting, and a feeling that you need to move ....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Swelling of your legs .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Loss of interest in what is happening around you or doing things .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Excessive sweating .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Seeing or hearing things that you know or are told are not there .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Double vision .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Difficulty concentrating or staying focussed .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Believing things are happening to you that other people say are not true .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **ANNEXE 3 - 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"))

### **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 ) ) )

### **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")

### **LANCET NEUROLOGY :**

((("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"))

**COCHRANE :**

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

**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) 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 (dyskinesia) OR (dystonia))

**ANNEXE - 4 CRITÈRES DE STROBE**

Titre et résumé	(a) indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
<b>Introduction</b>	
Contexte/Justifications	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses a priori
<b>Méthodes</b>	
Conception étude	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	a) Étude de cohorte – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi Étude cas-témoin – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins Étude transversale – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) Étude de cohorte – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés Étude cas-témoin – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Bias	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille étude	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d)- Étude de cohorte – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités - Étude cas-témoin – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé - Étude transversale – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
<b>Résultats</b>	

Population	<p>a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés</p> <p>(b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape</p> <p>(c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux</p>
Données descriptives	<p>(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels</p> <p>(b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt</p> <p>(c) Étude de cohorte – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)</p>
Données obtenues	<p>Etude de cohorte - Rapporter le nombre d'évènement survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps</p> <p>Etude cas témoin - Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie ou les indicateurs du niveau d'exposition d'exposition</p> <p>Etude transversale : reporte le nombre d'évènement survenus ou les indicateurs mesurés</p>
Principaux résultats	<p>a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus</p> <p>b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées</p> <p>(c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable</p>
Autres analyses	Mentionner les autres analyses réalisées – par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
<b>Discussion</b>	
Résultat clé	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	<p>Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel</p> <p>Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions.</p>
Interprétations	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
<b>Autres informations</b>	
Financement	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

**ANNEXE 5 - TABLEAUX D'EXTRACTION DES DONNÉES - VERSION COMPLÈTE**

RL	Caractéristique population	Caractéristique étude	Critère de Jugement	Principaux résultats	Forces et limites	Niveau de preuve
<b>RL 1 : A case report of a Chinese patient with 22q11.2 deletion accompanied with EOPD, severe dystonia and hypocalcemia</b>  Zheng-XiangHu <sup>1</sup> ,Xiao-DongLu <sup>1</sup> ,Dan-NingLou,Meng-LuZhou,Qian-RuZhu,Shan-ShanLuo,Mei-YuanChen  <i>Journal: Clinical Parkinsonism &amp; Related Disorders - Volume 1, 2019-01-01</i>	1 patient chinois de 49 ans avec début de symptômes à 39 ans	Report de cas	Examen clinique Biologie Analyse génétique	Tremblements involontaires des membres depuis l'âge de 39 ans 41 ans : bradykinésie côté droit ( début membre inf. ) 43 ans : tremblements étendus au côté gauche 10 ans après : dystonies très douloureuses rigidité et roue dentée des membres posture voûtée Baisse légère des réflexes tendineux hypocalcémie faible taux PTH élocution lente et difficile ATCD de chirurgie cardiopathie congénitale et difficulté d'apprentissage dans l'enfance pas d'ATCD de MP familial  pas de consanguinité Porteur délétion 22q11.2 Supplémentation calcique inefficace	1 seul cas  Ne précise pas le type de tremblement	HAS 4  IF : NON
<b>RL 2: PINK1 Type of Early Onset Parkinson's Disease(EOPD)in Sudanese Patients, 2018</b>  Ibrahim, EAA; Albasher, SA; Ibrahim, Etedal Ahmed A; Albasher,	31 patients Soudanais d'âge < 50 ans atteints de MP	Etude observationnelle transversale menée entre décembre 2016 et décembre 2018 au centre national des sciences neurologiques soudanaises ( NCNS)	Questionnaire sur l'âge, le sexe, les symptômes et leur gravité, durée de la maladie  Recherche de mutation PINK1	61% des patientes sont des hommes, soit un ratio H/F de 1,6:1  Age de début : < 20 ans dans 26% des cas, entre 20 et 40 ans dans 36% des cas, et entre 40 et 50 dans 39% des cas  L'incidence maximale de la maladie se situe dans la tranche d'âge 41-50 ans  93,5 % des patients présentent des tremblements, 87,1% une rigidité, 74,2% une bradykinésie	Limites : Nombre limité de participants  Participants venant d'un seul et même endroit  Questionnaire avec	HAS 4  Strobe 11  IF 0,07

<p>Samer Abdelaziz</p> <p><i>Sudan Journal of Medical Sciences, Vol 14, Issue 3, Janvier 2019</i></p>				<p>93,5% des patients ont un tremblement et pour 77,4% c'est le symptôme initial Le tremblement est bilatéral dans 85,7% des cas et symétrique dans 25 % 87,1% une rigidité, 97% ont une voix monotone 100% des patients avaient des atcd familiaux de MP</p> <p>90,3 des patients on une mutation du gène PINK 1</p> <p>Il existe une association significative entre l'expression de PINK 1 et l'âge d'apparition la maladie et les atcd de familiaux de MP</p>	<p>auto réponse: biais de confusion possible</p> <p>Examen clinique peu détaillé</p>	
<p><b>RL 3 : Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease Patients with Parkinson's Mutations: More Depression and Less Executive Dysfunction</b></p> <p>Jie Song &amp; Bo Shen &amp; Yu-Jie Yang &amp; Feng-tao Liu &amp; Jue Zhao &amp; Yi-Lin Tang &amp; Chen Chen &amp; Zheng-Tong Ding &amp; Yu An &amp; Jian-Jun Wu &amp; Yi-Min Sun &amp; Jian Wang</p> <p><i>Journal of molecular neurosciences (2020)</i></p>	<p>261 patients. Chinois EOPD ( &lt; 50 ans ) recrutés entre le 1er juin 2014 et le 30 décembre 2018</p>	<p>Etude cas témoins : compare les NMS chez les patients parkinsoniens porteur de mutation Parkin VS ceux les NMS chez ceux qui ne portent pas la mutation</p>	<p>interview en face à face : caractéristiques cliniques, l'histoire familiale et l'âge de début + les caractéristiques des symptômes non moteurs. Les NMS : questionnaires auto-administrés et via différents scores :</p> <p>BDI l'échelle d'Epworth (ESS) PDQ 39 RBD ( RBDSQ ) MMSE tests neuropsychologiques</p>	<p>Les patients porteurs de mutation Parkin (nb = 53 ) présentent des âges de début de maladie significativement plus jeunes par rapport aux patients non porteurs (nb = 208), ainsi que des durée de maladie plus longue et des grades de H&amp;Y plus faibles.</p> <p>La dépression, ds dysfonction autonomes et les troubles du sommeil sont les NMS les plus fréquents chez les patients EOPD, mais pas de différence significative entre les deux groupes. Les hallucinations et les troubles cognitifs = NMS les moins fréquents dans les 2 groupes</p> <p>Parmi les items du NMSQ, les troubles gastro-intestinaux et urinaires sont ceux les plus fréquents mais pas de différence entre les deux groupes. Les troubles sexuels sont ici moins fréquents mais possibilité de biais lié à la pudeur de la population</p> <p>70% des participants tous groupes confondus souffrent de problèmes liés au sommeil : troubles du comportement en sommeil paradoxal, insomnie, SJSR, somnolence diurne excessive, mais pas de différence entre les deux groupes</p> <p>La moitié des patients EOPD souffrent de dépression. Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes concernant les entretiens et examens psychiatriques mais les résultats montrent après ajustement que la mutation Parkin peut être un facteur prédictif de dépression. La fonction cognitive est normale dans la majorité des EOPD et pas de différence entre les 2 groupes, mais la mutation Parkin pourrait tout de même avoir un rôle protecteur mais uniquement dans le domaine de la fonction d'exécution.</p>	<p>Limites : questionnaires auto administrés : biais de confusion ( par exemple sur la dysfonction urinaire )</p> <p>Âges et durées de maladies non appariés = biais de confusion</p> <p>Évaluateurs des NMS peuvent avoir des résultats variables</p> <p>Force : Échantillon population conséquent, bonne puissance</p>	<p>Journal IF : 3,44</p> <p>HAS 3</p> <p>Strobes: 16</p>
<p><b>RL 4 : A Han Chinese Family With Early-Onset Parkinson's Disease Carrying Novel</b></p>	<p>2 membres d'une famille chinoise Han cousines</p>	<p>Report de cas</p>	<p>Examen clinique</p>	<p>Cas 1 : Début des symptômes : 34 ans, durée maladie : 11 ans Tremblement de repos des deux membres inférieurs + plainte asthénie et troubles de la mémoire, bradykinésie, pas de rigidité ni instabilité posturale, pas d'hyposmie,</p>	<p>Report de cas</p>	<p>IF 4,003</p> <p>HAS 4</p>

<p><b>Frameshift Mutation and Compound Heterozygous Mutation of PRKN Appearing Incompatible With MDS Clinical Diagnostic Criteria</b></p> <p>Gao, CY; Huang, T; Chen, R; Yuan, ZH; Tian, YY; Zhang, YD; Gao, Chenyu; Huang, Ting; Chen, Rui; Yuan, Zhenhua; Tian, Youyong; Zhang, Yingdong;</p> <p><i>Frontiers in neurology : octobre 2020</i></p>	germaines			<p>ni RBD, ni dystonie, ni hallucinations ni de dysfonctionnement autonome ni troubles cognitifs , HAMD score 11 HAMA score 11&gt; syndrome dépressif léger Progression lente</p> <p>Cas 2 : Age de début : 25 ans, durée maladie : 15 ans, initialement faiblesse jambe gauche et difficulté marche sans tremblement puis : Tremblement de repos, bradykinésie, rigidité, début asymétrique, et dysfonctionnement autonome ( constipation et cauchemars ), engourdissement et troubles de la mémoire</p> <p>Toutes les deux porteurs d'une mutation e PRKN domaine c.856delT</p>		
<p><b>RL 5 :Investigation of the Treatment and Living Assistance Needed by Patients with Young-Onset Parkinson's Disease</b></p> <p><u>Yumi Iwasa</u> , <u>Izumi Saito</u> , <u>Chieko Fujii</u></p> <p><i>Kobe Journal of Medical Science 2019 Feb.</i></p>	252 patients originaires de la région de Hyogo au Japon, parkinsoniens séparés en deux groupes : YOPD et MP classique ( début tardif )	Etude cas témoin Patients interrogés par un questionnaire envoyé au domicile	Caractéristiques et Symptômes cliniques Utilisation de moyen thérapeutiques médicamenteux ou non  Utilisation de l'assurance maladie, Vie familiale et activités de loisirs et perception des conditions de vie  Désir de travailler	<p>24 patients YOPD (9.5%) dont l'âge moyen est 61,7 ans La répartition entre les 2 sexes démontre pas de différence significative par rapport à la MP classique (54,2% d'hommes dans le groupe YOPD) L'âge moyen de début de la maladie des YOPD est de 43,6 ans</p> <p>Le diagnostic est de 0.7 ans plus long pour les YOPD</p> <p>Les YOPD souffrent plus de marche impulsive, de transpiration excessive ( p&lt; 0.05) Les résultats tendent à être significatifs sur le fait que les YOPD expriment plus de difficultés à parler, on une expression plus masquée, et rapportent une baisse du désir sexuel et ont plus de fluctuations motrices ( p &lt; 0.1)</p> <p>Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant les autres symptômes tels que : les tremblements, la rigidité, l'immobilité, la démarche figée, le maintien de la posture, les difficultés à avaler, la salivation, la constipation, les difficultés à uriner, l'hyposudation, les hallucinations, la dépression, la fatigabilité, les troubles cognitifs.</p>	<p>Forces : Grande variabilité d'âge des patients Peu d'exclus ( 2,7%) sur les données manquantes</p> <p>Limites : nb limité de participants à une région donnée, peu généralisable L'affirmation de l'existence de certains symptômes peut être subjective Échantillon faible Groupes de taille inégale Groupes non appariés</p>	<p>HAS 3</p> <p>Stroke : 16</p> <p>IF : non</p>
<p><b>RL 6: Asymptomatic</b></p>	Patients souffrant	Étude cas témoin	Audition mesurée	Age moyen début de la maladie : 36,6+/- 6,8 ans	Forces :	HAS 3

<p><b>Hearing Impairment Frequently Occurs in Early-Onset Parkinson's Disease</b></p> <p>Kuldeep Shetty, Syam Krishnan, Jissa Vinoda Thulaseedharan, Manju Mohan, and Asha Kishore</p> <p><i>Journal of Movement Disorders, Mai 2019</i></p>	<p>de YOPD (51) vs témoins sains (50)</p>	<p>Examen de l'audition de patients sains Vs patients jeunes atteints de la MP, groupes appariés selon âge et le sexe</p> <p>+ analyse en sous groupe :</p> <p>Comparaison cliniques entre patients YOPD sans déficit audiométrique Vs patients YOPD avec déficit audiométrique</p>	<p>par audiométrie à son pur et à potentiel évoqué du TC</p>	<p>Ratio H/F : 34/17</p> <p>Déficiences auditives objectivées par l'audiométrie à son pur est significativement plus fréquente chez le groupe YOPD que chez le groupe sain aux basses, moyennes et hautes fréquences (p &lt;0,001). Les résultats concernant l'audiométrie à PE : pas de différence significative</p> <p>L'OR est plus élevé pour la perte auditive à basse et moyenne fréquence que pour la perte à haute fréquence</p> <p>Toutes fréquences confondues, la perte auditive est bilatérale chez 16 patients (31,3%) et 7 témoins (14%)</p> <p>La déficience auditive était légère ou modérée chez la majorité des patients et sévère pour un seul patient.</p> <p>La déficience auditive était plus fréquente chez les jeunes patients atteints de la MP par rapport aux témoins sains appariés selon l'âge, mais similaire aux témoins chez les patients atteints de la MP plus âgés.</p> <p>Aucun sujet quelque soit le groupe ne déclare souffrir de perte d'audition malgré les résultats audiométriques</p> <p>Les patients YOPD souffrant de perte d'audition étaient + âgés lors de l'étude et lors de l'apparition la MP par rapport aux patients YOPD sans perte d'audition, mais pas de différence significative sur la prévalence de la déficience auditive entre les deux groupes lorsque les patients sont divisés en fonction de l'âge d'apparition de la maladie&gt; donc probablement véritable NMS</p> <p>Pas de relation significative entre la déficience auditive et la gravité ou la durée de la dysfonction motrice ou non motrice</p>	<p>Patients jeunes : limite un biais de confusion lié à la presbycusie</p> <p>Limites : Biais de sélection : exclusion patients avec troubles cognitifs et troubles psychiatriques</p> <p>Faible nombre de participants</p> <p>Possible biais de confusion : possiblement d'autre pathologies ORL expliquant également la perte d'audition</p>	<p>Strobes : 16</p> <p>IF : 2,68</p>
<p><b>RL 7:Sexual Dysfunction in Early-Onset Parkinson's Disease: A Cross-Sectional, Multicenter Study</b></p> <p>Vela-Desojo, Lydia  Urso, Daniele   Kurtis-Urra, Monica   Garcia-Ruiz, Pedro J.  </p>	<p>105 patients YOPD et 90 cas témoins</p>	<p>Etude cas témoin multicentrique</p> <p>14 hôpitaux de la région de Madrid en 2010 et en 2017</p> <p>étude de la fonction sexuelle</p> <p>Facteurs démographiques / cliniques liés à la</p>	<p>Questionnaires autodéclarés propres à chaque sexe : The Brief Male Sexual Function Inventory (BSFI-M) and the Female Sexual Function Index (FSFI)</p>	<p>La dysfonction sexuelle est plus fréquente chez les patients atteints de EOPD que dans la population générale</p> <p>Hommes : tous les domaines de la fonction sexuelle sont plus mauvais significativement chez les patients que chez les témoins</p> <p>Femmes: seules la lubrification et la douleurs sont plus mauvaises chez les patients que chez les témoins.</p> <p>Les patients masculins atteints de EOPD rapportent plus d'insatisfaction sexuelle que cas témoins.</p>	<p>Forces :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Étude multicentrique</li> <li>-Nombre élevé de participants</li> <li>-Evaluation du dysfonctionnement sexuel via des outils génériques</li> </ul> <p>Limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Biais sélection témoins = entourage</li> </ul>	<p>HAS 3</p> <p>Strobe 14</p> <p>IF : 5,57</p>

<p>Pérez-Fernández, Elia   Lopez-Valdes, Eva   Posada-Rodríguez, Ignacio   Ybot-Gorriñ, Isabel   Lopez-Manzanares, Lydia   Mata, Marina   Borrue, Carmen   Ruiz-Huete, Cristina   del Valle, Maria   Martínez-Castrillo, Juan Carlos</p> <p>Journal of Parkinson's Disease xx (2020)</p>		<p>fonction sexuelle et son retentissement sur la qualité de vie.</p>	<p>QDV : échelle générique EuroQoL-5D</p> <p>Dysautonomie : SCOPA-AUT</p>	<p>Chez les patients EOPD, le sexe masculin et les dysfonctionnements urinaires étaient associés à une dysfonction sexuelle et une insatisfaction sexuelle.</p> <p>La dysfonction sexuelle est liée à la dépression.</p> <p>La dysfonction sexuelle doit être considérée comme un signe non moteur de la MP et faire partie de l'évaluation neurologique.</p>	<p>des malades et personnel hospitalier</p> <p>-Pas de recueil des ttt des patients qui peuvent influencer sur la fonction sexuelle</p> <p>-25% ont une hypersexualité d'après le questionnaire QUIP mais aucun ne l'a signalé et pas de confirmation / conjoints</p>	
<p><b>RL 8 : Parkinson's disease associated with 22q11.2 deletion: Clinical characteristics and response to treatment</b></p> <p>Boris Dufournet, Karine Nguyen, Perrine Charles, David Grabli, Aurelia Jacqueline, Michel Borg, Teodor Danaila, Eugénie Mutez, Sophie, Drapier, Olivier Colin, Alexandre Eusebion Nicole Philip, Jean Philippe Azulay</p> <p>Revue neurologique, juin 2017</p>	<p><b>9 patients atteints de la MP et porteurs de la micro délétion 22q11.2</b></p>	<p>Analyse rétrospective transversale</p> <p>France</p>	<p>Questionnaire standardisé sur les caractéristiques de la MP phénotypique de la délétion et les atcd familiaux</p> <p>Séquençage génome</p>	<p>-8 hommes pour 1 femme</p> <p>7/9 Dg de Mp posé avant le dg de la microdélétion : âge moyen 38 ans</p> <p>8/9 ont des tremblements, 9/9 : rigidité asymétrique</p> <p>9/9: fluctuations motrices sévères et dyskinésie de pointe induite par dopa</p> <p>1/9: troubles des impulsions, 4/9 délire et hallucination sous traitement</p> <p>7/9: atteinte axiale avec gel de la démarche et chutes dans 4 cas</p> <p>2/9 traités par des antipsychotiques avant apparition la MP, chez qui une preuve de dénervation dopaminergique a été obtenue par DaTScan</p> <p>9/9: déficience légère ( 6/9 travaillent )</p> <p>7/9 : l'évaluation neuropsychologique fait après le dg de la MP montre une atteinte des fonctions attentionnelles et exécutives mais pas d'atteinte de la mémoire ni des fonctions instrumentales</p> <p>Hypersudation : 4/9, Somnolence diurne 7/9</p> <p>Trouble du comportement en sommeil paradoxal : 4/9, SJSR : 1/9</p> <p>Dysfonctionnement urinaire : 4/9, Constipation : 6/9</p> <p>Crampes : 5/9, Douleurs autres: 4/9</p> <p>Anosmie : 0/9, 8/9 : dysmorphie faciale atypique, 5/9 : troubles de la personnalité</p> <p>9/9 troubles psychiatriques, 8/9 : troubles anxieux, 5/9 : troubles dépressifs, 5/9 : irritabilité/ dysphorie, 6/9 : apathie</p> <p>Mais troubles psy : souvent conditionnés par le TTT</p> <p>2/9 : ATCD familial de MP</p> <p>CCL : microdélétion = FDR de EOPD</p>	<p>Forces : Etude multicentrique</p> <p>Limites : nombre de sujets faibles</p> <p>Recueil de données par un questionnaire : risque de biais de confusion</p>	<p>IF : 2,6</p> <p>HAS 4</p> <p>Strobes 11</p>
<p><b>RL 9 : Early Onset</b></p>	<p><b>1 patient originaire du</b></p>	<p>Report de cas</p>		<p>1 frère atteint également de trouble parkinsonien (mais données cliniques non disponibles)</p>	<p>1 seul cas clinique décrit mais</p>	<p>IF : 2,47</p>

<p><b>Parkinson's Disease in a family of Moroccan origin caused by a p.A217D mutation in PINK1: a case report</b></p> <p>Brendan P Norman, Steven J Lubbe, Manuela Tan, Naomi Warren, Huw R Morris</p> <p><i>BMC neurology 2020</i></p>	maroc de 29 ans	UK		<p>parents cousins germains</p> <p>Début des symptômes : 29 ans avec tremblement main gauche, micrographie, lenteur de la marche et sensation de jambe lourdes</p> <p>34 ans : 1er examen &gt; bradykinésie bilatérale, rigidité, tremblement postural et de repos, plus marqué à gauche.</p> <p>+ hypomimie faciale, hyperréflexie des MI, mouvement oculaires saccadés.</p> <p>Pas de troubles cognitifs ou neuropsychiatriques ( MMSE et GDS normaux )</p> <p>3 chutes / an</p> <p>Score de Y&amp;H : 2</p> <p>Pas de troubles du sommeil ( Epworth et Indice de Pittsburgh)</p> <p>Pas d'anomalie au NMSQ</p> <p>36 ans : fautes de frappe en lien avec bradykinésie et douleurs du dos et épaules</p> <p>37 ans : majorations de la bradykinésie et de la rigidité, détérioration des troubles de l'élocution : dysarthrophobie</p> <p>mutation p.A217D homozygote dans PINK1, mutation retrouvée chez le frère présentant des symptômes similaires.</p>	séquençage de 3 personnes de la même famille	HAS 4
<p><b>RL 10 : Familial early onset Parkinson's disease caused by a homozygous frameshift variant in PARK7: Clinical features and literature update.</b></p> <p>Stephenson SE; Djaldetti R; Rafehi H; Wilson GR; Gillies G; Bahlo M; Lockhart PJ</p> <p><i>Parkinsonism &amp; related disorders, Juillet 2019</i></p>	2 frères d'origine iranienne	Report de cas  Australie	Examen clinique  Séquençage génétique	<p>Parents consanguins et sains</p> <p>Pas d'atcd familiaux de MP</p> <p>Patient 1 :</p> <p>28 ans : voix aiguë et hypomimie. Limitation du regard vers le haut et saccades lentes + bradykinésies symétriques, rigidité, et tremblements de repos et posturaux + réduction du balancement des bras bilatéraux + diminution des réflexes tendineux des deux mains . Pas de NMS, pas de troubles cognitifs (&gt; TTT par rasagaline)</p> <p>31 ans : progression des symptômes moteurs ( TTT par pramipexole )</p> <p>35 ans : troubles du contrôle des impulsions + hypersexualité et achats compulsifs ( switch TTT par carbidopalevodopa)</p> <p>&gt; pas de fluctuations motrices</p> <p>Patient 2 :</p> <p>29 ans : hypomimie et voix aiguë.</p> <p>44 ans : hypomimie sévère, discours inintelligible, lenteur mouvements oculaires et saccadés. + léger tremblement de repos 2 mains mais pas postural + rigidité et lenteur de tous les membres + dystonie pied bilatérale. Pas de troubles cognitifs.</p> <p>&gt; pas de fluctuations motrices</p> <p>Tous deux porteurs d'un variant pathogène PARK 7</p>	2 cas	IF :4,89  HAS 4
<p><b>RL 11 : Siblings with unusual presentation of early onset Parkinson's</b></p>	1 homme de 34 ans	Report de cas  En inde en 2017	Présentation clinique	<p>-Porteur de deux mutation co-existantes PARK 2 et PARK 9</p> <p>né de parents consanguins</p> <p>A 34 ans : troubles de l'humeur, lenteur, tremblement des membres et troubles de</p>	2 cas	IF : 4,89  HAS 4

<p><b>disease with dual heterozygous PARK2 and PARK 9 mutation</b></p> <p>Chatterjee, Koustav; Choudhury, Supriyo; Shubham, Shantanu; Mondal, Banashree; Basu, Purba; Kumar, Hrishikesh;</p> <p><i>Parkinsonism &amp; related disorders, 2018</i></p>			Séquençage génome	<p>l'élocution. Bradykinésie asymétrique, tremblement postural et posture dystopique des 2 mains , pas de tremblement de repos. Réflexes tendineux normaux, pas de spasticité. Troubles de la marche tels que hésitation au démarrage et au virage, courte foulée, gel et festination et balancement réduit du bras droit. Pendant la marche : dystonie axiale. Légère dysarthrie, hypotonie et timbre de voix nasal. Pas de troubles cognitifs ATCD Familiaux d' EOPD</p> <p>Soeur : même. Symptômes dès 12 ans Père : mutation PARK 2 Mère : mutation PARK 9</p>		
<p><b>RL 12 : A Novel Mutation of PARK-2 Gene in a Patient with Early-onset Parkinson's Disease</b></p> <p>Tariq Alafifi, Abdul Rahim Ali Bakhsh,* Mahfoud Elbashari, Mohamed El Hosseiny Abouelnaga and Ahmed Medhat Eldimllawi</p>	1 femme de 34 ans emiratie	Report de cas	Examen neurologique et recherche mutation génétique	<p>32 ans : symptômes initiaux : tremblements des membres et parole, bradykinésie initialement extrémité supérieure droite. ATCD med : crises tonico cloniques focales bilatérales, confirmées à l'EEG, traitée par levetiracetam. Pas d'atcd familial particulier ni de MP Examen 34 ans : pas de DTS , MMS = 30/30 Discours tremblant et bégayant Hypomimie, peu de clignement des paupières Rigidité bilatérale sévère des membres supérieurs et inférieurs (+ à droite ) Tremblements bilatéraux au repos Bradykinésie des membres, Démarche traînante, balancement réduit des bras, rétropulsion anormale, excellente réponse au TTT Résultats génétiques : mutation PARK2</p>	1 cas	IF : non  HAS 4
<p><b>RL 13 : Suicidal ideation in early-onset Parkinson's disease</b></p> <p>Ruwei Ou, Qianqian Wei, Yanbing Hou, Lingyu Zhang, Kuncheng Liu, Xiangwei Kong, Shuying Li, Lan Wang, Xianran Xu, Xiaojing Gu, Junyu Lin, Zheng Jiang, Jiao Liu, Wei Song, Bei Cao &amp;</p>	<b>577 patients EOPD vs 2937 patient MP tardif (LOPD)</b>	Etudes cas témoins et longitudinale prospective  Entre janvier 2010 et janvier 2020  West China hospital	Caractéristiques cliniques et démographiques  Dépression :BDI dont item idée suicidaire ( score > 1 à l'item « G » ) + Evaluation neuro psychiatrique : FAB ( Batterie évaluation frontale	<p>Âge moyen de début de la maladie dans le groupe EOPD ; 38,6 ± 5,9 ans+ 54,2% des EOPD sont des hommes Prévalence de l'IS chez les patients EOPD = 22,2% La prévalence d'IS plus élevée est chez les patients EOPD stade 4 de H&amp;Y Quel que soit le stade de H&amp;Y, les patients souffrant de dépression présentent une prévalence d'IS plus élevée. Dans l'analyse longitudinale : 20,8% des patients EOPD développent une IS après une médiane de 2,7 ans de suivi. Après appariement; prévalence de l'IS plus élevée dans le groupe EOPD vs LOPD Patient EOPD qui ont une IS avaient un niveau éducatif plus faible, un pourcentage plus élevé d'utilisation de la L-DOPA, un pourcentage plus faible de tabagisme et de consommation d'alcool, une prévalence + élevée de diabète, d'hyposmie, de gel</p>	Forces : grand nombre de patients Et larges caractères cliniques Deux groupes appariés  Limites : Pas d'appariement par un groupe témoin sain. Certains symptômes	IF : 4,85  HAS 3  Strobe 17

Huifang Shang <i>Journal of neurology, janvier 2021</i>			), fonction cognitive :MoCA, sd dépressif: l'échelle de Hamilton (HDRS et HADS )	de la démarche de chute de fluctuations motrices, de dyskinésies, de dépression et d'anxiété, une stade H&Y plus élevé, des scores UPDRS III, BDI, NMSS, HDRS et HADS plus élevés, et des scores FAB et MoCA plus faibles que les patients sans IS. La dépression, la dyskinésie, le tabagisme, le niveau d'éducation et le score NMSS étaient indépendamment associés à la présence d'une IS Au cours du suivi les patients qui ont développé une IS présentaient un niveau d'éducation plus faible, une prévalence + élevée de dépression et anxiété au départ, des scores HDRS et HARS plus élevés, un score MoCA plus faible au départ par rapport aux patients qui n'ont pas développé d'IS : la dépression u départ est le seul facteur indépendant lié à l'apparition d'une future IS	basés sur les observations ou déclarations des patients : bais potentiel de confusion  Evaluation de l'IS par le BDI : pas échelle spécifique de l'IS  Un seul centre.	
<b>RL 14 : Impact of Comorbid Autism Spectrum Disorder in an Individual with Idiopathic Young-Onset Parkinson's Disease</b>  Oudkerk, Martijne; Esselink, Rianne A. J.; Kan, Cees C.; Tendolkar, Indira; van Beek, Maria H. C. T. <i>Advances in Neurodevelopmental Disorders - Volume 3, mars 2019</i>	1 homme de 37 ans	Report de cas aux pays bas	Examen clinique	Dg de MP à 30 ans : Bradykinésie, diminution dextérité main gauche, festination. Syndrome hypokinétique rigide prédominant à gauche, stade II H&Y. DaTscan +, Intro ttt à 32 ans À 37 ans : plainte d'anxiété et solitudes progressives Altération des contacts sociaux , mauvais entretien des relations sociales et difficulté organisationnelles au travail ( pb qui se sont aggravés après l'apparition des symptômes moteurs de la MP ) Pdt l'enfance: retard d'acquisition du langage + moteur. Pas de partage des émotions , Intérêt pour les ordinateurs et jeux vidéos ATCD familiaux de troubles du développement ( TSA et TDAH )  Examen : sd hypokinéto rigide surtout à Gauche, une dystonie en période OFF et des dyskinésies en période ON Pas de symptôme psychotique ni de troubles des contrôle des impulsions MMS 30/30 Affect plat + apathie Anxiété et crises de panique pendant les périodes d'inactivité Symptômes dépressifs et rythme de sommeil perturbés Score 35/50 au quotient du spectre autistique ( > suspect ) Score positif à l'entretien structuré des TSA Déficiences légères dans l'utilisation du langage corporel et réciprocité sociale, manque du jeu. > existence de preuves claires du TSA pdt l'enfance	1 cas	IF : NON  HAS 4
<b>RL 15 : Quality of Life in Newly Diagnosed Patients With Parkin-Related</b>	48 patients EOPD diagnostiqués depuis 12 mois	Etude cas témoins : compare 1 groupe porteur de la mutation Parkin et un groupe	Critères cliniques NMS : échelle UDPRS-III et H&Y NMSQ	Groupe parkin : âge de début de la maladie plus jeune et durée de la maladie plus longue  Prévalence + de dystonie dans le groupe parkin même après ajustement sur AOO	Forces Étudie les nouvellement diagnostiqués donc	IF : 4,003  HAS 4

<p><b>Parkinson's Disease</b></p> <p>Xin-Yue Zhou, Feng-Tao Liu, Chen Chen, Su-Shan Luo, Jue Zhao, Yi-Lin Tang, Bo Shen, Wen-Bo Yu, Chuan-Tao Zuo, Jian-Jun Wu, Zheng-Tong Ding, Jian Wang, Yi-Min Sun</p> <p><i>Frontiers of neurology, Janvier 2020</i></p>	<p>issus de la population chinoise Han dont 24 porteurs de mutation Parkin</p>	<p>non porteur</p>	<p>dépression : BDI-2 Somnolence diurne excessive : Echelle d'Epworth (ESS)</p> <p>RBD : RBDSQ</p> <p>Fonction cognitive : MMSE Evaluations neuropsychologiques</p> <p>QdV : PDQ-39</p>	<p>Pas de différence significative concernant les stades H&amp;Y et scores UPDRS</p> <p>Groupe PARKIN : souffre plus de dépression et d'anxiété et de troubles du sommeil Pas de différence sur le MMSE et évaluation neuropsychologiques</p> <p>QDV réduite dans le groupe Parkin, plus affectés dans les échelles de mobilité,, du bien être , de la gêne corporelle</p> <p>Patients parkin :score NMSQ, BDI et ESS = corrélés positivement avec le PDQ 39, le score BDI = déterminant le plus fort de la QdV</p> <p>Patients non parkin : le sexe la dystonie, le NMSQ et score BDI. = corrélés au score PDQ39. Le BDI n'est pas le seul déterminant de la QdV dans ce groupe</p>	<p>pas d'interférences du traitement</p> <p>Groupe contrôle &lt;40 aussi : minimise l'influence de l'âge</p> <p>Evaluation faites en aveugle par rapport au statut génétique</p> <p>Limites : peu de patients Patients originaires de la même ethnie ( mais l'ethnie majoritaire ) Pas d'évaluation des proches : rôle ++ pour évaluer la QDV</p>	<p>Strobe 14</p>
<p><b>RL 16 : The Phenotypic Variation of a Parkin-Related Parkinson's Disease Family and the Role of Heterozygosity</b></p> <p>Stark RS; Walch J; Kägi G</p> <p>Movement disorders clinical practice, Novembre 2019</p>	<p>3 membres d'une même famille , 1 père porteur d'une délétion exon du gène parkin et ses 2 filles porteuses de mutation hétérozygotes composée de parkin</p>	<p>Report de 3 cas d'une même famille</p> <p>En suisse, 2018</p>	<p>Examen clinique Imagerie</p>	<p>Cas 1 : Début des symptômes: 29 ans : tremblements symétrique et saccadé des deux mains , initialement étiqueté tremblement essentiel pas de bradykinésie ni rigidité 32 ans: pas d'amélioration au 1er test à la lévodopa. Régression des symptômes après pramipexole + levodopa</p> <p>Cas 2: Debut des symptômes : 19 ans avec difficulté de la marche progressives PUIS tremblement subtile côté gauche avec bradykinésie avec dystonie pied G induite par l'exercice 1er test levo dopa peu concluant Datscan : grave déficit dopaminergique synaptique bilatéral Rapidement besoin de majorer le traitement avec phénomène d'usure ++ : agitations, troubles du contrôle des impulsions et frénésie alimentaire nocturne En 3 ans : la dystonie s'est étendue et est permanente.</p> <p>Cas 3 : 62 ans : tremblement lentement progressif du bras gauche depuis l'âge de 45 ans Tremblement main g avec qq dystonies sans réel Parkinsonisme &gt; pas de traitement , DAT Scan normal</p>	<p>Limitée à trois cas mais qui ont un patrimoine génétique en commun</p>	<p>IF :non HAS 4</p>

<p><b>RL 17 : First Clinicogenetic Description of Parkinson's Disease Related to GBA Mutation S107L</b></p> <p>Hertz E; Thörnqvist M; Holmberg B; Machaczka M; Sidransky E; Svenningsson P</p> <p><i>Movement disorders clinical practice - Volume 6, Mars 2019</i></p>	<p>2 demi frères EOPD, hétérozygotes pour la mutation S107L de la GBA</p>	<p>Report de cas</p>	<p>Examen neurologique standard et test des NMS</p>	<p>CAS 1 : 37 ans, suédois : plainte de tremblements et signe de nevrte retrobulbaire Examen : bradykinésie asymétrique rigidité, pas de tremblement de repos IRM : lésions périventriculaires non spécifiques, pas d'arguments pour une SEP, DaTScan Après 8 ans et malgré traitement ; membre sup dystopiques douloureux bilatérale , gel fréquent, rigidité sévère et bradykinésie générale , fluctuation motrices sévères, score UPDRS III entre 43 et 61 malgré perfusion continue de dopamine, Pas de tremblement H&amp;Y = 4 Fatigue et dépression sévère et persistante MoCA : 25/30 : difficultés fonctions visuo spatiales / exécutives et de rappel différé , pas d'hypotension orthostatique , hyposmie sévère , constipation améliorée sous traitement pas de trouble comportement en sommeil paradoxal, échelles NMS Q (4/30) et PDQ 39 : difficultés dans plusieurs aspects de la vie quotidienne</p> <p>CAS 2 41 ans demi frère du cas 1 Exposé à des produits chimiques ( ancien peintre ) Troubles de la coordination et rigidité main et jambe G , diagnostic de Mp 2 ans plus tard 6 ans plus tard ; NMS : altération unilatérale ds mouvement alternatifs des mains, bradykinésie générale, altération de la démarche et tremblement main G Rigidité légère bilatérale des extrémité sup + tremblement postural bilatéral, pas de tremblement de repos , pas de fluctuations motrices score H&amp;Y = 2 Dépression modérée, MoCA = 25 : déficit fonction visuo spatiale / exécutives et retard de mémoire , hyposmie qq années avant apparition des symptômes moteurs , des plus jeune âge : RBD , hypoTA orthostatique intermittente , constipation légère et dysfonctionnement érectile Aucun autre membre de la famille n'a aucun de ces symptômes Génétique : les deux demis frères et leur mère et leur cousin sont hétérozygotes pour la mutation GBA S107L</p>	<p>Report de cas</p>	<p>IF : 0,7 HAS 4</p>
<p><b>RL 18 : A novel homozygous SYNJ1 mutation in two siblings with typical Parkinson's disease</b></p> <p>Xie, F., Chen, S., Cen, Z.-D., Chen, Y., Yang, D.-H., Wang, H.-T., Zhang, B.-R., Luo, W.</p>	<p>Deux frères et soeurs atteints de MP de parents consanguins</p>	<p>Report de cas ( 2 ) d'une famille chinoise</p>	<p>Examen neurologique par un neurologue spécialiste</p>	<p>Soeur : début de tremblement à 40 ans main droit 41 ans: extension du tremblement à la jambe droite Progression lente de la MP À 52 ANS : : faciès masqué, rigidité bilatérale des membre, légère bradykinésie membre sup droit + tremblement repos main droite et 2 jambes Bonne réponse au traitement lévodopa, MMSE 30/30, pas de dystonie, pas de mouvement oculaire anormaux</p> <p>Frère aîné:</p>	<p>Peu de NMS, limité à 2 cas</p>	<p>IF : 4,891 HAS 4</p>

Parkinsonism & related disorders, janvier 2019				<p>Tremblement de repos dès 52 ans = développe par la suite légère bradykinésie main droite.</p> <p>A 54 ans : Léger faciès masqué, tremblement de repos main droite et bradykinésie membres droits , avec perte du balancement du bras droit pendant la marche</p>		
--	--	--	--	---	--	--

**AUTEUR(E) : Nom : FROMONT**

**Prénom : Camille**

**Date de soutenance : 21 octobre 2021**

**Titre de la thèse : Le diagnostic clinique de la maladie de Parkinson à début précoce en médecine générale**

**Thèse - Médecine - Lille «2021 »**

**Cadre de classement : Médecine Générale**

**DES + spécialité : Médecine Générale**

**Mots-clés :**

*“parkinson”, “parkinson disease”, “early onset parkinson”, “young onset parkinson”, “juvenile parkinson”, “maladie de parkinson”, “parkinson à début précoce”*

## **Résumé :**

**Introduction :** La MP peut toucher des sujets jeunes , On parle de maladie de parkinson pour un âge de début avant 40 ans. A travers le monde, entre 3 à 10% des patients sont touchés. Lorsqu'ils présentent les premiers symptômes ( souvent moteurs), la moitié des neurones dopaminergiques sont déjà perdus. Ce travail est une revue de la littérature ayant pour but d'établir un profil clinique type du patient atteint de MP à début précoce ( EOPD).

**Matériels et méthodes:** Huit bases de données ont été interrogées afin d'identifier les études évaluant les symptômes des patients EOPD, publiées entre janvier 2018 et février 2021.

**Résultats :** Sur les 1540 articles initialement collectés, 18 ont été finalement analysés. Les patients étudiés présentaient dans la majorité la triade parkinsonienne, puis par ordre de fréquence, les symptômes non moteurs les plus fréquents étaient les troubles de l'élocution (72,1%), la fatigue ou somnolence diurne (68,6%), les troubles urinaires (53,3%), la dysfonction sexuelle (38,7%), la constipation (38,2%) et la dépression (35,6%). En terme de symptôme moteur, la dystonie (49,3%) est assez typique des formes à début précoce.

**Conclusion :** Les symptômes non moteurs sont fréquents chez les EOPD et pour certains sont pré-existants plusieurs années avant l'apparition des symptômes moteurs. Certains sont également liés à la mutation génétique mise en jeu lorsqu'elle existe.

Des études plus spécifiques et plus robustes sont nécessaires pour préciser la survenue des symptômes non moteurs chez les patients atteints de MP à début précoce.

## **Composition du Jury :**

**Président : Pr Jean-Pierre PRUVO**

**Assesseurs : Dr Nassir MESSAADI**

**Directeur de thèse : Dr Sabine BAYEN**

