



HAL
open science

Signes précurseurs de la maladie de Parkinson. État des connaissances

Julie Delpy

► **To cite this version:**

Julie Delpy. Signes précurseurs de la maladie de Parkinson. État des connaissances. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02969050

HAL Id: dumas-02969050

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02969050v1>

Submitted on 16 Oct 2020

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Signes précurseurs de la maladie de Parkinson. Etat des connaissances.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 19 Juin 2020

Par Madame Julie DELPY

Née le 21 avril 1991 à Brive-La-Gaillarde (19)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BONIN-GUILLAUME Sylvie	Président
Madame le Docteur LAGOUANELLE-SIMEONI Marie-Claude	Assesseur
Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre	Assesseur
Madame le Docteur LAMBERT Isabelle	Assesseur
Monsieur le Docteur MONDET Bastien	Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Signes précurseurs de la maladie de Parkinson. Etat des connaissances.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 19 Juin 2020

Par Madame Julie DELPY

Née le 21 avril 1991 à Brive-La-Gaillarde (19)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BONIN-GUILLAUME Sylvie	Président
Madame le Docteur LAGOUANELLE-SIMEONI Marie-Claude	Assesseur
Monsieur le Professeur EUSEBIO Alexandre	Assesseur
Madame le Docteur LAMBERT Isabelle	Assesseur
Monsieur le Docteur MONDET Bastien	Directeur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

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

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

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

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

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

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUBE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT**2008**

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

2018

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

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

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

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

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

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

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

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

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

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

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

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

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

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

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

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

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

NEPHROLOGIE 5203

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSELI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANÇON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Madame le Professeur Sylvie BONIN-GUILLAUME,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre réactivité. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Marie-Claude LAGOUANELLE-SIMEONI et Monsieur le Professeur Alexandre EUSEBIO,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Madame le Docteur Isabelle LAMBERT,

Je vous remercie d'avoir accepté sans hésitation de juger mon travail, et d'avoir mis de l'ordre dans mes idées. Soyez assurée de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Bastien MONDET,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour tes conseils, ta réassurance et pour la liberté accordée pendant la réalisation de ce travail.

À ceux qui ont participé à la genèse de cette thèse et à l'ensemble des personnes dont la rencontre a marqué mon cursus :

Madame le Docteur Valérie COCHEN DE COCK, pour la considération que vous avez eue à mon égard et l'intérêt que vous avez montré à ce sujet. Vous m'avez donné l'impulsion que je cherchais.

Madame le Docteur Eva MITILIAN, pour avoir cerné mes intentions et su trouver la forme convenant le mieux au fond que je voulais aborder. Merci d'avoir mis de l'ordre dans tout cela.

Les Docteurs POSTUMA, SCHRAG et SEPPI, pour m'avoir autorisée à reproduire des éléments de leur publication pour illustrer ma thèse.

Pr KAPLANSKI, Karin, Rodolphe ; Don-Paul, l'équipe des urgences d'Ajaccio au grand complet, tous toc de mac ; *Magali et Anne-So* pour l'étendue de ce que vous m'avez appris, et toute l'équipe des MDS de Port de bouc et Martigues, pour votre chaleur et votre bienveillance ; Barjols: *Jean-Luc, Anne, Géraldine, Maxime, Denis ; les Dr BAUDE, CASSAGNE et CORRE,* pour votre gentillesse, et *Dr AUDREN,* parce que vous maîtrisez l'art de la pédagogie comme personne et ne soupçonnez pas tout ce que vous m'avez apporté.

Mes co-internes, *Julien B., Manon et Vivi,* pour nous avoir assistées dans nos premiers pas avec votre patience et votre sagesse; *Sonia, Julien Marie et Olalla,* parce qu'ensemble on a sauvé l'Arménie, on a claqué la porte de ce petit bureau et on a bitché, mais on a été, je crois, un exemple de cohésion et de coalition; *Lisandru, Dédé, Pauline,* tous d'exception, pour ces rires en barre et cette fameuse soirée où je suis entrée dans la dynastie Girerd. Et tous les petits barjolais/brignolais, Marilou ma roommate vinsoise, dont la rencontre éphémère n'en était pas moins agréable, bonne route :)

À ma famille :

Mes parents, pour n'avoir jamais mis de frein à quoi que nous ayons pu entreprendre, pour votre disponibilité, pour l'assurance intemporelle de votre support. Pour nous avoir éduqués dans le respect de l'indépendance et de l'autonomie. *Maman*, pour ton dévouement absolument immuable, pour ton assistance tout au long de mon cursus et de ma vie. Il n'est aucun problème ni aucune situation que tu ne saches résoudre. Tu es ma sécurité. Pour ta générosité, pour tes attentions, pour ton altruisme et pour ton humilité. Parce que tu penses être une petite taupinière, mais tu es la montagne du Chauvet, la Rhune, le pic du Midi. Tu es admirable. *Papa*, pour les passions qui t'animent, ta désinvolture, ta simplicité, ton aversion des technologies et ton besoin d'évasion. Pour ces chants tapageurs dont tu m'as transmis la manie, parfois au désarroi de mes colocataires... Pour ce tempérament haut en couleurs et cette légèreté qui m'ont toujours amusée et égayée. J'ai suivi ton chemin scientifique, à présent j'aimerais suivre celui de ta main verte pour éviter tout désastre et extinction de la flore.

Mon frère, mon bro', mon premier patient. Pour ta fraîcheur et ton épicurisme (le mot est laid mais te caractérise si bien). Pour ton ambition et ta détermination. Pour ton sens de la famille, de l'amitié et de la fédération. Pour cette facilité avec les chiffres et leur devise, le remplissage de ma feuille d'impôts et, d'avance, pour la future gestion de mes finances (car j'abandonne). <3

Côté Delpy: *Nana*, notre reine mère 2.0, qui nous rassemble et nous cimente, qui nous écoute et nous rassure; *Ma marraine*, pour ton sourire, ta bienveillance et ta tendresse, et parce que dans tes yeux j'ai l'impression de briller. *Tonton Patrick*, ta jeunesse et ton humour sont éternels, continue de nous faire rire. *Tata Régine*, pour ta gaité, ton énergie, *Bernardo*, *Juju*, *Beb*, *Milou*, *Mathieu*, *Clarinette* ma puce, tu es top, et au reste de la 4^{ème} génération. *Véro*, *Paulette*, pour votre excentricité à toutes les 2. Et à *mon Papinou*.

Côté Albarel: *Papi*, tu ne mesures pas le poids qu'ont eu ces vacances aveyronnaises et fourasiennes dans mes souvenirs d'enfance. Pour cette caravane, son auvent, vos relax... Pour ces centaines de douzaines d'huître et ces chichis, MERCI. *Mon Fredo*, tu es en or. Ton humour, tes bagnoles, tes bons plans...et tes sentiments. Je t'adore. *Ma tante*, pour ton écoute et ta curiosité, merci mille fois ; *ma cousine*, je t'ai regardée hurler dans ce cosy, le visage empourpré, inconsolable, me demandant ce qu'on allait faire de toi, j'avais 10 ans, tu en as maintenant 18, et tu ne veux que rire :) *Réré*, nous parlerons quand tu auras terminé ta crise d'ado <3 Merci à vous 4 de m'avoir fait une place au chaud, vous comptez beaucoup. *Nath*, *Juju*, pour ton talent, pour nos papilles... Miers, ma petite *Marie*, pour tes attentions et pour les nouvelles de ma filleule; ma *Zoé*, grandis vite; *tonton*, *Loïc*, *Rémi*, des gros bisous. *Tonton René* et *Tatie Lucette*, pour nous gâter depuis toujours. Merci, merci.

Parrain, pour nous avoir transmis le goût du voyage et des bonnes choses, pour m'avoir fait traverser la Manche et l'Atlantique, pour ce baptême new-yorkais en grande pompe quelques étages au-dessous de la Suite de tous les scandales, pour l'orgie alimentaire chez Mr Paul... Les souvenirs que tu m'as offerts ne palissent pas. Merci d'être toujours là, quelque part, à avoir une pensée ou une attention pour nous.

Ma *Nounou*, ma petite douceur. Pour ta fragilité. Pour ton amour et pour ton affection. Je te dois une partie de moi. Prends soin de toi.

À mes amis :

Ma Didou d'amour, nous approchons nos noces de porcelaine... Pour ton sens de la famille et des responsabilités, pour cet aplomb qui m'a jadis bousculée, avant de m'inspirer. J'ai appris à tes côtés tout l'intérêt d'être une femme affirmée et assumée. Aujourd'hui je concrétise mon parcours, mais ma réussite sera quand j'aurai accompli tout ce que tu as merveilleusement bien construit, pour le bonheur des tatas. ♥FOREVER ♥

Ma Jeannounette, la racine des racines, pour la chape de béton que nous avons coulée ensemble à l'orée de nos vies, pour m'avoir offert la plus belle adolescence qui soit, pour ton innocence et ta sensibilité, pour ton enthousiasme, pour n'avoir jamais montré signe de lassitude à mes amours inachevés, je te donne l'assurance de notre amitié éternelle. Pour le petit chevalier vers qui mes pensées sont allées pendant la rédaction de ce travail... pour Baleino, les jaunards, le bouclier, la télé, pour nous avoir supportées ces nuits d'interminables tergiversations ponctuées de ton rire assourdissant, pour ces étranges témoignages et ces heures de bobine dont le simple rappel me plonge au cœur d'un parfait mélange entre euphorie et nostalgie. Plus qu'il n'y a d'étoiles...

Ma Lisoute, Dr Denys, pour ta fidélité et ta constance, pour ton soutien intemporel et ton écoute infallible. Pour la transparence l'une envers l'autre, pour la longueur d'onde sur laquelle nous surfons main dans la main, pour nos ressentis communs. Pour la force déconcertante de notre amitié. Pour la table des codes, et parce qu'avec le temps les initiales que l'on a gravées dans le bois se sont effacées mais pas le cœur qui les entourait. Pour la certitude que demain se fera toujours avec toi. Tu es mon essentielle.

Mon Joul, pour être la paillette de ma vie. Pour nos débuts médicaux passifs dans cet hôtel-restaurant Poquet. Pour tes contrastes, ton érudition et ta simplicité, ton flegme et ta fougue, ton authenticité, ta spontanéité. Pour tes messages vocaux, tes lectures romanesques et tes chansons. Pour nos vacances, nos soirées, nos déboires. J'adore tout de nous, et tout de toi, sauf ton absence. Mi rent' bientôt la kaz, aten a moin, si ou l'a degôt une tantine li mi fra un bon cari bringelles boukané et nou l'ira danser maloya zusk minuit.

Le Goldenslob, le collectif du succès, je vous aime profondément et entièrement. *Elsa*, pour ta malice, tes écoutes attentives et ta perspicacité. Pour ton humanité, ton humilité, ta curiosité. Pour ces snaps qui me tordent, pour Aya. Pour cet amour de vacances à la permanente impeccable et le Tye and die maronnasse que tu as lâchement ignoré en Inde. Pour tout cela, je passe sur les fois où tu as jeté ton backpack dans les draps. *Tanguy*, pour ta candeur, ta singularité, ta fragilité, tes mots, tes tics et tes tocs, ta cuisine, ta tendresse, ton ambition et tout ce que j'oublie qui te rend unique.

Mymou, les murs de Kapou nous ressentent toujours et nos voix résonnent encore dans les calanques de Piana. Bénie sois je d'avoir croisé ta route. Pour ta ténacité, ta vivacité, et la liberté qui coule dans tes veines. Pour ta générosité et ton altruisme, et pour la sensibilité que ton armure abrite.

Néné, pour ton exubérance, ton autodérision, pour tes contradictions et tes dilemmes épuisants mais inépuisables, ta gourmandise qui n'a de limite que mécanique, pour t'être dévouée avec ce grand Serafin pendant que je me faisais conter fleurette sous le sunrise, et pour la toison qui demeure à jamais éparpillée sur le sol de la Marquise. <3

Mes compagnons de bancs de fac limougeauds : *Alien*, pour ta droiture, ta sagesse et ton allocentrisme (on l'utilise pas souvent celui-là) ; *Elias*, pour ta générosité, ton sarcasme, nos conduites à 4 mains, et parce que dans tes bras je me suis toujours sentie protégée ; *Hélo*, pour tes éclats de rire et ta douceur et *Raphy*, pour avoir adopté cet accent lotois : vous êtes notre Lily and Marshall ; *Miche*, parce que de ta rigueur à ta frénésie, tu es sincère, entier et juste ; *Ma tomate*, ton grêle et toi êtes indissociables, alors pour vous 2 : pour votre nonchalance irrésistible, votre résilience, et votre volonté de pousser toujours plus loin. Tu es notre mascotte babe. A tous, pour vos folies respectives et nos moments.

PF, le sang, la famille. Que te dire, si ce n'est que tu tiens une place particulière.

Ophélie, ma soeu', il est loin ce temps des robes de cagoles et des Cabers-d'Anjou dégueulasses. Maintenant on boit du Saumur enroulées dans un plaid-poil-de-boules. Mais qu'est-ce qu'on a ri, et qu'est-ce qu'on a eu mal au casque. A ces récits de combats de poules à coups de parapluies que je ne veux jamais oublier. Tu me manques.

Costaud, de longue ma camarade de classe, pour ta fidélité depuis 15 ans et le lien solide que nous avons tissé, pour mon initiation à la guitare, notre passion Roro, ma lutte à l'aloë.

Rachid et Coco. Mes voisins chéris, pour votre bonne humeur et les effluves orientales.

Les internat-mates: *ma Lisette* d'Annecy, ta folie, ton bon-vivre, neufeujo c'était pas cher payé, pardonne moi de t'avoir amenée en Italie avec un cardan percé. Je lève mon verre de spinetta à ton futur emménagement dans mon tiec ;) *Sophia, Nono, Mathou*, vous êtes de drôles de dames (et une caresse à Limoges en passant, puisse-t-il enfin se débarrasser de cette leucémie); Ajaccio: *Valleje*, pour ton mode de vie qui a changé le mien, insidieusement mais sûrement :) pour ces invitations généreuses, en Corse, à la Réunion, ces randos, ces restos, et tes goûts musicaux bal musette ; *Beubeu*, pour ce séjour à Barrett' (ali) et cette beauffitude assumée, *Rémi*, notre quechua, *Dieg'*, *Dirac*, *Eva*, *Marine*, *Marjo*, *Goris* ... Ce semestre avec vous n'était que bonne humeur, Scudo et Merrily.

Les pièces rapportées, *Carlito- mon Charlesse*, *jardinier à la patte et la conduite folles*, *Alice*, *JP*, ce n'est pas un hasard si vous êtes les élus. Que du bonheur pour les mariages à venir.

Pauline, fraîche mais délicieuse rencontre, pour ces déjà quelques voyages, ces belles- et més-aventures, ce vide d'essence en plein Atlas, cette cheville capricieuse, ce car-crash portugais, cette ... boutique... de Pigalle. Je me languis de tout ce qui est à venir. Beijobeijo.

Sabrina, ma biche, pour notre quête désespérante mais, je crois, pas encore désespérée (?) pour ton sourire, ta gaieté, ta folie et la finesse de ton esprit. Pour ces choré-confinement si bien orchestrées que j'attendais comme la star ac' un vendredi soir. Tu me régales.

Mes colocataires, *Audrey*, *Samuel*, pour les fracas de vaisselle, tes applaudissements et tes « Brrr » qui ont rythmé notre confinement et l'écriture de cette thèse. Pour ta fantaisie, ta spontanéité et ta bonne humeur. Je te demande de ne plus rien casser, sauf une chose : la démarche. *Johana*, gracias por dirigir el visual de esta tesis y por revivir nuestras plantas☺

A mes relecteurs, vous êtes formidables. خاصة إشارة *Dr Bougon*.

Et à ma *Loush*, car j'aurais rêvé de tes petites pattes sur les brouillons de cette thèse.

*A ma grand-mère Léone, mon exemple de bonté, ma ligne de conduite.
Je te revois dans ce carré de jardin te délecter de mes récits d'autopsie.
Ce long périple se termine sans, mais pour toi.*

Table des matières

LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
GÉNÉRALITÉS	9
I. HISTORIQUE	9
II. L'ALPHA-SYNUCLÉINE	9
III. LE SYSTÈME DOPAMINERGIQUE	10
IV. LA MALADIE DE PARKINSON	11
V. LE CONCEPT DE PHASE PRODROMIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON	12
MATÉRIEL ET MÉTHODE	14
I. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ	14
1. Critères d'inclusion	14
2. Critères d'exclusion	14
II. SOURCE DES DONNÉES	14
III. STRATÉGIE DE RECHERCHE	15
IV. SÉLECTION DES ÉTUDES	15
V. ANALYSE DES RÉSULTATS	16
VI. ÉTHIQUE ET CONFIDENTIALITÉ	16
RÉSULTATS	17
I. SÉLECTION DES ÉTUDES	17
II. CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES	18
1. Études en population générale	18
a. PRIPS	18
b. PARS	18
c. Étude Bruneck	18
d. Predict-PD	19
2. Études rétrospectives de patients parkinsoniens	20
a. THIN	20
b. ICICLE-PD	20

3. Cohortes d'individus à risque	21
a. Patients atteints de trouble du comportement en sommeil paradoxal	21
b. TREND	21
c. PMPP	21
d. Consortium de juifs ashkénazes porteurs sains d'une mutation du gène LRRK2	21
e. Patients porteurs d'une mutation du gène codant pour la β -glucosidase	22
f. Porteurs d'une microdélétion 22q11.2	22
4. Critères de maladie de Parkinson prodromique	23
III. PRODROMES DE LA MALADIE DE PARKINSON	24
1. Troubles du sommeil	24
a. Trouble du comportement en sommeil paradoxal	24
b. Insomnie	27
c. Somnolence diurne excessive	27
2. Hyposmie	28
3. Dysautonomie	30
a. Dysfonctions gastro-intestinales	30
b. Dysfonctions uro-génitales	33
c. Hypotension orthostatique	34
d. Troubles de la thermorégulation	34
e. Hypersialorrhée	34
4. Troubles moteurs	35
5. Troubles neuropsychiatriques	39
a. Troubles anxio-dépressifs	39
b. Apathie	41
c. Troubles cognitifs	41
6. Troubles somato-sensoriels	42
7. Troubles visuels	42
IV. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS	43
V. ROBUSTESSE DES COMBINAISONS DE PRODROMES	47
VI. INFLUENCE DU MODE DE VIE	50
1. Activité sportive	50
2. Mode de vie alimentaire	50
3. Habitudes de vie	51
4. Stimulation cognitive	51
5. Stimulation de l'odorat	51
VII. ENJEUX ÉTHIQUES, SCIENTIFIQUES ET INDIVIDUELS LIÉS À L'ANNONCE D'UNE MALADIE DE PARKINSON PRODROMIQUE	52
1. Cas particulier du TCSPi	52
2. Cas particulier de la pratique ambulatoire : rôle des médecins généralistes	54
a. Connaissance des facteurs de risque	54
b. Connaissance des signes précurseurs	54
DISCUSSION	55
I. PRINCIPAUX RÉSULTATS	55
1. Pouvoir prédictif des prodromes	55
2. Rôle des médecins généralistes	55
a. Mesures de prévention	55
b. Repérage et application en pratique générale	56
c. Implication dans la recherche	57

II. ANALYSE CRITIQUE DE LA MÉTHODOLOGIE	58
1. Forces des études	58
2. Limites des études	58
a. Biais de sélection	58
b. Biais de classement	59
c. Puissance	59
d. Validité	60
3. Forces et faiblesses de notre revue de littérature	60
III. PERSPECTIVES	61
1. Perspectives thérapeutiques	61
2. Perspectives diagnostiques	61
CONCLUSION	62
ANNEXES	64
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	71
SERMENT D'HIPPOCRATE	78

Liste des tableaux

Tableau 1 - Les trois groupes de mots-clés utilisés pour interroger MEDLINE.....	15
Tableau 2 - Trouble du comportement en sommeil paradoxal à la phase prodromique de la maladie de Parkinson.....	26
Tableau 3 - Hyposmie à la phase prodromique de la maladie de Parkinson	29
Tableau 4 - Constipation à la phase prodromique de la maladie de Parkinson en population générale	31
Tableau 5 - Prévalence de la constipation en population à risque de maladie de Parkinson.....	32
Tableau 6 - Troubles moteurs à la phase prodromique de la maladie de Parkinson	37
Tableau 7 - Troubles de la démarche et de la dactylographie à la phase prodromique de la maladie de Parkinson.....	38
Tableau 8 - Troubles anxio-dépressifs à la phase prodromique de la maladie de Parkinson.....	40
Tableau 9 - Synthèse des propriétés des prodromes de la maladie de Parkinson	44
Tableau 10 - Combinaisons de symptômes évocatrices de maladie de Parkinson prodromique	47
Tableau 11 - Performance des algorithmes à identifier les sujets à risque de maladie de Parkinson.....	49

Liste des figures

Figure 1 - Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe.....	6
Figure 2 - Noyaux gris centraux (ou ganglions de la base).....	10
Figure 3 - Modèle d'extension des corps de Lewy selon la théorie de Braak	13
Figure 4 - Flow-chart de la thèse.....	17

Liste des annexes

Annexe 1 - Critères diagnostiques cliniques de maladie de Parkinson selon la MDS ..	64
Annexe 2 - Liste PRISMA.....	65
Annexe 3 - Critères de maladie de Parkinson selon la UK Brain Bank	66
Annexe 4 - Algorithme de risque de maladie de Parkinson mis au point par l'équipe du Dr Schrag.....	67
Annexe 5 - NMS questionnaire	68
Annexe 6 - Algorithme de probabilité de maladie de Parkinson prodromique selon la MDS	69
Annexe 7 - Influence du régime alimentaire dans la genèse d'une maladie de Parkinson	70

LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

α -syn : alpha-synucléine

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

cf. : confère

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

et coll.: et collaborateurs

HR : Hazard Ratio

HR-PD : Haut Risque de Maladie de Parkinson (High Risk of Parkinson Disease)

IC : Intervalle de Confiance à 95%

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ISRN : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Noradrénaline

MDS : Movement Disorder Society

MP : Maladie de Parkinson

MPp : Maladie de Parkinson prodromique

n. a. : non applicable

n. s. : non significatif

OR : Odds Ratio

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PSG : Polysomnographie

RBD : REM-sleep Behavior Disorder

REM : Rapid Eye Movement

RR : Risque Relatif

RV : Rapport de Vraisemblance

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

s. a. : sans auteur

s. d. : sans date

SND : Syndrome NeuroDégénératif

SNM : Symptômes Non-Moteurs

SNMp : Symptômes Non-Moteurs prodromiques

TCSP : Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal

TCSPi : Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal idiopathique

UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test

↓ : diminution

↑ : augmentation

Δ : variabilité

INTRODUCTION

Les maladies neurologiques sont la principale cause d'invalidité et la deuxième cause de décès dans le monde. Parmi elles, la maladie de Parkinson est la 2^{ème} maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Elle est aussi la 2^{ème} cause de handicap moteur d'origine neurologique chez l'adulte après les accidents vasculaires cérébraux.

A l'échelle mondiale, la maladie de Parkinson (MP) est l'atteinte neurologique dont le nombre a le plus augmenté entre 1990 et 2015 : deux fois plus de cas ont été recensés en 25 ans. En 2015, on décomptait :

- plus de 6 millions de cas dans le monde (1) ;
- plus de 1.2 million en Europe ;
- plus de 160 000 patients traités en France, principalement après la cinquième décennie (*cf. Figure 1* (2)), et 25 000 cas nouvellement traités dont 17% de moins de 65 ans.

En 2019, France Parkinson estimait le nombre de patients atteints de la MP à plus de 200 000 (3).

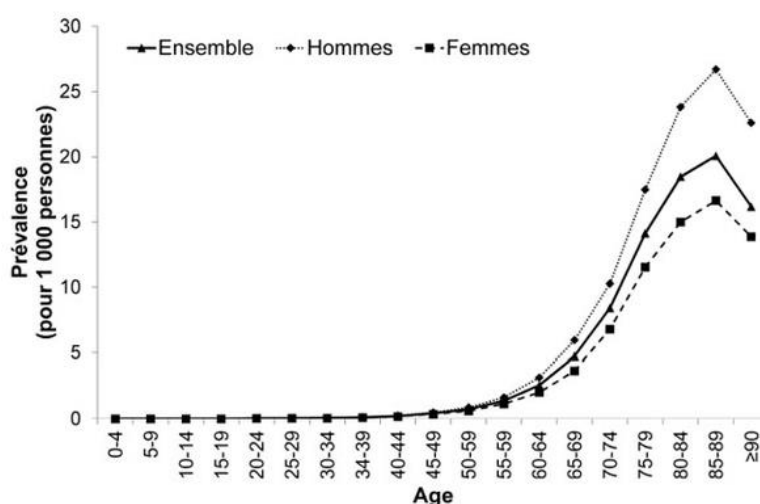


Figure 1 - Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe

Santé publique France a publié en avril 2018 un rapport sur les données épidémiologiques de la MP à l'échelle nationale et régionale. Ce rapport s'est basé sur les remboursements par la Sécurité sociale des traitements anti-parkinsoniens entre 2010 et 2015. Il montre une répartition hétérogène de la MP sur le territoire français avec des prévalences par département entre 1.52 et 3.30 pour 1000 personnes.

La région Provence-Alpes-Côte d'Azur compte parmi les 2 régions françaises, avec les Hauts-de-France, où la prévalence est la plus importante (2.8 pour 1000 habitants). Les Bouches-du-Rhône sont l'un des départements les plus touchés avec une prévalence de 3.23 pour 1000. L'incidence au niveau régional et départemental suit le même gradient (0.55 pour 1000 personnes-années dans les Bouches-du-Rhône contre 0.39 pour 1000 personnes-années en moyenne en France)(3).

En 2016 sont parues les projections démographiques de l'INSEE pour 2070. Le nombre de personnes >85 ans serait multiplié par quatre, et le nombre de centenaires par dix (207 000 contre 21 000 en 2016). En 2040, un habitant sur quatre aura ≥ 65 ans (4). Le vieillissement étant le principal facteur de risque de la MP, les prévisions laissent présager une augmentation de 56% du nombre de patients parkinsoniens entre 2015 et 2030 : au-delà de 45 ans, une personne sur 120 serait alors atteinte de la maladie (5).

Avec un âge moyen de décès à 83.3 ans, la maladie ne réduit pas l'espérance de vie. En revanche, elle pose différentes problématiques.

À l'échelle individuelle, elle retentit sur la qualité de vie, l'activité professionnelle et les interactions sociales. Elle est donc une source de souffrance psychique, pour le patient et son entourage. La mortalité des patients parkinsoniens reste 2 fois plus élevée que celle de la population générale, à des âges et pour des sexes comparables : elle est le plus souvent associée à des chutes et des pneumopathies d'inhalation. Enfin, l'institutionnalisation de ces patients est fréquente.

À l'échelle collective, elle a un impact économique notable avec un coût moyen estimé en 2010 à 11 000€/personne/an en Europe (4), en majeure partie représenté par les hospitalisations. En France, en 2007, avec 528 millions d'euros de dépenses annuelles, la MP était classée au 15^{ème} rang des dépenses engendrées par les 30 affections de longue durée (6).

La hausse de son incidence associée au coût qu'elle implique font de la MP un enjeu de santé publique reconnu.

En 2012, dans le cadre du *Plan national Parkinson 2011-2014*, le ministère de la Santé a créé 25 centres experts régionaux de la maladie de Parkinson au sein des CHU français. Le *Plan maladies neurodégénératives 2014-2019* a ensuite été mené dans l'objectif de renforcer la mobilisation nationale autour des malades et de développer la recherche.

Cette dernière répond actuellement à une stratégie de prévention primaire qui repose sur l'existence d'un état pré-parkinsonien. La MP est, en effet, le résultat d'un processus lentement progressif qui se développe de la sorte :

- Une *phase préclinique* dans laquelle le processus neurodégénératif a débuté sans être encore responsable de signe ou de symptôme ;
- Une *phase prodromique* dans laquelle des signes et des symptômes sont présents mais ne suffisent pas à définir la MP ;
- Une *phase clinique* comportant les signes moteurs cardinaux nécessaires au diagnostic formel de MP à savoir une bradykinésie associée à une rigidité plastique ou des tremblements de repos.

Cette dernière phase est la conséquence de la disparition de 40-60% des neurones dopaminergiques. Elle correspondrait à l'épuisement des mécanismes compensatoires mis en jeu pour palier à la carence dopaminergique et interviendrait entre 5 et 30 ans après le début de la dégénérescence.

L'existence d'une phase prodromique offre une double opportunité : non seulement celle de repérer les patients susceptibles de développer une MP mais aussi celle d'expérimenter des mesures de conservation neuronale afin de retarder, voire contourner, la maladie.

Dans cette optique, la *Movement Disorder Society* (MDS) a développé en 2015 des critères de recherche spécifiques permettant de suspecter une MP prodromique (MPp) (cf. Matériels et Méthodes, partie II, 4). Néanmoins, en l'absence de thérapie disponible, l'annonce hypothétique de cette phase de la maladie est discutable d'un point de vue éthique. Ces critères ne sont donc pour le moment destinés qu'à des fins de recherche et font l'objet de nombreuses études récentes ou en cours.

En 2011, une étude australienne a évalué les connaissances de médecins généralistes concernant la MP et l'assurance avec laquelle ils traitaient cette pathologie. Cette étude a montré des lacunes théoriques ainsi qu'un manque de confiance en leur pratique autour de la problématique. Quant à leur connaissance des symptômes prodromiques, si elle n'a jamais été évaluée, nous pouvons la deviner limitée au vu de la faible prévalence de la MP.

Ainsi, dans un souci d'anticipation, l'information des médecins généralistes apparaît essentielle en vue de synchroniser le repérage de patients à risque avec l'arrivée potentielle de thérapies préventives.

Nous souhaitons, par ce travail, les familiariser avec le concept de phase prodromique, afin de les sensibiliser d'ores et déjà aux signes précurseurs.

L'objectif principal de cette revue est de décrire la force de l'association entre les signes précurseurs et la MP et le délai de leur apparition avant celle des signes moteurs classiques.

L'objectif secondaire est d'aborder le rôle des médecins généralistes face à l'identification d'une potentielle phase prodromique.

GÉNÉRALITÉS

I. HISTORIQUE

La description de symptômes rappelant la MP est ancienne, retrouvée jusque dans des traités ayurvédiques du X^{ème} siècle av. JC. Dans la Grèce antique, Galien (II^{ème} siècle ap. JC) mentionnait des tremblements de repos, des troubles de la posture et une paralysie.

La première description de la maladie, alors appelée « *shaking palsy* » ou « paralysie agitante » est quant à elle faite en 1817 par James Parkinson. C'est Jean-Martin Charcot, neurologue français, qui a ensuite introduit le terme de « maladie de Parkinson ».

Un siècle plus tard, Frédéric Lewy observe des agrégats anormaux de protéines dans des neurones de personnes atteintes autopsiées, ultérieurement baptisés « corps de Lewy ». Peu après, la MP est attribuée à une perte de neurones dans la substance noire. En 1997, la protéine à la base de la formation des corps de Lewy est finalement identifiée : il s'agit de l' α -synucléine (α -syn).

II. L'ALPHA-SYNUCLÉINE

Sa fonction précise est mal connue, mais elle est impliquée dans la synthèse et le transport de dopamine. C'est une protéine dynamique ayant une tendance naturelle à se combiner sous forme de chaînes éphémères. Différents mécanismes concourent à l'équilibre de sa concentration dans le cytoplasme et sont menacés par des mutations génétiques :

- Une mutation du gène de l' α -syn (SNCA) entraîne la production de protéines mal conformées qui s'accumulent dans les chaperons moléculaires* et perturbent leur fonction de clairance ;
- Une mutation du gène de la glucocérébrosidase (GBA1) entraîne des modifications des membranes lipidiques et empêche le maintien de la protéine d' α -syn à leur contact ;
- Des mutations des gènes codant pour la parkine (PARK2) et l'ubiquitine aboutissent à un défaut de dégradation des protéines par le protéasome.

En cas de défaillance d'un ou plusieurs de ces mécanismes, l' α -syn s'agrège sous forme de fibrilles à l'origine d'une réaction inflammatoire. Cette dernière affecte les mitochondries dont la production de radicaux libres augmente. Le stress oxydatif progresse, amplifie le phénomène d'agrégation et contribue à la mort neuronale (7).

L'accumulation dans les cellules nerveuses de protéines d' α -syn sous forme de corps de Lewy caractérise les synucléinopathies. Elles regroupent principalement : la maladie de Parkinson (MP), la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystématisée (AMS). Leur distinction, parfois délicate, est clinique et repose sur la topographie et la chronologie des structures cérébrales atteintes.

* Les chaperons sont des protéines du réticulum endoplasmique permettant aux protéines nouvellement créées d'acquiescer une bonne conformation.

La distribution des corps de Lewy s'étend :

- au sein de la pars compacta de la substance noire dans la MP ;
- au cortex cérébral et cérébelleux dans la DCL ;
- aux oligodendrocytes du système olivo-ponto-cérébelleux et de la voie nigro-striée dans l'AMS (8).

III. LE SYSTÈME DOPAMINERGIQUE

Les neurones de la pars compacta sont des neurones dopaminergiques : ils synthétisent la majeure partie de la dopamine. Ils envoient des projections axonales vers le noyau caudé et le putamen qui composent le striatum, réalisant ainsi la voie nigro-striée. Cette voie constitue la boucle de régulation du système extra-pyramidal qui comprend, par ordre de relais, le pallidum, les noyaux sous-thalamiques, le thalamus, les aires corticales motrices puis la moelle (cf. **Figure 2** (9)).

Ce système est impliqué dans :

- le déroulement des mouvements volontaires (initiation, amplitude et vitesse) ;
- l'automatisation des mouvements (ballant des bras, marche, mimiques faciales) ;
- la régulation du tonus de repos.

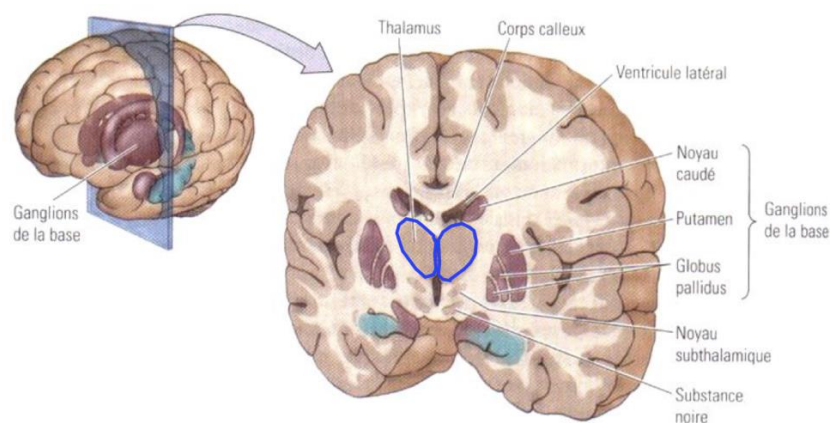


Figure 2 - Noyaux gris centraux (ou ganglions de la base)

Un blocage ou une perturbation de l'action de la dopamine au niveau des noyaux gris centraux entraîne un syndrome parkinsonien. Celui-ci est défini par l'association d'une *bradykinésie* (ralentissement de l'exécution des mouvements) à une *hypertonie dite plastique* ou un *tremblement de repos*. L'association de ces signes typiques, dits « cardinaux », forme la « triade parkinsonienne ». A la bradykinésie peuvent s'ajouter une hypokinésie (réduction d'amplitude) et une akinésie (défaut d'initiation) expliquant la marche à petits pas, la perte du ballant des bras et le faciès figé que l'on retrouve chez les patients parkinsoniens. La rigidité est, elle, responsable de leur attitude générale en antépulsion du tronc pouvant aller jusqu'à la camptocormie, et les membres en demi-flexion. Leur association résulte, souvent tardivement, en l'apparition d'autres symptômes moteurs, tel qu'une dysarthrie avec une élocution monotone, et une micrographie.

IV. LA MALADIE DE PARKINSON

Dans la MP, ces signes moteurs, volontiers unilatéraux sinon asymétriques, dominant pendant longtemps la symptomatologie. Ils apparaissent lorsque plus de 40% des neurones dopaminergiques de la pars compacta sont détruits (10).

Le diagnostic d'une MP reconnue comme la cause d'un syndrome parkinsonien requiert, conformément aux critères définis par la MDS (*cf. Annexe 1*) :

- *l'absence de critère d'exclusion absolue* (correspondant aux symptômes évocateurs d'autres syndromes parkinsoniens) ;
- *au moins deux critères de support*, parmi : une réponse positive et prolongée au traitement dopaminergique, des dyskinésies levodopa-induites, un tremblement de repos, une perte olfactive ou une dénervation sympathique cardiaque à la scintigraphie MIBG ;
- *l'absence de drapeau rouge* (11).

La MP est une pathologie multifactorielle (12), résultant d'une interaction entre influences environnementales et génétiques. Le facteur de risque principal est l'âge avec un âge moyen du diagnostic à 58 ans. Les hommes sont 1.5 fois plus atteints que les femmes. Les facteurs environnementaux (13) incluent l'exposition aux agents phytosanitaires (pesticides, herbicides, insecticides) et aux solvants, un antécédent de traumatisme crânien, un traitement par bêtabloquants, un lieu de vie rural ou un travail agricole.

L'influence génétique dans la MP n'est pas négligeable. Des mutations sont responsables d'environ 15% des cas, dont la moitié subit un début précoce de la maladie avant 40 ans (14). Parmi les gènes reconnus (15) les plus communs, on distingue :

- les mutations / duplications / triplications génétiques à haute pénétrance de gènes dominants (SNCA, VPS35) ou récessifs (PARK2, PINK1, DJ1) qui placent leurs porteurs à très haut risque de MP ;
- les facteurs génétiques de force intermédiaire (mutations des gènes GBA1 et LRRK2) dont la transmission est autosomique dominante et la pénétrance incomplète et âge-dépendante.

A l'état homozygote, une mutation du gène GBA1 est à l'origine de la maladie de Gaucher. On retrouve cette mutation à l'état hétérozygote chez 5-25% des patients atteints de la MP, ce qui en fait le facteur de risque génétique le plus fréquent. Selon une étude menée par les Drs Lesage et Brice en 2010 sur une large cohorte, le risque de développer une MP chez les porteurs de cette mutation est multiplié par 7 par rapport aux témoins. La pénétrance à 80 ans est estimée à 30% (31).

La mutation G2019S, localisée sur l'exon 41 du gène LRRK2, est un déterminant génétique commun de la MP: elle est retrouvée dans 1-2% des cas sporadiques de MP. Régulièrement décrite dans les formes familiales de MP, sa fréquence varie en fonction de l'origine géographique : 3-6% des cas familiaux d'origine européenne et 40% des cas familiaux nord-africains. Elle est aussi particulièrement retrouvée chez des patients d'origine juive (30% des cas familiaux et 13% des cas isolés). La pénétrance à 80 ans est estimée à 26% chez les juifs ashkénazes et 42% dans la population générale.

Les consommations de tabac, café, alcool, AINS et inhibiteurs calciques ont quant à eux montré un rôle protecteur.

V. LE CONCEPT DE PHASE PRODROMIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON

Le processus neuro-dégénératif de la voie nigro-striatale ne peut à lui seul expliquer l'ensemble des manifestations de la MP. Il intéresse également d'autres systèmes de neurotransmission (15) à l'origine d'autres signes moteurs (signes axiaux tels que pertes d'équilibre et troubles de la déglutition) et non moteurs (troubles du sommeil, hyposmie, troubles neuropsychiatriques et sensitifs, dysautonomie), résistants à l'introduction de lévodopa.

Si Kinnier Wilson est l'un des premiers cliniciens à avoir introduit la notion de phase pré-diagnostique de MP (16), il est à présent largement admis que ces symptômes peuvent apparaître des années avant la triade parkinsonienne. Cela a conduit à formuler différentes hypothèses quant à la chronologie de la maladie et aux structures atteintes.

Le Dr Braak et son groupe de recherche ont supposé l'existence d'une propagation encéphalique des agrégats d' α -syn. En s'appuyant sur l'analyse de 168 cerveaux de parkinsoniens et de témoins, ils ont proposé, en 2003, une séquence en 6 étapes basée sur une progression caudo-rostrale des processus synucléinopathiques via le nerf vague (*cf. Figure 3* (17)).

Au 1^{er} stade, les corps de Lewy occupent le noyau olfactif antérieur et le noyau dorsal (moteur) du nerf vague. Ils sont également retrouvés dans le système nerveux entérique et les plexus cardiaque et pelvien. L'hyposmie et les troubles dysautonomiques apparaissent en parallèle : ce sont souvent les signes les plus précoces. Dans ce modèle, Braak et coll. ont proposé que les systèmes nerveux olfactif et entérique soient des voies d'entrées d'agents toxiques dans le système nerveux central.

Au 2^{ème} stade, les lésions s'étendent à une partie de la formation réticulée médullaire et pontique :

- au locus coeruleus et à la formation réticulée bulbaire, jouant un rôle dans la régulation des humeurs et du système nerveux autonome (voie noradrénergique) ;
- aux noyaux du raphé inférieur, impliqués dans l'équilibre thymique via leur production de sérotonine ;
- aux neurones giganto-cellulaires, responsables de la régulation de l'éveil et de la conscience, et aux neurones du noyau sub-coeruleus, impliqués dans les troubles du sommeil et les hallucinations (voie cholinergique).

Ces lésions permettent donc d'imaginer la présence à ce stade de troubles dysautonomiques, anxio-dépressifs et des parasomnies.

Au 3^{ème} stade, la progression se fait vers :

- la substance noire pars compacta ;
- le noyau pédonculo-pontique ;
- les noyaux gris sous-thalamiques ;
- les amygdales, impliquées dans la gestion des émotions, la peur, l'anxiété, l'agressivité.

Au 4^{ème} stade, le processus s'intensifie dans les noyaux touchés à la troisième phase et se propage au mésocortex antéromédial temporal. C'est entre ces deux dernières phases que les premiers symptômes moteurs de la MP apparaissent.

Au cours des 5^{ème} et 6^{ème} stades, le processus s'étend largement dans le néocortex (cortex cingulaire, temporal, frontal et pariétal), à l'origine des troubles cognitifs et démences. A ces stades, la substance noire apparaît macroscopiquement pâle.

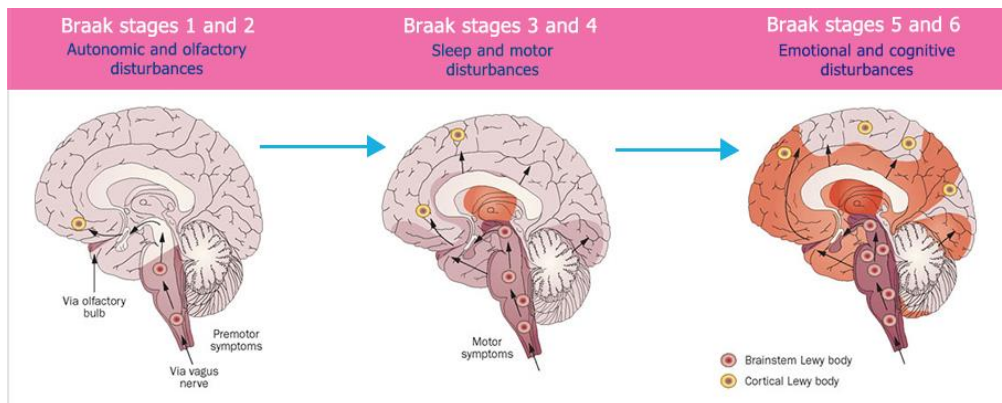


Figure 3 - Modèle d'extension des corps de Lewy selon la théorie de Braak

Cette hypothèse est corroborée par une étude publiée en 2019 dans *Neuron* réalisée par des chercheurs à Baltimore qui ont observé la diffusion d'agrégats d' α -syn injectés préalablement dans les couches musculaires du duodénum et du pylore de souris. Peu après leur injection, les inclusions ont d'abord été observées dans les noyaux moteurs dorsaux du vague et ont ensuite rejoint la région caudale du cortex postérieur, puis la partie basolatérale de l'amygdale. Cette progression s'est accompagnée de symptômes compatibles avec une MP sept mois après l'injection (déficits cognitifs, moteurs et d'apprentissage). La même expérience chez des souris dont le nerf vague avait été sectionné ne montrait pas de symptôme (18). On note dans cette étude que l'invasion du système nerveux central se réalise selon un mécanisme de diffusion proche de ce qui est observé dans les maladies à prion, ce qui a conduit à définir la MP comme une maladie « prion-like ».

Ces modèles soulèvent l'étendue des symptômes pouvant annoncer la phase motrice. Les symptômes précurseurs le plus souvent évoqués et étudiés dans la littérature ont été relevés et les publications traitant de leur force à prédire la maladie ont été analysées. Cette analyse est exposée dans la partie « Résultats ».

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Une revue systématique de la littérature a été réalisée en se basant sur les recommandations PRISMA Statement (« *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* ») (cf. **Annexe 2**).

I. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

1. Critères d'inclusion

Ont été inclus tous types de publications dont les objectifs, principaux ou secondaires, étaient d'étudier le risque de conversion en maladie de Parkinson des symptômes décrits à la phase prodromique de la maladie ou les modalités de l'annonce d'un diagnostic de maladie de Parkinson prodromique.

Une restriction sur la langue de rédaction des documents a été portée pour n'inclure que des articles publiés en français et en anglais mais l'intégralité des articles retenus est en anglais.

La recherche a été restreinte aux articles parus depuis 2015.

2. Critères d'exclusion

Au cours de la recherche, ont été éliminées :

- les publications traitant exclusivement des marqueurs prodromiques non cliniques (anomalies au DaTSCAN ou à l'échographique transcrânienne) ;
- les publications traitant des perspectives diagnostiques ou thérapeutiques de la phase prodromique de la MP ;
- les publications traitant des bases physiopathologiques de la MP ;
- les publications se concentrant sur les désordres génomiques à l'origine de la maladie.

II. SOURCE DES DONNÉES

Les recherches ont porté sur les bases de données suivantes :

- MEDLINE
- LiSSa

III. STRATÉGIE DE RECHERCHE

Le travail de recherche et de sélection s'est étendu sur la période du 15 décembre 2019 au 19 janvier 2020.

Dans la base de recherche MEDLINE, trois groupes de descripteurs pertinents ont été identifiés (cf. **Tableau 1**).

Tableau 1 - Les trois groupes de mots-clés utilisés pour interroger MEDLINE

	Maladie de Parkinson	Signes précurseurs	Risque de conversion
Descripteurs	Parkinson Parkinson disease Parkinsonian Parkinsonism Synucleinopathy	Premotor Non-motor Presymptomatic Prodromal	Risk Conversion Precede Predate Herald Predict Predictive risk

Afin de réaliser une première sélection, les descripteurs de ces trois concepts ont été combinés en recherche avancée dans le moteur de recherche PubMed. Le lien « AND » était utilisé entre chaque concept et l'opérateur « OR » entre les descripteurs.

L'équation a été formulée de la façon suivante :

```
((("parkinson" OR "parkinson disease" OR "parkinsonian" OR "parkinsonism" OR "synucleinopathy") AND ("premotor" OR "non-motor" OR "presymptomatic" OR "prodromal") AND ("risk" OR "conversion" OR "precede" OR "predate" OR "herald" OR "predict" OR "predictive risk")))
```

La recherche dans la base LiSSa a consisté en une équation similaire en français.

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée grâce au logiciel ZOTERO (Zotero, 5.0.80).

IV. SÉLECTION DES ÉTUDES

Après élimination des doublons, la première étape de la sélection des articles a consisté en une lecture des titres +/- des résumés. Les articles retenus ont ensuite été lus intégralement et conservés ou non en fonction de leur pertinence vis-à-vis de la question de recherche. Les publications potentiellement éligibles et pour lesquelles seul le résumé était disponible ont été récupérées en version intégrale grâce à l'aide du Dr LAMBERT, assesseur de cette thèse.

L'étape de sélection des données a bénéficié d'une simple lecture par l'auteur de cette thèse.

V. ANALYSE DES RÉSULTATS

Une grille de lecture d'article a été adaptée pour recueillir de façon systématique les données suivantes :

- le titre, l'auteur et l'année de parution ;
- l'objectif de l'étude et les critères de jugement ;
- le lieu, la population étudiée, la méthode et la durée de l'étude ;
- les principaux résultats, les limites et les forces ;
- le niveau de preuve.

Le niveau de preuve scientifique en lien avec le type d'étude a été défini selon la gradation des recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Une analyse qualitative des données a été réalisée sous forme d'une synthèse descriptive comparative et organisée par signe précurseur.

Les éléments ayant trait à la délivrance de l'information autour du diagnostic et à la place du médecin généraliste ont été extraits des études incluses.

VI. ÉTHIQUE ET CONFIDENTIALITÉ

Ce travail ne nécessitait pas d'avis du comité d'éthique ni de déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

RÉSULTATS

I. SÉLECTION DES ÉTUDES

Les recherches documentaires réalisées ont permis d'identifier :

- 469 articles dans la base de données MEDLINE
- 0 article dans la base de données LiSSa

L'élimination des doublons a permis de conserver 276 articles.

Une première sélection a été réalisée à la lecture des titres et des résumés. Celle-ci a permis d'exclure 186 publications. Les 90 articles ayant retenu notre attention ont été recherchés et entièrement lus.

Au total, 48 articles ont été retenus pour cette revue de la littérature (*cf. Figure 4*).

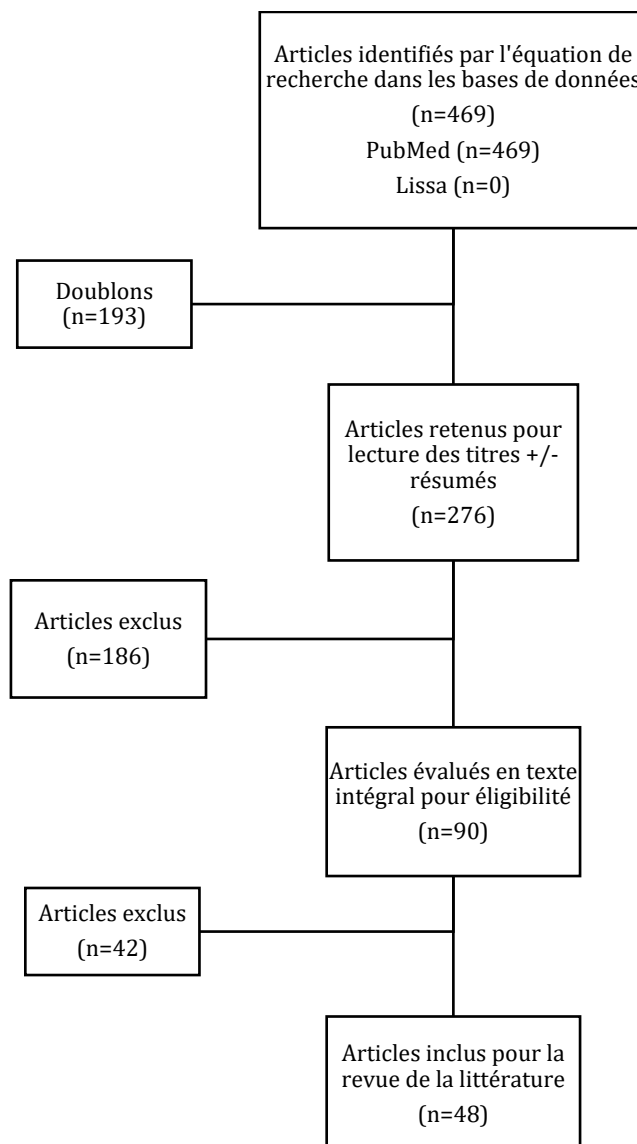


Figure 4 - Flow-chart de la revue

II. CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES

Notre revue de littérature a inclus des études de prospectives, rétrospectives et transversales.

Celles-ci étaient menées sur des échantillons de sujets :

- issus de la population générale (« *population-based study* ») ou
- déjà diagnostiqués MP ou
- issus de populations à risque accru de MP.

Les cohortes ayant fait l'objet des principales publications analysées sont précisées ci-après afin que le lecteur puisse s'y référer en cours de lecture. La méthodologie générale des études correspondantes y est abordée.

1. Études en population générale

Ci-après les cohortes spécialement conçues pour les études prospectives analysées.

a. *PRIPS (Prospective evaluation of Risk factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome)*

Cohorte allemande de 1847 patients sains >50 ans visant à évaluer la corrélation entre des marqueurs prodromiques de MP (hyperéchogénicité de la substance noire à l'échographie transcrânienne*, troubles cognitifs, signes moteurs légers) ou facteurs de risque (sexe masculin, antécédent familial de MP) et une future conversion en MP.

b. *PARS (Parkinson Associated Risk Study)*

Cohorte nord-américaine ouverte d'adultes sains > 50 ans (ou de 10 ans de plus que l'âge de survenue d'une MP chez un parent) avec ou sans histoire familiale de MP, exempts de maladie neurologique ou de cause pouvant expliquer une hyposmie (traumatisme nasal, infection ou chirurgie des sinus). Pour être inclus, les patients doivent initialement retourner un test olfactif complété : l'UPSIT†. Des examens complémentaires peuvent ensuite être effectués (questionnaires, examens cliniques et biologiques, imagerie cérébrale). Le but est de déterminer si la combinaison séquentielle du test olfactif avec d'autres tests peut permettre de prédire la MP (20, 21, 22).

c. *Étude Bruneck*

Cohorte italienne de 1000 patients sains âgés de 50 à 89 ans suivis entre 1990 et 2018.

* Échographie trans-crânienne : une hyperéchogénicité de la substance noire a montré un surrisque de développement d'une MP de 17-20% à 3-5 ans. Elle serait présente chez plus de 9% des patients, ce qui en fait un marqueur de MP plus sensible que ne l'est le RBDi qui est bien moins prévalent(19).

† UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) : définit une hyposmie pour un score ≤ 27 correspondant au 15^{ème} percentile d'individus de mêmes âge et sexe (Mirelman a considéré hyposmiques les patients <20^{ème} percentile).

d. Predict-PD: An online approach to prospectively identify risk indicators of Parkinson's disease

Cette étude menée pendant trois ans a évalué les performances de l'outil Predict-PD (23). Cet algorithme a été mis au point afin d'estimer le risque de développer une MP en fonction de la présence de certains marqueurs.

L'étude a inclus des adultes sains entre 60 et 80 ans résidant au Royaume-Uni et recrutées via une campagne de publicité en ligne ou par l'envoi d'e-mails à des membres de la « Parkinson's UK charity ».

Les patients présentant une MP connue, d'autres troubles du mouvement, un antécédent d'AVC, une maladie neuro-motrice, une démence ou un syndrome parkinsonien iatrogène ont été exclus.

Les volontaires ont répondu au début de l'étude puis annuellement à une batterie de tests permettant de les classer en trois groupes à haut, moyen et bas risque de MP. La batterie de tests comprenait :

- 1) un questionnaire en ligne portant sur des critères démographiques, la présence de facteurs de risque personnels ou familiaux, la présence de signes non moteurs précoces de la MP, une échelle de dépression/anxiété, un RBDSQ* ;
- 2) le BRAIN[†] et des tests cognitifs ;
- 3) l'UPSIT ;
- 4) des tests génétiques sur échantillon de salive (recherches des mutations GBA et LRRK2).

La survenue d'une MP ou d'autres troubles du mouvement a été recherchée chaque année, et, le cas échéant, confirmée par un examen spécialisé s'appuyant sur les critères de la UK Brain Bank (cf. **Annexe 3**). Une hyposmie, un TCSP subjectif et une diminution de la vitesse de frappe (KS[‡]), qui sont des marqueurs associés à un haut risque de MP, ont été considérés comme des événements de survenue intermédiaire.

Un total de 1323 volontaires éligibles a été recruté. En fonction des années, entre 125 et 198 personnes composaient équitablement les groupes à bas (<15^{ème} percentile) et à haut (>85^{ème} percentile) risque de MP. L'association entre le score de risque initial et la survenue de marqueurs intermédiaires ou de MP a été évaluée et comparée entre ces deux groupes.

À l'issue des trois ans de suivi, sept patients s'étaient convertis en MP, donnant une incidence de 1.6% par an.

* RBDSQ (REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire) : utilisé pour diagnostiquer un sommeil paradoxal agité

† BRAIN test (BRadykinesia Akinesia Incoordination test) : Consiste à cliquer alternativement sur 2 touches éloignées avec un doigt. Évalue la dactylographie sur différentes variables : la vitesse de frappe (KS, cf. ci-après), le temps de pause entre chaque clic, la dysmétrie (nombre de clics incorrects), l'arythmie (variabilité du temps entre chaque clic).

‡ KS (Kinesia Score) : Nombre de clics alternés en 30 secondes pour la main la plus lente. Un score ≤ 44 définit une lenteur du mouvement(23).

2. Études rétrospectives de patients parkinsoniens

a. THIN (*The Health Improvement Network UK primary care*)

Registre intégrant les données anonymes de 11 millions de patients collectées à partir des dossiers informatisés de 500 médecins généralistes du Royaume-Uni. Cette base regroupe les informations relatives aux symptômes, diagnostics, prescriptions et orientations vers d'autres spécialistes enregistrées sous forme de codes.

L'équipe du Dr Schrag s'est appuyée sur ce registre dans deux des articles inclus dans notre revue. Pour les besoins de ces études, deux groupes ont été créés :

- un groupe de patients > 50 ans avec un diagnostic récent de MP codé à partir de deux anti-parkinsoniens prescrits (8166 patients) ;
- un groupe de témoins sains (46755 patients).

Une durée >1 an entre l'affiliation au médecin généraliste et le diagnostic de MP était requise pour l'inclusion. Les syndromes parkinsoniens secondaires (vasculaires, atypiques, iatrogènes), les schizophrénies (susceptibles d'avoir été exposées à des antagonistes dopaminergiques) et les démences préalables au diagnostic étaient exclus.

La première étude, *Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care : a case-control study* (24), a porté sur le recueil des motifs de consultation dans les 2, 5 et 10 ans précédant le diagnostic de MP, fournissant ainsi pour chaque groupe la prévalence des prodromes et une estimation du risque de conversion.

La seconde, *Predicting diagnosis of Parkinson's disease : a risk algorithm based on primary care presentations* (25), publiée en 2019, avait pour objectif de développer et valider un modèle de prédiction de la MP en soins premiers (*cf. Annexe 4*). Pour ce faire, l'échantillon a été séparé en un échantillon de développement (70%) et un échantillon de validation (30%) auquel a été appliqué le modèle définitif. Les calculs intégrant le *prior odds* ont utilisé une prévalence de MP de 1400/100 000 personnes au-delà de 50 ans. Un ajustement a été fait sur les consommations OH/tabac, variables négativement associées au risque de MP.

b. ICICLE-PD (*Incidence of Cognitive Impairment in Cohorts with Longitudinal Evaluation-Parkinson's Disease*)

Cohorte anglaise de 219 patients ayant reçu un diagnostic récent de MP et de 99 témoins, initialement formée pour évaluer la survenue de démence parkinsonienne.

Cette cohorte a fait l'objet d'une étude rétrospective réalisée par l'équipe du Dr DURCAN : *Prevalence and duration of non-motors symptoms in prodromal parkinson's disease* (26) menée entre juin 2009 et Décembre 2011 et publiée en 2019.

Après exclusion des syndromes parkinsoniens secondaires et des troubles mnésiques (MMSE<24), 154 patients ont été inclus et interrogés sur la présence de symptômes non moteurs avant le diagnostic de MP à l'aide du NMSQuest* (*cf. Annexe 5*).

L'objectif de l'étude était d'évaluer la prévalence et la durée des symptômes non moteurs prodromiques (SNMp) de la MP.

* NMSQuest (Non-Motor Symptoms Questionnaire) : questionnaire de dépistage des symptômes non moteurs de la MP (gastro-intestinaux, urinaires, sexuels, cardio-vasculaires, neuro-psychiatriques, somato-sensoriels et troubles du sommeil)

3. Cohortes d'individus à risque

a. *Patients atteints de trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)*

Plusieurs des études incluses portent sur cette population de patients à risque élevé de développer une α -synucléinopathie. La plupart de ces patients ont été recrutés via des centres membres de l'*International REM Sleep Behavior Disorder Study Group* (IRBDSG), constitué de cliniciens et scientifiques dont les missions sont de définir les critères du TCSP et d'en étudier les facteurs de risque, la physiopathologie, le risque de conversion en maladie neuro-dégénérative et les possibilités thérapeutiques. La majorité des travaux a été réalisée par l'équipe du Dr Postuma.

b. *TREND (Tübingen evaluation of Risk factors for Early detection of Neurodegeneration)*

Cohorte allemande de 1200 patients entre 50 et 80 ans présentant au moins 1 marqueur prodromique parmi : hyperéchogénicité de la substance noire, dysfonction olfactive, probable TCSP, dépression, signes moteurs précoces, dysautonomie. Cette cohorte a été suivie prospectivement sur 6 ans dans 3 des études incluses pour évaluer la valeur prédictive des signes précurseurs de maladie neurodégénérative (MP ou maladie d'Alzheimer) en comparaison à un groupe témoin sans plainte (27).

c. *PMPP (Progression Markers in the suspects Premotor phase of PD)*

Étude allemande menée sur 40 patients considérés à haut risque de développer une MP sur une hyperéchogénicité de la substance noire associée à

- un des signes cardinaux de MP
- ou à au moins deux marqueurs parmi : hyposmie, dépression, histoire familiale de MP (19).

d. *Consortium de juifs ashkénazes porteurs sains d'une mutation du gène LRRK2*

Des parents au 1^{er} degré de patients parkinsoniens avec mutation du gène LRRK2 ont été recrutés pour constituer une cohorte représentative de cette population.

Deux études menées dans cette cohorte et réalisées par l'équipe du Dr MIRELMAN sont présentées dans cette revue de littérature. Étaient exclus :

- les patients ayant un diagnostic de MP, démence ou n'importe quel symptôme suggérant un possible syndrome parkinsonien ;
- les porteurs d'une des 7 mutations du gène GBA1.

La première étude, *Non motor symptoms in healthy Ashkenazi Jewish carriers of the G2019S mutation in the LRRK2 gene* (29), a comparé la prévalence des signes précurseurs de la MP (à l'exclusion de l'hyperéchogénicité du SN et du DATscan) entre porteurs sains et témoins non-porteurs de la mutation.

La seconde, *Application of the Movement Disorder Society prodromal criteria in healthy G2019S-LRRK2 carriers* (30), a établi pour chaque individu un diagnostic de probabilité de MPp selon l'algorithme de la MDS (cf. Résultats, II., 4.).

Les participants ont régulièrement été évalués durant 5 ans à la recherche d'un syndrome parkinsonien selon les critères de la *UK Brain Bank* et en aveugle du statut génétique.

Les auteurs ont ensuite évalué la validité de des critères de MPp et leur pouvoir prédictif d'une MP.

A l'issue de cette étude, parmi les 10 patients ayant déclaré une MP, 8 avaient reçu le diagnostic de probable MPp.

e. Patients porteurs d'une mutation du gène codant pour la β -glucocérébrosidase (GBA1)

Nous avons sélectionné 2 études portant sur cette population de patients (32,33). L'étude conduite par l'équipe du Dr Mullin consistait en un suivi prospectif sur 6 ans de 31 patients avec maladie de Gaucher, 29 hétérozygotes et 30 témoins, tous indemnes de signes neurologiques au début.

Ces groupes ont répondu à des évaluations standardisées pour l'hyposmie (UPSIT), le TCSP (RBDSQ), la dépression (BDI), les dysautonomies (UMSARS), les fonctions cognitives (MoCA) et les signes parkinsoniens (UPDRS III), au début et tous les 2 ans afin d'évaluer l'aggravation des prodromes.

Dans cette étude, les auteurs ont combiné les résultats des patients mutés homozygotes et hétérozygotes.

f. Porteurs d'une microdélétion 22q11.2

Cette délétion est l'un des plus fréquents désordres génomiques humains, affectant 1/2000 à 1/4000 personnes, à l'origine du syndrome de Di George (34). De récentes études ont montré une association entre cette délétion et la survenue d'une MP (35).

La présence de prodromes chez ces adultes a été évaluée dans une étude transversale multicentrique publiée en 2017. Elle a porté sur 50 patients majeurs porteurs de la délétion 22q11 et recrutés dans des centres génétiques de Grande-Bretagne et 13 témoins (parents au 1^{er} degré) non porteurs.

4. Critères de maladie de Parkinson prodromique

La société internationale du Parkinson et des troubles du mouvement (International Parkinson and Movement Disorder Society) a mis au point en 2015 un outil permettant d'estimer la probabilité d'une maladie de Parkinson prodromique, ceci à des fins de recherche (en anglais *MDS research criteria for prodromal Parkinson disease*).

Cet algorithme a été révisé en 2019 à la lumière des dernières découvertes scientifiques issues d'études prospectives.

Les signes précurseurs ayant fait la preuve de leur caractère prédictif dans au moins une étude prospective ont été intégrés à cette liste de critères.

Voici les étapes de cette méthode pour déterminer la probabilité de MPp (*cf. Annexe 6*) :

- 1) La probabilité d'une MPp est d'abord estimée en fonction de l'âge, en se basant sur la prévalence de la MP par classe d'âge et le postulat d'une phase prodromique de 10 ans : c'est la probabilité a priori ou pré-test.
- 2) Les variables suivantes sont recueillies :
 - facteurs de risque environnementaux ;
 - facteurs de risque génétiques ;
 - symptômes ou signes prodromiques ;
 - biomarqueurs.

La force diagnostique de chaque variable est exprimée sous forme d'un rapport de vraisemblance (RV) : un RV >1 augmente la probabilité de la maladie tandis qu'un RV <1 la diminue.

- 3) Une fois ces informations collectées, les rapports de vraisemblance sont multipliés les uns par les autres pour obtenir le RV total pour un individu. Celui-ci est combiné à la probabilité pré-test pour calculer une probabilité post-test. L'obtention d'une valeur atteignant le seuil requis de 80% permet de poser le diagnostic de *probable* MPp.

Plusieurs des études incluses ont utilisé ces critères pour constituer des cohortes à risque. Pour gagner en puissance, certaines ont admis des patients n'atteignant qu'une probabilité post-test >50%, permettant le diagnostic d'une *possible* MPp.

Les rapports de vraisemblance retenus par la MDS pour chacun des signes précurseurs ont servi de référence dans notre analyse.

III. PRODROMES DE LA MALADIE DE PARKINSON

1. Troubles du sommeil

Selon Durcan et coll., les troubles du sommeil incommode plus de la moitié des patients en phase prodromique (26) des années voire des décennies avant les signes moteurs.

a. Trouble du comportement en sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est également appelé sommeil REM (*Rapid Eye Movements*) du fait des mouvements oculaires qui se manifestent pendant cette phase. Il occupe environ $\frac{1}{4}$ du temps de sommeil total et survient par intervalles de 90-120 minutes. Il existe au cours de cette phase une atonie musculaire quasi-complète, conséquence d'une inhibition active de l'activité motrice. Celle-ci résulte de l'interaction entre plusieurs systèmes de neurotransmission. Une perturbation de ce processus mène à une perte d'atonie qui peut se traduire cliniquement par un sommeil paradoxal agité, classiquement nommé trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) ou « *REM Sleep Behavior Disorder* » (RBD) en anglais.

Ce trouble apparaît habituellement dans la 5^{ème} ou la 6^{ème} décennie (36) et doit être suspecté devant des comportements nocturnes :

- violents ;
- survenant au cours du sommeil, les yeux clos ;
- brefs (<2 minutes) et récurrents (<1 fois/semaine)(37) ;
- généralement restreints à la chambre ;
- dans lequel le patient semble interagir avec son rêve plutôt qu'avec son environnement immédiat ;
- qui ne se rapprochent pas de la personnalité du patient éveillé.

Un patient souffrant de TCSP est capable, une fois réveillé, de rapporter son rêve (38) duquel il se dégage une impression de danger avec des scénarios d'agression, humaine ou animale, ou de poursuite.

Le comportement est cohérent avec le contenu du rêve : cris, hurlements, coups de poings et de pieds, mouvements de course.

Ils peuvent avoir des conséquences plus ou moins importantes pour le patient ou son partenaire : hématomes, lacérations, fractures, hématomes sous-duraux.

Le diagnostic de certitude requiert la réalisation d'une polysomnographie (*PSG*) qui enregistre un tonus majoré au cours du sommeil paradoxal retranscrit en « *REM Sleep Without Atonia* » (*RSWA*). Le *RBD Screening Questionnaire** (*RBDSQ*) ou le Mayo Sleep Questionnaire (*MSQ*) ont été validés pour établir un diagnostic de probabilité si la *PSG*, coûteuse, n'est pas réalisable.

* RBDSQ : questionnaire de 10 items dichotomiques (oui/non) interrogeant notamment le contenu des rêves, les comportements nocturnes, les blessures engendrées. Définit un probable RBD pour un score $\geq 5/13$ (23). Sensibilité 96%, Spécificité 56%.

Un diagnostic de TCSP « idiopathique » (TCSPi) est posé en l'absence :

- de cause secondaire (synucléinopathie, iatrogénie des ISRS, ISRN et tricycliques, pathologie inflammatoire ou auto-immune, lésions cérébrales, narcolepsie) auquel cas il est dit « symptomatique » ;
- de troubles à l'origine de comportements nocturnes anormaux (syndrome des jambes sans repos, somnambulisme, épilepsie, SAOS) pouvant mimer le TCSP.

Les facteurs de risque retrouvés sont notamment un bas niveau d'éducation, un antécédent de traumatisme crânien, une exposition professionnelle aux pesticides, un travail agricole(36).

La prévalence du TCSP dans la population générale est estimée à 0.3-0.5% d'après le DSM-V, 2% au-delà de 60 ans et 6% après 70 ans(39). Ces chiffres sont possiblement sous-estimés puisqu'une étude évalue à 44% le nombre de patients atteints de TCSP qui ignorent leur trouble (36).

Près de la moitié des patients parkinsoniens souffrirait d'un TCSP (38,40).

Deux traitements sont efficaces sur la fréquence et la sévérité des agissements nocturnes:

- La Mélatonine, en première intention, particulièrement chez les patients avec un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) ou des troubles mnésiques car elle présente peu d'effets secondaires. Prise au coucher, elle est débutée à 3mg, puis augmentée à 6mg qui est le dosage moyen, voire à 12mg.
- Le Clonazépam, en deuxième intention car moins bien toléré (sédation matinale importante, troubles sexuels, troubles de l'équilibre) et pouvant aggraver un SAOS ou des troubles mnésiques. Pris au coucher, sa posologie doit être adaptée entre 0.25 et 2 mg/ jour(38).

Des études longitudinales (41,42) menées chez des patients souffrant de TCSP ont montré un risque de conversion important de cette parasomnie en syndrome neurodégénératif, particulièrement en α -synucléinopathie :

- 17-33% après 5 ans
- 40-76% après 10 ans
- 91% à 14 ans

Des séries d'autopsie de patients TCSP ont d'ailleurs confirmé la présence de corps de Lewy chez 94% d'entre eux ce qui témoigne de la force de cette association (36).

S'il est difficile de prédire vers quelle synucléinopathie va évoluer le TCSP, il existe néanmoins une conversion privilégiée en MP et en DCL.

La durée médiane de conversion en syndrome parkinsonien est de 11-16 ans depuis l'apparition des symptômes du TCSP, et de 4-9 ans à partir d'une confirmation diagnostique(39).

Suite aux dernières études, la MDS a fait paraître en 2019 des critères actualisés du diagnostic de MPP, révisant le RV+ du TCSP à 130 si confirmé par PSG, et 2.8 si suspecté d'après le questionnaire (antérieurement 2.3)(31).

Les résultats des études analysées sont présentés dans le **tableau 2**.

Tableau 2 - Trouble du comportement en sommeil paradoxal à la phase prodromique de la maladie de Parkinson

Études	Lieu	Type d'étude	Population	Durée du suivi (Années)	Taux de conversion en synucléinopathie	Délai avant conversion
Postuma et coll. (2015)(43)	Canada	Prospective	TCSPi* (n=89)	10	66% à 7.5 ans En parkinson : 19.1%	n. i.
Postuma et coll. (2015)(44)	Multicentrique	Prospective	TCSPi* (n=279)	3.8 ± 1.4	8% /an 25% après 3 ans 41% après 5 ans (dont 42% en MP, 50% en DCL, 8% en AMS)	7 ans (après apparition du TCSP)
McCarter et coll. (2019)(42)	États-Unis	Prospective	TCSPi** (n=60)	3-5	Total : 43% Risque de conversion : -20% à 3 ans -35% à 5 ans	3.9 ± 2.5 ans (après diagnostic du TCSPi)
Postuma et coll. (2019)(41)	Multicentrique	Prospective	TCSPi** (n=1280)	1-19 (en moyenne 3.6)	-6.25% /an -73.5% après 12 ans	8 ans (après début de l'étude)

*Répondant aux critères ICSD-II (PSG positive + signes cliniques)

** Confirmé par PSG

n. i., non indiqué ; TCSPi, trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique.

b. Insomnie

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent dans la MP : elle se manifesterait chez 80% des patients (45). Dans une cohorte européenne de 1467 patients parkinsoniens, les troubles du sommeil (sans précision) étaient souvent décrits 5 ans ou plus avant un diagnostic de MP (46).

Peu de preuves sont disponibles en revanche pour inclure l'insomnie dans les marqueurs prodromiques de la MP.

Schrag et coll. ont rapporté un RR = 1.38 (IC95% 1.11-1.70) de développer une MP (24) mais cette corrélation n'était pas retrouvée dans une étude ultérieure des mêmes auteurs (25).

Dans une étude de patients ayant reçu un diagnostic récent de MP, 6.5% déclaraient souffrir d'insomnie depuis une durée médiane de 28 mois (-51 - -11)(26).

c. Somnolence diurne excessive

La somnolence diurne affecte environ 20% de la population générale et 50% des patients parkinsoniens sous dopamine (40).

Une étude prospective (47) conduite sur 2920 hommes d'âge avancé (76 ans en moyenne) et exempts de MP a recueilli le temps quotidien de sieste et la sensation de somnolence diurne avec l'échelle ESS*.

Ces patients ont été suivis pendant 11 ans au cours desquels l'apparition d'une MP a été surveillée. A l'issue du suivi, 106 cas de MP avaient été identifiés.

Les hommes qui rapportaient un temps de sieste $\geq 1\text{H/J}$ et une somnolence diurne avaient presque 3 fois plus de risque de MP à 11 ans (OR = 2.52, IC95% 1.21-5.27).

Aucune association n'était en revanche observée pour ceux qui ne rapportaient qu'une somnolence mais avaient une durée de sieste $<1\text{H/J}$.

Après synthèse de la littérature, la version actualisée des critères de MPp rapporte pour la somnolence diurne excessive un RV+ ayant progressé de 2.2 à 2.7 (31).

Postuma et coll. ont récemment publié une étude menée sur une cohorte de 1280 patients atteints de TCSP (41) dans laquelle il n'était pas retrouvé d'association significative entre somnolence, insomnie, fatigue, syndrome des jambes sans repos, SAOS et développement de MP. Exceptée cette étude, les publications analysées dans notre revue ne font cas ni du SAOS, ni du syndrome des jambes sans repos bien que la littérature antérieure en évoque l'association à un risque de MP. Nous avons donc choisi de ne pas les rapporter.

* ESS (échelle de Somnolence d'Epworth) : une somnolence est définie par un score >10 .

2. Hyposmie

Les troubles olfactifs sont retrouvés chez :

- 25% de la population générale âgée
- 80-90% des patients nouvellement diagnostiqués MP(40,48) *.

L'hyposmie prémotrice était largement rapportée par les patients parkinsoniens (46). En moyenne, elle précédait les signes moteurs de 12 ans (2-20 ans) (26). Chez des patients atteints de TCSP, elle majorait le risque de développer une synucléinopathie (HR = 2.62) (41,49).

Dans une étude comparant des patients hyposmiques à des témoins, une scintigraphie cérébrale au DaTSCAN a été réalisée au début, à 2 et à 4 ans. Un suivi clinique annuel à la recherche d'une conversion en MP a permis le diagnostic de 19 patients, tous atteints de troubles de l'odorat au début de l'étude. Avec un RR = 17.5, la combinaison d'une hyposmie à un DAT anormal était hautement prédictive d'une conversion en MP dans un délai relativement court (50) (cf. **Tableau 3**).

Les porteurs sains de la mutation GBA1 avaient davantage de troubles olfactifs que les non-porteurs, avec une aggravation plus rapide (32,33).

Cette différence n'était pas retrouvée chez les porteurs sains versus non porteurs de la mutation G2019S LRRK2(29), (30).

Chez des adultes atteints du syndrome de Di George, l'évaluation de l'hyposmie était double, par l'UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) et la recherche de symptômes d'obstruction des voies aériennes (test SNOT-22). Ces patients présentaient un UPSIT significativement plus bas, avec une hyposmie chez 44% d'entre eux (p=0.024) contre 0 chez les témoins. Aucune corrélation n'était retrouvée entre les scores obtenus à l'UPSIT et au SNOT-22, suggérant qu'une atteinte des voies aériennes supérieures n'était pas le principal déterminant de la fonction olfactive (35).

Dans la version actualisée des critères de MPp de la MDS, le RV+ de la perte olfactive a été élevé de 4 à 6.4. C'est le critère ayant montré la hausse la plus importante avec le déficit au DAT (31).

* L'anatomie du système olfactif a la particularité de permettre un shunt de la barrière sang-cerveau. Cela a donné naissance à l'hypothèse du « vecteur olfactif » supportant l'idée de la voie olfactive comme porte d'entrée de pathogènes impliqués dans le déclenchement de la MP. Certaines découvertes ont toutefois exclu une dégénérescence des neurones dopaminergiques du bulbe olfactif. Huisman et coll. ont indiqué une augmentation paradoxale de 100% de leur nombre chez des patients parkinsoniens comparés à des témoins. La dopamine exerçant un effet inhibiteur entre les neurorécepteurs olfactifs, son excès entraînerait une diminution de la transmission olfactive qui pourrait être à l'origine de l'hyposmie retrouvée chez les parkinsoniens (51).

Tableau 3 - Hyposmie à la phase prodromique de la maladie de Parkinson

Étude	Lieu	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Durée de suivi (années)	Résultats	Risque de conversion (IC 95%)
Jennings et coll. (2017)(50)	États-Unis Multicentrique	Prospective	Cohorte PARS -Hyposmiques (n=152) -Témoins (n=26)	4	Taux de conversion en MP : -Total : 12.5% -Hyposmie+DAT* anormal : 67% -Hyposmie+ DAT intermédiaire : 9% -Hyposmie+ DAT normal : 2.8%	Hyposmie + déficit au DAT : RR 17.5 (7.02-43.45)
Postuma et coll. (2019)(41)	Multicentrique	Prospective	TCSPI (n=1260)	1-19		Conversion en synucléinopathie : HR 2.62 (1.67-4.12)
Durcan et coll. (2019)(26)	Newcastle	Rétrospective	Cohorte ICICLE-PD MP (n=154)	n. a.	Prévalence hyposmie prémotrice : 36% Délai moyen avant MP : 12 ans (2-20)	n. i.

DAT, dopamine active transporter; HR, hazard ratio ; ICICLE-PD, Incidence of Cognitive Impairment in Cohorts with Longitudinal Evaluation-Parkinson's Disease; MP, maladie de Parkinson ; n. a., non applicable. ; n. i., non indiqué ; PARS, Parkinson associated risk study; RR, risque relatif; TCSPI, trouble du comportement en sommeil paradoxal idiopathique.

* Scintigraphie cérébrale au DaTSCAN : Plus communément appelée « DaTSCAN », du nom commercial du radiotracer qu'elle utilise, est une imagerie cérébrale fonctionnelle qui explore la densité des transporteurs de la dopamine (*Dopamine Active Transporter = DAT*). Ce traceur, l'¹²³I, est de l'ioflupane (analogue de la cocaïne), marqué à l'iode 123. Il se fixe spécifiquement sur les transporteurs pré-synaptiques de la dopamine. Sa captation par les noyaux caudés et les putamens est quantifiée et permet de classer le DaT en fonction de la sévérité de la déplétion dopaminergique. L'examen est dit normal pour un index de fixation >80%, intermédiaire si compris entre 65 et 80%, déficitaire si ≤ 65% de l'index de fixation putaminaux minimum attendu pour l'âge. En cas d'hypofixation, le test est dit positif. Il est depuis longtemps utilisé pour différencier un tremblement essentiel d'un syndrome parkinsonien dégénératif ou distinguer une maladie d'Alzheimer d'une démence à corps de Lewy. Il ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre les différentes synucléinopathies. Son coût en France est d'environ 300 euros.

3. Dysautonomie

a. Dysfonctions gastro-intestinales

La constipation est une plainte fréquente des patients parkinsoniens. L'éventail de prévalences retrouvées dans la littérature est cependant très large, entre 7 et 71%, avec une moyenne de 55% (52).

Cela s'explique par l'hétérogénéité des critères utilisés pour définir la constipation et l'absence de questionnaire validé pour la déceler.

En phase prodromique, la constipation concernerait entre 28 et 87% des patients. Sa présence multiplie par 2-2.5 le risque de développer une MP.

Dans une étude menée chez 1799 patients parkinsoniens chinois avec différents statuts mutationnels, la constipation était le 1^{er} prodrome à apparaître. En moyenne, elle précédait les signes moteurs d'une décennie (53).

Dans l'étude du Dr Schrag (24), la constipation était le signe dysautonomique le plus communément retrouvé avec une incidence chez les futurs parkinsoniens plus importante que chez les témoins sains jusqu'à 10 ans avant.

Dans une autre étude (26), les troubles gastro-intestinaux apparaissaient en tête des symptômes non moteurs rapportés par 67.5% d'un échantillon de patients parkinsoniens. Ils précédaient souvent le diagnostic de MP et se répartissaient comme suit : une hypersialorrhée (31%), une hyposmie (36%), une constipation (25%), une vidange anale incomplète (17%), une dysphagie (12%), une perte de poids inexplicée (7%), une incontinence anale et de la nausée. La durée médiane de ces symptômes était de 59 mois avant le diagnostic de MP.

Il existait une association significative de ces troubles (OR = 2.30, IC95% 1.08-4.89, p=0.03) avec le sous-type Instabilité Posturale, Trouble de la démarche (*Postural Instability, Gait Difficulty : PIGD*).

Finalement, la version actualisée des critères de MP prodromique par la MDS témoigne d'un RV+ = 2.5 pour la constipation (2.2 dans la version antérieure)(31).

Les résultats sont présentés dans les **Tableaux 4 et 5**. Seuls les résultats significatifs (p <0.05) sont présentés.

Tableau 4 - Constipation à la phase prodromique de la maladie de Parkinson en population générale

Étude	Lieu	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Durée étudiée (années)	Critère de constipation	Prévalence de constipation pré-motrice (en % de sujets MP / % de témoins si applicable)	Risque de conversion en MP (IC 95%)	Durée médiane avant MP (années)
Schrag et coll. (2015)(24)	Royaume-Uni	Rétrospective - Cas/témoins	Cohorte THIN -MP (n=8166) -Témoins (n=46755)	10	Consultations généralistes	<2 ans : 32% / 19% 2-5 ans : 25% / 15% 5-10 ans : 20% / 14%	< 2 ans : RR 2.44 (2.29-2.59) 2-5 ans : RR 2.24 (2.04-2.46) 5-10 ans: RR 2.01 (1.62-2.49)	
Rodriguez-Violante et coll. (2016)(54)	Mexico (Mexique)	Rétrospective	MP (n=500)	n. a.	Questionnaire NMS	32.8%	n. i.	9.25±17.89
Jennings et coll. (2017)(50)	USA	Prospective	Cohorte PARS -Hyposmiques (n=152) -Témoins (n=26)	4	<1 selle/j	n. i.	RR 2.70 (1.19-6.16)	n. i.
Gan et coll. (2018)(52)	Shangai (Chine)	Rétrospective	MP (n=268)	n. a.	ROME III*	25.7%	n. i.	6.62 ± 9.32 35% : < 2 ans 46% : 2-10 ans 19% : > 10 ans
Schrag et coll. (2019)(25)	Royaume-Uni	Rétrospective – Cas/témoins	Cohorte THIN -MP (n=8166) -Témoins (n=46755)	5	Consultations généralistes	37% / 23%	OR 1.64 (1.51-1.79)	
Durcan et coll. (2019)(26)	Newcastle (Angleterre)	Rétrospective	MP (n=154)	n. a.	Questionnaire NMS	25%	n. i.	108 mois

* Critères Rome III : Douleur abdominale ou inconfort au moins 3 jours/mois, pendant au moins 6 mois écoulés, associée à ≥2critères parmi : une amélioration à la défécation, un changement dans la fréquence des selles ou une modification de la forme des selles.
IC 95% intervalle de confiance à 95% ; MP, maladie de Parkinson ou sujets parkinsoniens ; n. a., non applicable ; n. i., non indiqué ; NMS, non-motor symptoms ; PARS, Parkinson associated risk study, OR, odds ratio; RR, risque relatif ; THIN, the health improvement network.

Tableau 5 - Prévalence de la constipation en population à risque de maladie de Parkinson

Étude	Lieu	Type d'étude	Population étudiée	Durée de suivi	Critère de constipation	Résultats
Liepert-Scarfone et coll. (2015)(19)	Allemagne	Transversale	Cohorte PMPP -HR-PD* (n=40) -Témoins (n=50)	n. a.	Entretien clinique	Prévalence de constipation plus haute chez les sujets à risque (HR-PD/ témoins) : 27% / 8% (p=0.001)
Mirelman et coll. (2015)(29)	Multicentrique (Israël/New york)	Transversale	Porteurs sains mutation G2019S-LRRK2 (n=134) Témoins (n=119)	n. a.	Questionnaire NMS	Prévalence de constipation significativement plus haute chez les porteurs
Mirelman et coll. (2018)(30)	Multicentrique (Israël/New York)	Prospective	Porteurs sains de la mutation G2019S-LRRK2 (n=120) Témoins (n=111)	49.2 ± 12.3 mois	Questionnaire NMS	Prévalence de constipation plus haute chez les sujets classés MPP*** secondairement convertis en MP contre les sujets restés sains: 95% / 25.4% (p<0.0001)
Postuma et coll. (2019)(41)	Multicentrique	Prospective	Patients avec TCSPi (n=1280)	3.6 ans (1-19)	SCOPA-AUT** Critères de Rome	Risque de conversion en synucléinopathie : HR 1.67 (IC95% 1.24-2.24)

*HR-PD : population à risque accru de développer une MP par la présence de marqueurs prodromiques

** SCOPA-AUT : questionnaire d'évaluation de la dysautonomie chez les patients MP. Comporte 26 items évaluant la déglutition, la constipation (définie par ≤ 2 selles/semaine), le contrôle sphinctérien urinaire et anal, la dysurie, la nycturie, l'hypotension orthostatique, la dyshidrose, la thermorégulation, les fonctions sexuelles.

*** Selon les critères de maladie de Parkinson prodromique donnés par la MDS

n. a., non applicable ; MP, maladie de Parkinson; MPP, maladie de Parkinson prodromique ; NMS, non-motor symptoms; PMPP, progression marker in the suspect premotor phase of Parkinson disease; TCSPi, trouble du comportement en sommeil paradoxal.

b. Dysfonctions uro-génitales

Des troubles érectiles et urinaires étaient retrouvés 2 ans et 5 ans avant le diagnostic de MP dans la cohorte THIN, avec les estimations de risque suivantes :

- pour la dysfonction érectile : RR = 1.30 (IC 95% 1.06-1.57) à 2 ans et 1.30 (1.11-1.51) à 5 ans ;
- pour les troubles urinaires : RR = 2.27 (1.80-2.85) à 2 ans et 1.96 (1.34-2.80) à 5 ans.

Les chiffres retrouvés à 10 ans n'étaient pas significatifs (24), suggérant pour ces troubles une apparition moins de 10 ans avant le diagnostic de MP.

Lorsqu'ils ont évalué les performances de leur algorithme dans cette même cohorte, les auteurs ont rapporté pour la dysfonction urinaire un OR de 1.68 (1.40-2.00) de MP à 5 ans (25).

Chez des patients récemment diagnostiqués MP (ICICLE-PD), 42% de ceux rapportant des signes précurseurs évoquaient des troubles d'ordre urinaire, avec en premier lieu l'urgenterie puis la nycturie. Ces signes apparaissaient dans une médiane de 4 ans avant le diagnostic de MP. Il existait une association significative entre symptômes urinaires et développement du phénotype PIGD de MP avec un OR = 2.54 (1.19-5.35).

Les troubles sexuels prodromiques (dysfonction érectile, troubles de la libido) étaient rapportés par 21% d'entre eux, avec une durée médiane de 5 ans (26).

Dans la cohorte PMPP d'individus classés à haut risque de MP (hyperéchogénicité de la substance noire associée à au moins 1 prodrome ou facteur de risque de MP), 45% se plaignaient de dysfonction urinaire contre 12% dans le groupe témoin ($p=0.002$). Sans doute en raison du faible échantillon, aucune différence significative de la fonction sexuelle entre les groupes n'a été mise en évidence (19).

Chez des patients atteints de TCSPi, la présence d'une dysfonction érectile a été associée à une majoration du taux de conversion en syndrome neurodégénératif avec un HR = 2.13 (41). Dans cette étude, la dysurie n'atteignait pas de valeur prédictive significative.

Les études évaluant l'influence du statut mutationnel G2019S-LRRK2 rapportaient plus d'urgenterie ($p=0.02$)(29) chez les porteurs sains que chez les non-porteurs.

Parmi ceux qui atteignaient le seuil de 80% de probabilité de MPp (fixé par la MDS), 70% rapportaient une dysfonction érectile contre 20% des témoins (30).

Pour rappel, à l'issue du suivi de cette cohorte, 8 des 10 patients convertis en MP avaient reçu un diagnostic de MPp probable.

Dans la version actualisée des critères de MPp, nous constatons une majoration du RV+ de la dysfonction érectile de 2 à 3.4. Les troubles urinaires ont un RV+ = 2 (31).

c. *Hypotension orthostatique*

Les individus à haut risque de MP (cohorte PMPP) avaient une hypotension orthostatique diastolique plus importante que les sujets sains ($p=0.001$). Les symptômes liés à l'hypotension orthostatique étaient plus nombreux mais non significatifs dans le groupe à risque, probablement dû à la faible taille de l'échantillon (19). Cette tendance se retrouve également dans une récente étude chez des patients avec TCSPi (41) avec une valeur prédictive positive non significative des symptômes orthostatiques.

La révision des critères de la MDS pour le diagnostic de MPp, porte le RV+ de l'hypotension orthostatique *symptomatique*, c'est-à-dire déclarative et non objectivée par le test, à 3.2 (anciennement 2.1)(31). L'hypotension orthostatique *neurogénique*, c'est-à-dire confirmée par test et non secondaire (déshydratation, cardiopathie, neuropathie autosomique, traitement), a un RV+ = 18.5.

d. *Troubles de la thermorégulation*

La littérature évoque une hyperhidrose des patients parkinsoniens, qui serait surtout marquée au niveau du visage et du tronc.

Dans l'étude du Dr Durcan (26), l'hyperhidrose était antérieure au diagnostic chez 2.6% des patients avec MP, environ 4 ans avant (1 – 8 ans).

e. *Hypersialorrhée*

L'hypersialorrhée est classique chez les parkinsoniens et surviendrait entre 2 et 3 ans avant le diagnostic chez 30% des patients (26). Dans le modèle de prédiction développé par Schrag et coll., elle représentait un OR de 7.35 (2.95-18.28)(25).

4. Troubles moteurs

Environ 40% des personnes âgées sans pathologie neurologique connue présentent de légers troubles moteurs incluant une lenteur, des changements posturaux et des troubles de la démarche (16,55).

Dès le début de la dégénérescence nigrée, les mécanismes compensatoires mis en place pour palier à la carence dopaminergique permettent d'atténuer ces troubles moteurs.

Un syndrome parkinsonien inférieur au seuil diagnostique apparaît toutefois dans plusieurs études comme le signe précurseur le plus retrouvé, environ 4 ans avant le diagnostic (46). Les critères de recherche de la MDS pour la MPp définissent la présence d'un possible Parkinson sous-syndromique (« *possible subthreshold parkinsonism* ») pour un UPDRS* > 3 en excluant les tremblements, ou un MDS-UPDRS† > 6 en excluant les tremblements d'action et posturaux.

Dans la cohorte THIN (24,25), le tremblement était le prodrome le plus fréquent 5 ans avant le diagnostic, rapporté par 41% des patients contre moins d'1% des témoins ; il apparaissait au moins 10 ans avant le diagnostic. Des tremblements, une rigidité et des troubles de l'équilibre étaient associés à des OR significatifs, respectivement de 97, 4 et 12 (cf. **Tableau 6**).

Postuma et coll. (41) ont montré que la présence de troubles moteurs chez des patients atteints de TCSPi était le paramètre (parmi 21) le plus fortement associé à un risque d'évoluer vers une synucléinopathie (HR = 3).

D'autres de leurs études, de moins grande envergure, présentent des résultats intéressants. L'une décrit des troubles d'élocution, notamment une dysarthrie, chez 88% des TCSP (56). L'autre, conduite sur 8 ans, retrouvait chez ces patients secondairement convertis en MP (n = 20/78) une altération des compétences motrices environ 4.5 ans avant le diagnostic. Successivement étaient apparus des changements dans la voix et une akinésie faciale (9.8 ans avant), suivis par une rigidité (4.4 ans), des troubles de la démarche en tâche unique (4.4ans), puis une bradykinésie des membres (4.2 ans)(57).

Chez des sujets porteurs de mutation du gène GBA1(32,33), les troubles moteurs étaient significativement plus sévères par rapport aux non porteurs, avec une aggravation significative du score UPDRS dans le temps.

Chez des individus porteurs de la mutation G2019S LRRK2, ce score ne différait pas significativement entre les 2 groupes mais il apparaissait numériquement plus élevé chez ceux atteignant le seuil diagnostique de probable MPp (30).

* UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale): test composite développé dans les années 1980, organisé en 6 sections utilisables séparément, permettant de quantifier la progression de la maladie de parkinson et l'efficacité du traitement. Régulièrement utilisé mais non validé à cet effet, dans les études de la phase prodromique de MP à la recherche de signes légers de parkinson. Parmi les sections utilisées à ce stade, on retrouve :

- UPDRS I : état mental, comportemental et thymique
- UPDRS II : activité de la vie quotidienne (questionnaire évaluant la parole, la salivation, la déglutition, la nutrition, l'hygiène, l'habillement, l'écriture, l'équilibre, la démarche, les transferts)
- UPDRS III : examen de la motricité axiale et segmentaire des membres supérieurs et inférieurs des signes cardinaux de la MP et des troubles de la marche

† MDS-UPDRS : révision de l'UPDRS

Une étude du Dr Chastan a montré l'existence d'une réduction de la vitesse de marche et des troubles des fonctions exécutives et visuo-spatiales dans les 2 ans précédant le diagnostic de MP (58).

La démarche de sujets présentant au moins 1 facteur prodromique de MP a été évaluée à l'aide d'un outil de mesure portable. Les patients présentant une pathologie orthopédique, cardio-thoracique, neurodégénérative ou sous traitement dopaminergique avaient été exclus. Seize patients se sont convertis en MP en moyenne à 4.5 ans de la première visite. Il avait été constaté chez eux des durées de pas et de phase oscillante plus variables ainsi qu'une asymétrie de toutes les caractéristiques de la démarche. Ce changement s'opérait environ 4 ans avant le diagnostic (59) (cf. **Tableau 7**)

Selon Noyce et coll. (23), les sujets classés à haut risque de MP avaient une vitesse de frappe significativement réduite par rapport aux témoins et davantage de signes moteurs légers de MP d'après le MDS-UPDRS (cf. **Tableau 7**). Pris isolément, le *Kinesia score* était le seul paramètre significativement associé à un risque de MP à 3 ans. Une première étude, transversale, avait montré des résultats comparables.

Dans une récente revue de la littérature, la micrographie et un défaut de clignement palpébral apparaissent reliés à un risque augmenté de développer une MP et sont décrits respectivement dans les 4 et 5 ans avant le diagnostic (16).

Dans la version actualisée des critères de MPp, un « possible Parkinson sous-syndromique » est associé à un RV+ = 9.6. Un test moteur quantitatif anormal est associé à un RV+ = 3.5 (31).

Tableau 6 - Troubles moteurs à la phase prodromique de la maladie de Parkinson

Étude	Lieu	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Durée étudiée (années)	Critère de troubles moteurs	Prévalence de troubles moteurs pré-diagnostiques (en % de MP / % des témoins)	Risque de conversion (IC95%)
Schrag et coll. (2015)(24)	Royaume-Uni	Rétrospective - Cas /témoins	MP (n=8166) Témoins (n=46755)	10	Consultations généralistes	Tremblements : - <2 ans : 41% / <1% - 2-5 ans : 7% / <1% - 5-10 ans : 2% / 1%	Tremblements : - <2 ans : RR 32.5 (24.9-42.9) - 2-5 ans : 13.7 (7.8-24.3) - 5-10 ans : 7.6 (1.1-44.8)
Schrag et coll. (2019)(25)	Royaume-Uni	Rétrospective - Cas/témoins	MP (n=8166) Témoins (n=46755)	5	Consultations généralistes	Troubles de l'équilibre : - <2ans : 4% / 1% - 2-5 ans : 2% / 1%	Troubles de l'équilibre : - <2 ans : RR 2.4 (1.7-3.4) - 2-5 ans : 2.2 (1.1-4.2)
Postuma et coll. (2019)(41)	Multicentrique	Prospective	Patients avec TCSPi (n=1280)	3.6 (1-19)	Testing moteur quantitatif* Examen moteur objectif (MDS-UPDRS III)	Rigidité : - <2 ans : 3% / <1%	Rigidité : - <2 ans : RR 2.6 (1.1-5.7)
					Impact des troubles moteurs sur la vie quotidienne (UPDRS II)	Troubles de l'équilibre : 4.9% / 1.3%	Troubles de l'équilibre : OR 4 (3-5)
						Rigidité : 2.8% / 0.2%	Rigidité : OR 12 (8-18)
						n. i.	HR 3.16 (1.86-5.37)
							HR 3 (2.21-4.15)
							HR 2.11 (1.35-3.32)

* Testing moteur quantitatif = Alternate-tap test, 3-metre-Timed-up-and-go test, Purdue Pegboard*, flamingo balance test (anormal si majorité anormale)

*Purdue Pegboard : test de dextérité manuelle, vitesse motrice et coordination doigt-œil. Les sujets ont 30 s pour transférer des épingles dans les trous correspondants.

Alternate tap-test : test de rapidité motrice manuelle. Les sujets ont 1 minute pour taper le maximum de fois et alternativement 2 disques de 2.5cm de diamètre et éloignés de 20cm.

Timed up-and-go test : mesure la démarche et la Vitesse de transfert. Les sujets sont priés de se lever rapidement d'une chaise, marcher 3m, tourner et retourner s'asseoir sur cette chaise.

HR, hazard ratio ; IC95% ; intervalle de confiance à 95% ; MP, maladie de Parkinson ou sujets parkinsoniens; n. i., non indiqué ; OR, odds ratio ; RR, risque relatif ; TCSPi, trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Tableau 7 - Troubles de la démarche et de la dactylographie à la phase prodromique de la maladie de Parkinson

Étude	Lieu	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Durée étudiée (années)	Paramètres étudiés	Résultats
Mirelman et coll. (2016)(60)	Multicentrique (Israël/ New-York)	Transversale	MP (n=194) LRRK2 (n=122) Témoins (n=64)	n.a.	Marche 15 m à vitesse normale en double tâche	Groupe LRRK2 : ↑ Δ temps de pas ↑ Δ ballant des bras ↑ asymétrie du ballant des bras ↓ fluidité de rotation axiale
Noyce et coll. (2017)(23)	Royaume-Uni	Prospective	Haut risque de MP (n=198) Bas risque de MP (n=198)	3	Kinesia Score	Vitesse de frappe diminuée dans le groupe à haut risque HR = 0.91 (0.84-0.98), p=0.012
Chastan et coll. (2019)(58)	Baltimore	Rétrospective - Cas/témoins	Baltimore Longitudinal Study of Aging MP (n=10) Témoins (n=30)	2.6 ±1.3	Marche 6 m Système Vicon* Équilibre Compétences des membres supérieurs	Groupe MP : ↓ vitesse de marche ↓ longueur des pas ↓ habilités visuo-spatiales ↓ fonctions exécutives **
Del Din et coll. (2019)(59)	Allemagne	Prospective	Cohorte TREND (n=696)	6	Marche unitaire en conditions normales	Sujets convertis en MP : ↑ Δ des temps de pas et de la phase oscillante (p<0.001) Asymétrie de : - durée du pas (p=0.003) - longueur du pas (p<0.001) - durée phases oscillante (p<0.002) et d'appui

Δ : Variabilité

* : Système Vicon : Système de capture de mouvement étudiant les paramètres spatio-temporels de la démarche

** : fonctions exécutives : planification, organisation et synchronisation des mouvements. Leur rôle est de répartir les ressources attentionnelles entre 2 tâches, d'où l'exploration de la marche en double tâche, définie par l'exécution d'une tâche attentionnelle en parallèle de l'automatisme de la marche (par exemple une tâche de fluence verbale ou décompte, le port d'un plateau ou le passage d'un obstacle).

HR, hazard ratio ; MP, maladie de Parkinson ou sujets parkinsoniens ; n. a., non applicable ; TREND, Tübingen evaluation of risk factors for early detection of neurodegeneration.

5. Troubles neuropsychiatriques

a. Troubles anxio-dépressifs

Selon Reijnders et coll., 35% des patients parkinsoniens souffriraient d'une dépression sévère (61), associée à une qualité de vie moins bonne et une progression de la maladie plus rapide.

Schrag et coll. ont constaté davantage de plaintes anxio-dépressives dans les 5 ans précédant un diagnostic de MP par rapport aux témoins sains. Cette différence n'était plus significative à 10 ans (24). Dans l'étude publiée en 2019 (25), dépression et anxiété ont été évaluées conjointement donnant un OR = 1.53 à 5 ans (IC95% 1.38-1.69).

L'anxiété fait partie des signes précurseurs les plus fréquents, rapportés par 27% des patients dont une majorité de femmes. La durée médiane d'évolution avant diagnostic est d'environ 8 ans. Une dépression antérieure au diagnostic est recensée chez 17% des patients avec une durée médiane <2 ans avant le diagnostic (26).

Au sein du groupe de patients porteurs hétérozygotes de la mutation GBA1, la prévalence de ces troubles était plus grande que dans le groupe témoin (32) avec une aggravation significative dans le temps du score de dépression (BDI*) chez les patients mutés (homo- ou hétérozygotes)(33).

Le BDI était également significativement plus haut chez des patients porteurs de la délétion 22q11.2 (35).

Les porteurs sains de la mutation G2019S n'avaient qu'une tendance non significative à la dépression (p=0.071) (29,30).

Les récents travaux menés par l'équipe du Dr Postuma n'ont pas permis de conclure à l'influence des troubles anxio-dépressifs sur le risque de conversion des TCSPi (41).

Les critères officiels de MPp de la MDS leur appliquent un RV+ de 1.6, abaissé de 0.2 en comparaison à l'ancienne version de 2015 (31).

Les résultats sont répertoriés dans le **Tableau 8**.

* BDI (Beck Depression Inventory) : Auto-évaluation permettant d'apprécier la présence de symptômes et attitudes dépressives au travers de 21 questions. Un score ≥ 14 définit une dépression.

Tableau 8 - Troubles anxio-dépressifs à la phase prodromique de la maladie de Parkinson

Étude	Lieu	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Durée étudiée (années)	Critère de syndrome anxio-dépressif	Prévalence de dépression/anxiété pré-motrice (en % des MP / % des témoins)	Risque de conversion (IC95%)
Schrag et coll. (2015)(24)	Royaume-Uni	Rétrospective	Cohorte THIN -MP (n=8166) -Témoins (n=4675)	10 ans	Consultations généralistes	Dépression : - <2 ans : 10% / 4% - 2-5 ans : 7% / 4% Anxiété : - <2 ans : 9% / 4% - 2-5 ans : 7% / 4%	Dépression : <2 ans : RR 2.15 (1.85-2.49) 2-5ans : 1.76 (1.41-2.17) Anxiété : <2ans : 1.89 (1.58-2.25) <5 ans : 1.41 (1.09-1.79)
Schrag et coll. (2019)(25)	Royaume-Uni	Rétrospective	Cohorte THIN -MP (n=8166) -Témoins (n=4675)	5 ans	Consultations généralistes	Dépression : 18% / 10% Anxiété 12% / 7%	OR 1.53 (1.38-1.69)
Durcan et coll. (2019)(26)	Newcastle	Rétrospective	MP (n=154)	n.a.	Questionnaire NMS	Dépression : 17.5% Anxiété : 27%	n. i.
Jennings et coll. (2017)(50)	Multicentrique (USA)	Prospective	Cohorte PARS Hyposmiques (n=152) Normosmiques (n=26)	4 ans (19 convertis, tous hyposmiques)	n. i.	Dépression : 21% / 8% Anxiété : 16% / 7%	RR 2.43 (0.93-6.40), p=0.10

IC95%, intervalle de confiance à 95% ; MP, maladie de Parkinson ou sujets parkinsoniens ; n. a., non applicable ; n. i., non indiqué ; NMS, non-motor symptoms ; PARS, Parkinson associated risk study ; OR, odds ratio ; RR, odds ratio ; THIN, the health improvement network.

b. Apathie

L'apathie est un aspect commun des synucléinopathies. Pour rappel, elle se caractérise par un manque de motivation sans perte du plaisir (à la différence de l'anhédonie), une perte d'objectifs voire un émoussement affectif. Son mécanisme supposé est une dégénérescence des neurones dopaminergiques impliqués dans les circuits de la récompense et le circuit mésolimbique.

Elle précède les signes moteurs chez 14-31% des patients parkinsoniens et survient tardivement, environ 20 mois avant le diagnostic (26,62).

Dans une étude menée en Grande-Bretagne chez 88 patients présentant un TCSPi, 46% d'entre eux présentaient une apathie contre 3% dans le groupe témoin. Sa présence n'était expliquée ni par une mauvaise qualité du sommeil, ni par une somnolence diurne, ni par un traitement sédatif. Parmi eux, le tiers présentait aussi une dépression mais la corrélation entre apathie et dépression n'était pas significative (62).

A notre connaissance, aucune étude n'a cependant évalué l'influence de l'apathie sur le risque de conversion du TCSP en MP.

c. Troubles cognitifs

On estime que 20-30% des patients parkinsoniens présentent des troubles cognitifs au début de leur maladie (40).

Les performances cognitives globales des patients hyposmiques issus de la cohorte PARS n'étaient pas significativement prédictives d'une conversion en MP (OR = 2.55, IC95% 0.92-7.09). Les fonctions exécutives, la mémoire de travail et la cognition globale s'avéraient toutefois moins bonnes chez les sujets secondairement diagnostiqués MP, pouvant prédire un potentiel prédictif significatif sur un plus grand échantillon. À noter que la présence d'une hyposmie était significativement associée à un futur déclin dans le langage et la mémoire (21).

Dans l'étude du Dr Durcan, 30% des patients parkinsoniens notifiaient l'apparition de troubles de la mémoire environ 3 ans avant le diagnostic (26).

Selon Schrag et coll. (24), troubles de la mémoire et déclin cognitif étaient respectivement associés à des OR de 1.4 (IC95% 1.1-1.9) et 2.7 (1.5-5.0)(25), avec un risque significatif 2 ans avant le diagnostic.

Postuma et coll. ont constaté des troubles de la mémoire épisodique (souvenir des événements vécus) et de la mémoire prospective (souvenir d'une action prévue) chez des patients atteints de TCSP (64). Un travail prospectif a montré qu'une atteinte cognitive légère majorait leur risque de conversion en synucléinopathie (HR entre 1.9 et 2.4 en fonction des compétences testées)(65).

Les porteurs sains de la mutation GBA1 avaient davantage de troubles cognitifs que les non porteurs avec une aggravation plus rapide (32).

Il n'a pas été retrouvé de différence entre les porteurs et non porteurs de la mutation G2019S (29).

Par ailleurs, des déficits linguistiques touchant notamment la syntaxe et la sémantique ont été notés dans une population d'apparentés de patients parkinsoniens en comparaison avec des témoins sans histoire familiale de MP (63).

Une étude menée en Grèce (66) sur une cohorte de 1629 participants a montré que des patients suspects de MPp, conformément aux critères de recherche décrits par la MDS, avaient significativement ($p < 0.001$) :

- plus de troubles cognitifs légers ;
- avec de moins bonnes performances cognitives dans tous les domaines (mémoire, langage, exécutif, attention, fonction visuo-spatiale), résultats également retrouvés dans des études antérieures à notre restriction de recherche (67).

La présence de troubles cognitifs était par ailleurs associée à certains signes non moteurs tels qu'une somnolence diurne, une dépression, une dysurie, une constipation, un léger syndrome parkinsonien.

Ainsi, dans la version actualisée des critères de MPp, la MDS a admis après synthèse de la littérature un $RV+ = 1.8$ pour un déficit cognitif global (31).

6. Troubles somato-sensoriels

L'apparition inexpliquée de douleurs environ 15 mois avant le diagnostic concerne 21% des patients parkinsoniens (26). Les travaux réalisés par Schrag et coll. (24,25) retrouvent une plus grande incidence de douleurs ou de raideur des épaules dans les 2 ans précédant le diagnostic ($RR = 1.35$, IC 95% 1.17-1.56).

La différence 5 ou 10 ans avant n'étant pas significative, ce critère n'entraîne pas dans le modèle de risque élaboré en 2019.

Les auteurs d'une étude réalisée au Danemark entre novembre 2015 et août 2016 sur 13 cas atteints de TCSPi et 15 témoins ont évalué les fonctions somato-sensorielles des patients en utilisant le QST (*Quantitative Sensory Testing*)* et des LEPs (potentiels évoqués au laser)†. Les seuils de détection du froid et des variations de température étaient significativement plus hauts chez les cas que chez les témoins. Les autres anomalies n'étaient pas significatives. Les amplitudes de potentiels évoqués avaient tendance à être plus faibles dans le groupe TCSPi ($p = 0.053$)(68).

7. Troubles visuels

Une revue publiée en 2015 (69) reprend les troubles oculo-visuels retrouvés à un stade précoce de MP les rendant susceptibles d'être présents à la phase prodromique :

- troubles de la réactivité pupillaire ;
- troubles de la poursuite oculaire ;
- troubles de la vision des couleurs ;
- troubles de la coordination visuo-motrice ;
- troubles de la fonction visuo-spatiale ;
- troubles du stéréopsis (perception de la profondeur).

* QST : évalue les fonctions nociceptives et non nociceptives sur le dos de la main (seuils de détection et de douleur au chaud/froid et à la stimulation mécanique/pression/vibration/vent).

† LEPs : évaluent la fonction nociceptive sur le visage.

Certaines études suggèrent que les patients présentant un blépharospasme pur ou associé à une apraxie de l'ouverture de la paupière sont plus prompts à développer une MP. Le Dr De Verdal et son équipe ont réalisé un DaTSCAN chez 24 patients présentant un blépharospasme depuis une durée médiane de 11 ans. Celui-ci s'est avéré anormal dans près de la moitié des cas suggérant que le blépharospasme pouvait être un signe précoce de MP (70).

Plusieurs auteurs ont constaté des difficultés à distinguer les couleurs chez les patients parkinsoniens, notamment celles du spectre bleu-jaune. Le mécanisme est encore mal compris mais des études ayant mis en évidence une corrélation entre perte de vision des couleurs et troubles cognitifs et visuoperceptifs suggèrent une implication du cortex occipital.

La présence de troubles de la vision des couleurs chez des patients atteints de TCSPi est associée à un risque majoré de MP (RR = 2.5)(49) et plus globalement de synucléinopathie (HR = 1.69, IC95% 1.01-2.78)(41) dans une large étude publiée en 2019.

IV. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

Nous avons conscience que l'émergence de signes subtils peut être difficile à distinguer de changements non spécifiques liés au vieillissement. Pour cela et dans un souci de clarté, nous avons repris les signes précurseurs les plus probants qui doivent alerter le médecin généraliste, par ordre décroissant de leur rapport de vraisemblance (*cf.* **Tableau 9**).

Tableau 9 - Synthèse des propriétés des prodromes de la maladie de Parkinson

Prodrome	Rapport de Vraisemblance	Risque relatif Hazard ratio Odds ratio	Sensibilité pour future MP	Spécificité pour future MP	Délai estimés	Coût du test€	Niveau de preuve*	Références
TCSP	RV+ 130 (PSG) RV+ 2.8 (RBDSQ)	n. i.	Moyenne (30-50% des MP)	Haute (2% des >60ans)	Long (10-20 ans)	PSG : haut Questionnaires : bas	Haut	24, 29, 36, 38, 39, 40, 41
Hypotension orthostatique	Neurogénique : RV+18.5 Symptomatique : RV+ 3.2	RR 2-10	n. i.	n. i.	Moyen (2-10 ans)	Bas	Moyen	17, 29, 40
Syndrome parkinsonien léger	RV+ 9.6 (UPDRS)	RR 10 OR 4-97	Haute	Faible (40% des personnes âgées)	Moyen (0-10 ans) (moyenne : 5 ans)	Moyen (examen expert)	Moyen	14, 21, 22, 23, 28, 29, 30, 31, 40, 45, 54, 55, 56, 57, 58
Hyposmie	RV+ 6.4	RR 5 HR 2.6 (TCSP)	Haute (80% des MP)	Faible (25% des personnes âgées)	Long (2-20 ans) (moyenne : 12 ans)	Bas- moyen	Haut	24, 29, 39, 40, 45, 49
Dysfonction génitale	RV+ 3.4	RR 3.8 si sévère, 1.2 si modéré HR 2.13 (TCSP)	n. i.	n. i.	Moyen (5-10 ans) (médiane 5 ans)	Bas	Faible-moyen	17, 22, 23, 24, 29, 40
Somnolence diurne excessive	RV+ 2.7	n. i.	Moyenne (50% des MP)	Faible (20% de la population générale)	Moyen (5-10 ans)	Bas (ESS)	Moyen	29, 39, 40, 46

Constipation	RV+ 2.5	RR 2.5 HR 1.7 (TCSP) OR 1.6	Moyenne (30-60% des MP)	Faible (Commune chez personnes âgées)	Long (0-25 ans), (moyenne : 10)	Bas	Haut	22, 24, 29, 51, 52
Dysfonction urinaire	RV+ 2	RR 2.1 OR 1.7	n. i.	n. i.	Court (<5 ans)	Bas	Faible-moyen	17, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 40
Troubles cognitifs	RV+ 1.8	HR 1.9-2.4 (TCSP) OR 2.7	Faible (20-30% des MP)	Moyenne	Court (<5 ans)	Moyen	Faible	19, 22, 23, 24, 27, 29, 30, 39, 63, 63, 65, 66
Anxiété/dépression	RV+ 1.6	RR 1.9-2.2 OR 1.5	Faible (35% des MP)	Basse (Commune chez personnes âgées)	Moyen (0-8 ans)	Bas	Haut	23, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 40, 49, 61
Hypersialorrhée	n. i.	OR 7.35	Moyenne (30% des MP)	n. i.	Court (2-3 ans)	Bas	Faible	23, 24
Troubles de l'équilibre	n. i.	RR 2-2.5 OR 4	n. i.	n. i.	Court (< 5 ans)	Bas	Faible	22, 23

Vision réduite des couleurs	n. i.	Chez TCSP : RR 2.5 HR 1.69	n. i.	n. i.	Moyen (5- 10 ans)	Moyen	Faible	40, 48, 69, 70
Insomnie	n. i.	RR 1.38	Haute (80% des MP)	Faible (commune chez les personnes âgées)	Court (< 5 ans)	Bas	Faible	21,22,23
Douleur	n. i.	RR 1.35	n. i.	n. i.	Court (< 2 ans)	Moyen	Faible	22, 23, 24, 68
Apathie	n. i.	n. i.	n. i.	n. i.	Court (< 2 ans)	Moyen	Faible	24, 62
Hyperhidrose	n. i.	n. i.	Faible	n. i.	Court (<5 ans)	Bas	Faible	24

*Marqueurs avec preuve prospective de la valeur prédictive. « Faible » implique une seule étude, « moyen » implique plus d'une étude de qualité, « haut » implique plus de 4 études de haute qualité. Adapté de "Properties of identified markers of prodromal PD", Advances in markers of prodromal Parkinson disease

§Délai estimé réfère au moment approximatif d'apparition du prodrome avant la survenue de la MP.

¶Pour le coût, « bas » indique que les patients peuvent être dépistés par un simple questionnaire ne nécessitant pas de visite, « moyen » implique qu'un examen de la personne est nécessaire +/- un examen ou score complémentaire mais dont le coût est bas. « Haut » implique des examens complémentaires coûteux (>200 euros).

ESS, Epworth somnolence scale ; HR, hazard ratio ; n. i., non indiqué ; MP, maladie de Parkinson ou sujets parkinsoniens ; OR, odds ratio PSG, polysomnographie; RBDSQ, RBD screening questionnaire ; RR, risque relatif ; RV+, rapport de vraisemblance positif ; (TCSP), chez des patients atteints de trouble du comportement en sommeil paradoxal ; UPDRS, unified Parkinson disease rating scale.

V. ROBUSTESSE DES COMBINAISONS DE PRODROMES

Au moment du diagnostic, 90% des patients parkinsoniens rapportent l'apparition de signes non moteurs des années auparavant. Ces signes sont souvent peu spécifiques mais, chez le patient parkinsonien, ils ont tendance à s'additionner avec une médiane de 4 symptômes (26).

Nous avons repéré dans certaines études l'émergence de combinaisons de signes particulièrement associées à un risque augmenté de MP (*cf.* **Tableau 10**).

Tableau 10 - Combinaisons de symptômes évocatrices de maladie de Parkinson prodromique

Étude	Population	Combinaison	Constatations
Postuma et coll. (2015)(43)	TCSPi	Hyposmie + Troubles de la vision des couleurs + Ralentissement moteur	65% de conversion dans les 3 ans
Walter et coll. (2016)(71)	Porteurs d'un mélanome	Hyposmie + Asymétrie motrice + Hyperéchogénicité SN	↑ Risque de MP
Mullin et coll. (2019)(32)	Porteurs de mutation GBA1	Hyposmie + Dépression + Troubles mnésiques	Combinaison fréquente, associée à un taux plasmatique ↑ d' α -syn
Chahine et coll. (2016)(21)	Patients hyposmiques (cohorte PARS)	Hyposmie + Dépression + TCSP + Constipation	→ Combinaison fréquente chez les patients hyposmiques
		Hyposmie + Troubles cognitifs	→ ↑ risque de DAT anormal (OR :7 contre 4 pour l'hyposmie seule)
Hugues et coll. (2018) (72)	TCSPi (n=120)	Probable TCSP + Hyposmie + Constipation	→ Se 29%, VPP 35% OR 160 (IC95% 73-353)
		6-7 symptômes contre aucun	→ OR 1325 (IC95% 333-5279)

α -syn, α -synucléine ; DAT, DaTSCAN ; IC95%, intervalle de confiance à 95% ; MP, maladie de Parkinson ; OR, odds ratio ; PARS, Parkinson associated risk study ; Se, sensibilité ; SN, substance noire ; Sp, spécificité ; TCSPi, trouble du comportement en sommeil paradoxal

Selon une étude, la combinaison d'un TCSPi diagnostiqué par un interrogatoire expert et d'un autre marqueur parmi : hyposmie, léger ralentissement moteur, constipation ou DaTSCAN anormal permettrait même de s'affranchir de la PSG pour poser le diagnostic de MPp (73).

La performance des algorithmes de risque de MP intégrant les symptômes précurseurs a été évaluée au travers de plusieurs cohortes (cf. **Tableau 11**).

Ces études montrent que près de la moitié des sujets identifiés comme *probable MPp* par les critères de la MDS (probabilité post-test >80%) développent une MP dans les 5 ans. Ils montrent une sensibilité assez faible mais une bonne spécificité.

Dans ces études, abaisser le seuil de probabilité post-test à 50 ou 30% diminuait légèrement la spécificité mais permettait d'augmenter notablement la sensibilité. Cette dernière, de façon attendue, augmentait drastiquement quand le statut génétique était exploré. Dans l'étude du Dr Mirelman, 20 patients prodromiques restaient indemnes de MP à l'issue de 5 ans de suivi. Une durée d'étude plus longue aurait pu permettre d'augmenter encore la sensibilité.

Nous avons noté que la scintigraphie au DaTSCAN et la PSG n'étaient pas réalisées. Les résultats ne reflètent donc pas l'intégralité du score de la MDS.

Ces critères, appliqués à des patients TCSPi, prédisaient le risque de conversion avec un HR = 5.37 (IC 95% 2.77-10.4), ajusté sur l'âge et le sexe (41).

Dans le modèle de prédiction mis au point par le Dr Schrag à partir des motifs de consultation en soins premiers, 37% des patients classés à haut risque développaient une MP dans les 5 ans, et 99% des non classés à haut risque restaient indemnes. Ce modèle était correctement calibré et montrait une AUC de 0.80. Les tremblements pouvant témoigner d'une MP déjà engagée, ils avaient été exclus dans un second temps, laissant une AUC satisfaisante de 0.66.

Tableau 11 - Performance des algorithmes à identifier les sujets en phase prodromique de maladie de Parkinson

Étude	Méthode	Population	Durée (années)	Outil utilisé	Sujets identifiés	Performance de l'outil
Mahlknecht et coll. (2018)(74)	Rétrospective	Cohorte Bruneck [±] (n=492)	10	MDS Research Criteria for Prodromal PD	Probable MPp [≈]	A 3 ans : Se 67%, Sp 99%, VPP 40% A 5 ans : Se 55%, Sp 99%, VPP 60%, VPN 99% A 10 ans : Se 35%, Sp 99%, VPP 78%
Pilotto et coll. (2017)(75)	Prospective	Cohorte TREND (n=650)	6	MDS Research Criteria for Prodromal PD	Probable MPp [≈]	Se 20%, Sp 99.5%, VPP 40%
Pilotto et coll. (2017)(75)	Prospective	Cohorte PRIPS [±] (n=715)	5	MDS Research Criteria for Prodromal PD	Possible MPp [±]	Se 14.5%, Sp 99.9%, VPP 50%
Mirelman et coll. (2018)(30)	Prospective	Porteurs sains mutation -G2019S (n=120) -Témoins (n=111)	4	MDS Research Criteria for Prodromal PD	Probable MPp [≈]	Se 80%, Sp 92%, VPP 47%
Noyce et coll. (2017)	Prospective	Individus sains âgés de 60 à 80 ans [±] (n=1323)	3	Outil Predict-PD	Haut risque de MP	HR 4.39 (IC 95% 1.03-18.68, p=0.045) Incidence 1,6% / an, dont une majorité classée à haut risque
Schrag et coll. (2019)(25)	Rétrospective	Cohorte THIN -MP (n=8166) -Témoins (n=46755)	5	Motifs de consultation en soins premiers*	Haut risque de MP	Se 43%, Sp 99%, VPP 37%, VPN 99% AUC 0.80, IC 95% AUC du modèle de risque SANS les tremblements : 0.66

[±] : études en population générale ; [≈] : probable MPp = probabilité post-test >80% ; [±] : possible MPp = probabilité post-test 50-80%

* : anxiété, dépression, fatigue, apathie, insomnie, trouble de l'équilibre, vertiges, hypotension, anosmie, hypersialorrhée, constipation, troubles érectiles et urinaires, troubles de mémoire, douleur ou raideur du cou ou des épaules, rigidité, tremblements.

AUC : Aire sous la courbe Se, sensibilité ; HR, hazard ratio ; MDS, mouvement disorder society ; MP, maladie de Parkinson ; MPp, maladie de Parkinson prodromique ; PD, Parkinson disease ; PRIPS, prospective evaluation of risk factors in idiopathic Parkinson study ; Sp, spécificité ; THIN, the health improvement network ; TREND, Tübingen evaluation of risk factors for early detection of neurodegeneration ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative.

VI. INFLUENCE DU MODE DE VIE

1. Activité sportive

L'inactivité physique est définie comme <1 heure/semaine d'une activité entraînant une augmentation des rythmes respiratoire ou cardiaque ou une transpiration. Celle-ci a été intégrée à la version 2019 des critères de MPp avec un RV+ = 1.3 (31). L'activité physique, en revanche, diminue le risque de développer une MP (RR = 0.79). Cela concerne une activité physique modérée à intense au début et à la fin de l'âge adulte (respectivement : OR = 0.64, non significatif et OR = 0.50, IC95% 0.31-0.83) et la pratique d'un sport compétitif à haut niveau avant 25 ans (OR = 0.53, 0.31-0.91)(76).

Des expérimentations animales ont en effet prouvé que l'activité physique intense augmentait la neuroplasticité dans le système dopaminergique en stimulant les facteurs neurotrophiques (77).

La réalisation des tâches ménagères, des trajets et la pratique de loisirs, lorsqu'ils sont associés et représentent >6H/semaine comparé à <2H/semaine, ont un rôle protecteur (OR = 0.53, 0.33-0.85) (78).

2. Mode de vie alimentaire

Un régime méditerranéen a été associé à un OR = 0.86 (0.77-0.97). Cela est à attribuer en partie aux fruits, légumes et poissons, dont la richesse en agents phytochimiques diminue le risque de MP (39,79). Des études suggèrent également un rôle protecteur des acides gras polyinsaturés (79,80) (cf. **Annexe 7**). Les flavonoïdes et le soja sont des pistes ayant été étudiées uniquement chez les animaux. Les données concernant le rôle potentiellement protecteur des vitamines et du vin sont contradictoires.

La consommation quotidienne de café réduirait le risque de MP (RR = 0.7 en moyenne). La caféine, alcaloïde reconnu pour ses propriétés protectrices, préviendrait la perte de cellules dopaminergiques et élèverait la concentration en dopamine. Une tendance similaire a ainsi été observée pour la consommation de thé, contenant de la caféine. Les recommandations établissent une dose quotidienne de café à ne pas dépasser de 400 mg/j équivalent à 3 capsules, 5 dosettes, 6 tasses de 60 mL de percolateur, 4 tasses de 200 mL de café filtre ou soluble (81).

En 2019, le diabète de type II a été intégré aux marqueurs de risque de MP avec un RV+ = 1.5 (31). Par ailleurs, bien que l'obésité en elle-même ne soit pas associée à la MP ni au TCSP, un faible apport calorique journalier (1600-2000 kcal) semble avoir un effet protecteur des maladies neurodégénératives (82).

Une méta-analyse d'études prospectives a montré qu'une grande consommation de produits laitiers majorait le risque de MP avec un effet dose-dépendant, significatif chez l'homme mais non chez la femme, ciblant particulièrement la consommation de lait (OR = 1.45, 1.23-1.73)(83).

Chez les patients originaires de zones tropicales, il est recommandé de limiter voire cesser la consommation de corossol, fruit exotique largement répandu dans leur alimentation, contenant de l'annonacine fortement associée au développement d'une forme guadeloupéenne de syndrome parkinsonien (39).

3. Habitudes de vie

Le rôle de l'exposition régulière aux pesticides et de l'exposition professionnelle aux solvants est très documenté : toutes deux sont associées à un RV+ = 1.5 (31). Selon un rapport de Santé publique France, l'incidence de la MP est 13% plus élevée chez les exploitants agricoles qu'en population générale, avec une majorité viticultrice (2). La MP peut ainsi et sous certaines conditions être reconnue en maladie professionnelle.

La relation entre nicotine et MP demeure incertaine. Un rôle protecteur du tabagisme (RR = 0.6), dose-dépendant et plus important chez les consommateurs réguliers, avait été mis en évidence par des méta-analyses (80). L'absence de tabagisme, elle, est associée à un RV+ = 1.2 (31).

Les études ne montrent en revanche pas d'influence du tabagisme et de la consommation de café sur le risque de conversion des patients atteints de TCSP (44). L'hypothèse est une association de ce facteur à certains sous-types de MP.

Les végétaux contenant de la nicotine (solanacées : tomates, pommes-de-terre, poivre) ont été associés à un risque diminué de MP ce qui laisse supposer que la nicotine est à l'origine de cet effet protecteur. Un essai randomisé mené en double-aveugle et utilisant la nicotine contre placebo en traitement de support de la MP n'a pas montré d'efficacité sur les symptômes. La corrélation décrite ne provient donc pas d'un effet symptomatique (84). À ce jour, il n'est donc pas recommandé d'utiliser des patchs de nicotine dans cette indication.

Certaines études ont suggéré un rôle protecteur des AINS et des inhibiteurs calciques, et d'une haute concentration plasmatique d'urée. Ces facteurs font actuellement l'objet d'essais randomisés (39).

4. Stimulation cognitive

Le déficit cognitif global a été reconnu comme porteur d'un risque de MP avec un RV+ = 1.8 (31). Une méta-analyse de 7 essais cliniques, contrôlés et randomisés, a objectivé un effet modeste mais significatif de l'entraînement cognitif sur la mémoire de travail, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives. La plupart utilisait des exercices informatisés, bihebdomadaires d'une durée de 30 à 90 minutes (85).

5. Stimulation de l'odorat

L'entraînement olfactif est une approche prometteuse et simple à mettre en place. Il s'agit de sentir une variété d'échantillons différents et d'en deviner l'odeur. Certains cas d'hyposmie conservent des sensations trigéminales : on utilisera chez eux des molécules odorantes provoquant davantage de sensations somesthésiques (frais, chaud, piquant, irritant...)

Dans des cas plus avancés, la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques a montré un effet positif chez le patient parkinsonien, à la différence des traitements dopaminergiques (40).

VII. ENJEUX ÉTHIQUES, SCIENTIFIQUES ET INDIVIDUELS LIÉS À L'ANNONCE D'UNE MALADIE DE PARKINSON PRODROMIQUE

Il n'existe pas de recommandations officielles concernant l'information à délivrer aux patients suspects de MPp. Les études retrouvées sur le sujet sont relatives au TCSP exclusivement, mais, là encore, nul consensus n'est établi.

1. Cas particulier du TCSPi

La découverte d'un TCSP s'accompagne d'une discussion dans laquelle 3 options s'offrent au médecin (38) :

- Évoquer un diagnostic de maladie prodromique de Parkinson ;
- Discuter du risque d'évolution du TCSP en maladie neurodégénérative ;
- Ne rien signaler et attendre.

Selon les auteurs, la connaissance d'un diagnostic de MPp pourrait avoir une influence significative sur le plan de vie du patient : liste de projets et voyages à faire avant une perte d'autonomie ou de mobilité, plan de retraite et de finances, motivation pour poursuivre des habitudes de vie saines, etc. Dès lors, l'annonce d'un tel diagnostic est un devoir qui incombe au professionnel de santé. Elle doit fournir au patient l'information nécessaire et suffisante pour lui permettre de prendre des décisions éclairées.

A contrario, l'absence de thérapie neuro-protectrice et l'influence modeste du mode de vie rendent peu bénéfique l'annonce d'un diagnostic précoce. La conscience du risque de développer une maladie neurodégénérative peut s'avérer source d'anxiété et de désillusion, notamment chez des patients au terrain psychologique prédisposant.

Aborder le pronostic est également délicat chez des patients ayant consulté pour des troubles qu'ils jugeaient bénins, par exemple une insomnie ou un SAOS, et chez qui l'on découvre un TCSP dont ils ne soupçonnaient ni l'existence ni la menace.

L'approche proposée par l'équipe du Dr Iranzo est d'informer les patients du risque d'évolution en maladie neurodégénérative. Ils conseillent d'indiquer aux patients qu'ils doivent consulter leur médecin généraliste, neurologue ou médecin du sommeil si certains symptômes, tel qu'un ralentissement moteur ou des troubles de la mémoire, apparaissent. Ils ne recommandent pas la réalisation d'imageries, d'évaluations neuropsychologiques ou de tests olfactifs dans la mesure où leurs résultats n'influenceraient pas la prise en charge (86).

Les Drs Saint Louis et Boeve insistent sur l'importance d'apprendre aux patients à reconnaître les signes de maladies neurodégénératives. Ils recommandent pour leur part de les adresser en centre du sommeil pour la réalisation d'une batterie de tests ou l'inclusion dans des essais de recherche (36).

Dans leur revue de 2017, Arnaldi et coll. (39) proposent de considérer 4 principes éthiques pour guider cette démarche d'annonce et d'information.

Le *respect de l'autonomie*, principe qui considère le patient comme apte à faire des choix éclairés et dans lequel la rétention de l'information est vue comme une forme de paternalisme. Dans une époque où l'accès à l'information est considérable via Internet, il rappelle l'importance de communiquer les éléments à disposition pour éviter que le patient ne découvre par lui-même le pronostic et que cela ne compromette leur lien de confiance. Ce principe d'autonomie n'étant cependant pas synonyme d'un désir d'information exhaustive, le médecin devrait se montrer attentif au type d'information que son patient demande à recevoir.

Les *principes de bienfaisance / non-malfaisance*, qui reposent sur la balance entre les bénéfices limités d'une modification du mode de vie et les conséquences psychologiques induites par l'annonce du pronostic. Un patient conscient de sa condition aura cependant davantage tendance à se renseigner sur les thérapies à l'essai et sera plus disposé à recevoir ces traitements, ce qui peut constituer un gain de chance par rapport à un patient non informé.

Le *principe de justice*, qui rappelle que la démarche d'annonce la mieux reçue par la plupart des personnes est la bonne façon d'agir à l'échelle individuelle.

Tenant compte de ces principes, il conviendrait d'aborder de façon globale l'association entre TCSP et synucléinopathies en laissant supposer une évolution possible vers des troubles cognitifs, moteurs ou autonomiques.

La délivrance d'informations doit être ajustée au niveau d'anxiété, à la personnalité du patient et au degré de relation entre le patient et son médecin. Doivent également être pris en compte son niveau d'éducation, son origine socio-culturelle, son âge et ses comorbidités.

Le praticien se doit d'inviter le patient à formuler l'information qu'il est prêt à recevoir, dans quel niveau de détail et à quel moment. Ainsi, si la quantification du risque de conversion par des chiffres précis est utile pour le corps médical, celle-ci ne doit pas être systématiquement partagée avec le patient.

Les auteurs rappellent l'importance d'exprimer les incertitudes sur le sujet, notamment chez les individus <50 ans ou ne présentant aucun signe de neurodégénérescence.

L'espoir de futures thérapies neuroprotectrices doit être formulé et doit inciter à participer à des cohortes prospectives(39).

2. Cas particulier de la pratique ambulatoire : rôle des médecins généralistes

a. Connaissance des facteurs de risque

Le médecin généraliste devrait avoir une connaissance des facteurs de risque reconnus de MP, notamment le risque lié aux pesticides.

Dans la section traitant de l'exposition professionnelle et non professionnelle aux pesticides incriminée dans la MP, le bulletin épidémiologique hebdomadaire publié en 2018 par Santé publique France propose un aménagement préalable de l'habitat pour les patients à risque. Les auteurs reconnaissent que le rôle possible des agents phytosanitaires justifie, pour les professionnels comme pour les particuliers, d'en limiter l'usage et de s'en protéger par le port de gants, lunettes ou masques, ou de privilégier les méthodes naturelles (3).

Dans une étude, le Dr Arnaldi appelle à la prudence et conseille leur éviction chez les sujets atteints de TCSPi (39).

b. Connaissance des signes précurseurs

Notre revue nous permet de constater que peu d'auteurs se sont appuyés sur les symptômes rapportés en soins premiers.

Plouvier et coll. (87) ont publié en 2014 dans le journal *Family practice* une étude cas-témoin portant sur des données de médecins généralistes. Ils ont évalué les prodromes ayant fait l'objet de consultations dans les 2 ans précédant le diagnostic de MP. Ils retrouvaient, chez les patients secondairement diagnostiqués, un nombre significativement plus important de symptômes fonctionnels, de constipation, de troubles du sommeil et d'hypersudation. Parmi eux, plus de la moitié présentait une combinaison de prodromes contre ¼ des témoins (OR = 3.37, $p < 0.001$). Ils étaient également plus fréquemment référés à des confrères. De précédentes études avaient aussi montré une augmentation de la fréquence des consultations du généraliste et d'autres spécialistes dans les 10 ans précédant le diagnostic.

La présence d'un ensemble de signes non -moteurs et une augmentation du recours à un spécialiste doivent donc alerter les médecins généralistes.

Schrag et coll. (25) s'intéressent à la présentation clinique initiale des signes précurseurs et rappellent son importance dans la compréhension de la physiopathologie et de la chronologie de la MP. Dans l'article relatif à leur algorithme, la finalité énoncée est de permettre aux généralistes de repérer les patients à risque >50 ans afin d'en faire une surveillance rapprochée. Ils encouragent leur inclusion dans des essais thérapeutiques de stratégie neuro-protectrice.

Ces travaux mettent en garde sur le préjudice lié au retard diagnostique et rappellent l'intérêt d'une intervention précoce avec un objectif évident : sauvegarder la qualité de vie du patient.

DISCUSSION

I. PRINCIPAUX RÉSULTATS

1. Pouvoir prédictif des prodromes

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal, l'hyposmie et la constipation sont les marqueurs qui bénéficient du plus haut niveau de preuve.

Le TCSP est le prodrome le plus puissant de MP avec un haut rapport de vraisemblance de conversion. Il associe haute spécificité et haute valeur prédictive positive, avec plus de 80% de patients atteints de TCSP qui développent une MP ou une DCL.

Le ralentissement moteur et l'hyposmie sont, eux aussi, fortement prédictifs d'une MP. Tout comme la constipation et l'insomnie, ils présentent une bonne sensibilité mais une faible spécificité. Dans une étude, la réduction de la vitesse de frappe, l'hyposmie et les troubles du sommeil étaient d'ailleurs considérés non pas comme des *marqueurs* de risque mais comme des *événements* de survenue intermédiaire (23).

Nous disposons de résultats robustes concernant la somnolence diurne et les troubles dysautonomiques qui multiplient environ par 2-3 le risque de MP. Les troubles cognitifs et anxio-dépressifs, tardifs, prédisent eux aussi, mais plus discrètement, la MP.

Nous notons que les troubles visuels ne sont repris dans aucun modèle de calcul de risque ce qui témoigne de leur faiblesse prédictive ou du faible nombre de données disponibles. La spécificité de la perte de vision des couleurs en tant que prodrome n'a pas été évaluée en dehors de cohortes avec TCSP. Par ailleurs, ce déficit est davantage associé aux DCL qu'aux MP. Les données concernant le SAOS et le syndrome des jambes sans repos (non rapportées ici), l'apathie, l'hyperhydrose et les douleurs sont également limitées.

Du fait de la faible prévalence de la MP, les valeurs prédictives des signes précurseurs sont nécessairement basses, ce qui fait toute la difficulté de la phase prodromique de cette maladie. La repérer nécessite souvent une combinaison de marqueurs démographiques et cliniques voire l'inclusion d'imagerie et de biomarqueurs moléculaires ou génétiques.

2. Rôle des médecins généralistes

a. Mesures de prévention

Parce qu'ils interviennent en première ligne, les médecins généralistes ont un rôle important dans le volet préventif de la MP. La mise en évidence de certains facteurs d'exposition protecteurs ou aggravants ne peut être ignorée et doit conduire à leur promotion ou à leur éviction. Un mode de vie sain, avec une activité physique intense en parallèle d'un apport calorique modéré, peut être conseillé. Un régime méditerranéen, pauvre en sucres et en graisses, alliant légumes et poissons, doit être privilégié.

Il est probable que l'activité physique, la stimulation cognitive et le maintien du lien social renforcent les capacités de compensation de la perte neuronale comme cela l'est dans la maladie d'Alzheimer avec la notion de réserve cognitive.

Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire, en prévenant les AVC, participe également au maintien de cette réserve et des capacités de compensation.

b. Repérage et application en pratique générale

En pratique, le repérage et le dépistage de certains signes précurseurs peuvent s'avérer fastidieux. Leur survenue, trop rare ou trop fréquente, leur représentation dans les esprits et les moyens pour les détecter sont autant d'obstacles à leur considération.

Identifier l'hyposmie comme prodrome de la MP présente plusieurs difficultés. Sa présence chez ¼ de la population âgée (88) rend l'imputabilité de la MP très incertaine à moins qu'elle ne soit combinée à d'autres signes, auquel cas elle est très évocatrice.

Elle n'est, par ailleurs, pas toujours remarquée et donc rapportée par les patients du fait de son caractère insidieux. Ainsi, avec une prévalence <1% des patients parkinsoniens inclus, l'hyposmie prodromique n'a pas été intégrée au modèle prédictif de Schrag et coll.(25). C'est aussi pour cela que son diagnostic dans la MP requiert souvent la mesure de potentiels évoqués après stimulation olfactive.

Par ailleurs, une hyposmie plus marquée a également été décrite dans la maladie d'Alzheimer ce qui en fait davantage un signe prédictif de maladie neurodégénérative que de MP spécifiquement.

Enfin, l'Upsit, gold standard du diagnostic d'hyposmie (test-retest $r=0.94$) et de réalisation aisée, est un test commercialisé à un coût non négligeable (27\$ minimum à l'unité, nécessitant en plus l'achat d'un manuel d'interprétation) dont l'acquisition peut sembler superflue.

En ce qui concerne les troubles moteurs, l'examen s'appuyant sur l'échelle UPDRS requiert un examinateur entraîné et familier des facteurs confondants. L'utilisation d'une telle échelle en médecine générale est illusoire.

Le recours à des tests quantitatifs, tels que le Purdue *pegboard* ou le BRAIN *test*, est peut-être plus approprié pour repérer les sujets à risque (89).

L'examen clinique seul est parfois insuffisant pour différencier une forme naissante de syndrome parkinsonien du vieillissement normal. L'observation de certaines spécificités pourront permettre de les distinguer (progression rapide des symptômes, asymétrie des symptômes, ralentissement de la dactylographie ou micrographie, réduction du clignement palpébral, hypomimie, dysphonie) (16).

Les troubles érectiles et urinaires, aussi communs que sous rapportés au sein des populations âgées, ont une faible spécificité en tant que marqueur de la MP, de même que la constipation et l'hypotension orthostatique. Leur dépistage est néanmoins aisé à l'issue du simple interrogatoire, de questionnaires ou de tests rapides, ce qui les rend exploitables au titre de prodromes en soins premiers (89).

Concernant les troubles de l'humeur, de nombreux tests validés et simples d'usage sont disponibles et déjà utilisés en médecine générale pour dépister anxiété et dépression.

Là encore, par leur fréquence et leur manque de spécificité, ces troubles sont susceptibles de ne pas interpeller le médecin généraliste dans l'hypothèse d'une MPp.

L'intérêt de la reconnaissance d'une phase prodromique de MP est, à l'heure actuelle, discutable. Les études travaillant sur l'élaboration de thérapies neuroprotectrices ou neuromodulatrices n'ont à ce jour pas abouti, et l'absence d'option curative remet en question le bénéfice d'une telle suspicion. Toutefois, au regard des résultats, la vigilance du médecin généraliste est de mise.

La reconnaissance d'une combinaison évocatrice de symptômes justifie l'orientation en centre dédié au sommeil pour la réalisation d'explorations ou l'inclusion dans des études. Le médecin généraliste, seul, ne devrait pas s'engager sur la voie d'un diagnostic de MPp et laisser aux spécialistes le soin de délivrer des informations pronostiques.

Dans l'attente, il semblerait qu'une information assez globale du pronostic soit la plus appropriée, sans recours à des chiffres précis. Elle se doit d'être nuancée par les incertitudes persistantes sur le sujet.

La gestion des prodromes en elle-même est avant tout symptomatique. Certains relèvent d'une prise en charge plus spécifique.

C'est le cas du TCSP, dont l'enjeu du traitement est de réduire les blessures liées aux comportements violents. Des mesures de précaution pour le patient ou son partenaire peuvent être prises en modifiant l'environnement de sommeil :

- Abaisser le matelas, installer des barrières ou un coussin de sol ;
- Protéger les surfaces tranchantes ;
- Conseiller des lits voire des chambres séparées en fonction du degré de violence.

Il convient aussi d'éviter des facteurs précipitants ou aggravants du TCSP, à savoir le SAOS, l'usage de la Mirtazapine, des Bêta-bloquants et du Tramadol, l'abus ou le sevrage d'alcool (36).

Par ailleurs, la reconnaissance d'une apathie dans un contexte de suspicion de MPp pourrait faire l'objet non seulement de traitements dopaminergiques plutôt que d'ISRS mais aussi de techniques d'activation comportementale plutôt que d'une thérapie cognitivo-comportementale classique (62).

c. Implication dans la recherche

Intégrer des données de médecine générale aux études, à l'instar des travaux menés par l'équipe du Dr Schrag, ne saurait être que bénéfique. Il conviendrait de généraliser la connaissance des signes précurseurs pour faciliter le repérage de patients à risque et ainsi servir à la constitution de cohortes pour deux types d'études :

- Des études observationnelles, afin de consolider les connaissances que nous avons de cette phase prodromique ;
- Des essais thérapeutiques, qui profiteraient d'une meilleure qualité méthodologique du fait de l'inclusion de patients issus de la population générale, en proportion plus importante, et vierges de toute intervention thérapeutique. Cela permettrait d'améliorer la validité externe, la puissance et de s'affranchir de certains facteurs confondants majeurs (89).

II. ANALYSE CRITIQUE DE LA MÉTHODOLOGIE

1. Forces des études

La plupart des publications retenues étaient de bonne qualité méthodologique. Elles apparaissaient dans des revues aux exigences élevées. La rédaction était soignée et les objectifs clairement énoncés.

Les biais de confusion étaient limités par un appariement sur les paramètres attendus (âge, sexe, tabac, etc.) dans la plupart des études incluant un groupe contrôle.

Les biais de subjectivité étaient minimisés par une évaluation en aveugle au regard du statut mutationnel des patients dans les études menées sur des cohortes à risque génétique de MP.

Les études utilisaient en principe des tests standardisés et validés, le plus souvent pratiqués par des neurologues spécialistes du mouvement. Peu d'études ne reposaient que sur des plaintes subjectives recueillies au cours d'un entretien clinique.

Les résultats retrouvés au travers des publications suivaient les mêmes tendances ce qui témoigne d'une bonne cohérence externe.

Les travaux menés par Schrag et coll. sont intéressants car ils ont porté sur un échantillon très large et représentatif de la population générale. Ils se sont appuyés uniquement sur des symptômes rapportés en consultation sans requérir la réalisation d'exams complémentaires, d'investigations génétiques ou de scores spécifiques.

Une multitude de symptômes a été analysée sans regard sur une histoire familiale de MP ou d'autres facteurs de risques. Il s'agissait de la première étude de son époque à rapporter des données sur des symptômes comme la fatigue, les vertiges, l'hypotension orthostatique et les troubles de la mémoire.

La collecte des données s'est faite sans rappel, ce qui a évité de potentiels biais de report.

Par ailleurs, l'analyse des prodromes dans le sous-groupe représenté par les patients avec TCSP est une bonne stratégie du fait d'un taux de conversion très élevé qui avantage la puissance des études concernées.

2. Limites des études

a. Biais de sélection

Le recrutement d'individus sains nécessaire à l'évaluation de l'outil PREDICT-PD consistait en l'envoi d'e-mails aux membres de la « Parkinson's UK Charity ». La constitution de la cohorte PARS a, quant à elle, reposé sur des appels à participation postés sur des sites de fondation de la MP. Nous pouvons déplorer ce mode de recrutement susceptible de mobiliser une plus grande proportion de patients avec une hérédité familiale (23).

L'exclusion des sujets < 50 ans dans de nombreuses études constitue une perte d'information, bien que ceux-ci ne représentent qu'une minorité des patients parkinsoniens.

Des biais d'attrition existent dans quelques études prospectives, où la proportion de sujets atteignant la fin du suivi est différente de l'échantillon initial.

b. Biais de classement

Nous avons noté la présence de biais d'information liée à la rétrospectivité des données dans de nombreuses études.

Si un mode de recueil prospectif est le meilleur moyen d'avoir une vision fiable de la force des prodromes, il est rendu difficile par la faible incidence de la MPp. La connaissance des signes précurseurs repose donc le plus souvent sur la déclaration rétrospective des patients atteints ou de leurs proches. Celle-ci introduit des biais de mémorisation indissociables du caractère rétrospectif des études et de l'âge avancé des populations étudiées.

Les symptômes bien tolérés et d'installation insidieuse (hyposmie, hypersialorrhée, apathie, TCSP) ou se rapportant à des sujets tabous (troubles érectiles, de la libido et de la continence sphinctérienne, troubles mnésiques) peuvent introduire des biais de déclaration.

La perception des symptômes, subjective, peut expliquer les différences de recueil de signes non moteurs prodromiques (99% des patients parkinsoniens dans des études antérieures contre 90% dans l'étude de Durcan et coll.). Par ailleurs, du fait d'une anosognosie reconnue dans la MP et qui s'étend probablement à la période prodromique, il est possible que les patients aient moins conscience de ces signes dont l'incidence peut se trouver sous-estimée. Tout cela limite la fiabilité des études.

Nous émettons également des réserves concernant les tests et scores utilisés pour la recherche de prodromes.

Beaucoup d'études ont employé des tests validés pour être utilisés à la phase clinique et non prodromique d'une MP : c'est le cas de l'UPDRS, du BRAIN et du NMSQ. Ceux-ci peuvent manquer de sensibilité pour la détection de signes subtils, par exemple de signes moteurs légers dans le cas de l'UPDRS.

De plus, certains prodromes sont mesurés via des auto-questionnaires (RBDSQ, SCOPA-AUT, NMSQ, ESS) plutôt qu'avec des mesures quantitatives objectives.

Enfin, certaines études se sont appuyées sur des tests ne fournissant que des diagnostics de probabilité et non de certitude. C'est le cas du RBD Questionnaire, à partir duquel plusieurs auteurs admettent le diagnostic de TCSP en l'absence de réalisation d'une PSG. Ces biais de mesure affectent la validité interne des études.

c. Puissance

Le manque de puissance est le dénominateur commun de la plupart des études analysées. Celui-ci est lié à la faible incidence de la MP*, la faible prévalence du TCSP, la faible pénétrance des mutations, et la rareté des signes plus spécifiques de la MP.

Par exemple, dans l'étude de Schrag et coll. (24), qui a pourtant porté sur plusieurs milliers de patients MP, l'apathie, le TCSP, l'anosmie, l'hypersialorrhée et les troubles cognitifs ont été exclus de l'analyse car ils n'étaient rapportés que chez <1% des patients. L'élargissement des cohortes et l'utilisation de tests plus sensibles (PSG au lieu du RBDSQ, DaTSCAN au lieu de l'examen neurologique quantitatif) pourraient corriger ce manque de puissance.

* Un bref calcul permet de l'imaginer : avec une incidence de la MP à 65 ans estimée à 2.5 pour 5000 personnes /an, la surveillance de 5000 personnes âgées de 60 ans pendant 5 ans ne permettrait la détection que de 13 nouveaux cas.

d. Validité

Certains marqueurs prédictifs de la MP le sont aussi d'autres pathologies, comme la perte olfactive pour la maladie d'Alzheimer, ou le TCSP pour d'autres synucléinopathies, rendant leur applicabilité moins évidente. Par ailleurs, les conclusions provenant d'études en population à haut risque ne sont pas généralisables à d'autres populations.

Nous pouvons aussi nous demander si certains résultats relatifs aux données relevées dans les deux ans précédant le diagnostic ne sont pas surestimées. En effet, le diagnostic de MP étant généralement retardé d'un an en médecine générale, ces signes pourraient correspondre à un syndrome parkinsonien déjà installé.

Concernant l'évaluation des facteurs environnementaux modifiables, la plupart des résultats découlent d'études transversales et rétrospectives ce qui en limite la validité. Nous rappelons le rapport de corrélation et non de causalité qui existe entre ces facteurs et la MP, et qui doit amener à nuancer leur interprétation.

Finalement, la plupart des études incluses sont de niveau 3 et 4 de preuve scientifique (rares cohortes de niveau 2). Les recommandations qui en découlent sont donc à prendre avec précaution.

3. Forces et faiblesses de notre revue de littérature

La méthodologie PRISMA a certes été suivie et les critères de qualité d'une revue systématique de littérature sont plutôt respectés. 23 des 27 items de la liste de contrôle PRISMA 2009 sont présents, le score de l'étude est donc de 85%.

Néanmoins, en dehors des limites inhérentes à chaque étude, la qualité de la présente revue doit être nuancée.

Nous pouvons critiquer la restriction des recherches à deux bases de données et la sélection d'articles exclusivement anglophones et postérieurs à 2015. En dépit du grand nombre de publications retrouvées, l'absence de recherche dans la littérature grise est discutable.

De plus, la sélection n'a pas bénéficié de double lecture et, malgré une méthodologie rigoureuse, il est possible que certaines études aient été omises ou jugées non pertinentes, à tort. À l'inverse, certains articles issus de revues de la littérature ou de références bibliographiques ont été ajoutés en cours d'analyse, notamment pour de rares prodromes non traités dans les publications incluses.

Les études conduisant à des résultats significatifs étant plus susceptibles d'avoir été publiées, des biais de publication ont pu fausser nos conclusions.

Notre problématique n'est pas nouvelle puisqu'elle a déjà fait l'objet de précédentes revues de la littérature, y compris récentes. Cependant, de rares études abordent le rôle du médecin généraliste dans cette phase de la MP.

Ce travail représente, à notre connaissance, la première revue de signes précurseurs de la MP rédigée en français et à l'attention des médecins généralistes. Il constitue, à ce titre, une introduction du sujet pour les médecins généralistes francophones.

III. PERSPECTIVES

1. Perspectives thérapeutiques

Certaines pistes thérapeutiques à l'essai pourraient s'appliquer dès la phase prodromique et répondent à divers objectifs (90) :

Sauvegarder les neurones et ralentir leur dégénérescence par l'utilisation de thérapies neuroprotectrices, telles que :

- Des facteurs neurotrophiques délivrés dans le striatum à l'aide d'une mini-pompe implantable ou par thérapie génique. Ces facteurs ne peuvent agir que si le nombre de neurones dopaminergiques encore présents est suffisant ;
- Des chélateurs du fer, dont la surcharge dans la substance noire génère des radicaux libres toxiques qui favorisent la mort cellulaire.

Conserver un niveau physiologique de dopamine en s'appuyant sur :

- La thérapie génique : par exemple, dans une étude, l'injection dans le striatum d'un vecteur viral de 3 gènes impliqués dans la synthèse de dopamine s'est accompagnée d'une amélioration des symptômes moteurs (91).
- La thérapie cellulaire, qui consiste en une greffe de neurones dopaminergiques fonctionnels issus de cellules souches.

Limiter l'agrégation de l' α -syn via l'immunothérapie passive qui consiste à administrer des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre l' α -syn pour en modifier les capacités d'élongation ou en favoriser l'élimination.

Restaurer le système de clairance de l' α -syn : une étude a notamment montré qu'une molécule activatrice de la glucocérébrosidase, intégrée via des cellules souches, permettait de réduire le niveau d' α -syn en augmentant l'activité lysosomale (92).

2. Perspectives diagnostiques

Les technologies portables (montres, bracelets, appareils connectés) fournissant des données objectives et précoces, les chercheurs considèrent de plus en plus l'exploitation de biomarqueurs digitaux dans le repérage de la MPp.

Nous pouvons citer le développement d'une application mobile enregistrant 7 paramètres (voix, équilibre, démarche, dactylographie, temps de réaction, tremblements de repos et d'action) et capable de détecter des troubles débutants chez des patients atteints de TCSPi. La sensibilité et la spécificité étaient satisfaisantes, notamment pour la voix et les tremblements (93). Cela corrobore une étude ayant évalué dans cette population un outil d'enregistrement vocal automatisé des paramètres de dysphonie, d'articulation et de rythme de la parole et qui décelait aussi des anomalies (94).

Plusieurs études suggèrent enfin qu'une stratégie séquentielle débutée par un test olfactif et suivie d'une évaluation des compétences motrices par technologie portable (ou examen) pourrait permettre aisément de repérer les sujets à haut risque de développer une MP (95,96).

CONCLUSION

La prévalence de la maladie de Parkinson progresse en parallèle du vieillissement de la population. L'existence d'une phase prodromique de la maladie nourrit un espoir thérapeutique croissant d'où la nécessité d'étendre la connaissance des signes précurseurs.

L'objectif de notre étude était de réaliser une synthèse de la force prédictive des prodromes pouvant être rencontrés en médecine générale et de leur délai d'apparition avant la maladie. Nous avons également étudié la question du rôle des généralistes dans l'identification d'une phase prodromique.

Une revue des publications référencées dans Pubmed depuis 2015 a été réalisée et a permis la sélection de 48 articles ensuite analysés.

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal, l'hyposmie et la constipation sont les marqueurs prédictifs les plus fiables et peuvent se voir jusqu'à 20 ans avant le diagnostic. Le ralentissement moteur est aussi robuste mais plus tardif.

Le risque de conversion en maladie de Parkinson de l'hypotension orthostatique, des troubles génito-urinaires et de la somnolence diurne excessive est modéré.

Les troubles cognitifs ou les troubles anxio-dépressifs survenant à un âge avancé ont des indicateurs de risque plus faibles. La recherche de preuves scientifiques concernant ces derniers symptômes doit être poursuivie.

De façon isolée, ces symptômes sont pour la plupart peu spécifiques de la maladie. Leur association, quant à elle, est souvent évocatrice d'une maladie de Parkinson prodromique et doit faire naître des suspicions. Des marqueurs tels que l'hypersialorrhée, les troubles de l'équilibre ou de la vision des couleurs, des douleurs ou une apathie, pour lesquels les preuves sont insuffisantes, entrent ainsi en considération s'ils s'ajoutent à des signes plus puissants.

L'intervalle entre l'apparition de ces marqueurs et la conversion en maladie de Parkinson est variable mais en moyenne de 10 ans. Les moyens à disposition pour les objectiver vont de simples questionnaires à des techniques beaucoup plus sophistiquées, avec un coût tout aussi variable.

Certains paramètres ont limité la qualité de notre revue. La plupart des études étaient menées dans des cohortes, souvent restreintes, de patients à haut risque (trouble du comportement en sommeil paradoxal, mutation génétique). Celles-ci ne sont pas représentatives de la population générale et présentent des résultats difficilement applicables à une patientèle de médecine générale. De plus, la diversité des indicateurs de risque retrouvés rendait difficile la comparaison des résultats des différentes études.

Le rôle du médecin généraliste dans la phase prodromique de la maladie de Parkinson n'a pas fait l'objet de publication dédiée. Nous avons néanmoins retrouvé de rares évocations dans certains des articles retenus. La discussion découle donc davantage de conclusions personnelles que de recommandations concrètes.

Dans l'état actuel des choses, le rôle du médecin généraliste s'inscrit surtout dans une démarche de prévention primaire passant par la promotion du « bien vieillir » et notamment de l'éviction des pesticides chez les sujets exposés, professionnellement ou non.

La reconnaissance d'une combinaison de signes précurseurs devrait l'amener à accentuer la fréquence du suivi pour surveiller la survenue d'une maladie de Parkinson et favoriser une entrée précoce dans un parcours de santé adapté. Pour l'heure, il nous semble que la suspicion d'un trouble du comportement en sommeil paradoxal ou l'existence d'un cortège de signes évocateur justifient l'orientation sans urgence vers un neurologue spécialiste du mouvement (ou un centre du sommeil) en évoquant au patient la possibilité d'un lien avec une cause neurologique. Nous manquons également de données concernant l'abord du pronostic de tels signes précurseurs. Les avis sur le sujet concourent cependant vers l'expression assez vague d'un risque d'évolution vers des troubles moteurs ou cognitifs, sans mention des chiffres de risque connus. L'accent est mis sur le fait d'encourager le patient à anticiper ses projets personnels.

Après analyse de la littérature, il demeure une incompréhension quant au défaut d'intégration des généralistes à ces études, pourtant premiers témoins des signes précurseurs. Les mobiliser massivement pourrait pourtant permettre de constituer de larges cohortes de population générale et ainsi élever le niveau de preuve des études. Une reconnaissance du potentiel de leur contribution a toutefois été amorcée par certains auteurs qui ont privilégié un recueil rétrospectif des données de consultations en soins premiers.

Les limites rencontrées dans notre étude reflètent l'étendue des perspectives qu'il reste à exploiter. L'utilisation étendue du questionnaire de signes non-moteurs (NMSQ), qui couvre la majeure partie des prodromes, pourrait être un premier pas pour repérer les patients à risque et appliquer une stratégie préventive. Pour favoriser l'inclusion de patients dans des cohortes, il serait intéressant de développer un dispositif de recueil prospectif des signes précurseurs rencontrés en consultation. Un tel dispositif dans les régions de France les plus touchées par la maladie de Parkinson pourrait s'avérer plus efficient. À l'avenir, si un outil de dépistage est imaginé, il faudrait en amont statuer des modalités de son application : généralisée ou, par exemple, ciblée aux sujets > 60 ans, habitant ou travaillant en zone viticole, ou suspects d'une hérédité familiale.

À notre connaissance, il s'agit du premier travail réalisant une revue des signes précurseurs à destination des médecins généralistes. Sa finalité était de leur fournir les éléments devant les interpeller dans le cadre de la suspicion d'une phase prodromique de maladie de Parkinson. En soulignant l'importance de leur formation, de la prévention et de la recherche, ce travail s'inscrit dans les enjeux énoncés dans le plan maladie neuro-dégénérative 2014-2019.

Parce que l'implication des généralistes doit être indissociable de l'engagement dans de nouvelles voies thérapeutiques, faire la lumière sur les signes précurseurs de la maladie de Parkinson est fondamental pour les préparer à devenir des acteurs de la recherche.

ANNEXES

Annexe 1 - Critères diagnostiques cliniques de maladie de Parkinson selon la MDS (98)

TABLE 1. MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD—Executive Summary/Completion Form

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity. Examination of all cardinal manifestations should be carried out as described in the MDS–Unified Parkinson Disease Rating Scale.³⁰ Once parkinsonism has been diagnosed:

Diagnosis of Clinically Established PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of Clinically Probable PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria
If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion
If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed
No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria

(Check box if criteria met)

- 1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
 - a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
 - 2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
 - 3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
 - 4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy
- Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:
- 1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
 - 2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
 - 3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria³¹ within the first 5 y of disease
 - 4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
 - 5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
 - 6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
 - 7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
 - 8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
 - 9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is *more likely* than PD

Red flags

- 1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 y of onset
- 2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more y unless stability is related to treatment
- 3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 y
- 4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
- 5. Severe autonomic failure in the first 5 y of disease. This can include:
 - a) Orthostatic hypotension³²—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
 - b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 y of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
- 6. Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 y of onset
- 7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 y
- 8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 y disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations)
- 9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
- 10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination

Criteria Application:

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria? Yes No
If no, *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If yes:*
2. Are any absolute exclusion criteria present? Yes No
If "yes," *neither* probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. *If no:*
3. Number of red flags present _____
4. Number of supportive criteria present _____
5. Are there at least 2 supportive criteria *and* no red flags? Yes No
If yes, patient meets criteria for **clinically established PD**. *If no:*
6. Are there more than 2 red flags? Yes No
If "yes," probable PD *cannot* be diagnosed. *If no:*
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria? Yes No
If yes, patient meets criteria for **probable PD**

Annexe 2 - Liste PRISMA

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

Annexe 3 - Critères de maladie de Parkinson selon la UK Brain Bank (99)

Etape 1: Diagnostic d'un syndrome parkinsonien

- Bradykinésie (lenteur de l'initiation des mouvements volontaires avec réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des actions répétitives)
 - Et au moins un des signes suivants:
 - Rigidité musculaire
 - Tremblement de repos à 4-6 Hz
 - Instabilité posturale non provoquée par une dysfonction visuelle, vestibulaire, cérébelleuse primaire ou par une dysfonction proprioceptive
-

Etape 2: Critères d'exclusion pour une maladie de Parkinson

- Antécédents d'AVC à répétition avec progression par étape des manifestations parkinsoniennes
 - Antécédents de traumatismes crâniens à répétition
 - Antécédents d'encéphalite confirmée
 - Crises oculogyres
 - Traitement neuroleptique en cours au moment de l'apparition des symptômes
 - Plus d'un proche affecté
 - Rémission prolongée
 - Manifestations parkinsoniennes strictement unilatérales après 3 ans
 - Paralyse du regard de type supranucléaire
 - Signes cérébelleux
 - Atteinte autonome sévère précoce
 - Démence sévère précoce avec troubles mnésiques, du langage et praxiques
 - Signe de Babinski
 - Présence d'une tumeur cérébrale ou d'une hydrocéphalie communicante sur le CT-scan
 - Réponse négative à de fortes doses de lévodopa (malabsorption exclue)
 - Exposition à la MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine)
-

Etape 3: Critères positifs prospectifs en faveur d'une maladie de Parkinson

(Au minimum 3 critères sont requis pour confirmer le diagnostic de maladie de Parkinson)

- Début unilatéral
- Présence d'un tremblement de repos
- Maladie progressive
- Asymétrie persistante affectant davantage le côté duquel sont apparus les symptômes
- Excellente réponse (70-100%) à la lévodopa
- Chorée sévère induite par la lévodopa
- Réponse à la lévodopa pendant 5 ans ou davantage
- Evolution clinique sur 10 ans ou davantage

Annexe 4 - Algorithme de risque de maladie de Parkinson (Schrag et coll.)

The risk model constructed to calculate predicted risk of PD is the following:

$$\text{Patient's risk of PD} = \frac{1}{1 + \exp(-\text{patient's risk score})};$$

where Patient's risk score = $b_1 \times I(\text{Tremor}) + b_2 \times I(\text{Constipation}) + b_3 \times I(\text{Depression and/or Anxiety}) + b_4 \times I(\text{Fatigue}) + b_5 \times I(\text{Dizziness}) + b_6 \times I(\text{Urinary Dysfunction}) + b_7 \times I(\text{Balance Problems}) + b_8 \times I(\text{Memory Problems}) + b_9 \times I(\text{Hypotension}) + b_{10} \times I(\text{Rigidity}) + b_{11} \times I(\text{Cognitive Decline}) + b_{12} \times I(\text{Hypersalivation}) + b_{13} \times I(\text{Exsmoker}) + b_{14} \times I(\text{Current Smoker}) + b_{15} \times I(\text{age} = 50 \text{ and male}) + b_{16} \times I(\text{age} = 60 \text{ and male}) + b_{17} \times I(\text{age} = 70 \text{ and male}) + b_{18} \times I(\text{age} = 80 \text{ and male}) + b_{19} \times I(\text{age} = 90 \text{ and male}) + b_{20} \times I(\text{age} = 50 \text{ and female}) + b_{21} \times I(\text{age} = 60 \text{ and female}) + b_{22} \times I(\text{age} = 70 \text{ and female}) + b_{23} \times I(\text{age} = 80 \text{ and female}) + b_{24} \times I(\text{age} = 90 \text{ and female})$

Using an example for the final model, a 70-year-old male who has constipation, tremor, depression, anxiety, and urinary dysfunction has a predicted risk of Parkinson's disease of 67% (61%-72%). Based on Tables 2 and Supporting Information Table S3, the patient's risk score = $0.50 + 4.58 + 0.43 + 0.52 - 5.32 = 0.71$.

The patient's risk of PD = $1/(1 + \exp(-0.71)) = 0.67$ or 67%.

Annexe 5 - NMS questionnaire (100)

PD NMS Questionnaire

Nom: Date: Âge:
 Homme Femme

Les problèmes non-moteurs liés à la maladie de Parkinson

Les symptômes de la maladie de Parkinson liés au mouvement sont très bien connus. Par contre, d'autres problèmes peuvent parfois apparaître en raison de cette maladie ou de ses traitements. Il est important que le médecin en soit informé, particulièrement s'ils sont gênants pour vous.

Certains problèmes sont énumérés ci-dessous. S'il-vous-plaît, cochez la case « Oui » si vous avez été incommodé par ce problème **au cours du dernier mois**. Le médecin ou l'infirmière pourrait vous poser quelques questions afin de vous aider à répondre. Si vous **n'avez pas** eu ce problème au cours du dernier mois, cochez la boîte « Non ». Vous devriez répondre « Non » même si vous avez été incommodé par ce problème dans le passé, mais pas au cours du dernier mois.

Avez-vous été incommodé par certains des problèmes suivants au cours du dernier mois?

- | | Oui | Non | | Oui | Non |
|---|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Écoulement de salive durant la journée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 15. Difficulté à se concentrer ou à garder votre attention | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Perte ou changement dans votre capacité à goûter ou à sentir | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16. Sensation de tristesse, de déprime ou diminution de l'énergie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Difficulté à avaler de la nourriture ou des liquides, ou problème d'étouffement..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 17. Sensation d'anxiété, de peur, de panique ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Vomissements ou sensation de malaise (nausées) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18. Avoir moins d'intérêt pour la sexualité ou plus d'intérêt pour la sexualité | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Constipation (moins de trois selles par semaine) ou avoir besoin de fournir un effort soutenu afin d'évacuer une selle | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 19. Avoir des difficultés lors des relations sexuelles quand vous essayez | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Incontinence fécale (selle) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 20. Se sentir étourdi ou faible lorsque vous êtes debout après avoir été assis ou couché..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Sensation que votre intestin n'est pas complètement vidé après être allé à la toilette | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 21. Chute | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Sensation d'urgence urinaire qui vous fait courir pour aller à la toilette | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 22. Avoir de la difficulté à rester éveillé lors d'activités telles que travailler, conduire ou manger..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Se lever régulièrement la nuit pour uriner | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 23. Difficulté à vous endormir la nuit ou à resté endormi durant la nuit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Douleur inexplicable (non causée par une maladie connue telle l'arthrite) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 24. Rêves intenses, d'apparence réelle ou cauchemars | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Changement inexplicable de votre poids (non causé par un changement de diète) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 25. Parler ou bouger durant votre sommeil comme si vous « actez » vos rêves | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Problème à se rappeler des choses qui se sont produites récemment ou oublier de faire des choses..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 26. Sensations désagréables dans vos jambes le soir ou lorsque vous vous reposez et une sensation que vous avez besoin de bouger .. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Perte d'intérêt pour ce qui se passe autour de vous ou pour des activités à faire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27. Enflure de vos jambes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Voir ou entendre des choses alors que vous savez, ou que l'on vous a dit, qu'elles ne sont pas là | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28. Transpiration excessive | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 29. Vision double | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | 30. Croire que des choses vous arrivent alors que d'autres personnes vous disent que c'est faux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

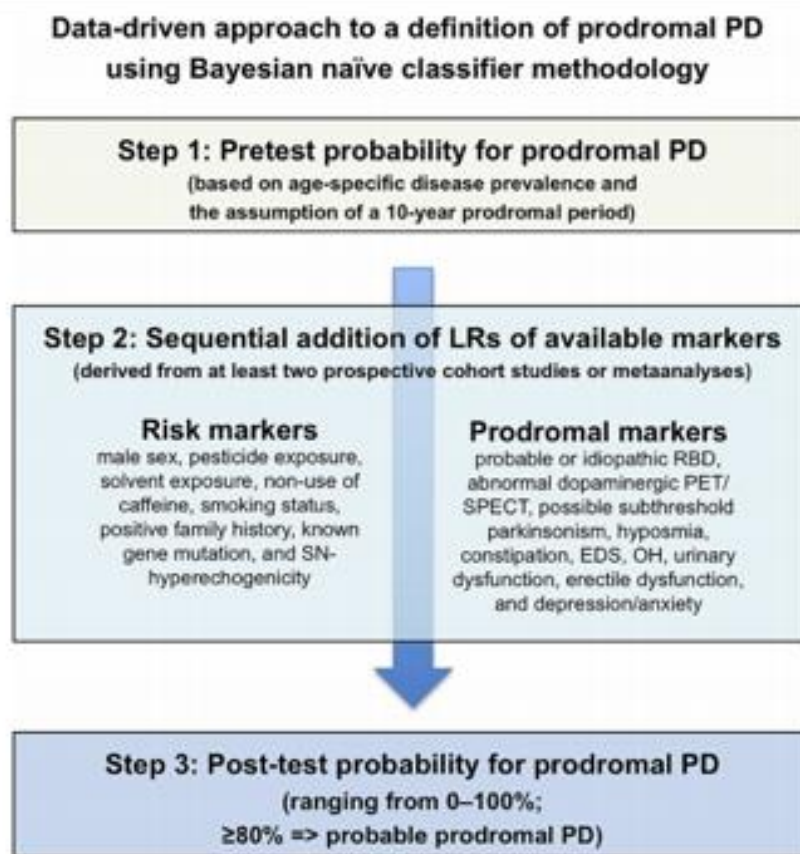
Toutes les informations que vous donnerez via ce questionnaire seront gardées confidentielles et seront seulement utilisées dans le but pour lequel vous avez complété ce questionnaire.

*L'utilisation du genre **masculin** a été adoptée **afin de faciliter la lecture** et n'a aucune intention discriminatoire.

Le questionnaire français a été validé par Rios Romenets et al. dans *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011

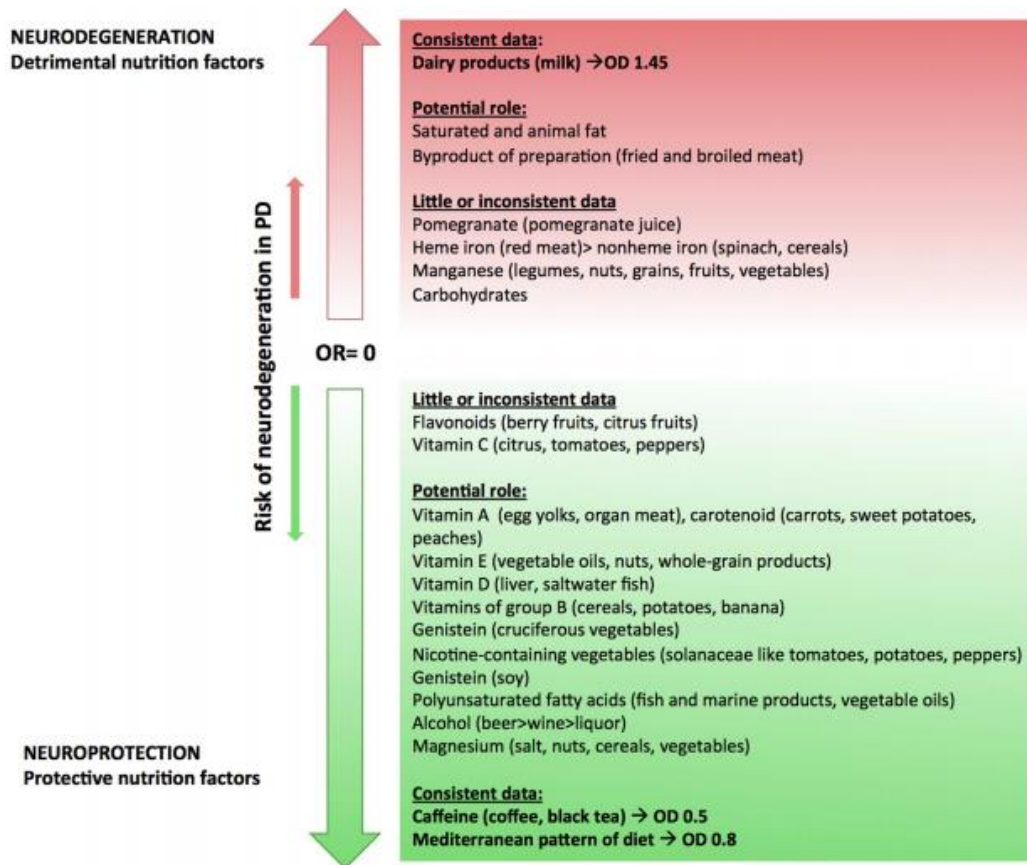
Pour plus d'information, contacter : ron.postuma@mcgill.ca

Annexe 6 - Algorithme de probabilité de maladie de Parkinson prodromique selon la MDS (74)



Étape 1 : évaluation de la probabilité pré-test de MPP basée sur l'âge. Étape 2 : Recueil des rapports de vraisemblance des marqueurs de risque et prodromiques. Étape 3 : Calcul de la probabilité post-test. PD : Parkinson's disease, maladie de Parkinson. LR : likelihood ratio, rapport de vraisemblance. OH : orthostatic hypotension, hypotension orthostatique. SN : substantia nigra.

Annexe 7 - Influence du régime alimentaire dans la genèse d'une maladie de Parkinson (39)



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 1 oct 2018;17:939-53.
2. Santé Publique France. Maladie de Parkinson : 2 fois plus de cas en 25 ans [Internet]. Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe. 2019 [cité 4 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/maladie-de-parkinson-2-fois-plus-de-cas-en-25-ans>
3. Moisan F, Wanneveich M, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Carcaillon-Bentata L. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Santé Publique Fr [Internet]. 10 avr 2018 [cité 12 avr 2019]; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_1.html
4. (s. a.). Chiffres-clés : 1 personne sur 4 en Europe sera concernée par une pathologie du système nerveux. [Internet]. Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière. s. d. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur : <https://icm-institute.org/fr/chiffres-cles/>
5. Maladie de Parkinson : 2 fois plus de cas en 25 ans [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: </liste-des-actualites/maladie-de-parkinson-2-fois-plus-de-cas-en-25-ans>
6. France-Parkinson-Livre-Blanc-Deuxième-Partie-Enquêtes-et-statistiques.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2019/09/France-Parkinson-Livre-Blanc-Deuxième-Partie-Enquêtes-et-statistiques.pdf>
7. Lado S. Biologie des maladies neuro-dégénératives. Médecine Nucl. 2005;29(4):4.
8. Masson E. Atrophie multisystématisée [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/184819/atrophie-multisysteme-matisee>
9. Roy V. Clés pour la Neuro-psycho-physiologie : Coupe coronale au niveau du télencéphale et du diencephale. [Internet]. Psychobiologierouen. s. d. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur : http://psychobiologierouen.free.fr/OLD/S1UE5/C2_Clef_pour_la_Neuro.pdf
10. Aspects biologiques — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/parkinson/causes>
11. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* oct 2015;30(12):1591-601.
12. Getz SJ, Levin B. Cognitive and Neuropsychiatric Features of Early Parkinson's Disease. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 1 nov 2017;32(7):769-85.
13. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 15 2012;72(6):893-901.

14. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson>
15. Sauerbier A, Qamar MA, Rajah T, Chaudhuri KR. New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med Lond Engl*. août 2016;16(4):365-70.
16. Simonet C, Schrag A, Lees AJ, Noyce AJ. The motor prodromes of parkinson's disease: from bedside observation to large-scale application. *J Neurol* [Internet]. 4 déc 2019 [cité 7 avr 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09642-0>
17. Jellinger KA. The pathomechanisms underlying Parkinson's disease. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2014;2(14):199-215.
18. Kim S, Kwon S-H, Kam T-I, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*. 21 août 2019;103(4):627-641.e7.
19. Liepelt-Scarfone I, Pilotto A, Müller K, Bormann C, Gauss K, Wurster I, et al. Autonomic dysfunction in subjects at high risk for Parkinson's disease. *J Neurol*. déc 2015;262(12):2643-52.
20. (s. a.). Parkinson's associated risk study [Internet]. *parsinfosource*. (s. d.) [cité 10 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.parsinfosource.com/>
21. Chahine LM, Weintraub D, Hawkins KA, Siderowf A, Eberly S, Oakes D, et al. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. janv 2016;31(1):86-94.
22. Weintraub D, Chahine LM, Hawkins KA, Siderowf A, Eberly S, Oakes D, et al. Cognition and the course of prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. nov 2017;32(11):1640-5.
23. Noyce AJ, R'Bibo L, Peress L, Bestwick JP, Adams-Carr KL, Mencacci NE, et al. PREDICT-PD: An online approach to prospectively identify risk indicators of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2017;32(2):219-26.
24. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. janv 2015;14(1):57-64.
25. Schrag A, Anastasiou Z, Ambler G, Noyce A, Walters K. Predicting diagnosis of Parkinson's disease: A risk algorithm based on primary care presentations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2019;34(4):480-6.
26. Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. juill 2019;26(7):979-85.
27. The TREND study [Internet]. TREND-Studie Tübingen. (s. d.) [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.trend-studie.de/english/the-trend-study/>
28. Lesage S, Dürr A, Brice A. [LRRK2 is a major gene in North African parkinsonism]. *médecine/sciences*. mai 2006;22(5):470-1.
29. Mirelman A, Alcalay RN, Saunders-Pullman R, Yasinovsky K, Thaler A, Gurevich T, et al. Nonmotor symptoms in healthy Ashkenazi Jewish carriers of the G2019S mutation in the LRRK2 gene. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juin 2015;30(7):981-6.

30. Mirelman A, Saunders-Pullman R, Alcalay RN, Shustak S, Thaler A, Gurevich T, et al. Application of the Movement Disorder Society prodromal criteria in healthy G2019S-LRRK2 carriers. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juill 2018;33(6):966-73.
31. Heinzl S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* oct 2019;34(10):1464-70.
32. Mullin S, Beavan M, Bestwick J, McNeill A, Proukakis C, Cox T, et al. Evolution and clustering of prodromal parkinsonian features in GBA1 carriers. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* sept 2019;34(9):1365-73.
33. Avenali M, Toffoli M, Mullin S, McNeil A, Hughes DA, Mehta A, et al. Evolution of prodromal parkinsonian features in a cohort of GBA mutation-positive individuals: a 6-year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2019;90(10):1091-7.
34. Orphanet: Syndrome de délétion 22q11.2 [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=567&lng=FR
35. Buckley E, Siddique A, McNeill A. Hyposmia, symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder, and parkinsonian motor signs suggest prodromal neurodegeneration in 22q11 deletion syndrome. *Neuroreport.* 2 août 2017;28(11):677-81.
36. St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1723-36.
37. Tekriwal A, Kern DS, Tsai J, Ince NF, Wu J, Thompson JA, et al. REM sleep behaviour disorder: prodromal and mechanistic insights for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(5):445-51.
38. Barone DA, Henchcliffe C. Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2018;129(8):1551-64.
39. Arnaldi D, Antelmi E, St Louis EK, Postuma RB, Arnulf I. Idiopathic REM sleep behavior disorder and neurodegenerative risk: To tell or not to tell to the patient? How to minimize the risk? *Sleep Med Rev.* 2017;36:82-95.
40. Cova I, Priori A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2018;125(10):1417-32.
41. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain J Neurol.* 1 mars 2019;142(3):744-59.
42. McCarter SJ, Sandness DJ, McCarter AR, Feemster JC, Teigen LN, Timm PC, et al. REM sleep muscle activity in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts phenoconversion. *Neurology.* 17 sept 2019;93(12):e1171-9.
43. Postuma RB, Gagnon J-F, Bertrand J-A, Génier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology.* 17 mars 2015;84(11):1104-13.
44. Postuma R, Iranzo A, Högl B, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Manni R, et al. Risk Factors for Neurodegeneration in Idiopathic REM sleep Behavior Disorder: A Multicenter Study. *Ann Neurol.* mai 2015;77(5):830-9.

45. Al-Qassabi A, Fereshtehnejad S-M, Postuma RB. Sleep Disturbances in the Prodromal Stage of Parkinson Disease. *Curr Treat Options Neurol.* juin 2017;19(6):22.
46. Schrag A, Zhelev SS, Hotham S, Merritt RD, Khan K, Graham L. Heterogeneity in progression of prodromal features in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:275-9.
47. Leng Y, Goldman SM, Cawthon PM, Stone KL, Ancoli-Israel S, Yaffe K. Excessive daytime sleepiness, objective napping and 11-year risk of Parkinson's disease in older men. *Int J Epidemiol.* 01 2018;47(5):1679-86.
48. Foguem C. Les troubles olfactifs au cours de la sénescence et de deux principales pathologies neurodégénératives. HEGEL. 2016;
49. Postuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* mai 2011;69(5):811-8.
50. Jennings D, Siderowf A, Stern M, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, et al. Conversion to Parkinson Disease in the PARS Hypoosmic and Dopamine Transporter-Deficit Prodromal Cohort. *JAMA Neurol.* 01 2017;74(8):933-40.
51. Hawkes CH. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord.* 2003;18(4):364-72.
52. 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.
53. Liu S-Y, Zheng Z, Gu Z-Q, Wang C-D, Tang B-S, Xu Y-M, et al. Prevalence of pre-diagnostic symptoms did not differ between LRRK2-related, GBA-related and idiopathic patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;57:72-6.
54. Rodríguez-Violante M, de Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Millán-Cepeda R, Leal-Ortega R, Estrada-Bellmann I, et al. Self-Perceived Pre-Motor Symptoms Load in Patients with Parkinson's Disease: A Retrospective Study. *J Park Dis.* 2016;6(1):183-90.
55. Prevalence of Parkinsonian Signs and Associated Mortality in a Community Population of Older People | NEJM [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199601113340202>
56. 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.* 2016;19:141-7.
57. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain.* 1 juin 2012;135(6):1860-70.
58. Chastan N, Bair W-N, Resnick SM, Studenski SA, Decker LM. Prediagnostic markers of idiopathic Parkinson's disease: Gait, visuospatial ability and executive function. *Gait Posture.* 2019;68:500-5.
59. Del Din S, Elshehabi M, Galna B, Hobert MA, Warmerdam E, Suenkel U, et al. Gait analysis with wearables predicts conversion to parkinson disease. *Ann Neurol.* sept 2019;86(3):357-67.

60. Belghali M, Chastan N, Cignetti F, Davenne D, Decker LM. Loss of gait control assessed by cognitive-motor dual-tasks: pros and cons in detecting people at risk of developing Alzheimer's and Parkinson's diseases. *GeroScience*. 2017;39(3):305-29.
61. Reijnders J. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30 janv 2008;(23):183-9.
62. Barber TR, Muhammed K, Drew D, Lawton M, Crabbe M, Rolinski M, et al. Apathy in rapid eye movement sleep behaviour disorder is common and under-recognized. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):469-e32.
63. García AM, Sedeño L, Trujillo N, Bocanegra Y, Gomez D, Pineda D, et al. Language Deficits as a Preclinical Window into Parkinson's Disease: Evidence from Asymptomatic Parkin and Dardarin Mutation Carriers. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2017;23(2):150-8.
64. Li X, Wang K, Jia S, Zhou Z, Jin Y, Zhang X, et al. The prospective memory of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2018;47:19-24.
65. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain J Neurol*. 01 2019;142(3):744-59.
66. Bougea A, Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, Xiromerisiou G, Kosmidis MH, et al. Higher probability of prodromal Parkinson disease is related to lower cognitive performance. *Neurology*. 07 2019;92(19):e2261-72.
67. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. déc 2017;32(12):1655-66.
68. Strobel AV, Tankisi H, Finnerup NB, Fuglsang-Frederiksen A, Jennum P, Svendsen KB, et al. Somatosensory function is impaired in patients with idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Sleep Med*. 2018;42:83-9.
69. Armstrong RA. Oculo-Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2015;5(4):715-26.
70. De Verdal M, Renard D, Collombier L, Castelnovo G. 123I-FP-CIT SPECT imaging in blepharospasm. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2017;173(10):645-9.
71. Walter U, Heilmann E, Voss J, Riedel K, Zhivov A, Schäd SG, et al. Frequency and profile of Parkinson's disease prodromi in patients with malignant melanoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2016;87(3):302-10.
72. Hughes KC, Gao X, Baker JM, Stephen C, Kim IY, Valeri L, et al. Non-motor features of Parkinson's disease in a nested case-control study of US men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(12):1288-95.
73. Postuma RB, Montplaisir JY. Large-scale population screening for prodromal PD: a way forward becomes clear. *Sleep Med*. 2016;24:148.
74. Mahlknecht P, Gasperi A, Djamshidian A, Kiechl S, Stockner H, Willeit P, et al. Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: A population-based 10-year study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2018;33(3):405-13.

75. Pilotto A, Heinzel S, Suenkel U, Lerche S, Brockmann K, Roeben B, et al. Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juill 2017;32(7):1025-34.
76. Shih I-F, Liew Z, Krause N, Ritz B. Lifetime occupational and leisure time physical activity and risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;28:112-7.
77. Ahlskog J. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease ? *Neurology.* 2011;77(3):288-94.
78. Yang F, Trolle Lagerros Y, Bellocco R, Adami H, Fang F, Pedersen N, et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015;138(2):269-75.
79. Seidl SE, Santiago JA, Bilyk H, Potashkin JA. The emerging role of nutrition in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:36.
80. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JPA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord.* 1 févr 2016;23:1-9.
81. Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease : What should i tell my patients ? *Pract Neurol.* 2016;16(2):89-95.
82. Mattson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology.* 25 févr 2003;60(4):690-5.
83. Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol.* sept 2014;29(9):613-9.
84. Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, Hagenah JM, Vieregge P. Transdermal nicotine in PD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 25 sept 2001;57(6):1032-5.
85. Leung IH, Walton CC, Hallock HH, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease : A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2015;85(21):1843-51.
86. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol.* 1 avr 2016;15(4):405-19.
87. Plouvier AO, Hameleers RJ, van den Heuvel EA, Bor HH, Olde Hartman TC, Bloem BR, et al. Prodromal symptoms and early detection of Parkinson's disease in general practice: a nested case-control study. *Fam Pract.* 1 août 2014;31(4):373-8.
88. London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol.* févr 2008;63(2):159-66.
89. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 27 2016;12(11):622-34.
90. France Parkinson. Le point sur la recherche autour de la maladie de Parkinson. [Internet]. France Parkinson. s. d. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-recherche/pistes-de-recherche/>

91. Palfi S, Gurruchaga J-M, Ralph G, Lepetit H, Lavisse S, Buttery P. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease : a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2014;383(9923):1138-46.
92. Mazzulli JR, Zunke F, Tsunemi T, Toker NJ, Jeon S, Burbulla LF, et al. Activation of β -Glucocerebrosidase Reduces Pathological α -Synuclein and Restores Lysosomal Function in Parkinson's Patient Midbrain Neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 20 2016;36(29):7693-706.
93. Arora S, Baig F, Lo C, Barber TR, Lawton MA, Zhan A, et al. Smartphone motor testing to distinguish idiopathic REM sleep behavior disorder, controls, and PD. *Neurology*. 16 2018;91(16):e1528-38.
94. Hlavnička J, Čmejla R, Tykalová T, Šonka K, Růžička E, Rusz J. Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sci Rep*. 02 2017;7(1):12.
95. Maremmani C, Cavallo F, Purcaro C, Rossi G, Salvadori S, Rovini E, et al. Combining olfactory test and motion analysis sensors in Parkinson's disease preclinical diagnosis: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. févr 2018;137(2):204-11.
96. Cavallo F, Moschetti A, Esposito D, Maremmani C, Rovini E. Upper limb motor pre-clinical assessment in Parkinson's disease using machine learning. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;63:111-6.
97. Le plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019>
98. Postuma RB. MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD- Executive Summary/Completion Form [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/1zd719dv>
99. Wang-Buholzer C, Barbey A, Vingerhoets F. Critères diagnostiques cliniques de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank [Internet]. 2017 [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-583/Fatigue-et-ralentissement-psychomoteur>
100. Movement Disorders. Non-motor symptoms questionnaire [Internet]. 2006 [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/Non-Motor-Symptoms-Questionnaire.htm>

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

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

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

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : En parallèle du vieillissement de la population, la prévalence de la maladie de Parkinson (MP) progresse. Les perspectives de futurs traitements pour prévenir sa survenue font du diagnostic précoce une priorité et faire connaître les signes précurseurs est aujourd'hui un besoin.

Objectif : Le but de ce travail était d'établir une synthèse des valeurs prédictives des prodromes et de leur délai d'apparition avant le diagnostic de MP, ainsi que de préciser le rôle du médecin généraliste dans l'identification d'une phase prodromique.

Matériel et Méthode : Une revue systématique des articles publiés depuis 2015 a été réalisée suivant la méthodologie PRISMA. L'équation de recherche a ciblé les publications estimant le risque prédictif des prodromes associés à la MP. Les bases PubMed et LiSSa ont été interrogées. La sélection des études a bénéficié d'une lecture simple par l'auteur de cette thèse. Les questions relatives au rôle du généraliste ont été extraites des études incluses ou d'articles référencés.

Résultats : La sélection a permis d'inclure 48 articles. Le trouble du comportement en sommeil paradoxal est le prodrome associé au plus grand risque de développer une MP, suivi par l'hypotension orthostatique et le ralentissement moteur. L'hyposmie, la somnolence diurne, la constipation, les troubles génito-urinaires et les troubles anxio-dépressifs sont relativement sensibles mais peu spécifiques si considérés isolément. Le délai d'apparition est variable, jusqu'à 20 ans avant la MP. Le rôle du généraliste à la phase prodromique n'a fait l'objet d'aucune publication dédiée. La promotion d'un mode de vie protecteur et d'une éviction des facteurs de risques environnementaux incriminés dans la MP est recommandée. Le repérage des patients à risque doit être encouragé pour favoriser un diagnostic précoce et contribuer à la recherche.

Conclusion : La synthèse des données indique des preuves solides de l'association entre signes précurseurs et MP. La place du généraliste s'intègre avant tout dans une démarche préventive. Leur rôle dans la recherche est à développer.

Mots-clés : Parkinson ; Signes précurseurs ; Prodromes ; Phase prodromique ; Médecin généraliste ; Sommeil ; Hyposmie ; Constipation ; Dépression ; Dysautonomie.