



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT



ANNEE: 2020

THESE N°: 299

**ETUDE CLINIQUE DES SIGNES MOTEURS ET
NON MOTEURS DE LA MALADIE DE
PARKINSON CHEZ LES PATIENTS AVEC ET
SANS LA MUTATION G2019S LRRK2**
THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr Khalil EL BAYAD

Né le 16/08/1992 à Liège-Belgique

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

MOTS CLES : Parkinson – Mutation LRRK2 - Clinique.

Mr Ali BENOMAR

Professeur de Neurologie

Mme Wafa REGRAGUI

Professeur de Neurologie

Mr Ahmed BOUHOUCHE

Professeur de Génétique Humaine

Mme Mounia RAHMANI

Professeur de Neurologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

قَدْ سِيرُوا فِي الْأَرْضِ فَانظُرُوا كَيْفَ بَدَأَ الْخَلْقَ ثُمَّ اللَّهُ يُنشِئُ النَّشْأَةَ

الْآخِرَةَ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ

(العنكبوت 20)



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
	<u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique___

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie

Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSNGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Mohamed Ali Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique

Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

A Allah tout puissant

A mes chers parents : Je vous remercie pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon bien être ainsi que votre soutien inconditionnel dans cette période difficile. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération.

Puisse Dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

A mon frère Youssef

A mon grand-père Mohamed El Bayad : Qu'Allah te fasse miséricorde et fasse de ta demeure le paradis.

A mon grand-père Mohamed Bachir : Qu'Allah te fasse miséricorde et fasse de ta demeure le paradis.

A mes grands-parents : Allah vous protège et vous accorde la santé et le paradis.

A ma tante Malika : Allah vous protège et vous accorde la santé et le paradis.

A ma tante Nadia : Merci pour ton soutien inconditionnel. Qu'Allah te protège et t'accorde le bonheur et la santé.

A ma tante Rajae : Merci pour tout. Qu'Allah te protège et t'accorde le bonheur et la santé.

A ma tante Souad : Merci pour tout. Qu'Allah te protège et t'accorde le bonheur et la santé.

A mes oncles et tantes : Jamal, Abdelwahed, Fikri, Thami, Hafid, Asmae, Bouchra, Wafae, Laila, Hassana.

Au trio Ilias, Yassine et Simo, à Amine et à tous mes cousins et cousines.

A mon meilleur ami Zakaria et à tous mes amis.

A mes collègues internes, vive l'internat et vive l'AMIR.

A ma directrice de thèse

Madame le professeur Wafa Regragui

Professeur agrégé

Chef de service de Neurologie B, Hôpital des spécialités Rabat

Tous mes remerciements pour le temps passé, la grande disponibilité, la patience et votre enseignement.

Sans vous rien n'aurez été possible.

Au président du jury

Monsieur le professeur Ali Benomar

Professeur de l'enseignement supérieur

Service de Neurologie B, Hôpital des spécialités Rabat

Tous mes remerciements pour avoir accepté de présider ma thèse, c'est un honneur pour moi.

Aux membres du jury :

Mes remerciements les plus sincères pour m'avoir honoré en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Liste des figures

Fig. 1 : Coupe axiale de l'encéphale montrant l'anatomie des noyaux gris centraux. (9)	6
Fig. 2 : Organisation fonctionnelle des NGC et leur dysfonction dans la maladie de Parkinson.	7
Fig. 3. Coupes horizontales du mésencéphale. A gauche, la pigmentation de la substance noire est normale. A droite, la substance noire est dépigmentée. (10)	8
Fig. 4. Schéma de l'anatomie du thalamus montrant la localisation du noyau	9
Fig. 5. Coupe transversale passant par le pons montrant le noyau tegmental pédiculo-pontique. (18)	10
Fig. 6. Plusieurs corps de Lewy du cortex cérébral (flèches noires), caractérisés par l'absence d'un halo clair.	11
Fig. 7. Schéma montrant la topographie de la déposition des corps de Lewy au niveau de l'encéphale. (22)	12
Fig. 8. Carte montrant la prévalence mondiale de la mutation G2019S LRRK2 (61)	22
Fig. 9. Architecture des domaines de LRRK2.	24
Fig. 10. Posture dans la maladie de Parkinson (89)	26
Fig. 11. Main striatale (90)	27
Fig. 12. Hallux striatal (91)	28
Fig. 13. Inclinaison latérale du tronc (Syndrome de la tour de Pise).(92) ...	28
Fig. 14. Variations de concentrations de la L-Dopa au niveau cérébral et sa relation avec l'apparition des fluctuations motrices (106)	37

Fig. 15. Chronologies des différents types de dyskinésies liées à la lévodopa (106)	41
Fig. 16. Coupe sagittale T2 du tronc cérébral montrant le signe classique du humming bird. (116)	50
Fig. 17. Coupe transversale T2 passant par le pons montrant le signe hot-cross bun (117).....	51
Fig. 18. Image DaTscan montrant une diminution de fixation du traceur au niveau du noyau caudé et du putamen dans la maladie de Parkinson (120)	52
Fig. 19. Atteintes montrées par la PET-FDG dans la maladie de parkinson et les syndromes parkinsoniens atypiques (121).....	53
Fig. 20. Echographie transcrânienne dans la maladie de parkinson (124) A : Coupe du tronc cérébral passant par le mésencéphale montrant son aspect normal à l'échographie (hypoéchogène en forme de papillon, les citernes de la base et l'aqueduc de Sylvius sont hyperéchogènes. B : Coupe passant par le même niveau que l'image A chez un patient atteint de la maladie de Parkinson montrant une image hyperéchogène de la substance noire. (125)	54
Fig. 21. Scintigraphie cardiaque au MIBG montrant une intense prise au niveau cardiaque (127).....	55
Fig. 22. Stylo injecteur d'apomorphine (Droite), Pompe à apomorphine (Gauche) (133).....	61
Fig. 23. Prévalence de la mutation LRRK2 G2019S chez les sujets parkinsoniens et les témoins.	75
Fig. 24. Sexe-ratio de tous les patients, les patients porteurs de la mutation LRRK2 G2019S et les patients non porteurs de la mutation G2019S. 76	

Fig. 25. Age de tous les patients comparé aux patients LRRK2+ et LRRK2-.	77
.....	
Fig. 26. Durée de la maladie chez tous les patients comparés aux patients LRRK2+ et LRRK2-.	78
.....	
Fig. 27. Age de début de la maladie chez tous les patients comparés aux patients LRRK2+ et LRRK2-.	79
.....	
Fig. 28. Symptôme de début chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.	81
.....	
Fig. 29. Forme clinique chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -	82
.....	
Fig. 30. Prévalence des troubles de la marche chez tous les patients, patients avec et sans la mutation G2019S LRRK2.	83
.....	
Fig. 31. Prévalence de l'instabilité posturale chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.	84
.....	
Fig. 32. Médiane du score UPDRS I chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.	85
.....	
Fig. 33. Médiane du score UPDRS II ON chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.	86
.....	
Fig. 34. Médiane du score UPDRS III ON chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.	87
.....	
Fig. 35. Médiane du score UPDRS IV ON chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.	88
.....	
Fig. 36. Médiane du score UPDRS V ON chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.	89
.....	
Fig. 37. Médiane de la dose équivalente de L-Dopa chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.	90
.....	

Fig. 38. Prévalence des fluctuations chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.....	91
Fig. 39. Prévalence des dyskinésies chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.....	92
Fig. 40. Prévalence de la dystonie chez tous patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.....	93
Fig. 41. Prévalence des signes non moteurs chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.....	94
Fig. 42. Médiane du score SCOPA chez les LRRK2+ et LRRK2-.....	95
Fig. 43. Prévalence des dysfonctions urinaires chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2-.....	95
Fig. 44. Médiane du sous-score SCOPA (item 8 à 13 évaluant les troubles urinaires) chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.....	96
Fig. 45. Médiane du sous-score SCOPA (item 1 à 7 évaluant les gastro-intestinaux) chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.....	97
Fig. 46. Prévalence de la constipation chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.....	98
Fig. 47. Médiane du sous-score SCOPA (item 14 à 16 évaluant les troubles cardio-vasculaires) chez les patientsLRRK2+ et LRRK2-.....	99
Fig. 48. Prévalence de l'hypotension orthostatique chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2-.....	100
Fig. 49. Médiane du sous-score SCOPA (item 17 à 20 évaluant les troubles de la thermorégulation) chez les patientsLRRK2+ et LRRK2 -.....	100
Fig. 50. Médiane du sous-score SCOPA (item 21 évaluant les troubles pupillaires) chez les patients avec et sans la mutation G2019S LRRK2.....	101

Fig. 51. Médiane du sous-score SCOPA (item 22 à 23 évaluant les troubles sexuels) chez les patients LRRK2+ et LRRK2 -.	102
Fig. 52. Prévalence de la douleur chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.	103
Fig. 53. Prévalence de la douleur neuropathique chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.	104
Fig. 54. Prévalence des troubles psychiatriques chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.	105
Fig. 55. Prévalence de la dépression chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.	106
Fig. 56. Prévalence de l'anxiété chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2 -.	107
Fig. 57. Prévalence de la fatigue chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.	108
Fig. 58. Médiane du score MMSE chez les patients LRRK2+ et LRRK2 -.	109
Fig. 59. Prévalence des troubles du sommeil chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.	110
Fig. 60. Prévalence de la somnolence diurne chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2 -.	111
Fig. 61. Prévalence troubles du sommeil nocturne chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2 -.	112

Liste des tableaux

Tableau.1. Gènes pathogènes et leur locus dans la maladie de Parkinson.	19
Tableau.2. Fréquence de la mutation LRRK2 G2019S au sein des différentes populations	22
Tableau. 3. Récapitulatif des aspects socio-démographiques :	80
Tableau. 4. Récapitulatif des aspects cliniques :	112
Tableau. 5. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre le symptôme initial et G2019S LRRK2 ;	116
Tableau. 6. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre la forme clinique et G2019S LRRK2	117
Tableau. 7. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre la dépression (MADRS>6) et G2019S LRRK2. ...	118
Tableau. 8. Régression linéaire univariée et multivariée de l'association entre la DEL et G2019S LRRK2	119
Tableau. 9. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre la dystonie et G2019S LRRK2	120
Tableau. 10. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre les dyskinésies et G2019S LRRK2	121
Tableau. 11. Régression linéaire univariée et multivariée de l'association entre le score PSQI et G2019S LRRK2	122

Table des matières

LISTE DES PUBLICATIONS.....	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	2
1.1 INTRODUCTION :.....	2
1.2 HISTOIRE DE LA MALADIE DE PARKINSON :.....	3
1.3 RAPPELS ANATOMIQUES :.....	3
1.4 ANATOMO-PATHOLOGIE :.....	7
1.5 EPIDEMIOLOGIE :.....	12
1.5.1 <i>Facteurs de risque</i> :.....	13
1.5.2.....	14
1.5.3 <i>Facteurs protecteurs</i>	14
1.6 ETIOPATHOGENIE ET HYPOTHESES ETIOLOGIQUES :.....	14
1.6.1 <i>Le pliage anormal des protéines, agrégation et toxicité</i>	15
1.6.2 <i>La protéolyse défectueuse</i> :.....	15
1.6.3 <i>La dysfonction mitochondriale</i> :.....	16
1.6.4 <i>Le stress oxydatif</i>	17
1.6.5 <i>Le métabolisme du fer</i> :.....	17
1.6.6 <i>Les mécanismes inflammatoires et immunologiques</i> :.....	18
1.7 ASPECTS GENETIQUES	18
1.8 MANIFESTATIONS CLINIQUES(83–85).....	24
1.8.1 <i>Manifestations motrices</i> :.....	24
1.8.2 <i>Manifestations non motrices</i> :.....	29
1.9 LES COMPLICATIONS LIEES AU TRAITEMENT.....	36
1.9.1 <i>Les fluctuations motrices</i> :.....	36
1.9.2 <i>Les Fluctuations non motrices (21)</i> :.....	38

1.9.3	<i>Les dyskinésies :</i>	39
1.10	LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE.....	41
1.10.1	<i>Critères de l'UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDSBB) :</i>	42
1.10.2	<i>Critères MDS (Movement Disorder Society) :</i>	44
1.11	INTERET DES EXAMENS PARACLINIQUES :.....	49
1.12	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	55
1.13	ASPECTS THERAPEUTIQUES	57
1.13.1	<i>Traitement des signes moteurs :</i>	58
1.13.2	<i>Traitement des signes non moteurs :</i>	62
	MATERIEL ET METHODES.....	66
1.14	DESCRIPTION DE L'ETUDE :	66
1.15	SITE ET PERIODE DE L'ETUDE :	66
1.16	CRITERES D'INCLUSION :.....	66
1.17	EVALUATION :.....	67
1.18	ANALYSE STATISTIQUE :	72
	RESULTATS	75
1.19	RESULTATS DESCRIPTIFS	75
1.19.1	<i>Prévalence de la mutation LRRK2 G2019S :</i>	75
1.19.2	<i>Variables sociodémographiques :</i>	76
1.19.3	<i>Tableau récapitulatif des variables socio-démographiques:</i>	80
1.19.4	<i>Aspects cliniques :</i>	80
1.19.5	<i>Résultats de l'analyse multivariée :</i>	115
	DISCUSSION.....	123

1.20	PREVALENCE DE LA MUTATION G2019S LRRK2 :.....	123
1.21	ASPECTS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES :.....	123
1.22	ASPECTS MOTEURS :.....	124
1.22.1	<i>Scores moteurs</i> :.....	124
1.23	ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE, INDEPENDANCE ET QUALITE DE VIE : 126	
1.24	ASPECTS NON MOTEURS :.....	126
1.24.1	<i>Troubles du sommeil</i> :.....	126
1.24.2	<i>Troubles cognitifs</i> :.....	127
1.24.3	<i>Dépression</i> :.....	127
1.24.4	<i>Troubles dysautonomiques</i> :.....	127
1.25	LED :.....	128
1.26	COMPLICATIONS DU TRAITEMENT :.....	128
	CONCLUSION.....	129
	RESUME.....	130
	ANNEXES.....	133
1.27	ANNEXE 1 :.....	133
1.28	ANNEXE 2 :.....	172
	BIBLIOGRAPHIE.....	182

Liste des publications

Article :

Ahmed Bouhouche, Houyam Tibar, Rafiqua Ben El Haj, **Khalil El Bayad**, Rachid Razine, Sanaa Tazrout, Asmae Skalli, Naima Bouslam, Loubna Elouardi, Ali Benomar, Mohammed Yahyaoui, Wafa Regragui. LRRK2 G2019S Mutation: Prevalence and Clinical Features in Moroccans with Parkinson's Disease: Parkinsons Dis. 2017; 2017: 2412486. Published online 2017 Mar 30. doi: 10.1155/2017/2412486.

L'article est retrouvé en Annexe 2.

Revue bibliographique

1.1 Introduction :

La maladie de Parkinson a été décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson dans son livre « An Essay on the Shaking Palsy » (1). C'est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle touche essentiellement les sujets de plus de 60 ans avec un âge de diagnostic moyen de 70.5 ans (2). Sa prévalence est estimée à environ 0.3% de la population de plus de 40 ans. Ce chiffre est en augmentation (3). Tous les groupes ethniques sont concernés par cette maladie(4).

Contrairement à ce qui était admis, la maladie de Parkinson n'est pas un trouble moteur pur mais il s'agit d'une pathologie complexe incluant des signes moteurs et non moteurs (5).

L'étiologie de cette maladie est multifactorielle combinant des facteurs environnementaux et génétiques. La mutation G2019S LRRK2 est l'une des plus fréquentes associées au développement de la maladie de Parkinson. Cette mutation est fréquente au niveau du bassin méditerranéen et la population marocaine constitue un échantillon conséquent pour l'étude des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de cette mutation.

L'objectif de notre étude, vu la fréquence assez élevée de cette mutation, est d'étudier les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de cette dernière.

1.2 Histoire de la maladie de Parkinson :

Des aspects de la maladie ont été décrits dans la préhistoire. On retrouve des écrits indiens et chinois décrivant la maladie (6).

L'histoire « officielle » de la maladie de Parkinson est assez récente. Elle remonte à 1817 par la contribution de James Parkinson dans son livre « An Essay on the Shaking Palsy ». Son travail décrit l'observation de 6 personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Il nota le tremblement involontaire au repos, le début asymétrique, les mouvements lents, la posture fléchie, et la marche festinante (7).

Cinquante années plus tard, Charcot a salué les descriptions claires et succinctes de Parkinson et proposa le nom de maladie de Parkinson. Les travaux de Charcot ont permis une description plus détaillée de la maladie distinguant la bradykinésie de la rigidité et décrivant les formes tremblante et akinéto-rigide (7).

Williams Gowers, dans les années 1880, ajouta une contribution notable aux connaissances concernant la maladie, décrivant 80 cas atteints de la maladie (8).

1.3 Rappels anatomiques :

Le système extra-pyramidal réfère aux connexions entre les différents noyaux gris centraux. Ces noyaux incluent la substance noire (locus niger), le striatum (noyau caudé et putamen), le pallidum, le noyau sous thalamique et le thalamus.

Le signal afférent cortical de l'aire motrice supplémentaire au niveau du cortex préfrontal (AMS), des amygdales et de l'hippocampe vers les NGC est excitateur médié par le glutamate.

Les neurones au niveau de la pars compacta située dans le locus niger sont la source majeure du signal efférent dopaminergique vers le striatum. Ils ont un effet excitateur et inhibiteur sur les neurones afférents du striatum.

Le signal efférent striatal est inhibiteur médié par l'acide gamma aminobutyrique (GABA).

L'interaction entre les différentes voies afférentes et efférentes est médiée par les interneurons du striatum qui utilise l'acétylcholine comme neurotransmetteur.

Les connexions entre le noyau sous-thalamique et globus pallidus interne (GPi) ainsi que le noyau sous-thalamique et le globus pallidus externe (GPe) sont excitatrices et sont médiées par le glutamate.

Cinq récepteurs dopaminergiques ont été caractérisés (D1 à D5) et sont retrouvés au niveau des Noyau gris centraux et du système limbique.

D1 et D2 sont concentrés au niveau du striatum et sont importants dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson car sont activés par la voie dopaminergique prenant naissance au niveau de la pars compacta du locus niger et se terminant au niveau du noyau caudé et du putamen.

D3, D4, D5 sont plus abondants au niveau de la voie mésolimbique ainsi que dans l'hippocampe et l'hypothalamus.

Le déficit en dopamine au niveau de la voie nigrostriatale cause une hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 et D2 (augmentation de leur nombre).

Deux voies efférentes partent du striatum :

- la voie indirecte médiée par l'effet inhibiteur de la dopamine sur les récepteurs D2 :

- projection du striatum vers le GPe médiée par GABA ;
- projection du GPe vers le noyau sous-thalamique médiée par GABA ;
- projection du NST vers le GPi, substance noire médiée par le Glutamate (effet activateur) ;
- projection du GPi vers le noyau ventrolatéral du thalamus ;
- projection du thalamus vers le cortex (effet exciteur) ;
- la voie directe médiée par l'effet activateur de la dopamine sur les récepteurs D1 :
 - projection du striatum vers le GPi et la substance noire.

Dans la maladie de Parkinson, il y a une réduction des neurones dopaminergiques causant une déplétion de la dopamine au niveau de la substance noire et de la voie nigrostriatale vers le noyau caudé et le putamen. Ceci conduit à une hyperactivité de la voie indirecte avec une désinhibition du noyau sous thalamique et du GPi.

L'hyperactivité de la voie indirecte cause une désinhibition additionnelle du GPi et de la substance noire. Il y a alors une augmentation de l'influx du GPi causant une inhibition du thalamus et une diminution de l'activation du cortex moteur.

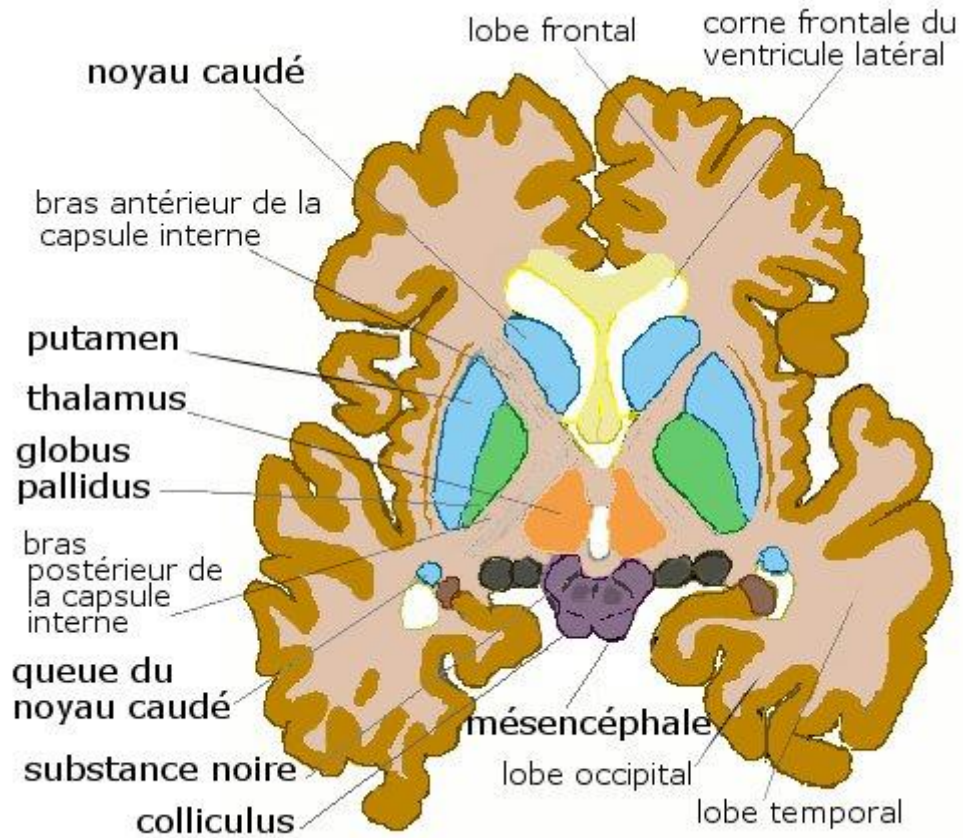
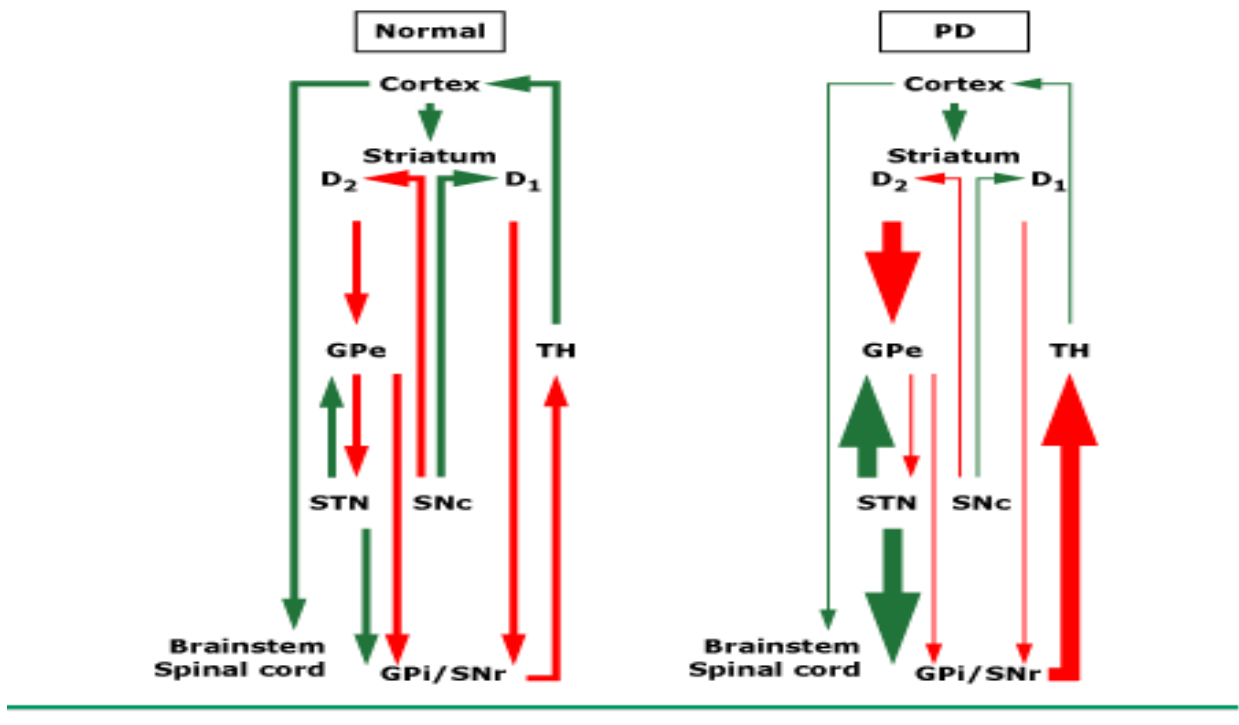


Fig. 1 : Coupe axiale de l'encéphale montrant l'anatomie des noyaux gris centraux. (9)

Model of basal ganglia dysfunction



Vert : excitateur ; Rouge : inhibiteur ; GPe : Globus pallidus externe ; GPI : Globus pallidus interne ; STN : Noyau sous-thalamique ; SNc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticulara ; TH : Thalamus ; Brainstem : Tronc cérébral ; Spinal cord : Moelle épinière

Fig. 2 : Organisation fonctionnelle des NGC et leur dysfonction dans la maladie de Parkinson.

1.4 Anatomico-pathologie :

Typiquement, on trouve une dépigmentation, une perte neuronale et une gliose au niveau du locus coeruleus pontique et de la substance noire et particulièrement la pars compacta.



Fig. 3. Coupes horizontales du mésencéphale. A gauche, la pigmentation de la substance noire est normale. A droite, la substance noire est dépigmentée.
(10)

Quand la maladie de Parkinson est déclarée, une perte neuronale d'environ 60% est observée au niveau de la pars compacta (11).

La portion ventro-latérale de la substance noire qui se projette vers le putamen est affectée de manière prédominante avec une perte progressive des neurones dopaminergiques et une déplétion quasi complète de la dopamine surtout au niveau du putamen (12). Alors que dans le vieillissement normal, la perte neuronale se situe surtout au niveau de la partie dorsale de la pars compacta avec une déplétion dopaminergique surtout au niveau du noyau caudé (13). Les causes de cette vulnérabilité sélective des cellules atteintes dans la maladie de Parkinson ne sont pas complètement élucidées. Cette vulnérabilité peut être due à des changements de l'excitotoxicité cellulaire et l'homéostasie du calcium au niveau des cellules ayant des niveaux bas de protéines liant le calcium. Une autre cause serait la taille des neurones dopaminergiques. Les synapses sont sensibles au stress. La production de dopamine augmente le stress oxydatif et par conséquent les dommages au niveau des terminaisons présynaptiques des corps cellulaires les

plus producteurs de dopamine. Cette dégénérescence se propage ensuite aux neurones communiquant avec ces derniers (14).

D'autres noyaux sont aussi touchés dans la maladie de Parkinson : le segment interne de pallidum (GPi), le centre médian-parafasciculaire, le noyau tegmental pédiculo-pontique et le noyau thalamique caudal intralaminaire (15). On trouve aussi une atrophie de l'hippocampe avec ou sans troubles cognitifs (16).

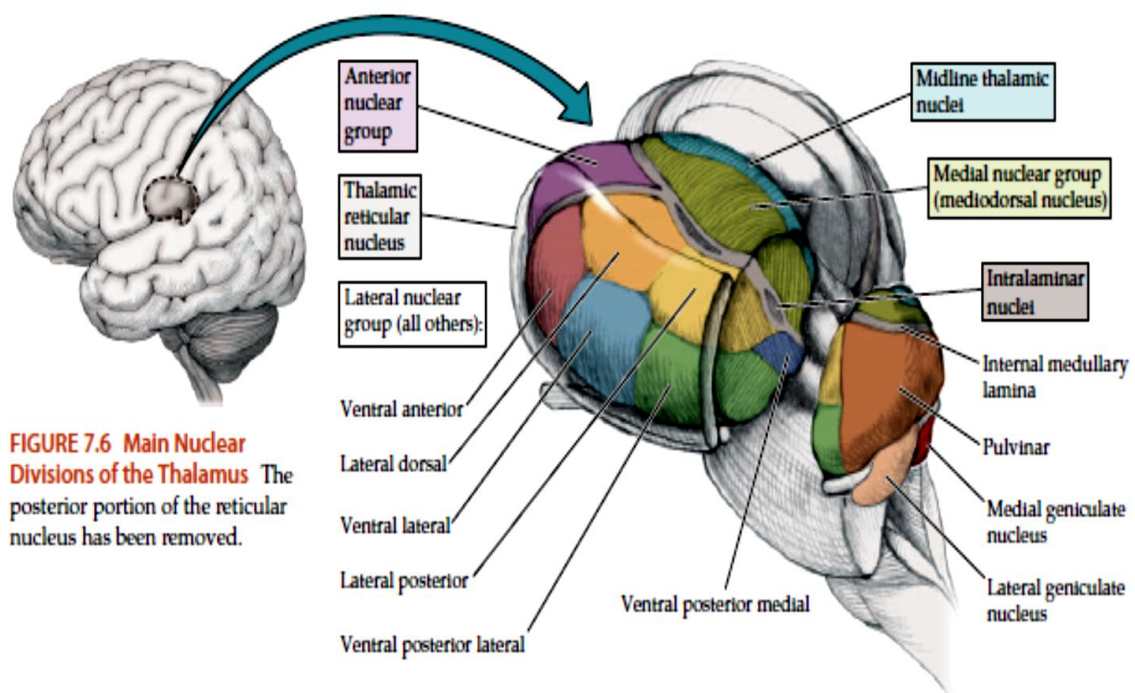


Fig. 4. Schéma de l'anatomie du thalamus montrant la localisation du noyau

intralaminaire caudal, siège du centre médian-parafasciculaire. (17)

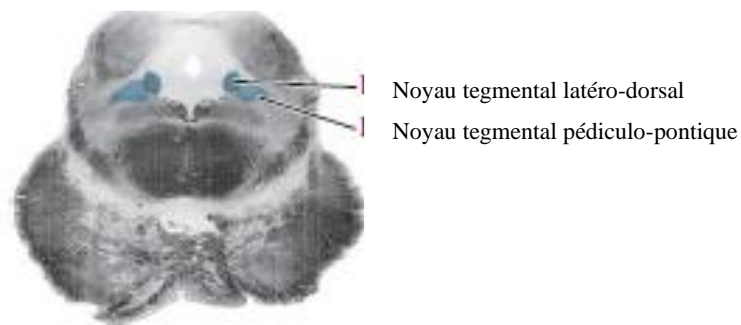


Fig. 5. Coupe transversale passant par le pons montrant le noyau tegmental pédiculo-pontique. (18)

La présence de corps de Lewy (Fig. 6) constitue l'élément anatomopathologique principal de la maladie de Parkinson (19) mais ils ne sont pas spécifiques car ils sont trouvés, par ailleurs, dans d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down, l'ataxie-télangiectasie, la paralysie supranucléaire progressive etc. (20). Ce sont des inclusions arrondies, éosinophiles, intracytoplasmiques, interneuronales avec un centre dense de 1 à 8 nm et un halo périphérique.

Ces corps sont composés principalement d'alpha-synucléine et d'ubiquitine (20). On les trouve dans le bulbe olfactif, la substance noire, le noyau basal de Meynert, le locus coeruleus, le cortex cérébral, les ganglions sympathiques, le noyau vagal dorsal, le plexus myentérique et le plexus sympathique cardiaque.

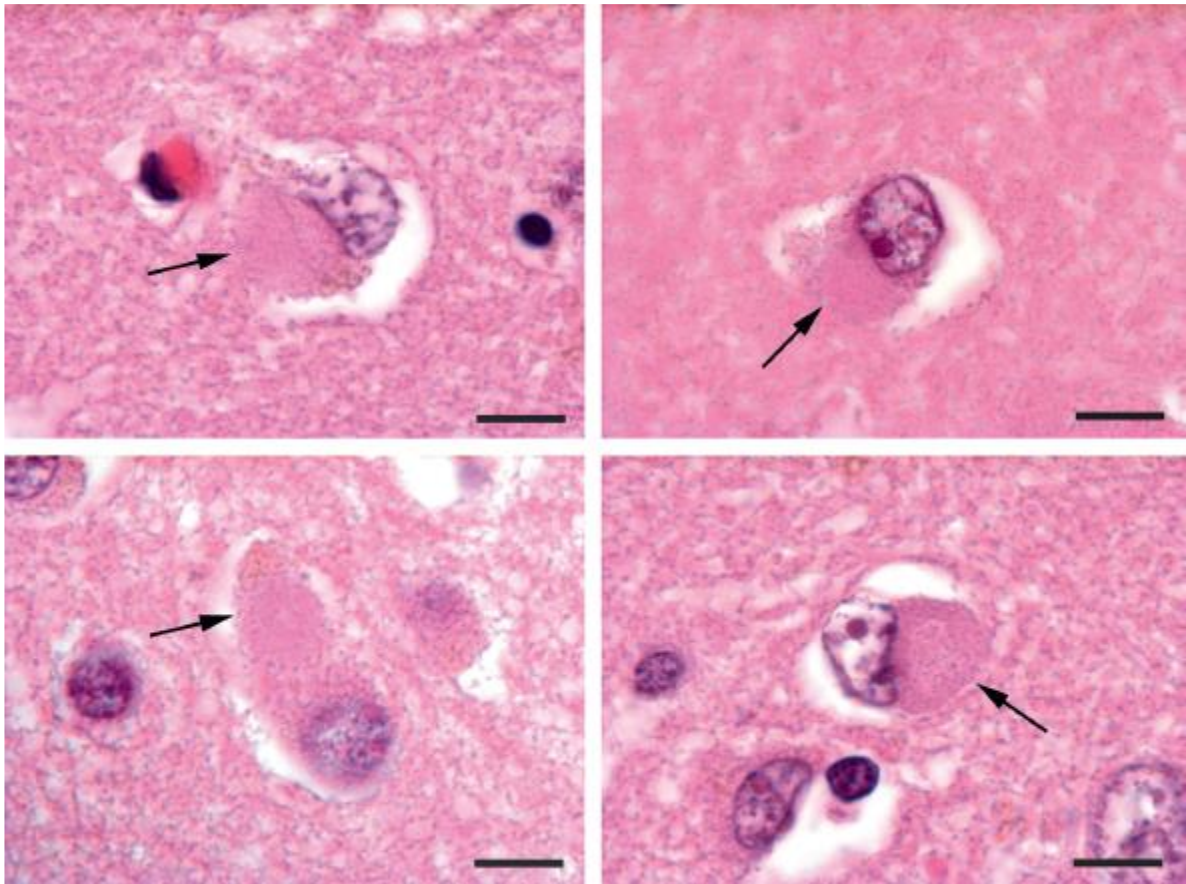


Fig. 6. Plusieurs corps de Lewy du cortex cérébral (flèches noires), caractérisés par l'absence d'un halo clair.

Coloration hématoéine et éosine. Grandissement x 100. Barre d'échelle = 10 μm . (21)

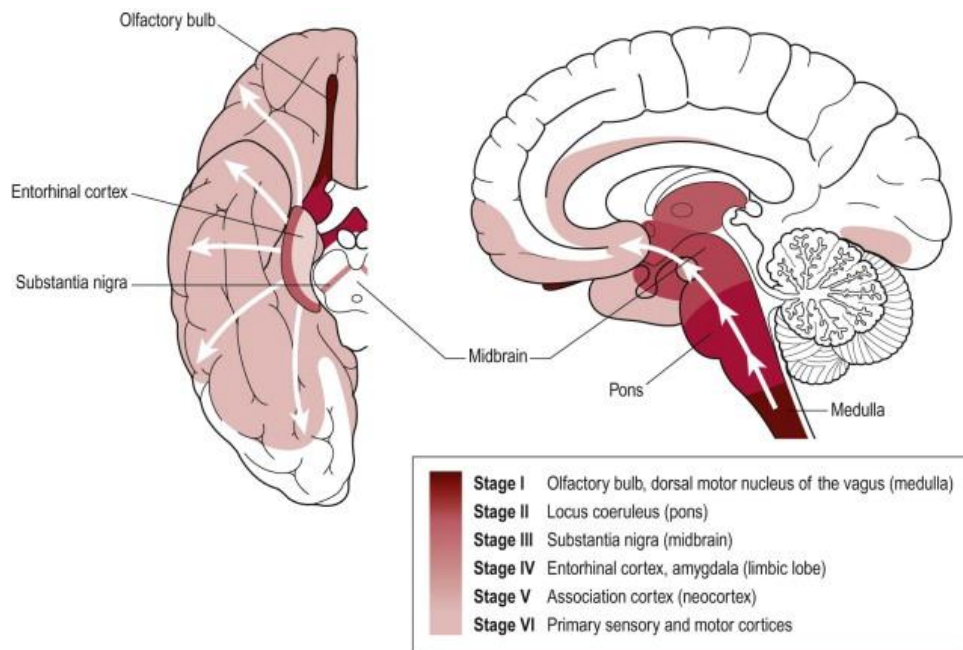


Fig. 7. Schéma montrant la topographie de la déposition des corps de Lewy au niveau de l'encéphale. (22)

Légende : Midbrain : mésencéphale ; Medulla : bulbe rachidien ; Olfactory bulb : bulbe olfactif ; Dorsal motor of the vagus: noyau dorsal du vague; Substantia nigra: substance noire; Entorhinal cortex : cortex entorhinal ; Amygdala : amygdale ; Limbic lobe : lobe limbique ; Association cortex : cortex associatif ; Primary sensory and motor cortices : aires primaires des cortex moteur et sensitif.

1.5 Epidémiologie :

La prévalence mondiale de la maladie de Parkinson est de 0.3% chez la population de plus de 40 ans (3). L'incidence de cette maladie est entre 8 et 18.6 par 100000 personnes-année (23).

Une prédominance masculine a été observée (3). Aucune étude épidémiologique n'a été menée au Maroc. Le ministère de la santé estime qu'il existe actuellement 30 000 cas avec une incidence de 4000 nouveaux cas par an (24). Une étude

hospitalière au CHU de Rabat, sur 117 patients, menée de 2006 à 2011, a retrouvé une prédominance masculine de 61,5% et une plus grande fréquence des formes juvéniles qui atteignaient 12,8% (25).

1.5.1 Facteurs de risque :

Les facteurs de risque les plus importants sont :

- l'âge avancé. En effet, la maladie de Parkinson touche 1% de la population de plus de 60 ans et 5% de la population de plus de 85 ans. Seulement 5% des patients avec la maladie de Parkinson sont diagnostiqués avant l'âge de 60 ans (26) ;
- un antécédent familial de la maladie de Parkinson (27) ;
- le diabète de type 2 (28) ;
- l'exposition aux pesticides (27) ;
- la consommation excessive de produits laitiers (29).

D'autres facteurs seraient associés à la maladie de Parkinson mais les preuves sont insuffisantes :

- antécédent de traumatisme crânien (30) ;
- niveaux bas de vitamine D (31) ;
- antécédent de migraine avec aura (32) ;
- exposition aux solvants (33) ;
- surpoids, et syndrome métabolique (34).

1.5.2

1.5.3 Facteurs protecteurs

Ces facteurs sont :

- le tabagisme (27) : parmi les hypothèses expliquant cette association est que dans la maladie de parkinson, il y a une déplétion dopaminergique des années avant l'apparition des signes cliniques. Cette dopamine est importante dans le système de récompense du cerveau. Chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson, il y a atteinte de ce système de récompense et les patients n'ont par conséquent plus cette recherche de plaisir. Ce qui explique qu'il est plus facile de ne pas fumer ou d'arrêter de fumer (35) ;
- le café et la caféine (27) ;
- l'exercice aérobic (36).

1.6 Etiopathogénie et hypothèses étiologiques :

La déplétion de la dopamine au niveau des noyaux gris centraux (NGC) résultant du processus de mort progressive des neurones dopaminergiques cause une altération des connexions entre le thalamus et le cortex moteur et explique en partie les symptômes de la maladie de Parkinson.

Les deux mécanismes de la mort cellulaire au niveau de la substance noire, quel que soit l'étiologie de la maladie de Parkinson, sont l'apoptose, le mécanisme principal, ou la nécrose (37). Certains modèles expérimentaux suggèrent que l'apoptose est le mécanisme principal de la mort cellulaire (38).

Le mécanisme de la mort cellulaire n'est pas très bien élucidé. Il serait dû à une interaction entre des facteurs génétiques, des anomalies de transformation des protéines, le stress oxydatif, une dysfonction mitochondriale, l'inflammation, la régulation immunitaire et des facteurs gliaux spécifiques. (20)

Parmi les théories émergentes la neurodégénérescence serait due à une anomalie du transport intravasculaire causé par une déstabilisation des microtubules (39).

1.6.1 Le pliage anormal des protéines, agrégation et toxicité

Des mutations dans le gène codant pour la synucléine alpha (SNCA) sont la cause de plusieurs maladies neurodégénératives (synucléinopathies) incluant la maladie de Parkinson, l'atrophie multi-systématisée, la démence à corps de Lewy et la neurodégénérescence avec accumulation de fer (40).

La synucléine alpha représente 1% des protéines du SNC et aurait un rôle dans la fonction synaptique et la plasticité cérébrale (41).

Certaines observations montrent qu'une transformation anormale de la synucléine alpha joue un rôle important dans la maladie de Parkinson :

Les mutations dans le gène de la SNCA causent un pliage anormal de la synucléine alpha et la formation d'agrégats insolubles. Ces agrégats sont une composante majeure des corps de Lewy.

1.6.2 La protéolyse défectueuse :

PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) et DJ-1 (encodée par le gène PARK7) sont deux protéines qui se lient entre elles et forment un complexe qui promeut la dégradation des protéines mal ou non pliées via le système ubiquitine-protéasome (42).

Des mutations dans les gènes codant pour ces protéines sont associées à des formes récessives de la maladie de Parkinson.

Un déficit en ATP13A2 cause une dysfonction lysosomale avec accumulation de l'alpha synucléine. Une mutation du gène ATP13A2 cause une forme précoce de maladie de Parkinson.

1.6.3 La dysfonction mitochondriale :

Le rôle de la mitochondrie dans la pathogénie de la maladie de Parkinson a été suggérée par la découverte de l'association entre le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine), une neurotoxine découverte accidentellement comme impureté lors de la synthèse de la Desmethylprodine, un analgésique opioïde, et le syndrome parkinsonien (43).

L'oxydation du MPTP produit le 1-méthyl-4-phénylpyridium (MPP⁺) qui est capté par les terminaisons dopaminergiques inhibant l'activité du complexe I mitochondrial et causant un stress du réticulum endoplasmique conduisant à des lésions cellulaires (43).

La roténone est un pesticide qui inhibe aussi le complexe I mitochondrial produisant un syndrome parkinsonien (44).

L'activité du complexe I mitochondrial est diminuée de 32% à 38% dans la maladie de Parkinson sporadique (45).

Plusieurs gènes codant pour des protéines mitochondriales (ex : PINK1) sont impliqués dans la maladie de Parkinson.

1.6.4 Le stress oxydatif

L'hypothèse du stress oxydatif postule que la neurodégénérescence peut être causée par la production inappropriée d'espèces réactives de l'oxygène (les radicaux libres, les ions oxygénés et les peroxydes) (46).

La dopamine est métabolisée par la monoamine oxydase et par l'auto-oxydation en neuromélanine.

La neuromélanine a un double rôle : neuroprotecteur en prévenant l'accumulation de déchets métaboliques toxiques mais aussi un rôle inflammatoire. La mort neuronale libère de la neuromélanine qui peut causer une inflammation chronique au niveau cérébral (47).

Le stress oxydatif génère des radicaux libres qui causent une peroxydation toxique des lipides.

Ces lipides peroxydés sont trouvés en grande quantité au niveau de la substance grise chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Le stress oxydatif contribue aussi au pliage anormal des protéines. Le monoxyde d'azote, un radical libre, attaque la disulfite isomérase, une protéine située dans le réticulum endoplasmique qui prévient l'agrégation des protéines. La disulfite isomérase est responsable du dépliage et du transport des protéines (48).

1.6.5 Le métabolisme du fer :

Le fer est un cofacteur de la synthèse des neurotransmetteurs et joue un rôle majeur dans le métabolisme oxydatif (49). Le fer est présent en plus grande quantité au niveau de la substance noire et du globus pallidus externe chez les patients atteints de la maladie de Parkinson que chez les sujets sains (50). Cette accumulation causerait une augmentation des espèces réactives de l'oxygène

causant des dommages aux protéines, ainsi qu'une promotion de l'apoptose neuronale (51).

Lei et al, ont trouvé que le déficit en protéine tau chez les rats cause une accumulation de fer et une mort neuronale au niveau de la substance grise (52).

Des chélateurs de fer traversant la barrière hémato-encéphalique sont en développement et représentent une piste prometteuse (53).

1.6.6 Les mécanismes inflammatoires et immunologiques :

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, on trouve des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-1 beta, IFN-gamma), ainsi qu'une infiltration lymphocytaire au niveau du LCR, de la substance noire et du striatum. Une gliose au niveau de la substance noire et du striatum est aussi présente.(54).

1.7 Aspects génétiques

La majorité des cas de maladie de Parkinson sont sporadiques avec très probablement une association de facteurs de risque environnementaux et génétiques (55). Alors que 15% des patients ont des antécédents familiaux et 5% à 10% ont une forme monogénique à transmission mendélienne.

Jusqu'à cette date, 23 loci et 19 gènes pathogènes ont été identifiés et désignés par le HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee). Ceci inclut 10 gènes autosomiques dominants et 9 gènes autosomiques récessifs. Des études d'association pangénomiques ont identifié plusieurs loci génétiques à risque et variants pour la maladie de Parkinson idiopathique (56).

Tableau.1. Gènes pathogènes et leur locus dans la maladie de Parkinson.

Locus	Localisation	Nom du gène complet approuvé par HGNC	Symbol du gène approuvé par HGNC	Transmission	Début de la maladie	Corps de Lewy
PARK1	4q22.1	synuclein alpha	<i>SNCA</i>	AD	Précoce, Tardif*	C
PARK2	6q26	parkin RBR E3 ubiquitinprotein ligase	<i>PRKN</i>	AR	Précoce	NC
PARK3	2p13	Parkinson disease 3	<i>PARK3</i>	AD	Tardif	NC
PARK4	4q22.1	synuclein alpha	<i>SNCA</i>	AD	Précoce	C
PARK5	4p13	ubiquitin C-terminal hydrolase L1	<i>UCHL1</i>	AD	Précoce, Tardif	NC
PARK6	1p36	PTEN induced putative kinase 1	<i>PINK1</i>	AR	Précoce	NC
PARK7	1p36.23	Parkinsonism associated deglycase	<i>PARK7</i>	AR	Précoce	NC
PARK8	12q12	Leucine rich repeat kinase 2	<i>LRRK2</i>	AD	Tardif	C
PARK9	1p36.13	ATPase 13A2	<i>ATP13A2</i>	AR	Précoce	NC
PARK10	1p32	Parkinson disease 10	<i>PARK10</i>	Incertaine	Tardif	NC
PARK11	2q37.1	GRB10 interacting GYF protein 2	<i>GIGYF2</i>	AD	Tardif	NC
PARK12	Xq21-q25	Parkinson disease 12	<i>PARK12</i>	Liée à l'X	Précoce	NC
PARK13	2p13.1	HtrA serine peptidase 2	<i>HTRA2</i>	AD	Tardif, Précoce *	NC
PARK14	22q13.1	phospholipase A2 group VI	<i>PLA2G6</i>	AR	Précoce	NC
PARK15	22q12.3	F-box protein 7	<i>FBXO7</i>	AR	Précoce	NC
PARK16	1q32	Parkinson disease 16	<i>PARK16</i>	Incertaine	Tardif	NC
PARK17	16q11.2	VPS35, retromer complex component	<i>VPS35</i>	AD	Tardif	NC
PARK18	3q27.1	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	<i>EIF4G1</i>	AD	Tardif	NC
PARK19	1p31.3	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C6	<i>DNAJC6</i>	AR	Précoce	NC
PARK20	21q22.1	synaptojanin 1	<i>SYNJ1</i>	AR	Précoce	NC
PARK21	20p13	Transmembrane protein 230	<i>TMEM230</i>	AD	Tardif, Précoce *	C

PARK22	7p11.2	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2	<i>CHCHD2</i>	AD	Tardif, Précoce *	NC
PARK23	15q22.2	vacuolar protein sorting homolog C	<i>VPS13C</i>	AR	Précoce	NC
	11p15.4	RIC3 acetylcholine receptor chaperone	<i>RIC3</i>	AD	Tardif, Précoce *	NC

Légende : HGNC : HUGO Gene Nomenclature Committee, AD: autosomique dominante, AR: autosomique récessive, *: quelques cas, C: confirmé; NC: non confirmé

Nous allons détailler le gène *LRRK2* sujet de notre travail.

La mutation du gène *LRRK2* est considérée comme la cause la plus fréquente de la maladie de Parkinson (57). Le gène *LRRK2* a été cartographié en 2002 sur une famille japonaise atteinte de la maladie de Parkinson à transmission autosomique dominante, son locus est situé au niveau de 12p11.2-q13.1 (58). Deux années plus tard, cette même mutation a été rapportée par deux autres études chez des patients atteints de la maladie Parkinson à transmission autosomique dominante (59,60). Elle a aussi été retrouvée chez des patients avec une maladie de Parkinson sporadique (57). Ceci suggère une pénétrance incomplète du gène.

Le gène *LRRK2* est composé de 51 exons s'étendant sur 144 kb, il code pour la protéine *LRRK2*, une protéine multi-domaine de 2527 acides aminés, qui inclut plusieurs domaines avec une activité GTPase et kinase(61). Elle est très exprimée au niveau du cerveau et surtout au niveau de l'hippocampe, du striatum, du bulbe olfactif, du tronc cérébral, du cervelet et du diencéphale (62). Les mutations de *LRRK2* conduisent à la dégénérescence des neurones dopaminergiques par plusieurs mécanismes incluant le trafic vésiculaire, la fonction du cytosquelette, la synthèse protéique, le système lysosomal (57).

Quatre-vingts variantes du gène ont été trouvées mais seulement 7 sont pathogènes (p.G2019S, p.N1437H, p.R1441G, p.R1441C, p.N1441H, p.Y1699C, et p.I2020T) (63).

p.G2019S est la mutation la plus fréquente du gène. Elle est présente chez 1% des cas sporadiques et chez 4% des cas familiaux (64) avec une fréquence maximale de 42% (65) et 39% (64) chez les cas familiaux et sporadiques nord africains respectivement, (Fig. 8, Tableau.2).

Cette mutation est présente dans plusieurs populations mais à de faibles fréquences : 1,7% pour la population italienne (66), 2,7% chez les espagnols (67). En Europe de l'est, une fréquence de 5,9% à 7,7% a été rapportée pour la forme familiale, et 0,5% à 0,7% pour la forme idiopathique (68,69). En Amérique latine, la fréquence de la mutation retrouvée chez les chiliens était de 0,6% et 2,4% pour la maladie de Parkinson sporadique et familiale respectivement (70) ; chez les péruviens et uruguayens, elle était de 1,64% (67) et chez les brésiliens, elle était de 0% (71). Au Gana et en Inde, cette mutation est absente (72,73), (Fig. 8, Tableau.2).

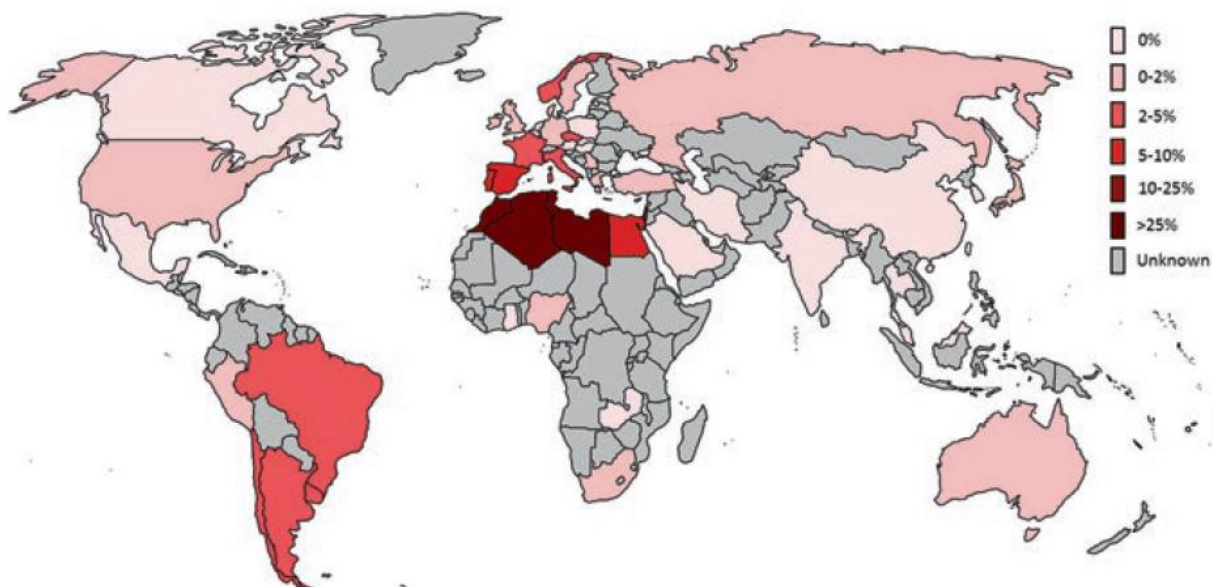


Fig. 8. Carte montrant la prévalence mondiale de la mutation G2019S LRRK2 (61)

Tableau.2. Fréquence de la mutation LRRK2 G2019S au sein des différentes populations

Référence	Ethnicité	Nombre de participants	MP sporadique	MP familiale
Ishiara(65)	Tunisiens	659		42%
Healy (64)	Nords africains	199	39%	36%
Hulihan(74)	Tunisiens	609	30%	
Orr-Urteger(75)	Juifs Ashkénazes	126	10,6%	26%
Goldwurm (66)	Italiens	1245	1,7%	
Gaig (76)	Espagnols	302	3,4%	6,4%
Mata (67)	Espagnols	225	2,7%	
Aasly(77)	Norvégiens	435	0,8%	9,23%

Illaroshkin(68)	Russes	304	0,7%	7,7%
Pchelina(69)	Russes	274	0,5%	5,9%
Perez-Pastene(70)	Chiliens	166	0,6%	2,4%
Mata (78)	Péruviens et Uruguayens	365	1,64%	
Chien (71)	Brésiliens	200	0%	
Sanyal(72)	Indiens	150	0%	
Cilia(73)	Ghanéens	100	0%	

Concernant les origines de la mutation, 3 différents haplotypes ont été identifiés. Un haplotype 1 d'origine berbère (79), un haplotype 2 identifié dans l'Europe de l'ouest d'origine géographique moins certaine (80) et un haplotype 3 d'origine japonaise (81).

La mutation G2019S est localisée au niveau du domaine kinase (Fig. 9) causant une augmentation de l'activité kinase et une instabilité de la protéine produisant de larges lysosomes avec une fonction de dégradation diminuée (82). Cette mutation cause aussi une augmentation de l'expression du gène ATP13A2, lié à une forme autosomique récessive de la maladie de Parkinson (82).

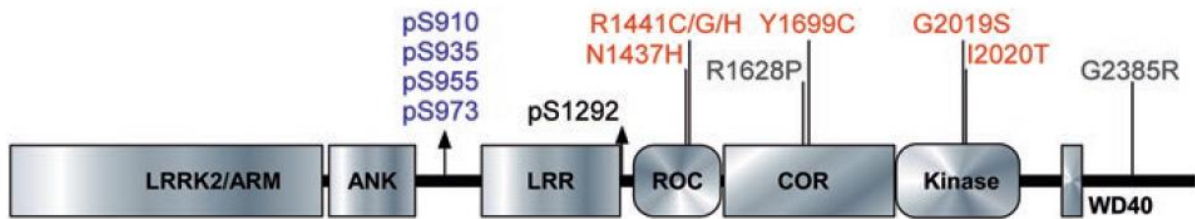


Fig. 9. Architecture des domaines de LRRK2.

Bleu : sites de phosphorylation par les kinases ; Noir : site de d'autophosphorylation in vivo ; Rouge : Site des mutations pathogéniques de LRRK2 ; Gris : Site de mutations considérées comme facteurs de risque

1.8 Manifestations cliniques(83–85)

Le début est insidieux affectant initialement un seul membre puis se propageant aux autres membres.

1.8.1 Manifestations motrices :

Dans la maladie de Parkinson, 3 signes moteurs sont cardinaux et représentent la triade parkinsonienne (le tremblement, la bradykinésie et la rigidité). D'autres signes sont secondaires à ces 3 signes.

1.8.1.1 La bradykinésie :

C'est le signe le plus caractéristique de la maladie de Parkinson. Elle peut se manifester par une hypokinésie (lenteur des mouvements et la diminution progressive de leur amplitude lors des mouvements répétés) ou une akinésie

(retard ou échec d'initiation des mouvements conscients et diminution des mouvements automatiques).

Plusieurs signes cliniques de la maladie de Parkinson sont dus à la bradykinésie. Ils comprennent l'hypomimie, l'hypersialorrhée (due aux troubles de la déglutition), la voix monotone, la diminution du clignement des yeux et la diminution du ballant des bras lors de la marche.

1.8.1.2 Le tremblement

Le tremblement typique de la maladie de Parkinson a les caractéristiques suivantes :

- de repos,
- lent de fréquence : 4-6 Hz,
- distal au niveau des membres, touchant les lèvres, et la mâchoire,
- rythme régulier,
- à type de mouvements d'émiettement,
- disparaît au sommeil,
- aggravé par l'émotion, le stress et la fatigue,
- débutant souvent aux membres supérieurs, mais peut être proéminent aux membres inférieurs surtout chez les sujets de moins de 40 ans.

Le tremblement peut être aussi postural comme dans le tremblement essentiel se manifestant par un tremblement de la voix, du chef et lors de l'écriture (86). C'est une présentation rare qui doit faire évoquer en premier un tremblement essentiel.

Les patients décrivent aussi, dans 31 à 44% des cas une sensation de tremblement interne sans signe visible à l'examen (87).

1.8.1.3 La rigidité :

Elle est plastique, se caractérisant par une résistance constante à la mobilisation passive. Elle peut se manifester par une douleur surtout au niveau de l'épaule ou du membre (86). Cette douleur due à la rigidité peut être prodromique et précéder les signes cliniques de plusieurs années (88). La rigidité peut-être en roue dentée surtout si le tremblement y est associé.

Elle est responsable de la posture penchée du patient (figure 10) avec une flexion du cou, coudes, tronc et des genoux (86).

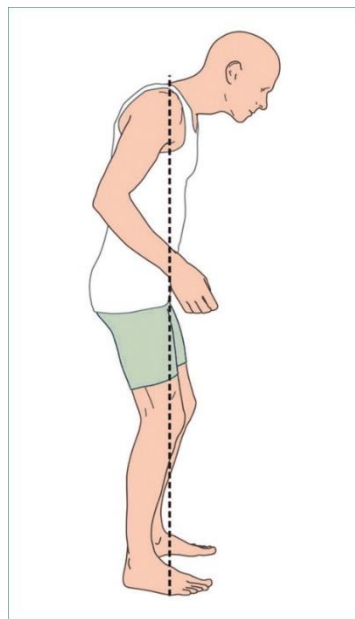


Fig. 10. Posture dans la maladie de Parkinson (89)

1.8.1.4 L'instabilité posturale

C'est un signe qui apparaît à un stade avancé de la maladie de Parkinson. L'instabilité est due à la perte des réflexes posturaux ainsi qu'aux ajustements

posturaux. D'autres facteurs contribuent à l'instabilité posturale et incluent l'hypotension orthostatique, le freezing ainsi que la peur des chutes.

1.8.1.5 Autres signes moteurs :

- le freezing : c'est le signe le plus handicapant de la maladie de parkinson, plus sévère lors des phases avancées de la maladie. Il comprend une difficulté à initier la marche, une difficulté au demi-tour, une hésitation dans les espaces serrés (à travers une porte par ex.), une hésitation lors de l'approche de la destination.
- les troubles de posture : une posture fléchie est reconnue comme un signe de la maladie de Parkinson. D'autres troubles posturaux (figure 11, 12, 13) peuvent être présents dans la maladie de Parkinson comme la main striatale (flexion des articulations métacarpo-phalangiennes et extension des articulations interphalangiennes), l'hallux striatal (flexion ou extension des orteils), la scoliose et l'inclinaison latérale du tronc souvent associée à une rotation latérale (Syndrome de la tour de Pise).



Fig. 11. Main striatale (90)



Fig. 12. Hallux striatal (91)



Fig. 13. Inclinaison latérale du tronc (Syndrome de la tour de Pise).(92)

- Les troubles de la marche :

Sont secondaires à la rigidité. Ils sont caractérisés par la réduction de l'amplitude du pas, une décomposition du demi-tour, une diminution du ballant automatique des bras et le freezing. Ces troubles ne sont jamais isolés, ils sont toujours associés aux autres signes moteurs. Ainsi, leur apparition isolée doit faire rechercher d'autres diagnostics différentiels (atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive, hydrocéphalie chronique de l'adulte, syndrome parkinsonien vasculaire).

- Le faciès figé :

Il est caractérisé par la perte des mouvements faciaux spontanés ainsi que l'expression faciale secondaire à la bradykinésie. Ce signe est surtout remarqué par le conjoint,

- La micrographie :

Avec une écriture qui devient de plus en plus petite jusqu'à devenir illisible,

- Les troubles de la parole avec une voix monotone, un bégaiement et un volume diminué,

- La diminution du clignement des yeux :
l'un des signes les plus précoces.

1.8.2 Manifestations non motrices :

Sont une composante importante de la maladie de Parkinson et sont souvent sous-diagnostiquées et sous-traitées.

1.8.2.1 La Douleur :

Elle atteint 30% des patients (60). Plusieurs situations peuvent se présenter : Les douleurs peuvent être musculaires, articulaires ou neuropathique (93).

1.8.2.1.1 Les Douleurs d'épaule pseudo-rhumatismales :

Ce sont des douleurs scapulaires unilatérales résistants aux antalgiques et aux anti-inflammatoires et qui précèdent parfois de 1 à 2 ans la triade parkinsonienne classique. Elle répond au traitement dopaminergique.

1.8.2.1.2 Douleurs du rachis lombaire ou cervical :

Elles sont liées à des contractures latéralisées du rachis. Ce sont des douleurs musculaires sensibles à la dopathérapie.

1.8.2.1.3 Autres formes de douleurs :

Il peut d'agir de douleurs neuropathiques (paresthésies, sensation de chaleur des extrémités, prurit etc) ou des crampes ou sensations de tensions musculaires.

1.8.2.2 La Fatigue :

Elle atteint un tiers des sujets (94). C'est une source majeure d'handicap. Elle est due à la rigidité, à la bradykinésie, la dépression et l'hypotension orthostatique.

1.8.2.3 L'hyposmie :

Elle précède souvent l'apparition des signes moteurs. Elle est présente chez 80% des patients.

Malgré sa grande fréquence chez les sujets parkinsoniens, elle a un intérêt diagnostique limité vu la sensibilité et la spécificité faibles des critères de diagnostic (22).

1.8.2.4 Les troubles digestifs (21):

1.8.2.4.1 La gastroparésie :

Ce trouble est présent dans 50% des cas et est causé par le ralentissement de la motricité gastrique et œsophagienne entraînant plusieurs symptômes : gêne épigastrique post-prandiale, sensation de réplétion gastrique, nausées et vomissements. La prise de lévodopa peut accentuer ces symptômes en retardant la vidange gastrique et en relâchant le sphincter du bas-œsophage. Ce retard de vidange gastrique peut entraîner une baisse de l'absorption de la lévodopa au niveau duodénal et sa plus grande dégradation au niveau de l'estomac et donc une baisse de son efficacité. La dompéridone, par son effet accélérateur du transit gastrique améliore en partie ce symptôme.

1.8.2.4.2 La constipation :

Elle est présente dans 60% des cas. Plusieurs facteurs contribuent à la constipation : la réduction d'activité, la limitation des apports alimentaires et hydriques, la baisse des sécrétions digestives, le ralentissement de la motilité intestinale, une déficience de la sangle abdominale et un dysfonctionnement de l'exonération rectale.

1.8.2.4.3 Les troubles de la déglutition :

Ils sont présents chez 38% des patients. Ces troubles sont la dysphagie et les fausses routes. Ces dernières peuvent être graves et constituer une cause de décès.

1.8.2.5 Les troubles du sommeil :

Ils sont quasi constants (95). Ils comprennent la fragmentation du sommeil causée par des réveils fréquents, des difficultés à l'endormissement ainsi que la somnolence diurne.

Les causes les plus fréquentes de ces troubles du sommeil sont : la polyurie, les difficultés à se retourner dans le lit, les crampes, le tremblement, la dystonie douloureuse des pieds et le syndrome des jambes sans repos (93).

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil est fréquent dans la maladie de Parkinson et atteint 60% des cas(96) et doit être recherché car contre-indiquerait l'utilisation de Benzodiazépines pour le traitement des autres troubles du sommeil.

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal ou RBD (rapid eye movement sleep behavior disorder): Prodrome important de la maladie de Parkinson et d'autres synucléopathies avec 60% de conversion vers une maladie de Parkinson après 16 ans d'évolution(97).

C'est un trouble du sommeil caractérisé une augmentation du tonus des muscles du menton enregistré sur la polysomnographie durant le sommeil paradoxal associé à des manifestations cliniques comme des mouvements des jambes durant le sommeil paradoxal et des vocalisations durant le rêve (cris, pleurs, chants). Cette mise en action des rêves peut être à l'origine de blessures à l'occasion d'une chute du lit ou de coups de poing dirigé vers le conjoint.

Le RBD doit être distingué des myoclonies physiologiques d'endormissement et des myoclonies nocturnes fréquentes chez les parkinsoniens (plus brèves et siégeant aux extrémités) (21).

1.8.2.6 Les troubles neuropsychiatriques (98) :

Ces troubles sont très fréquents. Ils comprennent :

- La Dépression :
Elle est très fréquente et atteint 58% des patients (98). Elle altère fortement la qualité de vie des patients et elle aggrave la progression des signes moteurs (99).
- L'apathie :
Elle se manifeste par une perte de motivation. Sa prévalence atteint 54% (98).
- L'anxiété :
Elle est fréquente (49%) (98). Elle est souvent associée à la dépression mais peut être isolée (93). Elle altère fortement la qualité de vie des patients.
- Les hallucinations :
Sont des complications du traitement antiparkinsonien. Par ordre d'incrimination on cite : les anticholinergiques > l'amantadine > Les inhibiteurs de la Monoamine oxydase-B (IMAO-B) > Les agonistes dopaminergiques > Les inhibiteurs catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT) > La L-dopa retard > La L-dopa libération immédiate (100). Elles sont fréquentes chez les patients traités et atteignent une prévalence de 44% (98). Les hallucinations les plus fréquentes sont visuelles et auditives. Leur prévalence augmente avec la durée de la maladie (21).
- Les troubles psychotiques :
Peuvent compliquer les hallucinations quand il y a une perte d'insight et évoluer vers des troubles délirants. Le délire le plus fréquent est de type paranoïaque (infidélité, abandon...) dirigé vers l'époux et les membres de la

famille (101). Ils sont aussi des complications du traitement. Les délires atteignent jusqu'à 8% des patients traités (93).

1.8.2.7 Les troubles cognitifs :

Ils comprennent un déficit dans au moins un domaine neuropsychologique (102). Avec l'évolution de la maladie, ces troubles deviennent plus fréquents (50% de déficit léger à la 5^e année) et évoluent vers la démence. Cette dernière est 4 à 6 fois plus fréquente que chez la population générale avec une prévalence de 30% (103).

Cliniquement, ils sont caractérisés par :

- Des signes cognitifs comprenant des troubles de l'attention, des fonctions exécutives (altération de l'initiation, planification, concepts...), des fonctions visuo-spatiales (orientation, perception, construction...), de la mémoire et du langage.
- Des signes comportementaux comprenant l'apathie, un changement de la personnalité, les hallucinations, le délire et la somnolence diurne excessive.

1.8.2.8 Les troubles impulsifs :

Ils sont associés aux agonistes dopaminergiques (102). Ils sont souvent sources de problèmes pour le patient et l'entourage.

Ils comprennent : les paris, les achats compulsifs de marchandise qui ne va pas être utilisée, les dépenses démesurées, l'hypersexualité, la boulimie, le punding (activité stéréotypée, répétée et non dirigée vers un but, caractérisée par une intense fascination pour des objets communs, qui sont sans cesse manipulés), ainsi que d'autres activités stéréotypées et obsessives inutiles.

1.8.2.9 La dysfonction autonome (104):

1.8.2.9.1 L'hypotension orthostatique (60%) :

Elle se manifeste par une sensation de fatigue, céphalées, sensation de vide mentale et syncopes. Elle est due à une dysfonction sympathique cardiaque et vasomotrice.

1.8.2.9.2 Les troubles vésico-sphinctériens (105) :

Sont présents chez 70% des patients et se manifestent par une nycturie, urgenturie, pollakiurie et une incontinence urinaire. Ils sont dus aux perturbations des mécanismes réflexes de la miction. Ces troubles sont majorés par l'akinésie, le patient ne pouvant se déplacer rapidement aux toilettes.

1.8.2.10 Les Troubles sexuels (105) :

Leur fréquence est certainement sous-estimée car ils sont rarement évoqués lors de la consultation alors qu'ils représentent une gêne indéniable et un facteur important de perte de la qualité de vie. Il faut toujours vérifier une dépression sous-jacente, notamment à un stade de début où le patient n'a pas encore accepté sa maladie.

Cette dysfonction chez l'homme est sous forme de dysfonction érectile allant à l'impuissance, de troubles de l'éjaculation et d'une diminution de la sensation orgasmique.

Chez la femme, les troubles les plus fréquents sont le vaginisme, la dyspareunie et une anorgasmie.

1.9 Les complications liées au traitement

Les complications motrices sont quasiment constantes dans la maladie de Parkinson. Après une période de 5 ans où les patients présentent généralement une très bonne réponse au traitement, le traitement devient moins efficace avec des périodes off (retour à l'état parkinsonien) qui surviennent entre quelques ou toutes les doses, ainsi que l'apparition de dyskinésies.

1.9.1 Les fluctuations motrices :

C'est l'alternance entre des périodes 'on' au cours desquelles le patient répond au traitement dopaminergique et des périodes 'off' au cours desquelles le patient ressent une réémergence des symptômes. La cause serait liée à la perte progressive de neurones dopaminergiques. Les neurones restant ne pouvant plus assurer le stockage de la dopamine plasmatique et sa libération physiologique tonique et pulsatile, la réponse à la lévodopa devient pulsatile, suivant la concentration cérébrale qui rejoint la concentration plasmatique ; la demi-vie de la lévodopa étant courte de 90 minutes.

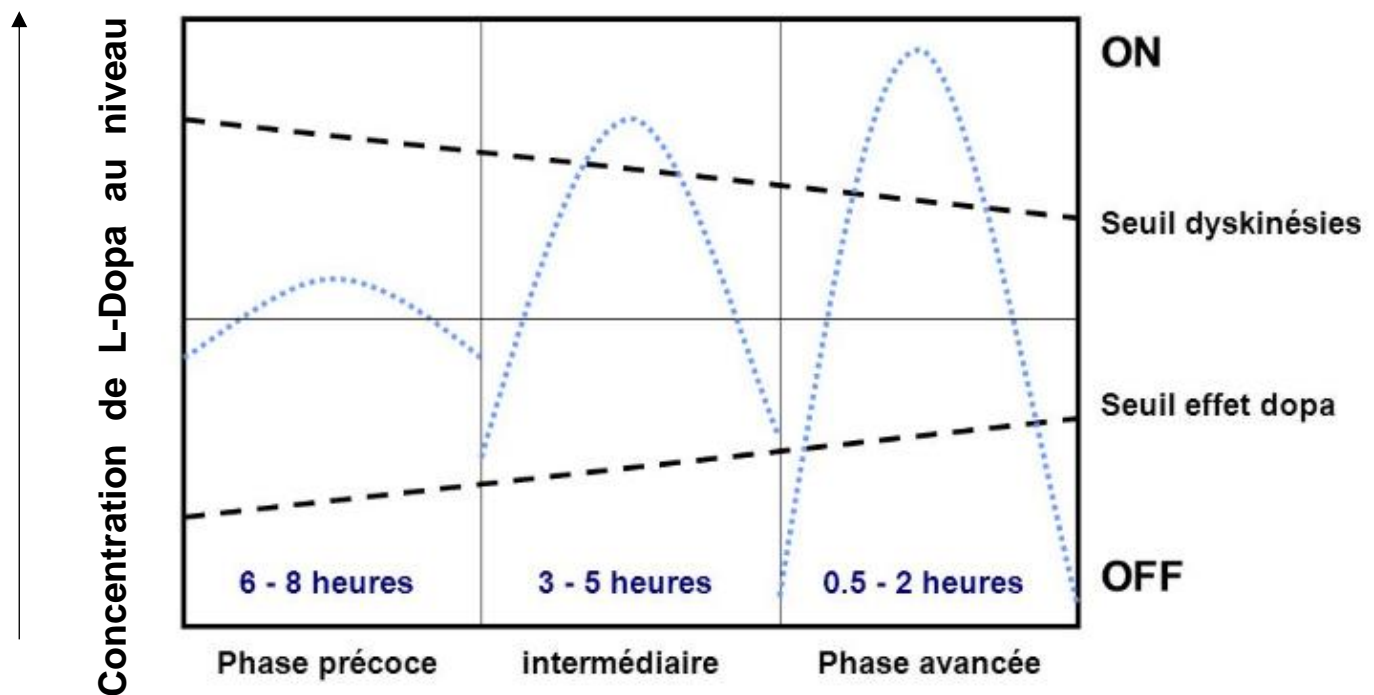


Fig. 14. Variations de concentrations de la L-Dopa au niveau cérébral et sa relation avec l'apparition des fluctuations motrices (106)

Il existe différents types de fluctuations motrices :

- Le « wearing off » ou phénomène de fin de dose : Réémergence des symptômes vers la fin de l'intervalle entre les doses.
- Des périodes off imprévisibles « phénomène ON OFF » : sans relation avec le temps de prise de L-Dopa.
- Freezing ou enrayage cinétique causant des difficultés à initier la marche, à traverser une porte, à faire un demi-tour.
- « NON ON » ou Pas de réponse 'on' après prise de L-Dopa qui se traduit par une inefficacité d'une prise du médicament dopaminergique.

- Akinésie aiguë : Exacerbation brutale et sévère des symptômes qui durent plusieurs jours et qui ne répond pas au traitement.
- Le Delay ON : retard d'efficacité d'une prise : le patient ne ressent l'effet de la prise médicamenteuse qu'après 30 à 90 mn ; au maximum il doit attendre la prise suivante. Elle traduit le plus souvent une gastroparésie ou une malabsorption liée à une gastrite à *Helicobacter pylori* qu'il faudra rechercher et traiter.

1.9.2 Les Fluctuations non motrices (21):

Ce sont des phénomènes non moteurs de nature fluctuante qui surviennent de façon concomitante ou indépendante des fluctuations motrices. Elles sont classées en trois sous-groupes : les fluctuations mentales, dysautonomiques et sensitivo-douleuruses.

1.9.2.1 Les fluctuations cognitivo-psychiques :

Les plus fréquentes des fluctuations cognitives sont le ralentissement idéatoire ainsi que les difficultés de mémorisation durant la phase off. L'anxiété liée au blocage moteur et qui peut aller jusqu'aux attaques de panique est aussi très fréquente. Les fluctuations de l'humeur se manifestent par des épisodes aigus de tristesse dans les phases off et laissant place à une hyperactivité allant jusqu'à l'hypomanie en phase on. La fatigue fluctuant avec l'état moteur est aussi très fréquente. Des épisodes d'hallucinations, le plus souvent visuelles, peuvent survenir de façon concomitante aux phases off ou on.

1.9.2.2 Les fluctuations dysautonomiques :

Les fluctuations dysautonomiques sont les plus fréquentes et sont regroupées selon l'appareil concerné. Elles peuvent mimer des pathologies cardiaques, digestives et simuler des urgences médicales ou chirurgicales.

Parmi ces fluctuations les patients peuvent avoir des douleurs thoraciques ou des crises de dyspnée survenant lors des phases off, des douleurs abdominales aiguës isolées, des crises sudorales en phase off....

1.9.2.3 Les fluctuations sensitivo-douloreuses :

Les fluctuations douloreuses sont fréquentes, elles surviennent pour la majorité en période off. Elles peuvent être à type d'akathisie, de sensation d'étau, de brûlures, de paresthésies, de myalgies ou de douleurs pseudo-rhumatismales.

1.9.3 Les dyskinésies :

Il s'agit de mouvements anormaux involontaires liés à la prise de L-Dopa. Elles sont causées par un excès de L-Dopa mais peuvent apparaître à des doses thérapeutiques voire infra-thérapeutiques (dyskinésies OFF). Les dyskinésies sont plus fréquentes chez les sujets jeunes (avant 50 ans).

Ces mouvements apparaissent souvent lors de l'état 'on' et sont de type choréique. Les dyskinésies lors de l'état 'off' sont de nature plutôt dystonique. L'inversion dystonique du pied lors du réveil est un type de dyskinésie causé pas un effet de sevrage nocturne de la L-Dopa.

Sur le plan clinique, on distingue : (figure 15):

- **Dyskinésies lors du pic de dose** (30 à 90 minutes après la prise de L-Dopa). Elle touche la face, le cou ou l'hémicorps le plus touché par la maladie. Elles sont de type choréique survenant au repos, lors du mouvement volontaire ou lors de tâches attentionnelles.
- **Dyskinésies biphasiques** surviennent lors de l'augmentation ou de la décroissance du taux sanguin de lévodopa avec deux pics : juste au début de l'état ON et juste au début de l'état OFF : dyskinésies de début et de fin de doses. Elles intéressent le membre inférieur ou l'ensemble de l'hémicorps le plus touché voire le tronc. Elles sont de type choréo-dystonique voire ballique, plus intense en début de dose qu'en fin de dose.
- **Dystonies off** : Elles sont en général douloureuses et intéressent souvent les membres inférieurs avec une dystonie des orteils, de l'hallux ou un varus du pied.

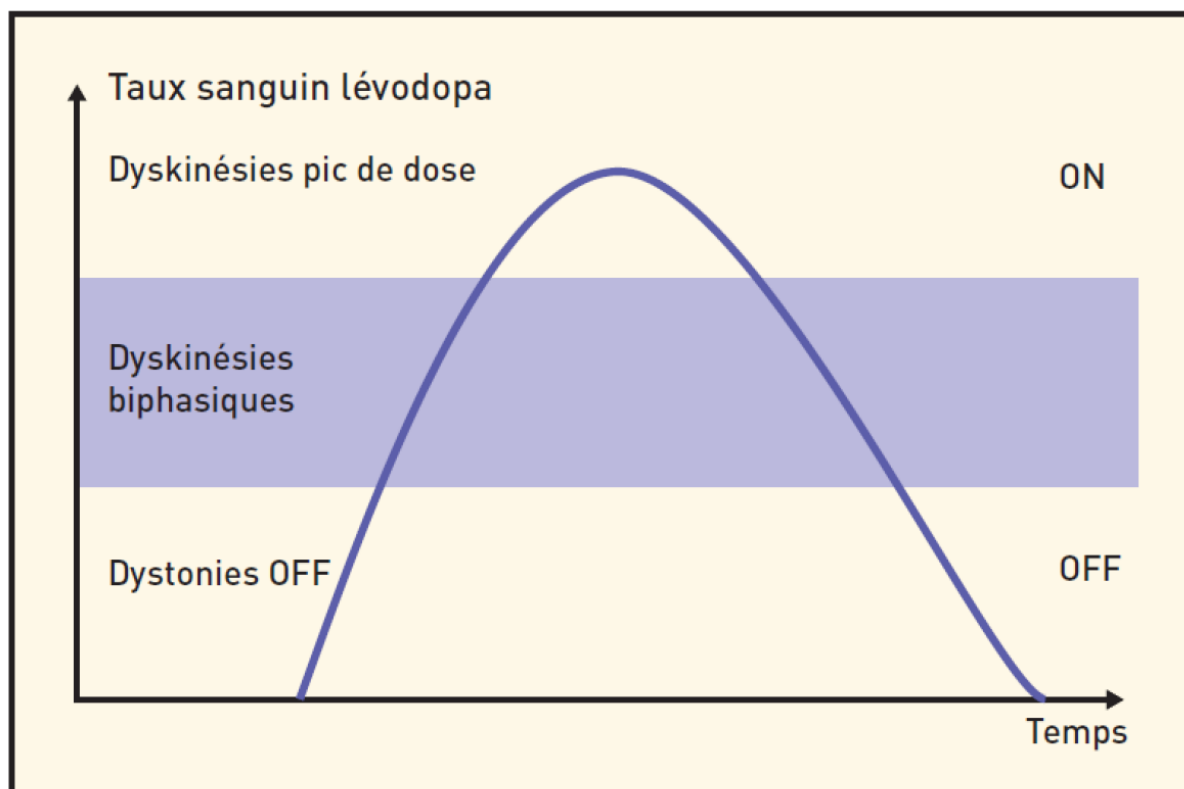


Fig. 15. Chronologies des différents types de dyskinesies liées à la lévodopa
(106)

1.10 Les critères diagnostiques de la maladie de Parkinson idiopathique

Le diagnostic est clinique, il peut être difficile dans les phases initiales. Plusieurs critères de diagnostic sont utilisés. Les critères de l'UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDSBB) ont été les plus utilisés depuis plus de 20 ans alors que les plus récents sont les critères MDS-PD de 2018 (Movement Disorder Society-PD).

1.10.1 Critères de l'UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDSBB) :

Les critères de l'UKPDSBB sont utilisés depuis plus de 20 ans. La valeur prédictive positive est de 90 %, avec une sensibilité également de 90 %. Parmi les 10 faux positifs, les auteurs ont identifié 6 cas d'atrophie multisystématisée (AMS), 2 cas de paralysie supranucléaire progressive (PSP), 1 cas de syndrome parkinsonien post-encéphalitique probable, enfin 1 cas de syndrome parkinsonien vasculaire. (107). Certains items de ces critères posaient problème ~~des difficultés~~ : par exemple l'instabilité posturale prise en compte dans la définition du syndrome parkinsonien, ce symptôme est tardif dans la maladie de Parkinson alors qu'il est précoce dans d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs, la PSP et l'AMS ; de même la notion de plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien dans la liste des critères d'exclusion alors que les formes génétiques de la maladie sont maintenant clairement prouvées (108).

Les **critères de l'UK Parkinson's Disease Brain Bank (UKPDSBB)** (109) :

Étape 1 : Diagnostic du syndrome parkinsonien :

Bradykinésie et au moins un critère parmi les trois suivants :

- rigidité musculaire,
- tremblement de repos de 4 à 6 Hz,
- *instabilité posturale* non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive.

Étape 2 : Critères d'exclusion de la maladie de Parkinson :

- Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec évolution en marches d'escalier de la symptomatologie parkinsonienne,
- Antécédents de traumatismes crâniens répétés,

- Antécédent documenté d'encéphalite,
- Crises oculogyres,
- Traitement par neuroleptique au début des symptômes,
- *Plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien,*
- Rémission prolongée des symptômes parkinsoniens,
- Symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution,
- Paralysie supra-nucléaire de l'oculomotricité,
- Syndrome cérébelleux,
- Dysautonomie sévère et précoce,
- Syndrome démentiel sévère et précoce avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques,
- Signe de Babinski,
- Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur la tomодensitométrie cérébrale,
- Résistance à la lévodopa malgré de fortes doses et en l'absence de malabsorption,
- Exposition au MPTP.

Étape 3 : Critères évolutifs positifs pour le diagnostic de la maladie de Parkinson (au moins trois sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson définie) :

- Début unilatéral,
- Tremblement de repos,
- Évolution progressive,

- Persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominant du côté initialement atteint,
- Excellente réponse à la lévodopa (70 à 100 %),
- Mouvements choréïques sévères induits par la lévodopa,
- Sensibilité à la lévodopa supérieure ou égale à 5 ans,
- Évolution clinique de 10 ans ou plus.

1.10.2 Critères MDS (Movement Disorder Society) :

Les critères les plus récents sont ceux de la MDS (Movement Disorder Society) publiés en 2015 (110). Ces critères gardent la présence du syndrome parkinsonien comme le critère majeur, mais ajoutent aux précédents critères de l'UKPSSBB, les manifestations non motrices (110). Ces critères sont plus précis que les anciens critères. La sensibilité de ces critères est de 94,5%, la spécificité de 88,5% et la valeur prédictive positive 92,6% (111).

1.10.2.1 Les principales catégories de critères diagnostiques de la maladie de Parkinson :

Critère essentiel :

Le critère essentiel est la bradykinésie associée, soit à un tremblement de repos, soit à une rigidité. Cette triade clinique doit correspondre à la description faite dans l'échelle MDS-UPDRS.

Critères de diagnostic établi :

- Au moins deux critères positifs ;
- Absence de critère d'exclusion ;

- Absence de drapeaux rouges.

Critères de diagnostic probable :

- Absence de critère d'exclusion ;

- Présence de drapeaux rouges compensée par la présence de critères positifs :

- si un drapeau rouge est présent, présence nécessaire d'au moins un critère positif,
- si deux drapeaux rouges sont présents, deux critères positifs sont nécessaires,
- pas plus de deux drapeaux rouges sont acceptés.

1.10.2.2 Les critères positifs :

- Présence d'une réponse positive au traitement dopaminergique.
- A l'initiation du traitement, le patient doit revenir à un état neurologique normal. En l'absence de documentation de cette réponse initiale significative un bénéfice du traitement dopaminergique sera défini selon les critères suivants :
 - Amélioration marquée lorsque les doses de traitement sont augmentées ou nette aggravation lorsque les doses sont diminuées. Un changement minime ne peut pas être considéré. L'amélioration doit être de plus de 30 % sur le score moteur de l'échelle MDS-UPDRS ou une évaluation subjective sera clairement documentée par l'histoire du patient ou par une amélioration très significative mentionnée par le patient ou son aidant ;

- Présence de fluctuations significatives ou marquées (phénomène on/off) qui doivent inclure également des fluctuations prévisibles (phénomène de fin de dose).
- Présence de dyskinésies induites par la L-dopa.
- Tremblement de repos d'un membre documenté à l'examen clinique (dossier du malade ou à l'examen).
- Présence d'un déficit de l'odorat ou d'une dénervation sympathique par la scintigraphie MIBG.

1.10.2.3 Les critères d'exclusion :

La présence de l'un de ces critères exclut le diagnostic de maladie de Parkinson :

- Syndrome cérébelleux (ataxie, syndrome cérébelleux cinétique ou trouble oculomoteur : nystagmus, saccades hypermétriques, ondes carrées).
- Ophthalmoplégie supranucléaire de la verticalité ou ralentissement sélectif des saccades vers le bas ;
- Diagnostic de démence fronto-temporale probable ou d'aphasie progressive primaire selon les critères de consensus, dans les 5 premières années d'évolution ;
- Syndrome parkinsonien limité aux membres inférieurs depuis plus de 3 ans,
- Traitement neuroleptique ou antagoniste dopaminergique avec une évolution compatible avec le diagnostic de syndrome parkinsonien iatrogène ;
- Absence de réponse du syndrome parkinsonien pour de fortes doses de L-Dopa malgré une sévérité modérée de la maladie ;

- Atteinte corticale (trouble de la graphesthésie, astéréognosie, apraxie idéomotrice) ;
- Imagerie fonctionnelle des marqueurs présynaptiques normale ;
- Document en faveur de l'hypothèse diagnostique d'un autre syndrome parkinsonien dégénératif évalué par un expert.

1.10.2.4 Les drapeaux rouges :

- Evolution rapide des troubles de la marche justifiant l'utilisation d'un fauteuil roulant dans les 5 premières années d'évolution.
- Absence complète de progression des symptômes moteurs ou du syndrome parkinsonien après 5 ans d'évolution ou plus, sauf si la stabilité de la symptomatologie est liée à l'adaptation du traitement.
- Atteinte bulbaire précoce avec dysphonie ou dysarthrie sévère (voix peu compréhensible) ou dysphagie sévère justifiant une alimentation mixée, une nutrition entérale les 5 premières années d'évolution.
- Insuffisance respiratoire, stridor respiratoire diurne ou nocturne, ou soupirs inspiratoires fréquents.
- Dysautonomie sévère dans les 5 premières années d'évolution incluant :
 - Hypotension orthostatique, chute de 3 points de la systolique ou de 1,5 points sur la diastolique après 3 minutes de position debout en l'absence de déshydratation, de traitement ou de pathologie susceptible d'expliquer cette dysautonomie ;
 - Rétention urinaire sévère ou incontinence urinaire dans les 5 premières années d'évolution (excluant l'incontinence urinaire d'effort chez

la femme). Chez l'homme, la rétention urinaire ne doit pas être en lien avec une pathologie prostatique et doit être associée à une dysfonction érectile.

- Plus d'une chute par an en lien avec une instabilité posturale dans les 3 premières années d'évolution.
- Antécolis ou dystonie fixée des mains et des pieds dans les 10 premières années d'évolution.
- Absence d'un syndrome non-moteur classique de la MP dans les 5 premières années d'évolution :
 - ✓ Troubles du sommeil (insomnie, somnolence diurne excessive) ;
 - ✓ Dysautonomie (constipation, urgenterie, hypotension orthostatique) ;
 - ✓ Hyposmie ;
 - ✓ Troubles du comportement (dépression, anxiété ou hallucination).
- Syndrome pyramidal inexplicé :
 - Déficit et asymétrie des réflexes ;
 - Syndrome pyramidal ;
 - Signe de Babinski. Syndrome parkinsonien bilatéral
 - Le patient ou l'aidant rapporte une symptomatologie bilatérale d'emblée et aucune asymétrie n'est décelée à un examen neurologique.

1.10.2.5 Application des critères.

Questions à se poser pour l'application des critères :

-Est-ce que le patient présente un syndrome parkinsonien défini par les critères MDS ? Oui/ Non. Si non, le diagnostic de maladie de Parkinson probable ou établi ne peut pas être posé ;

-Si oui : un critère d'exclusion est-il présent ? Oui/ Non. Si oui, le diagnostic de maladie de Parkinson probable ne peut pas être posé ;

-Nombre de drapeaux rouges présents ;

-Nombre de critères positifs présents ;

-S'il y a au moins 2 critères positifs et aucun drapeau rouge, le diagnostic de maladie de Parkinson établi peut être posé ;

-S'il y a plus de 2 drapeaux rouges, le diagnostic de maladie de Parkinson probable ne peut pas être posé ;

-Si le nombre de drapeaux rouges est égal ou inférieur au nombre de critères positifs le diagnostic de maladie de Parkinson probable peut être proposé.

1.11 Intérêt des examens paracliniques :

Le diagnostic est clinique, aucun examen paraclinique ne confirme le diagnostic. Certains examens sont utiles au diagnostic positif et différentiel de la maladie de Parkinson :

- **Test à la lévodopa ou apomorphine** pour mettre en évidence la dopa-sensibilité du syndrome parkinsonien (112).
- **Evaluation de l'olfaction** (112) :
 - Les troubles de l'olfaction sont fréquents dans la maladie de Parkinson. Leur présence n'est ni sensible ni spécifique (91% et 88%

respectivement (113)) mais elle permet de différencier la maladie de Parkinson de la paralysie supra-nucléaire progressive et la dégénérescence cortico-basale.

- **IRM cérébrale :**

Permet parfois de différencier entre les différents syndromes parkinsoniens avec une sensibilité médiocre (114).

- Dans la Paralysie supra-nucléaire progressive : L'IRM montre un amincissement du diamètre antéro-postérieur du diencéphale et une atrophie du mésencéphale avec un élargissement du tiers postérieur du 3^e ventricule (signe du humming bird) (115).

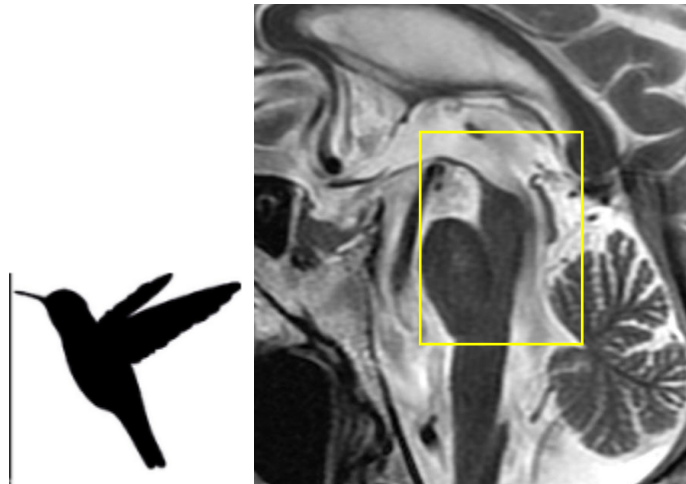


Fig. 16. Coupe sagittale T2 du tronc cérébral montrant le signe classique du humming bird. (116)

- Dans l'atrophie multisystématisée : L'IRM montre une atrophie du

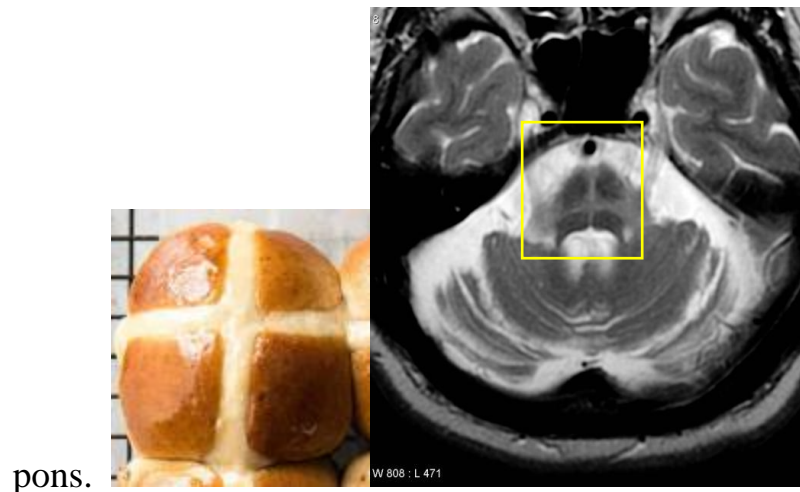


Fig. 17. Coupe transversale T2 passant par le pons montrant le signe hot-cross bun (117)

- Permet d'éliminer d'autres causes structurales (hydrocéphalie, tumeurs, infarctus lacunaires) (20).
- **DaTscan :**
 - C'est une technologie dérivée du TEMP (tomoscintigraphie d'émission monophotonique). Le DaTscan utilise un traceur, le Ioflupane(I-123), qui est un analogue de la cocaïne³ marqué à l'iode 123, fixant spécifiquement les transporteurs présynaptiques de la dopamine (DAT) du striatum. Il étudie la fonction dopaminergique pré-synaptique (118).
 - Sa principale indication est le diagnostic différentiel entre le tremblement essentiel et les autres syndromes parkinsoniens dans les cas difficiles (114).
 - En effet, le DaTscan montre, dans les syndromes parkinsoniens, une diminution de fixation du traceur au niveau du noyau caudé et du

putamen contrairement au tremblement essentiel et aux syndromes parkinsoniens médicamenteux où il est normal (119).

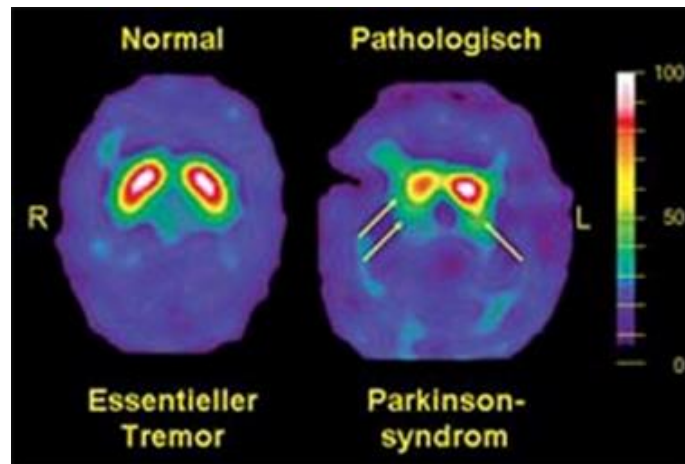


Fig. 18. Image DaTscan montrant une diminution de fixation du traceur au niveau du noyau caudé et du putamen dans la maladie de Parkinson (120)

- **FDG-PET scan :**

- Montre chez les patients avec une maladie de Parkinson une augmentation du métabolisme du pallidum, du putamen, du thalamus, du cervelet et du cortex sensitivo-moteur ainsi qu'une baisse du métabolisme des régions temporo-pariétales, occipitales et parfois frontales (121).
- L'examen a une bonne spécificité pour distinguer entre les différents syndromes parkinsoniens atypiques (122)

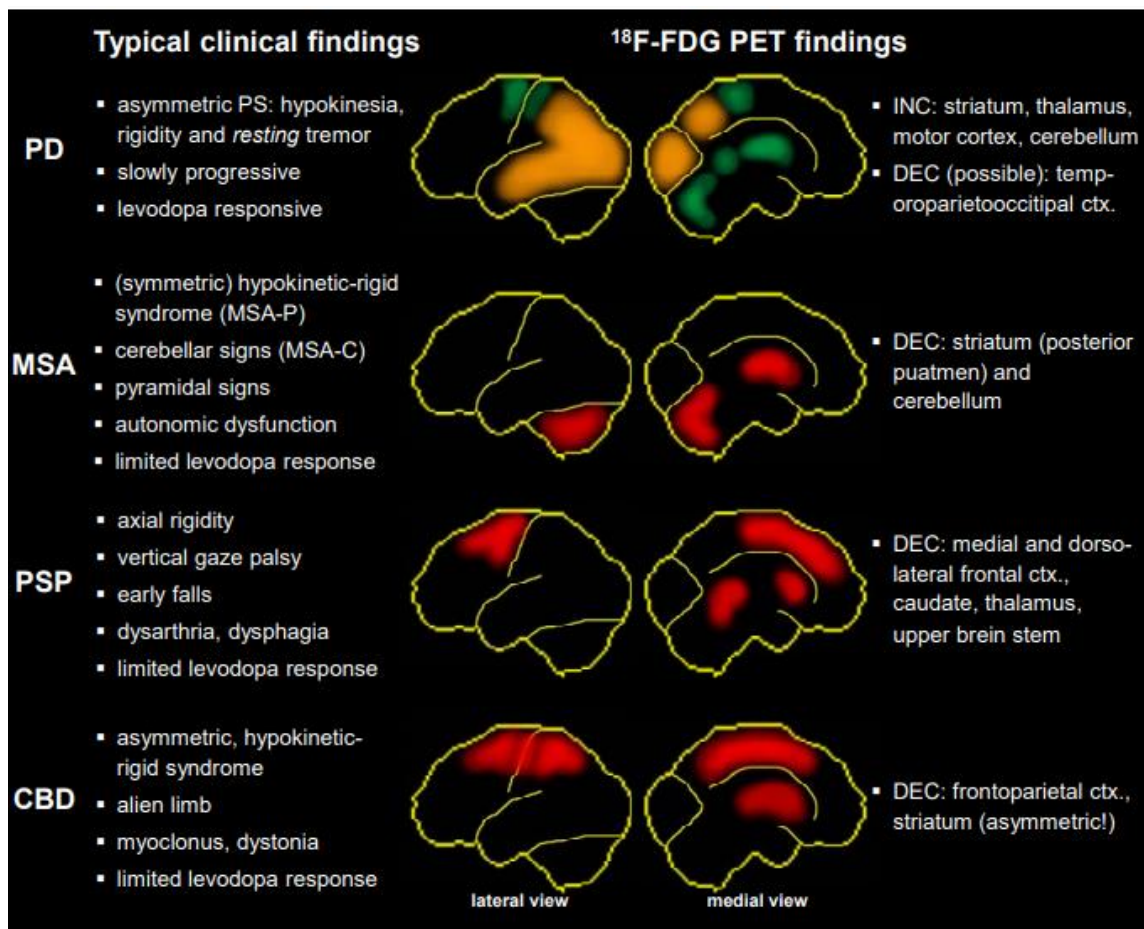


Fig. 19. Atteintes montrées par la PET-FDG dans la maladie de parkinson et les syndromes parkinsoniens atypiques (121)

PD : Maladie de Parkinson (hypermétabolisme du pallidum, du putamen, du thalamus, du cervelet et du cortex sensitivo-moteur et hypométabolisme des régions temporo-pariétales, occipitales et parfois frontale); MSA : Atrophie multisystématisée (hypométabolisme putamen postérieur, pons, cervelet) ; PSP : Paralyse supra-nucléaire progressive (hypométabolisme régions frontales ventrolatérales, dorsales et médiales, noyau caudé, thalamus, tronc cérébral crânial) ; CBD :Dégénérescence cortico-basale (hypométabolisme asymétrique frontopariétal, striatum, thalamus, cortex pariétal jusqu'au lobe frontal) ; DEC :

diminution ; INC : augmentation ; Vert : hypermétabolisme ; Rouge : hypométabolisme ; Orange : hypométabolisme inconstant.

- **Echographie transcrânienne :**

- Chez les patients atteints de maladie de Parkinson, l'examen montre principalement une hyperéchogénéité de la substance noire contrairement aux patients avec une atrophie multisystématisée ou une paralysie supranucléaire progressive dont l'échographie est normale (123).

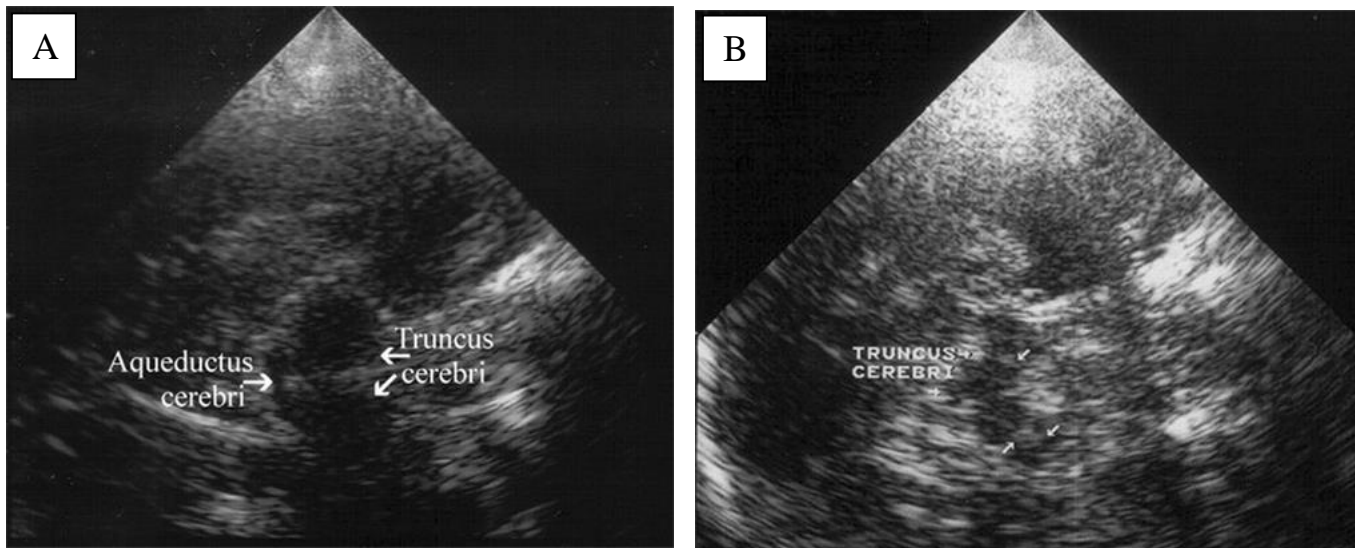


Fig. 20. Echographie transcrânienne dans la maladie de parkinson (124) A : Coupe du tronc cérébral passant par le mésencéphale montrant son aspect normal à l'échographie (hypoéchogène en forme de papillon, les citernes de la base et l'aqueduc de Sylvius sont hyperéchogènes. B : Coupe passant par le même niveau que l'image A chez un patient atteint de la maladie de Parkinson montrant une image hyperéchogène de la substance noire. (125)

- **Scintigraphie cardiaque au MIBG :**

- L'examen montre une dénervation cardiaque sympathique dans la maladie de parkinson contrairement aux autres syndromes parkinsoniens dégénératifs avec une bonne spécificité et sensibilité (126).



Fig. 21. Scintigraphie cardiaque au MIBG montrant une intense prise au niveau cardiaque (127)

1.12 Diagnostic différentiel

Troubles neuro-dégénératifs :

- Syndromes parkinsoniens atypiques :
 - Démence à corps de Lewy : Trouble neurodégénératif caractérisé par la présence de dépôts anormaux d'une protéine appelée alpha-synucléine qui se forment à l'intérieur des cellules cérébrales. Elle est caractérisée par la présence d'un syndrome parkinsonien asymétrique associée à une démence, hallucinations visuelles et une hypersensibilité aux neuroleptiques.
 - Atrophie multi-systématisée : Trouble neurodégénératif caractérisé par la présence d'un syndrome parkinsonien atypique, une ataxie, ainsi qu'une dysautonomie.
 - Paralysie supra-nucléaire progressive : syndrome caractérisé par un syndrome parkinsonien axial et symétrique, une paralysie des mouvements oculaires de la verticalité, des troubles de l'équilibre postural avec chutes précoces en rétropulsion et des troubles cognitifs précoces (apathie, syndrome frontal avec troubles exécutifs et du comportement pouvant aller jusqu'à la démence). (128)
 - Dégénérescence cortico-basale : Trouble caractérisé par un syndrome parkinsonien asymétrique, des myoclonies, une dystonie distale des extrémités, des signes corticaux (apraxie, aphasie, astéréognosie), et une « Main capricieuse » ou «étrangère ».(128)
- Maladie d'Alzheimer

Hydrocéphalie à pression normale

Tremblement essentiel

Tremblement dystonique

Dépression sévère

Autres syndromes parkinsoniens :

- Médicamenteux :
 - Neuroleptiques
 - MPTP
 - Réserpine
 - Métopropramide
 - Inhibiteurs calciques
 - Méthylidopa
 - Lithium
 - Acide valproïque
 - Fluoxétine
- Toxiques :
 - CO, Manganèse, cyanide, méthanol
- Herbes :
 - Kava-kava
- Syndrome de Guam
- Maladie de Parkinson post-encéphalitique

1.13 Aspects thérapeutiques

Le traitement est symptomatique seulement, il n'existe pas de traitement curatif ou retardant l'évolution. Le traitement vise à supplémer la dopamine au niveau

de la substance noire minimisant ainsi les symptômes et améliorant la qualité de vie.

Plusieurs moyens sont disponibles, leurs indications dépendent de la sévérité des symptômes.

Au début de la maladie, la supplémentation en dopamine est généralement suffisante pour faire disparaître les symptômes. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les complications commencent à apparaître. Les traitements deviennent alors de moins en moins efficaces. Dans les états avancés, le traitement devient difficile et moins efficace.

Chaque signe non-moteur est traité de manière spécifique et leur dépistage est important car ils impactent très significativement la qualité de vie.

A côté du traitement pharmacologique, l'exercice physique a un rôle très important.

1.13.1 Traitement des signes moteurs :

1.13.1.1 Maladie de Parkinson légère :

- Lévodopa : C'est le traitement de choix. Il n'accélère pas la progression mais augmente le risque de dyskinésies (112). Pour cette raison, il est préférable de l'éviter lorsque la maladie est au stade de début. C'est un traitement de deuxième intention dans les formes débutantes légères.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO-B) (ex : rasagline, sélégiline) : Traitement de première intention pour les symptômes légers.

- Agonistes dopaminergiques (ex : pramipexole, ropinirole, rotigotine) :
Peuvent être instaurés en première intention ou si les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont inefficaces.

1.13.1.2 Formes majoritairement tremblantes (129) :

- Lévodopa.
- Agonistes dopaminergiques.
- Anticholinergiques (trihexyphenidyle, bentrropine) : à éviter après 60 ans pour leurs effets secondaires cognitifs
- Amantadine.

1.13.1.3 Maladie de Parkinson modérée :

Traitée de manière similaire que la maladie de Parkinson au stade début. Ce stade est caractérisé par l'apparition des complications motrices.

1.13.1.3.1 Les fluctuations motrices :

- Les doses et les intervalles de prises des traitements sont augmentés et les associations lévodopa et agonistes dopaminergiques ou inhibiteurs de la MAO-B peuvent être utilisées (130) type rasagiline, sélégiline ou plus récemment le safinamide .
- Les ICOMT (inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase) comme l'entacapone et la tolcapone, peuvent être associés à la lévodopa prolongeant l'effet de cette dernière (130).
- La lévodopa à libération prolongée peut être administrée (131).

1.13.1.3.2 Tremblement persistant :

- Anticholinergiques ou amantadine (129).
- Propranolol et primidone peuvent être utilisés en seconde intention.
- La stimulation cérébrale profonde peut être utilisée dans les cas réfractaires.

1.13.1.3.3 Dyskinésies :

- Les dyskinésies sont causées par une sur stimulation des récepteurs dopaminergiques.
- L'approche consiste donc à réduire la supplémentation dopaminergique sans perte d'efficacité, éviter les formes LP, arrêter les ICOMT et les IMAOB.
- L'amantadine peut être utilisée en seconde intention (132), voire la clozapine en surveillant ses effets secondaires hématologiques.

1.13.1.4 Maladie de Parkinson avancée :

Ce stade est caractérisé par des périodes off, des fluctuations motrices, un freezing et une dysphagie imprévisible. Ces complications peuvent être gérées par

- **l'apomorphine**, une forme injectable d'agoniste dopaminergique (132) qui peut être délivrée soit en injection ponctuelle à l'aide de stylos injecteurs sous cutanés, ou bien en pompe qui délivre en continue l'apomorphine à l'aide d'un cathéter sous cutané.



Fig. 22. Stylo injecteur d'apomorphine (Droite), Pompe à apomorphine (Gauche) (133)

- **Une forme soluble de lévodopa/carbidopa ou lévodopa/bensérazide dispersible** ou la sélégiline peuvent être utilisées en cas de dysphagies (132).
- Si les fluctuations motrices et les dyskinésies deviennent résistantes au traitement médical, **la stimulation cérébrale profonde** peut être indiquée (132).
- **L'infusion continue intra-jéjunale de lévodopa** permet des concentrations plasmatiques stables et peut être efficace (134).
- Dans les stades les plus avancés, la perte neuronale est tellement sévère que la supplémentation dopaminergique devient inefficace. Le traitement est alors palliatif.
- Le freezing : La rivastigmine est proposée(135)

1.13.1.5 Traitement physique :

La rééducation, l'exercice physique aérobie, le renforcement musculaire et les exercices d'équilibre sont efficaces dans la diminution des symptômes et la prévention des chutes.

1.13.2 Traitement des signes non moteurs :

La dépression :

- Antidépresseurs : Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont indiqués en première intention (136)
- Thérapie cognitivo-comportementale.

L'apathie :

- En présence de dépression, les antidépresseurs sont efficaces.
- En l'absence de dépression, la rivastigmine ; un inhibiteur de la cholinestérase peut être utilisé (136).

L'anxiété :

- Si l'anxiété est causée par les fluctuations motrices, un ajustement de traitement peut être suffisant (137).
- Pour le reste des patients, les antidépresseurs peuvent être utilisés (138).

Les troubles cognitifs :

- Les inhibiteurs de la cholinestérase (ex : rivastigmine, donepezil) et la mémantine (un antagoniste des récepteurs NMDA) peuvent être efficaces (139,140)

Les troubles psychotiques :

- Ils peuvent être causés par un stress aigu, par les agonistes dopaminergiques ou une démence associée.
- Le traitement consiste en des mesures symptomatiques ainsi que la prise en charge de la cause.
- Si les symptômes persistent, il faudra arrêter les traitements antiparkinsoniens en commençant par le moins potent (anticholinergiques puis Amantadine puis agonistes dopaminergiques puis IMAO-B, puis ICOMT). Concernant la L-Dopa, on réduit à la dose minimale nécessaire au maintien d'un état moteur satisfaisant.
- Si les symptômes persistent malgré l'arrêt des traitements antiparkinsoniens, les antipsychotiques atypiques sont utilisés. Seules la Clozapine, la quetiapine et la Pimavanserin peuvent être utilisées car n'aggravent pas le syndrome parkinsonien.

Les troubles du sommeil (20) :

- Améliorer l'hygiène du sommeil.
- Réduire les doses ou arrêter les agonistes dopaminergiques.
- Traitement pharmacologique (136) :
 - L'insomnie est traitée par l'eszopiclone et la mélatonine.
 - Le modafinil est utilisé pour le traitement de la somnolence diurne.
 - La ventilation non invasive peut être efficace pour le traitement de l'insomnie et de la somnolence diurne(141).

La fatigue :

- Traiter la dépression et les troubles du sommeil.

- Rechercher une cause réversible :
 - Effets indésirables des médicaments.
 - Hypothyroïdie.
 - Hypotension orthostatique

La dysfonction autonome :

- Constipation :
 - Traitement symptomatique (lubiprostone, polyéthylène glycol, probiotiques...).
- Sialorrhée :
 - Pour les symptômes légers : le chewing gum encourage la déglutition et réduit ainsi la salivation (142).
 - Pour les symptômes sévères : L'injection de toxine botulique au niveau des glandes salivaires peut être efficace. Les anticholinergiques sont aussi efficaces (143).
- Rhinorrhée :
 - Les anticholinergiques sont efficaces (143).
- Les troubles sexuels :
 - L'amélioration des signes moteurs par les agonistes dopaminergiques peut être efficace.
 - Le Sildénafil pour la dysfonction érectile peut être efficace et c'est le moins pourvoyeur d'hypotension orthostatique vu sa faible demi-vie (144).
- Hypotension orthostatique :

- Traitement non pharmacologique :
 - Boisson abondante, supplémentation salée, élévation de la tête du lit, exercice (145) et traitement de la constipation.
- Traitement pharmacologique :
 - Droxidopa, fludrocortisone, midodrine, pyridostigmine (136).

Matériel et méthodes

1.14 Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude cas témoins ayant pour objectif de comparer le profil clinique des patients parkinsoniens porteurs et non porteurs de la mutation LRRK2 G2019S.

1.15 Site et période de l'étude :

Cent patients ont été recrutés consécutivement à la consultation des mouvements anormaux relevant du service de Neurologie et de neurogénétique à l'hôpital des spécialités Rabat entre 2013 et 2015.

Cent témoins sains ont été recrutés à partir du centre national de transfusion sanguine.

Un consentement écrit a été recueilli chez les patients et les témoins.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. [numéro 945, 14 octobre 2013]

1.16 Critères d'inclusion :

- Patients ayant une maladie de Parkinson dont le diagnostic a été posé selon les critères de l'UK Brain Bank (109).
- Provenance : consultation de la maladie de Parkinson du service de Neurologie et de neurogénétique à l'hôpital des spécialités Rabat.

1.17 Evaluation :

L'analyse génétique : un arbre généalogique a été réalisé pour chaque patient. La maladie a été considérée comme « familiale » s'il existe au moins un cas de maladie de Parkinson rapporté dans la famille et la détermination du mode de transmission autosomique dominant ou récessif s'est basé sur l'absence ou la présence de consanguinité. Les autres patients ont été considérés comme des cas sporadiques.

La mutation G2019S du gène LRRK2 a été recherchée par séquençage direct chez les patients et les témoins ethniquement appariés.

Pour l'analyse clinique, tous les patients ont été soumis à un questionnaire incluant :

- Les données démographiques
- Les caractères cliniques :
 - Date de début, durée de la maladie.
 - Signe de début
 - Phénotype moteur : Tremblant, akinétique, mixte.
 - Présence de dyskinésies et fluctuations.
 - Présence de signes non moteurs : dysfonction urinaire, constipation, hypotension orthostatique, troubles du sommeil, douleur, fatigue.
 - Traitement actuel.
- La dose équivalente de L-Dopa a été calculée en utilisant l'algorithme publié par Tomlinson et al (146).

- Les symptômes moteurs ont été évalués en utilisant plusieurs scores et échelles :
 - **UPDRS II** (Unified Parkinson's disease rating scale II) en ON (avec prise de traitement dopaminergique) évaluant les activités de la vie quotidienne comme la parole, la marche etc. Le score comporte 13 items scorés en 5 points allant de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Le score maximal est de 52. Les items 14 et 15 ont été utilisés pour déterminer la présence ou l'absence des troubles de la marche.
 - **UPDRS III** (Unified Parkinson's disease rating scale III) en ON (avec prise de traitement dopaminergique) évaluant les signes moteurs comme le tremblement, la rigidité etc. Le score comporte 14 items scorés en 5 points allant de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale), avec un score maximal de 108. L'item 30 a été utilisé pour déterminer la présence des troubles de la marche et l'item 31 pour l'instabilité posturale.
 - **UPDRS V** (Stade de Hoehn et Yahr) en ON (avec prise de traitement dopaminergique) évaluant le côté de l'atteinte (unilatérale, bilatérale, axiale) et la présence de troubles de l'équilibre, ainsi que leur sévérité. Les stades sont scorés de 0 (normal) à 5 (perturbation maximale).
- Les symptômes non moteurs ont été évalués en utilisant plusieurs scores et échelles :
 - **UPDRS I** (Unified Parkinson's disease rating scale I) évaluant l'état mental, comportemental et thymique. Le score comporte 4 items

côtés en 5 points allant de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Le score maximal est de 16.

- **UPDRS VI** (Echelle de Schwab et England) en ON évaluant l'indépendance du patient. L'échelle est scorée de 0% (perte totale d'autonomie) à 100% (totalement autonome) avec des incréments de 10%.
- L'échelle **MADRS** (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) a été utilisée pour évaluer la dépression (147). Elle comporte 10 items scorés sur 7 points allant de 0 (normal) à 6 (perturbation maximale). Le score maximal est de 60. La présence de dépression est définie par un score MADRS >6 (147).
- L'échelle **HAM-A** (Hamilton Anxiety Rating Scale) a été utilisée pour évaluer l'anxiété (148). Elle comporte 15 items scorés de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Le score maximal est de 60. La présence d'anxiété est définie par un score HAM-A >7 (148).
- La présence de troubles psychiatriques a été retenue en cas d'hallucinations ou de délire.
- La qualité du sommeil nocturne a été évaluée par l'**Index De Qualité De Sommeil de Pittsburgh (PSQI)** (149). L'index comprend 19 questions adressées au sujet évalué et 5 questions au partenaire. Seules les questions répondues par le sujet sont incluses dans le scoring.

Les 19 questions répondues par le sujet sont combinées pour former 7 dimensions. Chaque dimension est cotée en 4 points allant de 0 (normal) à 3 (perturbation maximale). Les dimensions sont

additionnées pour donner un score final allant de 0 (normal) à 21 (perturbation maximale).

La présence de troubles du sommeil nocturne est définie par un score PSQI > 5 (149).

- Le **Questionnaire de Somnolence d'Epworth** a été utilisé pour évaluer la somnolence diurne (150). L'échelle comprend 8 items cotés sur 4 points allant de 0 (normal) à 3 (perturbation maximale). Le score maximal est de 24. La présence de somnolence diurne est définie par un score de Epworth >10 (150).

- Le score **SCOPA-AUT** a été utilisé pour évaluer les troubles dysautonomiques.

Le score contient 25 questions, chacune est cotée de 0 à 3, et évalue les domaines suivants : gastrointestinal (7 questions), urinaire (6 questions), cardiovasculaire (3), thermorégulation (4), pupillomoteur (1), sexuel (2 questions pour les hommes et deux questions pour les femmes). Le score maximal est de 75. Plus le score est élevé, plus les symptômes sont sévères (151).

- Le questionnaire **PDQ-39** (Parkinson's Disease Questionnaire) a été utilisé pour évaluer la qualité de vie. Il comprend 39 questions cotées de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Le questionnaire est composé de 8 dimensions :
 - Mobilité (questions 1 à 10).
 - Activités de la vie quotidienne (questions 11 à 16).
 - Bien être émotionnel (questions 17 à 22).

- Stigma (Questions 23 à 26).
- Support social (Questions 27 à 29).
- Troubles cognitifs (Questions 30 à 33).
- Communication (Questions 34 à 36).
- Inconfort corporel (Questions 37 à 39).

Le score total est la moyenne des 8 dimensions. Le score maximal est de 100. Plus le score est bas, plus la qualité de vie est meilleure [93].

- Le score **MMSE** (Mini-mental state examination) a été utilisé pour évaluer les troubles cognitifs. Le score est composé de 30 questions. Le score minimal est de 0 et le score maximal est de 30 (152). Les patients avec un score < 21 ont été exclus pour éviter toute interférence avec le recueil des données. Le score médian du MMSE a été utilisé pour comparer les groupes.
- La fatigue a été évaluée par l'échelle de sévérité de la fatigue (**FSS : Fatigue Severity Scale**). Elle comporte 9 items scorés de 1 (absence de fatigue) à 7 (fatigue maximale). Le score total est la moyenne des 9 items. La présence de fatigue est définie par un FSS>5.25 (153).
- **L'échelle visuelle analogique (EVA)** a été utilisée pour évaluer la douleur. L'échelle est scorée de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale) (154).
- Le score **DN4** a été utilisé pour l'évaluation des douleurs neuropathiques. Le score contient 10 items scorés soit à 0 (absence) ou à 1 (présence). Le score total est la somme des 10 items. La

présence de douleur neuropathique est définie par un score DN4>3 (154).

1.18 Analyse statistique :

La collecte et l'analyse des données ont été faites sur SPSS 13.0. L'analyse statistique a été faite en collaboration avec le laboratoire de biostatistique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

Les variables quantitatives à distribution gaussienne ont été exprimées en moyenne \pm déviation standard. Les variables quantitatives à distribution non gaussienne ont été exprimées en médiane et intervalle interquartile.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

Les variables quantitatives ont été comparées par le test T de Student pour celles à distribution gaussienne et le test de Mann-Witney pour celles à distribution non gaussienne.

Les variables qualitatives ont été comparées par le test Khi-deux.

Pour éliminer la présence de facteurs confondants, les comparaisons de variables qui ont été statistiquement significatives en analyse univariée ont été comparées en utilisant la régression linéaire pour les variables quantitatives et la régression logistique binaire pour les variables qualitatives. Le choix des variables potentiellement confondantes à introduire dans le modèle a été fait au cas par cas :

- DEL : Nous avons introduit les variables (Sexe, Durée d'évolution, Âge, LRRK2, EVA, UPDRS I FSS, Troubles du sommeil, UPDRS II+III+IV, SCOPA-AUT, MMSE, Troubles psychiatriques) en régression linéaire simple.

En régression linéaire multiple, nous avons introduit les variables qui

était statistiquement significatives ou proches de la significativité ($p < 0.2$) (Durée d'évolution, LRRK2, EVA, UPDRS I, FSS, Troubles du sommeil, UPDRS II+III+IV, SCOPA-AUT).

- PSQI : Nous avons introduit les variables (Sexe, Durée d'évolution, Âge, LRRK2, EVA, UPDRS I, FSS, Epworth, UPDRS II+III+IV, SCOPA-AUT, DEL, MMSE, HAM-A) en régression linéaire simple. En régression linéaire multiple, nous avons introduit les variables qui étaient statistiquement significatives ou proches de la significativité ($p < 0.2$) (LRRK2, EVA, UPDRS I, FSS, SCOPA-AUT, DEL, HAM-A).
- Dystonie : Nous avons introduit les variables (Sexe, Durée d'évolution, Âge, LRRK2, EVA, UPDRS I, FSS, Troubles du sommeil, UPDRS II+III+IV, SCOPA-AUT, DEL, MMSE, Troubles psychiatriques) en régression logistique binaire simple. En régression logistique binaire multiple, nous avons introduit les variables qui étaient statistiquement significatives ou proches de la significativité ($p < 0.2$) (Durée d'évolution, Âge, LRRK2, UPDRS I, FSS, UPDRS II+III+IV, SCOPA-AUT, DEL, Troubles psychiatriques).
- Dépression (MADRS > 6) : Nous avons introduit les variables (Sexe, Durée d'évolution, Âge, LRRK2, EVA, UPDRS I, FSS, Troubles du sommeil, UPDRS II+III+IV, SCOPA-AUT, DEL, MMSE, HAM-A) en régression logistique binaire simple. En régression logistique binaire multiple, nous avons introduit les variables qui étaient statistiquement significatives ou proches de la significativité ($p < 0.2$) (Âge, LRRK2, UPDRS I, FSS, Troubles du sommeil, UPDRS II+III+IV, SCOPA-AUT, DEL, HAM-A).

- Dyskinésies : Nous avons introduit les variables (Sexe, Durée d'évolution, Âge, LRRK2, EVA, UPDRS I, FSS, Troubles du sommeil, UPDRS II+III+IV) en régression logistique binaire simple. En régression logistique binaire multiple, Nous avons introduit les variables qui était statistiquement significatives ou proches de la significativité ($p < 0.2$) (Sexe, Durée d'évolution, LRRK2, EVA, UPDRS I, FSS, Troubles du sommeil, UPDRS II+III+IV).
- Symptôme initial : Nous avons introduit les variables (Sexe, Durée d'évolution, Âge, LRRK2) en régression logistique binaire simple. En régression logistique binaire multiple, nous avons introduit les variables qui était statistiquement significatives ou proches de la significativité ($p < 0.2$) (LRRK2).
- Forme clinique : Nous avons introduit les variables (Sexe, Durée d'évolution, Âge, LRRK2) en régression logistique binaire simple. En régression logistique binaire multiple, nous avons introduit les variables qui était statistiquement significatives ou proches de la significativité ($p < 0.2$) (Durée d'évolution, LRRK2).

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

1.19 Résultats descriptifs

100 sujets parkinsoniens et 100 témoins sains ont été inclus dans l'étude.

1.19.1 Prévalence de la mutation LRRK2 G2019S :

La prévalence de la mutation LRRK2 G2019S était de 41% chez les parkinsoniens et de 5% chez les sujets témoins (Fig. 23).

Soixante-sept pourcent (n=22) avaient une forme familiale (autosomique dominante) et vingt-huit pourcent (n=19) avaient une forme sporadique.

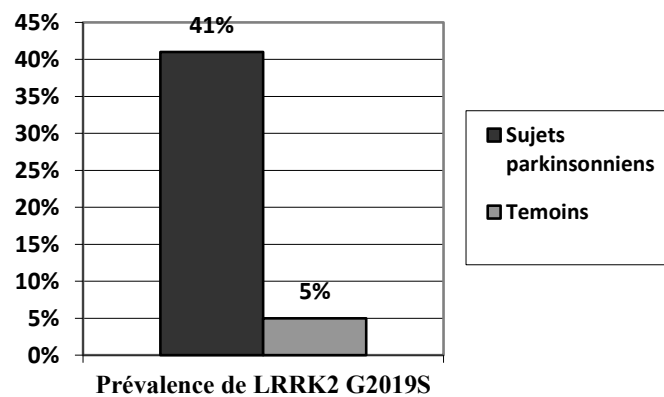


Fig. 23. Prévalence de la mutation LRRK2 G2019S chez les sujets parkinsoniens et les témoins.

1.19.2 Variables sociodémographiques :

1.19.2.1 Le sexe :

La population étudiée dans notre série comportait 56 hommes et 44 femmes parkinsoniens.

Chez les patients porteurs de la mutation LRRK2 G2019S (LRRK2+) il y avait plus de femmes (22 (53.7%)) que d'hommes (19 (46.3%)) sans différence statistiquement significative ($p=0.105$).

Chez les patients non porteurs de la mutation LRRK2 G2019S (LRRK2 -), il y avait plus d'hommes (37 (62.7%)), et moins de femmes (19 (37.3%)), sans que cette différence ne soit significative sur le plan statistique ($p=0.105$) (Fig. 24).

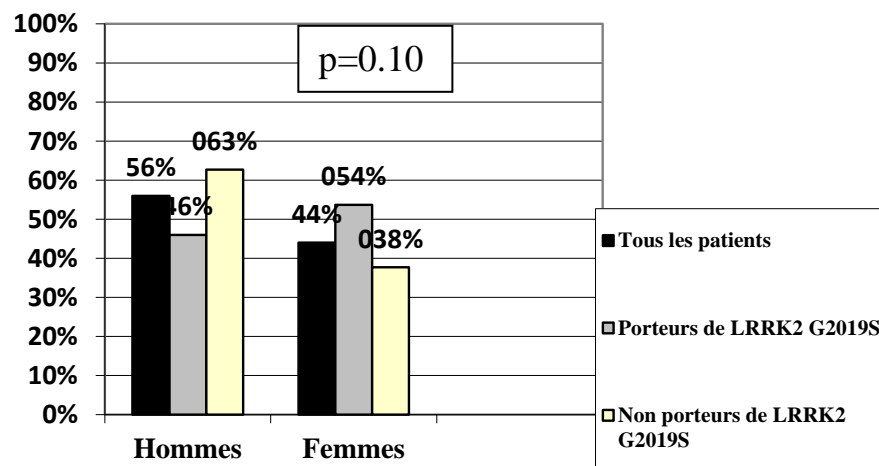


Fig. 24. Sexe-ratio de tous les patients, les patients porteurs de la mutation LRRK2 G2019S et les patients non porteurs de la mutation G2019S.

1.19.2.2 L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 60.93 ± 11.07 . Elle était de 60.32 ± 11.83 chez les patients porteurs de la mutation LRRK2 G2019S (LRRK2+) et de 61.35 ± 10.59 chez les non porteurs de la mutation LRRK2 G2019S (LRRK2 -) sans différence significative enregistrée ($p=0.649$) (Fig. 25).

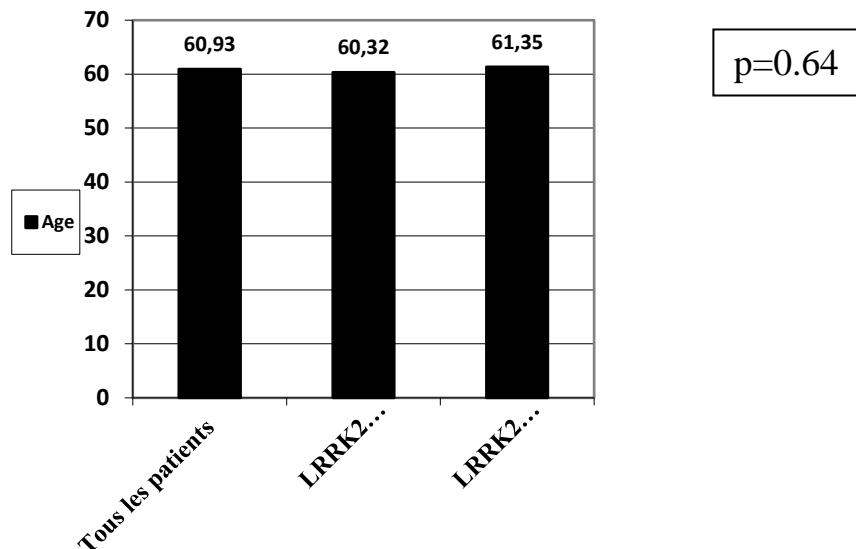


Fig. 25. Age de tous les patients comparé aux patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.2.3 Durée de la maladie :

La durée médiane de la maladie chez nos patients était de 6 [2.25-10] ans. Elle était plus longue chez les patients LRRK2 + (7 [4-13]) que chez les patients LRRK2 - (5 [2-7]) avec un $p= 0.035$ (Fig. 26)

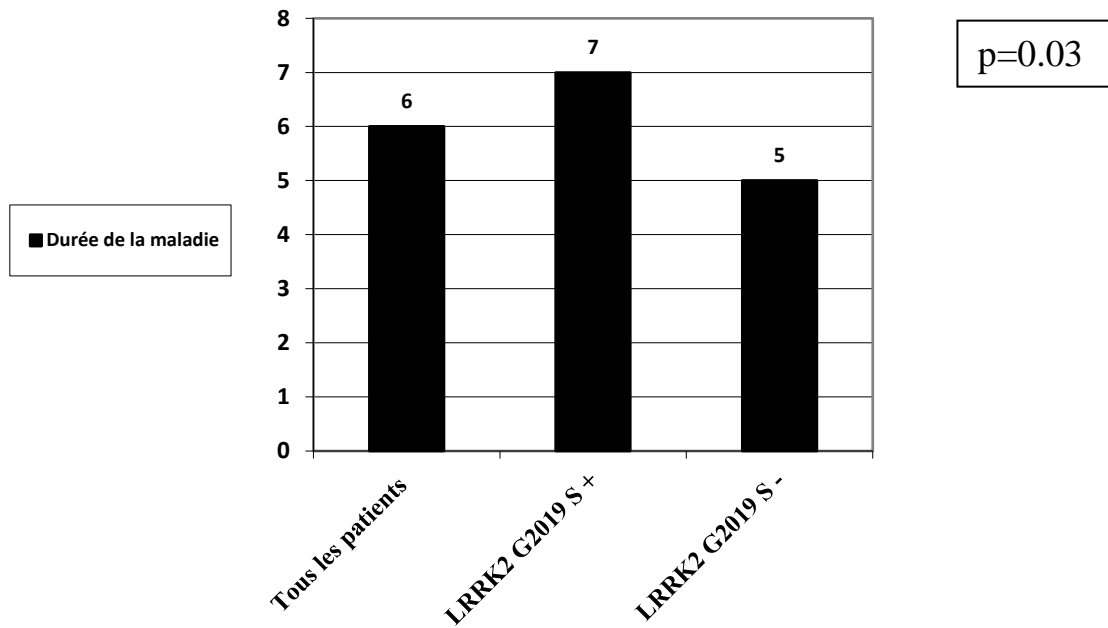


Fig. 26. Durée de la maladie chez tous les patients comparés aux patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.2.4 Age de début de la maladie :

L'âge de début de la maladie chez tous les patients était de 53.9 ± 11.53 ans.

Il y n'avait pas de différence statistiquement significative entre les patients LRRK2 + et LRRK2- ($p=0.207$) avec un âge de début de 52.15 ± 11.28 et 55.12 ± 11.64 respectivement. (Fig. 27)

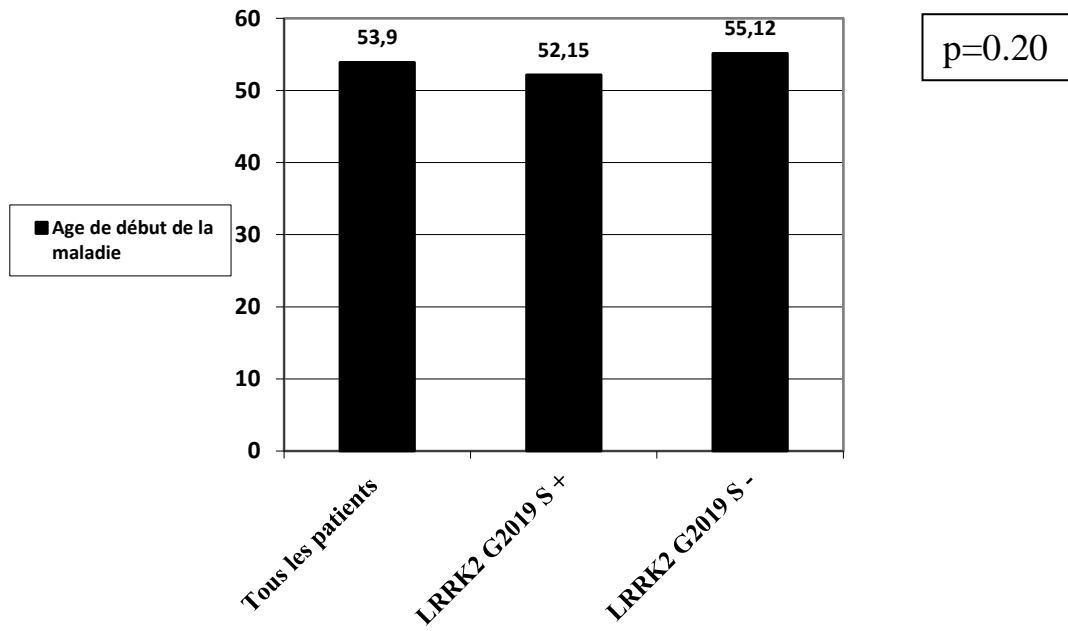


Fig. 27. Age de début de la maladie chez tous les patients comparés aux patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.3 Tableau récapitulatif des variables socio-démographiques:

Tableau. 3. Récapitulatif des aspects socio-démographiques :

	Tous les patients	Patients avec la mutation G2019S LRRK2		p	Manquant
		LRRK2+	LRRK2-		
Sexe (Homme)	56	19	22	0.105	0
Age	60.93 ± 11.83	60.32 ± 11.83	61.35 ± 10.59	0.649	0
Durée de la maladie	6 [2.25-10]	7 [4-13]	5 [2-7]	0.035	0
Age de début	53.9 ± 11.53	52.15 ± 11.28	55.12 ± 11.64	0.207	0

1.19.4 Aspects cliniques :

1.19.4.1 Signes moteurs :

1.19.4.1.1 Symptôme initial :

Chez 42% des patients le symptôme initial était le tremblement, alors que l'akinésie était le premier symptôme chez 23% des patients. 35% des patients avaient les deux symptômes en même temps au début de la maladie.

Chez les patients LRRK2+, le symptôme initial était le tremblement dans 26.8% des cas (n=11), l'akinésie dans 34.1% des cas (n=14) et le tremblement et l'akinésie dans 39% des cas (16).

Chez les patients LRRK2-, le symptôme initial était le tremblement dans 52.1% des cas (31), l'akinésie dans 15.3% des cas (9) et le tremblement et l'akinésie dans 32.2% (19).

La différence était statistiquement significative entre les deux derniers groupes ($p=0.019$) avec plus de formes tremblantes chez les patients non porteurs de la mutation LRRK2 G2109S (Fig. 28).

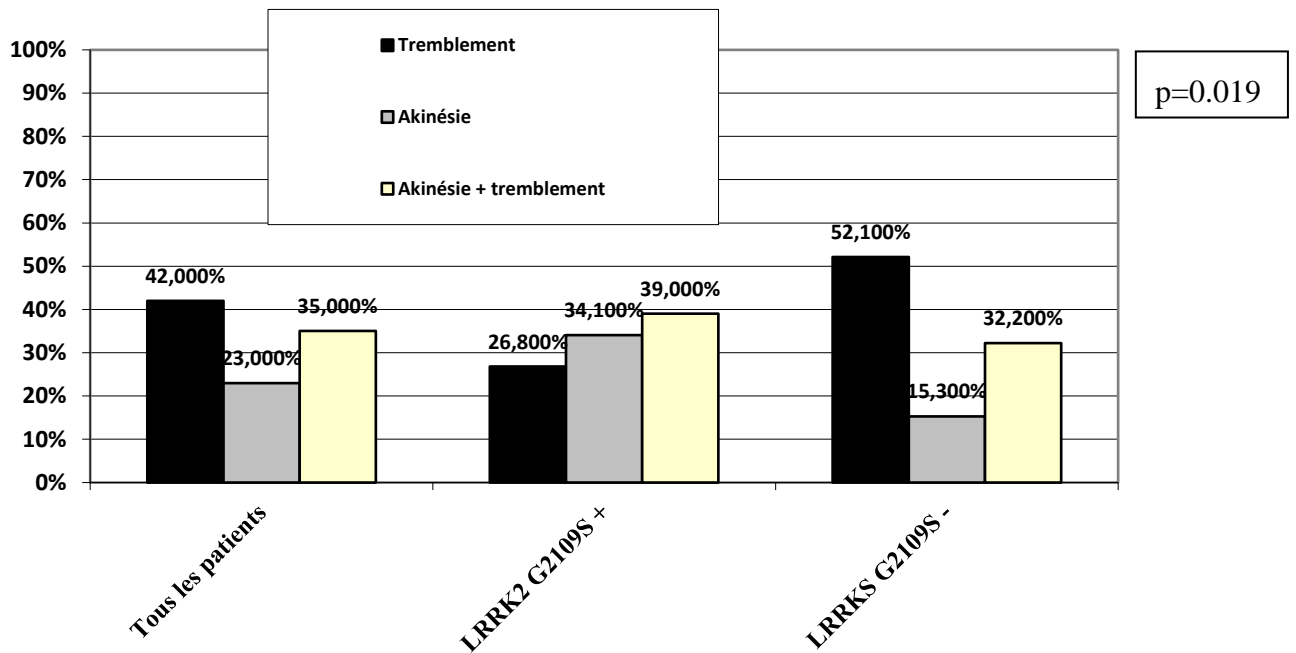


Fig. 28. Symptôme de début chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.1.2 Forme clinique :

34% des patients avaient un phénotype tremblant, 20% un phénotype akinéto-rigide et chez 46% des patients le phénotype était mixte.

Chez les patients LRRK2+, la forme clinique était tremblante dans 17.1% des cas (n=7), akinéto-rigide dans 24.4% des cas (n=10) et mixte dans 58.5% des cas (n=24).

Chez les patients LRRK2- G2109S la forme clinique était tremblante dans 45.8% des cas (n=27), akinéto-rigide dans 16.9% des cas (n=10) et mixte dans 37.3% (n=22).

La différence était statistiquement significative entre les deux derniers groupes ($p=0.012$) avec plus de formes tremblantes chez les patients non porteurs la mutation LRRK2 G2109S (Fig. 29).

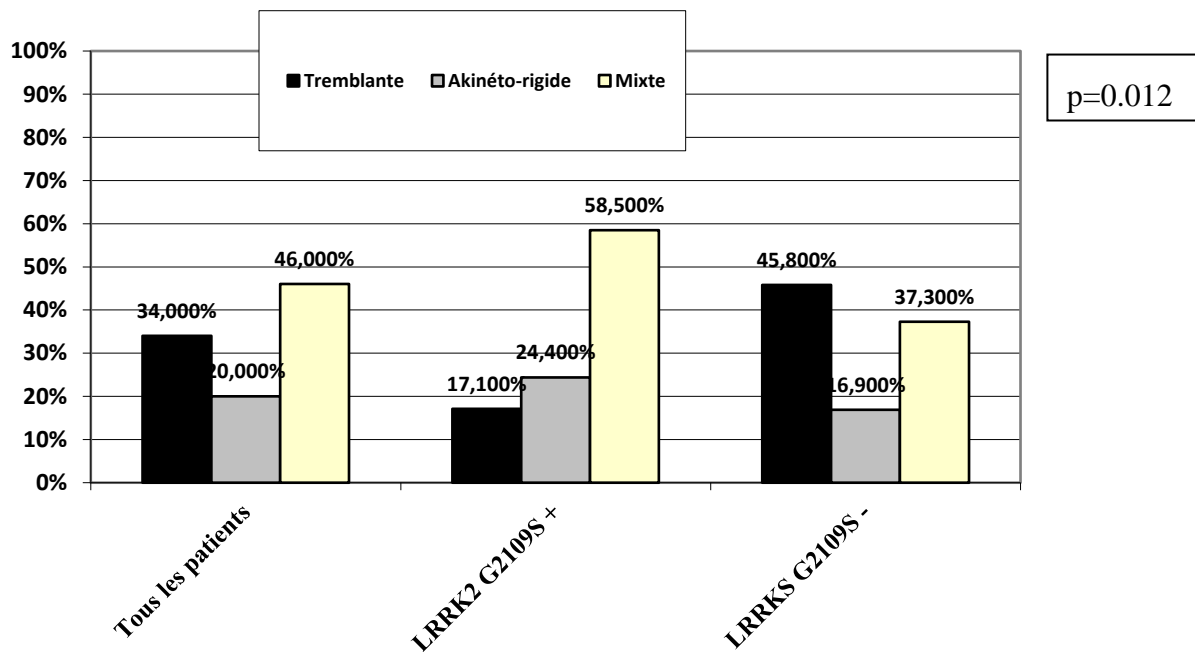


Fig. 29. Forme clinique chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -

1.19.4.1.3 Troubles de la marche :

44% des patients avaient des troubles de la marche.

Chez les patients LRRK2+, 51.2% (n=21) avaient des troubles de la marche alors qu'ils étaient présents chez 39% (n=23) des patients LRRK2-.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.225) (Fig. 30).

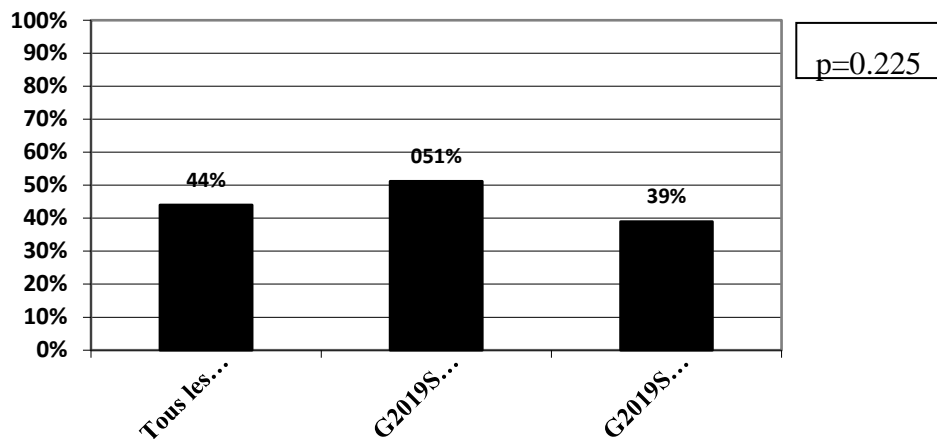


Fig. 30. Prévalence des troubles de la marche chez tous les patients, patients avec et sans la mutation G2019S LRRK2.

1.19.4.1.4 Instabilité posturale :

46% des patients des patients avaient une instabilité posturale. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (41.5% (n=17) des patients LRRK2+ vs 49.2% (n=29) des patients LRRK2-), p= 0.448 (Fig. 31).

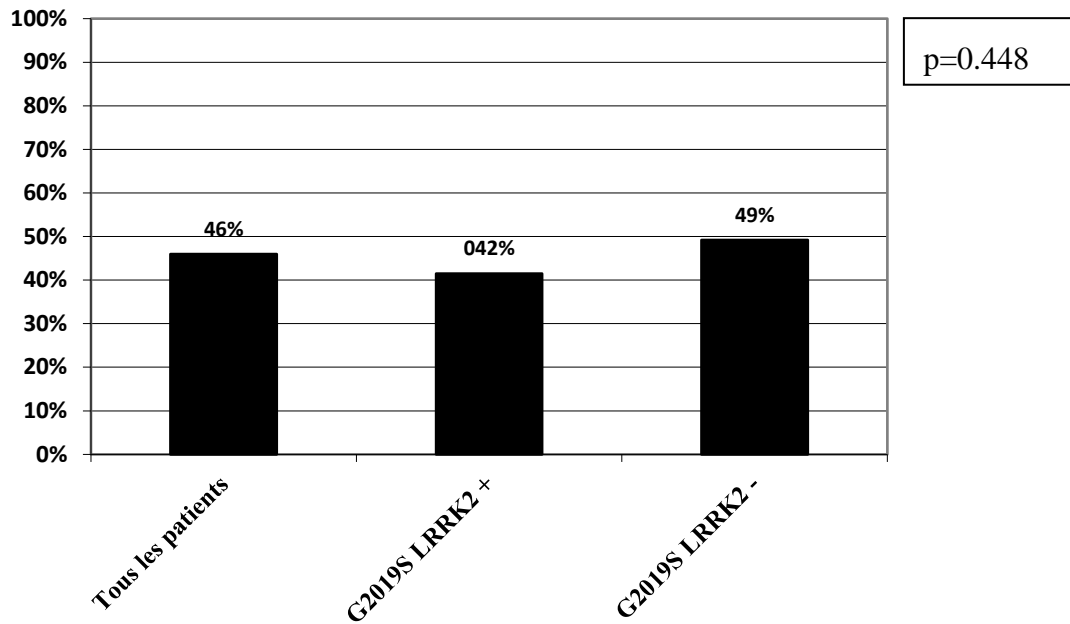


Fig. 31. Prévalence de l'instabilité posturale chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.2 Scores UPDRS

1.19.4.2.1 UPDRS I [0-16] :

La médiane du score UPDRS I chez nos patients était de 2 [1-4]. Elle était de 3 [1-4] chez les patients LRRK2+ et de 2 [1-4] chez les patients LRRK2-. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.05$) (Fig. 32).

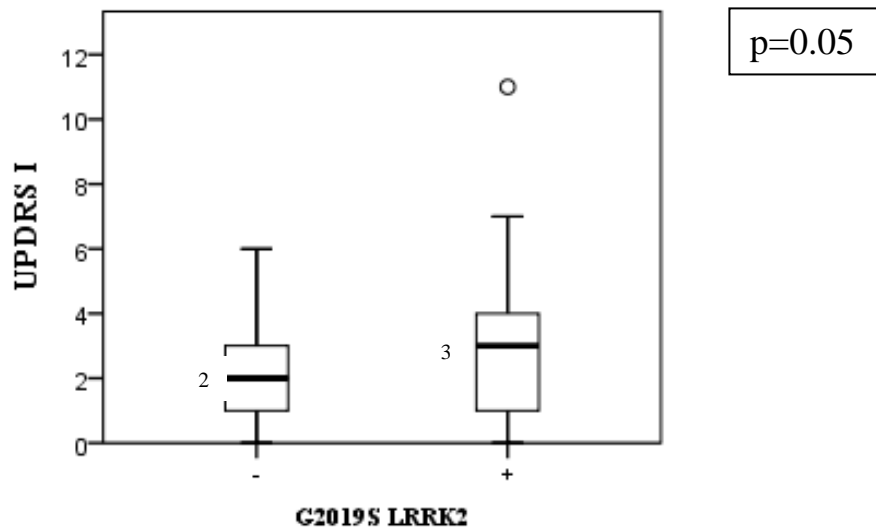


Fig. 32. Médiane du score UPDRS I chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.2.2 UDPRS II ON [0-48] :

La médiane du score UPDRS II à l'état ON chez la population étudiée était de 8 [4-12.75]. Elle était de 8 [3.6-14] chez les patients LRRK2 + et de 6.5 [4-12] chez les patients LRRK2-.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.379$) (Fig. 33).

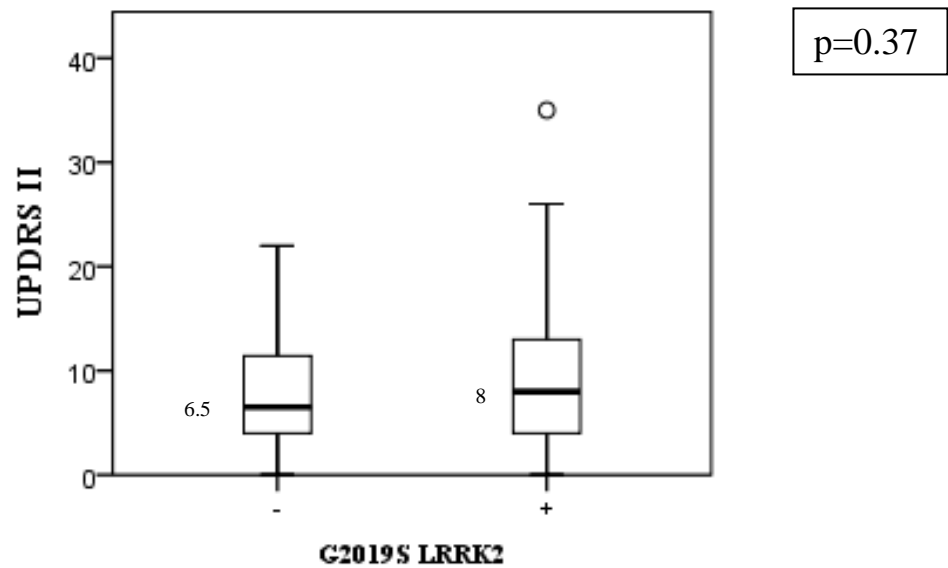


Fig. 33. Médiane du score UPDRS II ON chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.2.3 UPDRS III ON [0-108] :

La médiane du score UPDRS III ON chez tous les patients était de 11 [6.25-20]. Elle était de 11 [6.5-19] chez les patients LRRK2+ et de 11 [6-21] chez les patients LRRK2-.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.858$) (Fig. 34).

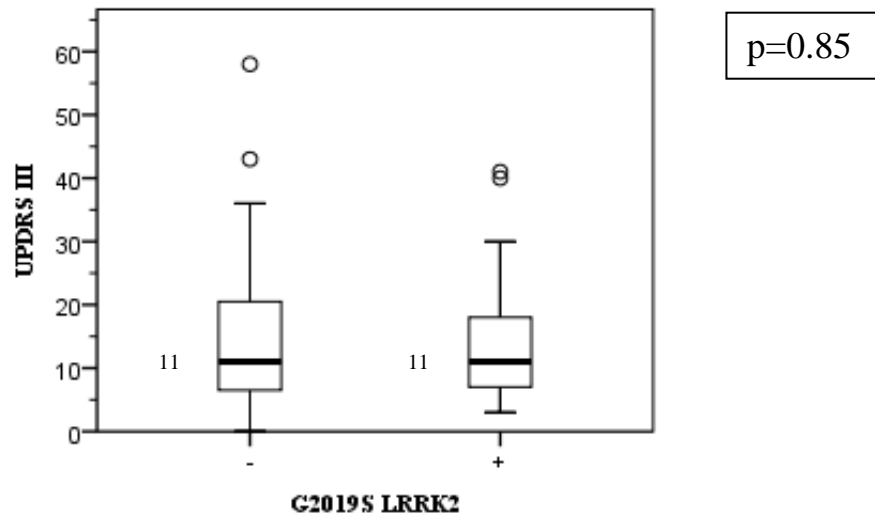


Fig. 34. Médiane du score UPDRS III ON chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.2.4 UPDRS IV ON [0-23] :

La médiane du score UPDRS IV ON chez tous les patients était de 3 [1-6]. Elle était de 4 [2-6.25] chez les patients LRRK2+ et de 2 [1-5] chez les patients LRRK2-.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.079$) (Fig. 35).

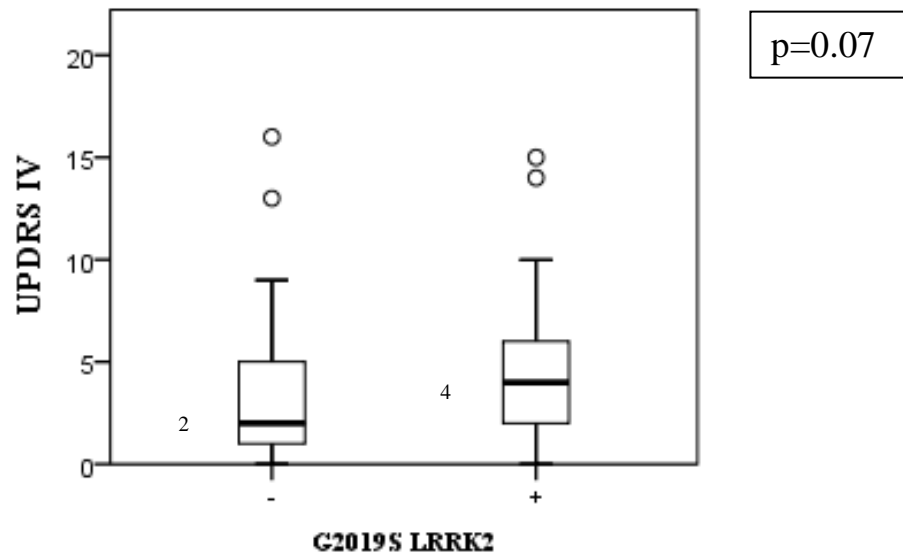


Fig. 35. Médiane du score UPDRS IV ON chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.2.5 UPDRS V ON (Stade de Hoehn and Yahr) [Stade 0 - stade5]:

La médiane du score UPDRS V ON chez tous les patients était de 3 [1-4]. Elle était de 2 [1-4] chez les patients LRRK2+ et 3 [1-4] chez les patients LRRK2-.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.875) (Fig. 36).

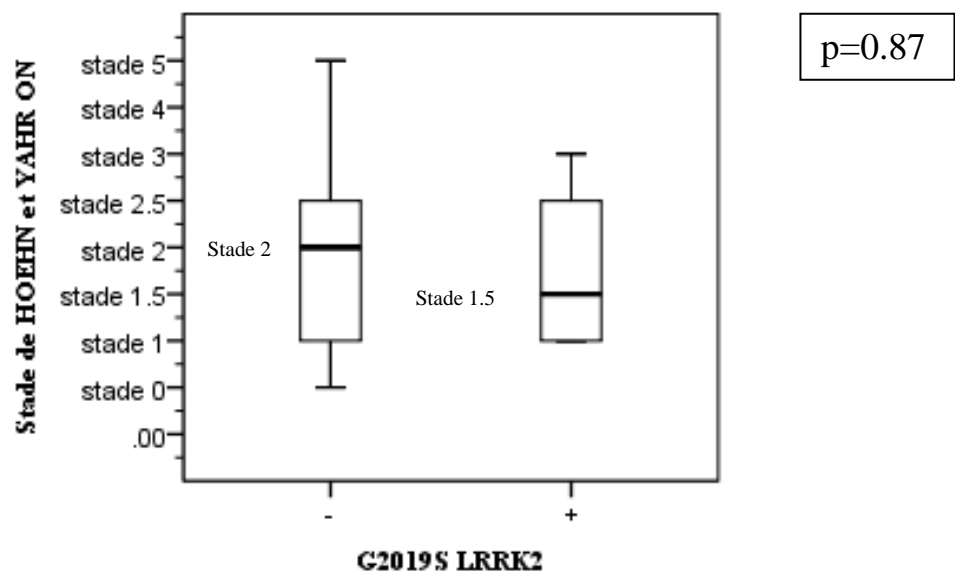


Fig. 36. Médiane du score UPDRS V ON chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.2.6 UPDRS VI ON (Echelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England) (0% - 100%) :

La médiane du score UPDRS VI ON chez tous les patients était de 90% [80%-90%]. Elle était de 80% [80%-90%] chez les patients LRRK2+ et de 90% [80%-100%] chez les patients LRRK2-.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.823).

1.19.4.3 Dose équivalente de L-Dopa :

La médiane de la dose équivalente de L-Dopa chez tous les patients était de 600 [333.21 – 934.64]. Elle était de 727.9 [500 – 1100] chez les patients LRRK2+ et de 500 [300 – 800] chez les patients LRRK2-.

La différence était statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.002$) (Fig. 37).

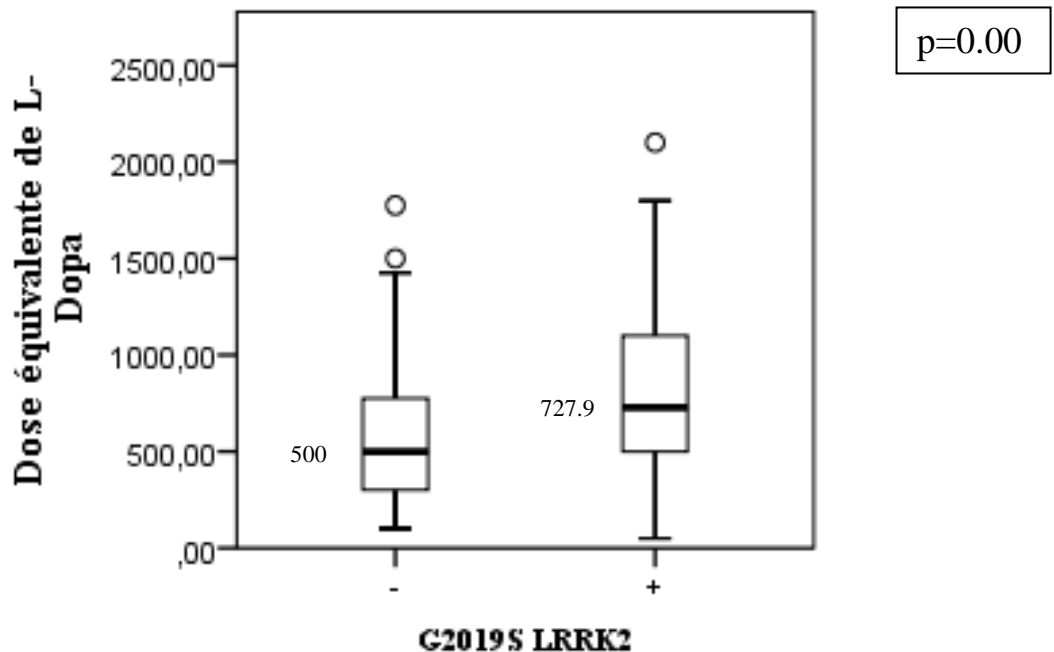


Fig. 37. Médiane de la dose équivalente de L-Dopa chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.4 Complications du traitement :

1.19.4.4.1 Fluctuations :

54% des patients totaux, 61% (n=25) des patients LRRK2+ et 49.2% (n=29) des patients LRRK2- avaient des fluctuations.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.243$) (Fig. 38).

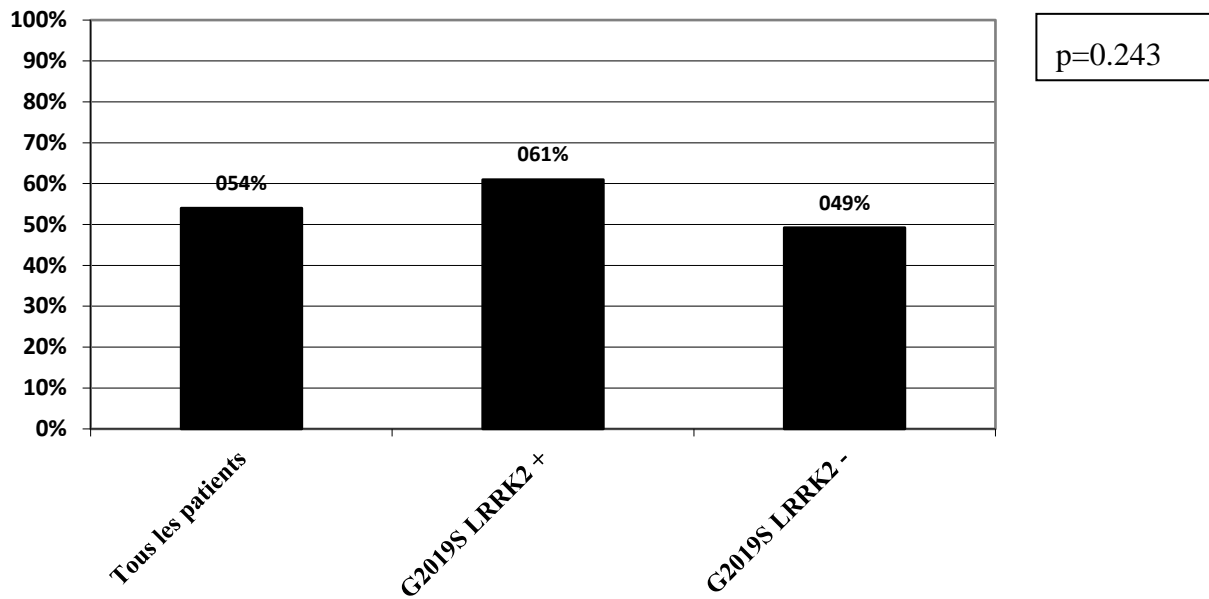


Fig. 38. Prévalence des fluctuations chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.4.2 Dyskinésies :

38% des patients totaux, 56.1% (n=23) des patients LRRK2+ et 25.4% (n=15) des patients LRRK2- avaient des dyskinésies.

La différence était statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.002$) (Fig. 39).

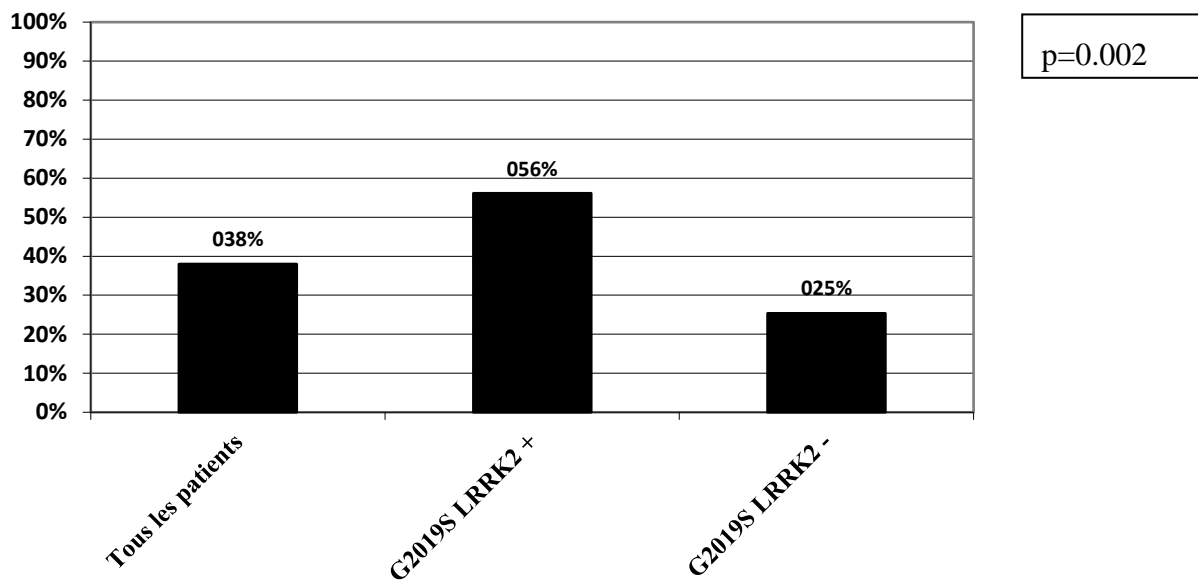


Fig. 39. Prévalence des dyskinesies chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.4.1 Dystonie :

12% des patients avaient une dystonie.

Chez les patients LRRK2+, 22% (n=9) avaient une dystonie vs 5.1% (n=3) des patients LRRK2-.

La différence était statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.011$) (Fig. 40).

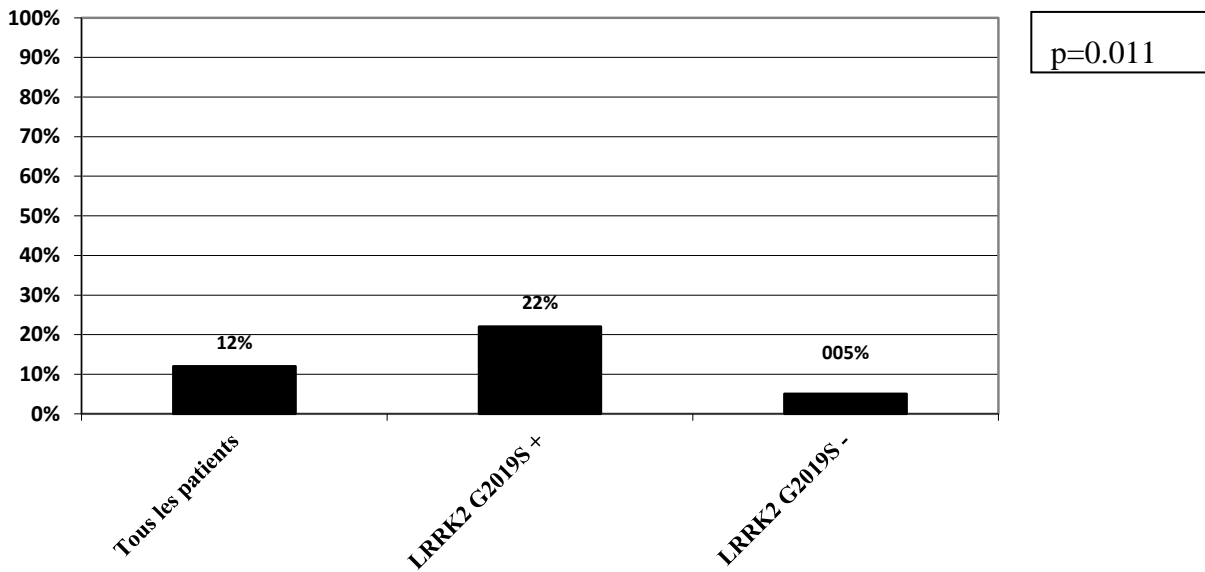


Fig. 40. Prévalence de la dystonie chez tous patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.5 Signes non moteurs :

98% des patients étudiés, 95.1% (n=39) des patients LRRK2+ et 100% (n=59) des patients LRRK2- avaient des signes non moteurs.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.166) (Fig. 41).

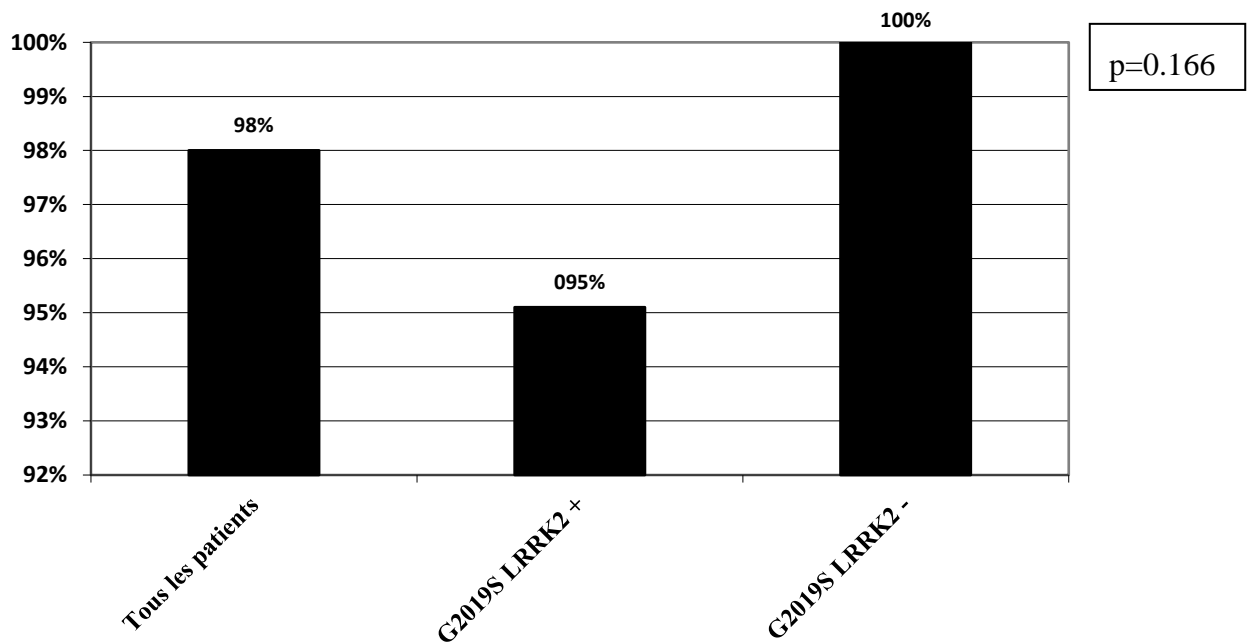
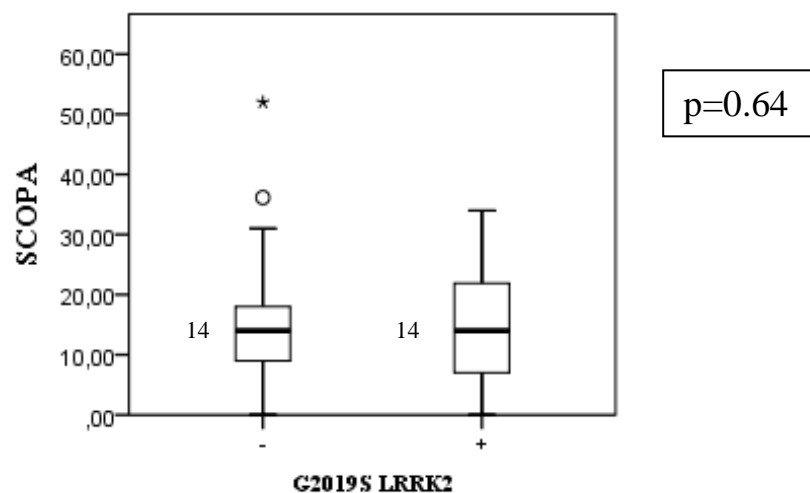


Fig. 41. Prévalence des signes non moteurs chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.5.1 Troubles dysautonomiques :

La médiane du score SCOPA-AUT (min 0 – max 69) était de 14 [8.32-19.7] chez tous les patients et de 14 avec des différences de l'intervalle interquartile entre les 2 groupes (14 [7-21] chez les patients LRRK2+ et 14 [8.88-18.3] chez les patients



LRRK2-. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.641$) (Fig. 42).

Fig. 42. Médiane du score SCOPA chez les LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.5.2 Troubles urinaires :

78.8% (n=78) de la population étudiée, 73.2% (n=30) des patients LRRK2+ et 82.8% (n=48) des patients LRRK2- avaient des troubles urinaires.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.253$) (Fig. 43).

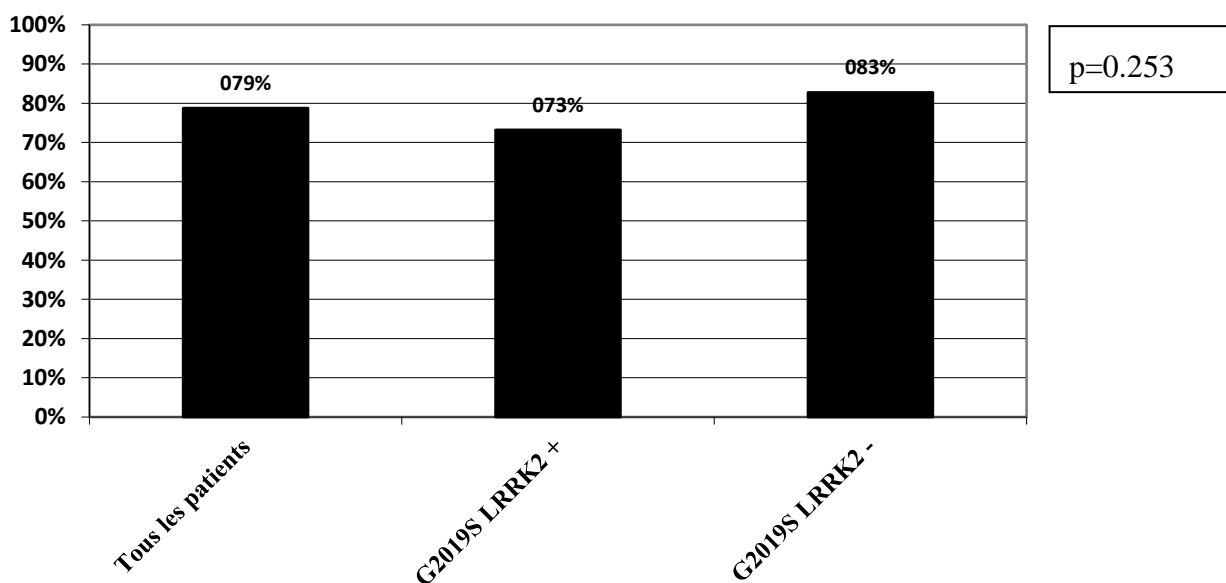


Fig. 43. Prévalence des dysfonctions urinaires chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2-.

La médiane du sous-score SCOPA-AUT U (item 8 à 13 évaluant les troubles urinaires ; allant de 0 à 18) était de 4 [2-8] chez tous les patients. Chez les patients

LRRK2+ G2019S, elle était de 5 [1.5-8] et chez les patients LRRK2- elle était de 4 [2-7]. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.975$) (Fig. 44).

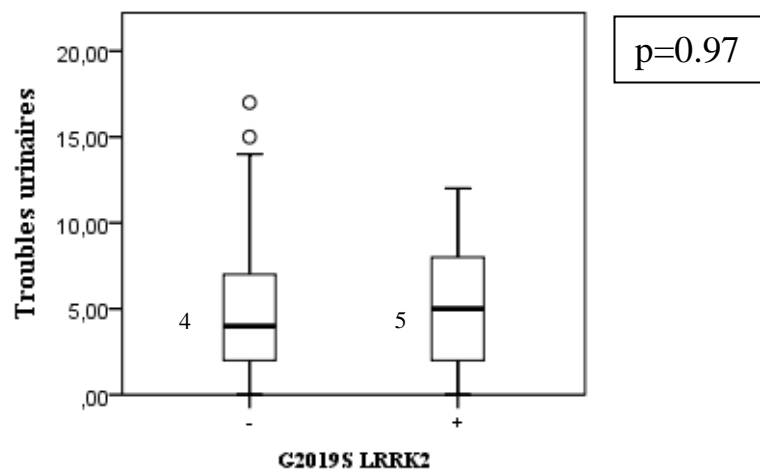


Fig. 44. Médiane du sous-score SCOPA (item 8 à 13 évaluant les troubles urinaires) chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.5.3 Troubles gastro-intestinaux :

La médiane du sous-score SCOPA-AUT GI (item 1 à 7 évaluant les troubles gastro-intestinaux ; allant de 0 à 24) était de 3.5 [1-7] chez tous les patients. Chez les patients LRRK2+, elle était de 4 [1-6] et chez les patients LRRK2- elle était

de 3 [1-7]. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.754$) (Fig. 45).

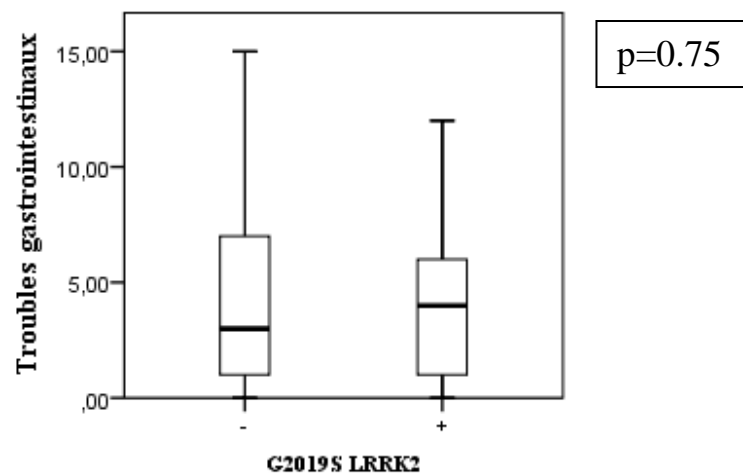


Fig. 45. Médiane du sous-score SCOPA (item 1 à 7 évaluant les gastro-intestinaux) chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.5.4 Constipation :

52% des patients étudiés, 51.2% (n=21) des patients LRRK2+ et 52.5% (n=31) des patients LRRK2- avaient une constipation.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.896$) (Fig. 46).

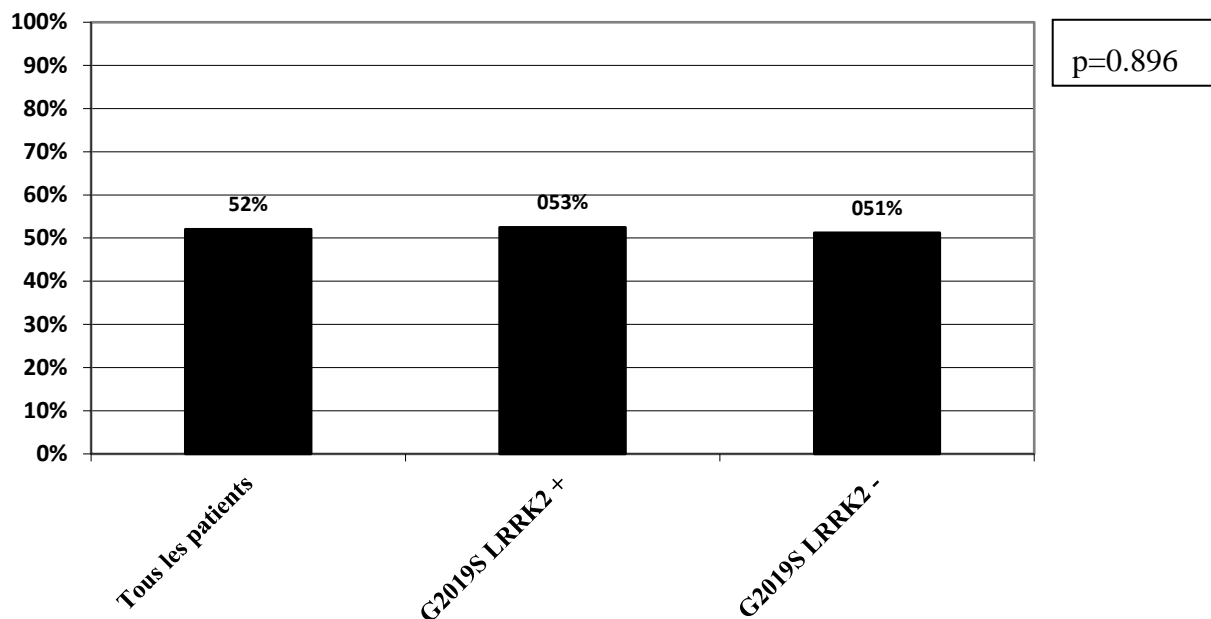


Fig. 46. Prévalence de la constipation chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.5.5 Troubles cardio-vasculaires :

La médiane du sous-score SCOPA-AUT CV (item 14 à 16 évaluant les troubles cardio-vasculaires ; allant de 0 à 9) était de 0 [0-2] chez tous les patients. Chez les patients LRRK2+, elle était de 0 [0-2.5] et chez les patients LRRK2 - elle était de 0 [0-2]. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.818$) (Fig. 47).

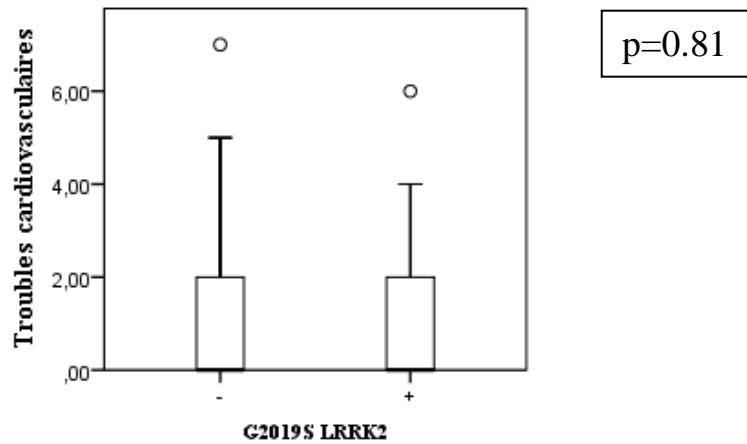


Fig. 47. Médiane du sous-score SCOPA (item 14 à 16 évaluant les troubles cardio-vasculaires) chez les patients LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.5.6 Hypotension orthostatique :

45% des patients parkinsoniens, 39% (n=16) des patients LRRK2+ et 49.2% (n=29) des patients LRRK2- avaient une hypotension orthostatique.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.316) (Fig. 48).

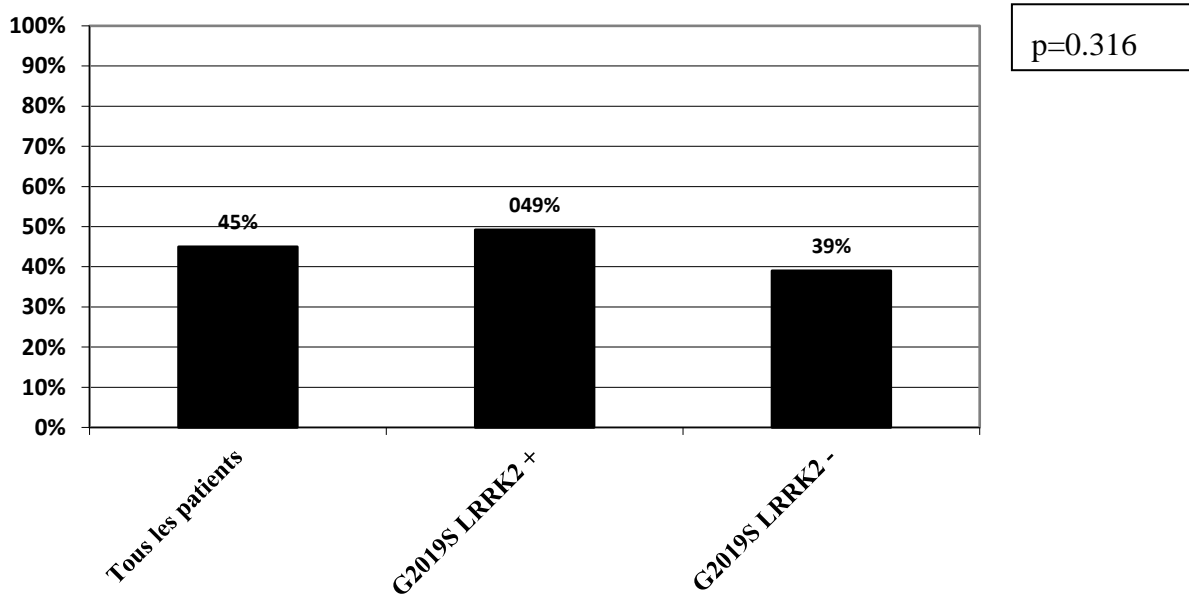


Fig. 48. Prévalence de l'hypotension orthostatique chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2-.

1.19.4.5.7 Troubles de la thermorégulation :

La médiane du sous-score SCOPA-AUT TR (item 17 à 20 évaluant les troubles de la thermorégulation ; allant de 0 à 12) était de 1 [0-3] chez tous les patients. Chez les LRRK2+, elle était de 2 [0-6], et chez les patients LRRK2- elle était de 1 [0-2]. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.130$) (Fig. 49).

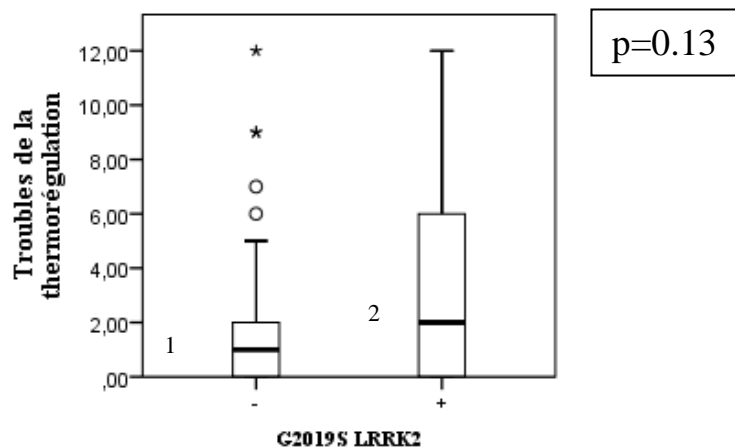


Fig. 49. Médiane du sous-score SCOPA (item 17 à 20 évaluant les troubles de la thermorégulation) chez les patients LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.8 Troubles pupillaires :

La médiane du sous-score SCOPA-AUT P (item 21 évaluant les troubles pupillaires ; allant de 0 à 3) était de 0 [0-1] chez tous les patients. Chez les patients LRRK2 +, elle était de 0 [0-1.5] et chez les patients LRRK2- elle était de 0 [0-1]. La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.793$) (Fig. 50).

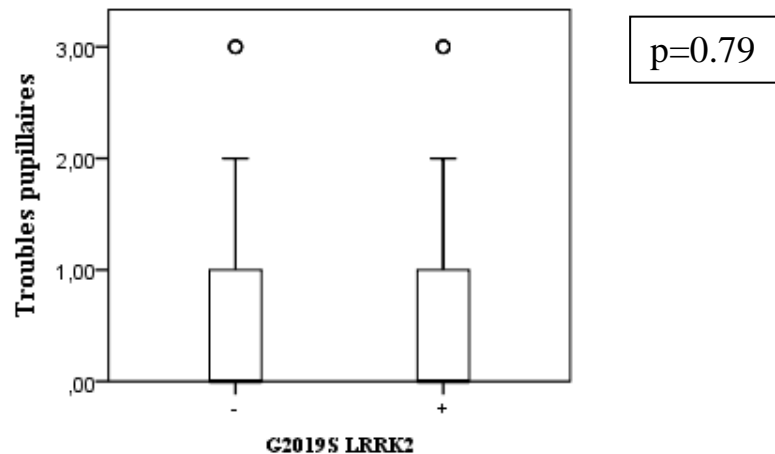


Fig. 50. Médiane du sous-score SCOPA (item 21 évaluant les troubles pupillaires) chez les patients avec et sans la mutation G2019S LRRK2.

1.19.4.5.9 Troubles sexuels :

La médiane du sous-score SCOPA-AUT S (item 22 à 23 évaluant les troubles sexuels ; allant de 0 à 6) était de 0 [0-2] chez tous les patients. Elle était la même chez les deux groupes 0 [0-2], sans différence statistiquement significative ($p=0.980$) (Fig. 51).

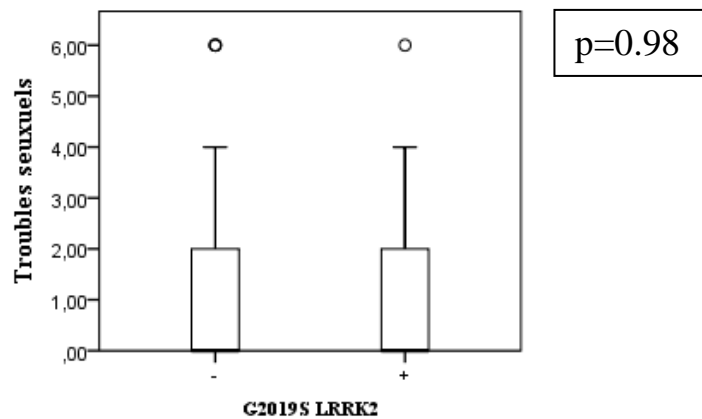


Fig. 51. Médiane du sous-score SCOPA (item 22 à 23 évaluant les troubles sexuels) chez les patients LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.10 Douleur :

53% des patients étudiés, 53.7% (n=22) des patients LRRK2+ et 52.2% (n=31) avaient une douleur.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.912)

(Fig. 52).

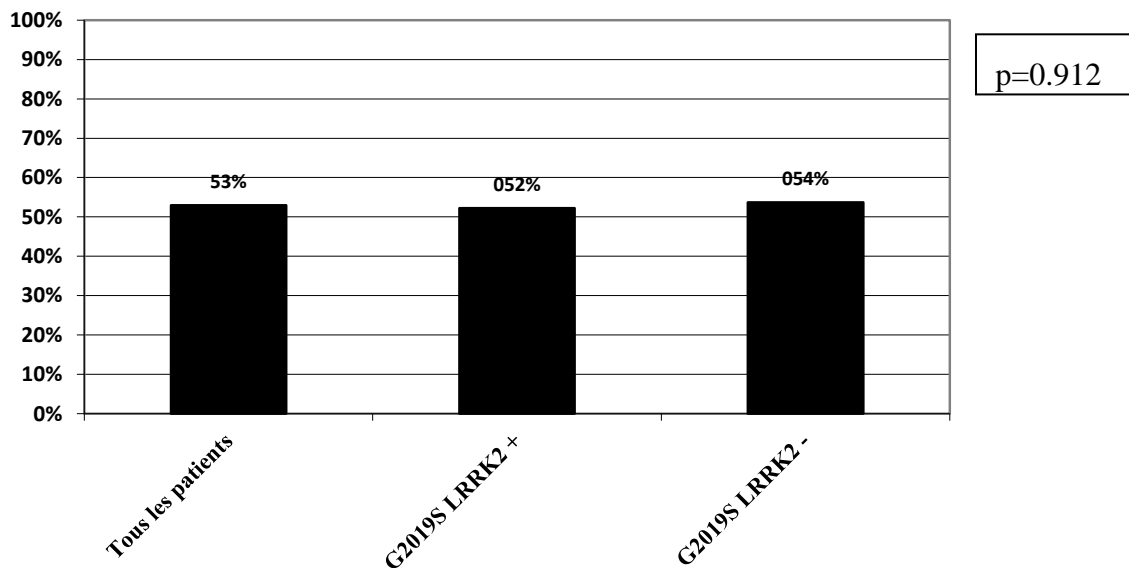


Fig. 52. Prévalence de la douleur chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.

La moyenne du score EVA (min 0 – max 10) était de 1.93 ± 2.54 chez tous les patients. Chez les patients LRRK2+ elle était de 2.32 ± 2.66 et chez les patients LRRK2- elle était de 1.67 ± 2.46 . La différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.278$).

1.19.4.5.11 Douleur neuropathique :

11.5% (n=10) des patients étudiés, 11.8% (n=4) des patients LRRK2+ et 11.3% (n=6) des patients LRRK2- avaient une douleur neuropathique ($DN4 > 3$)

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.949$) (Fig. 53).

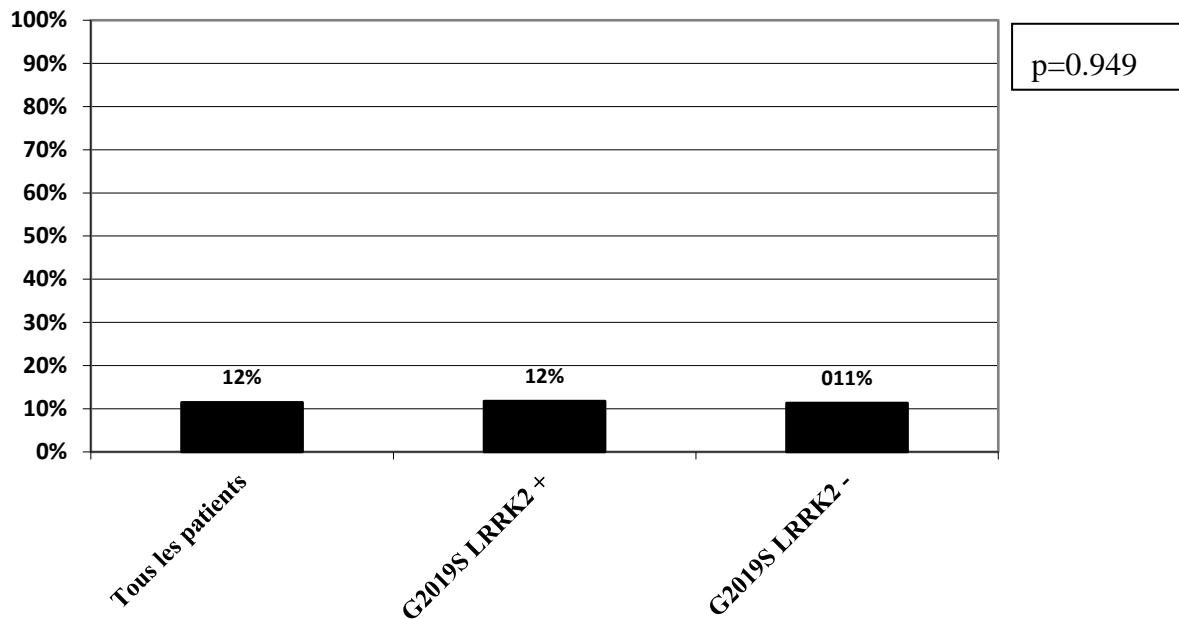


Fig. 53. Prévalence de la douleur neuropathique chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.12 Troubles psychiatriques :

53% des patients étudiés, 47.5% (n=28) des patients LRRK2+ et 61% (n=25) des patients LRRK2- avaient des troubles psychiatriques.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.184) (Fig. 54)

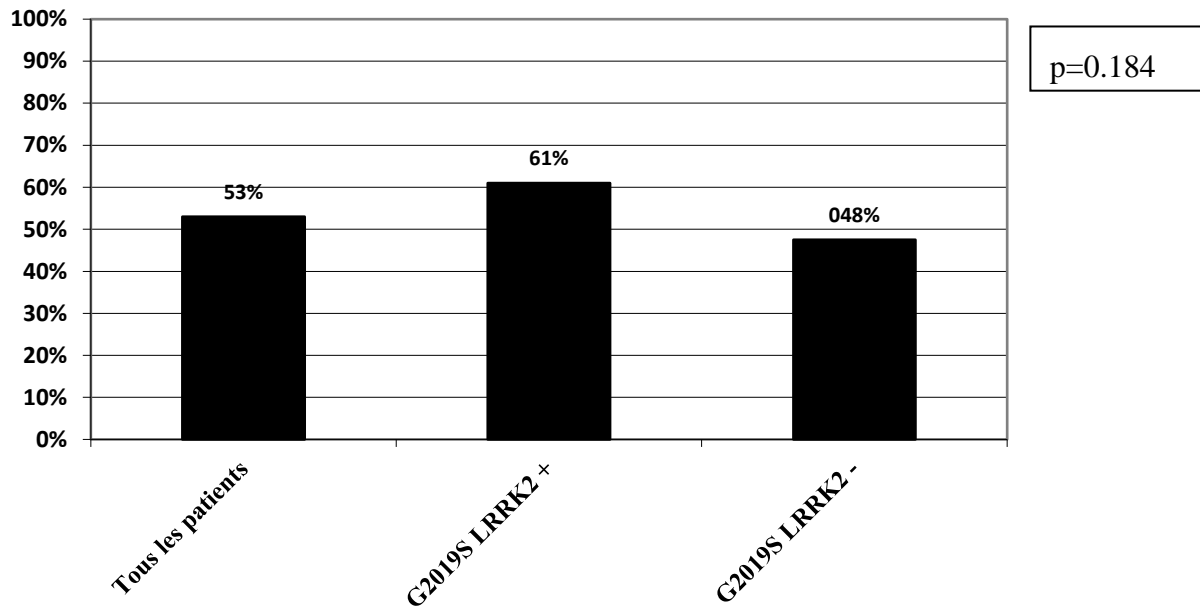


Fig. 54. Prévalence des troubles psychiatriques chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.13 Dépression :

48.3% (n=42) des patients étudiés, 61.8% (n=21) des patients LRRK2+ et 39.6% (n=21) des patients LRRK2- avaient une dépression (MADRS >6).

La différence était statistiquement significative entre les deux groupes (**p=0.044**) (Fig. 55).

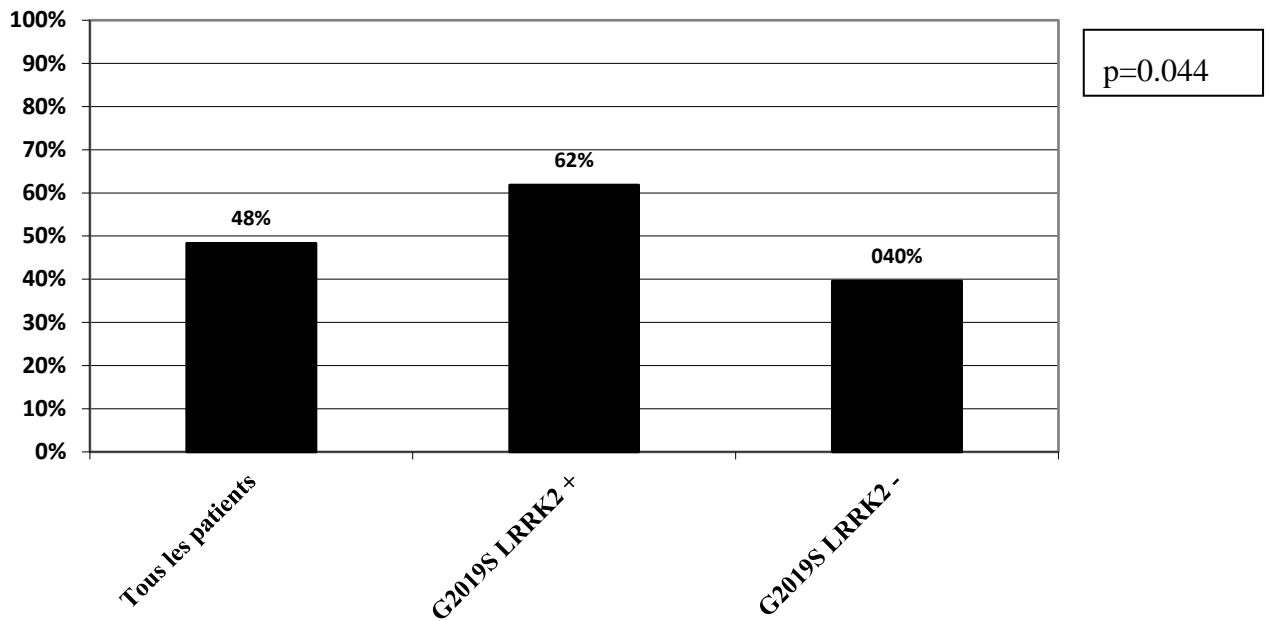


Fig. 55. Prévalence de la dépression chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.14 Anxiété :

48.3% (n=42) des patients totaux, 50% (n=17) des patients LRRK2 + et 47.2% (n=25) des patients LRRK2- avaient une anxiété (HAM-A>7).

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.797) (Fig. 56).

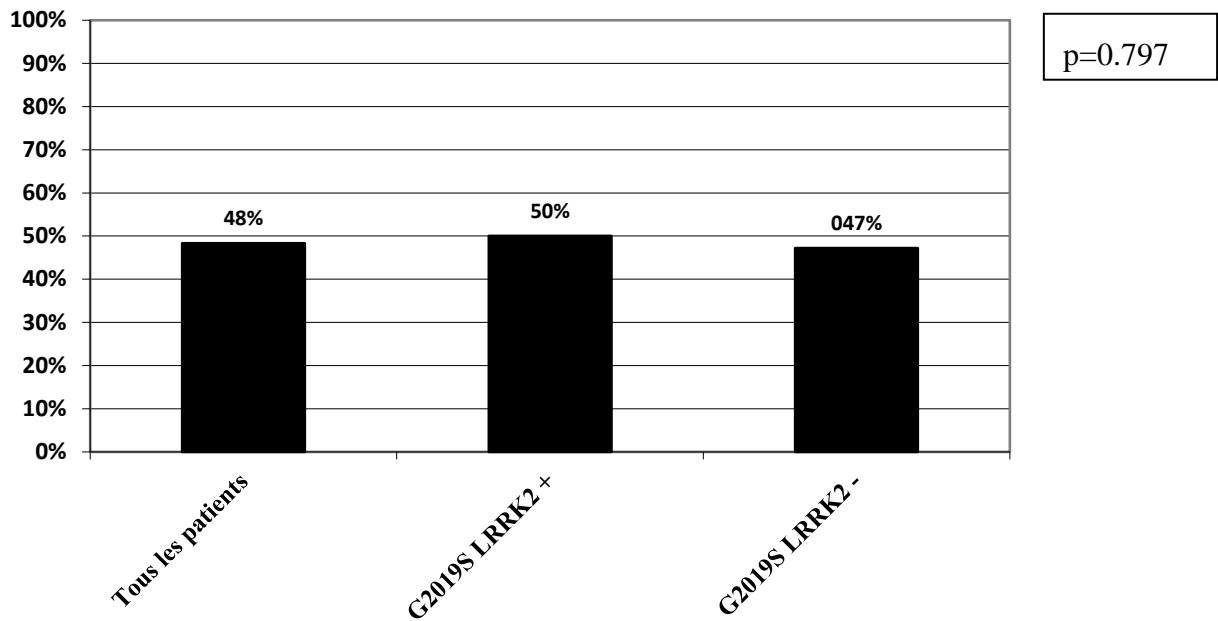


Fig. 56. Prévalence de l'anxiété chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.15 Fatigue :

14.9% (n=13) des patients étudiés, 17.6% (n=6) des patients LRRK2+ et 13.2% (n=7) des patients LRRK2- avaient une fatigue (FSS>5.25)

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.571) (Fig. 57).

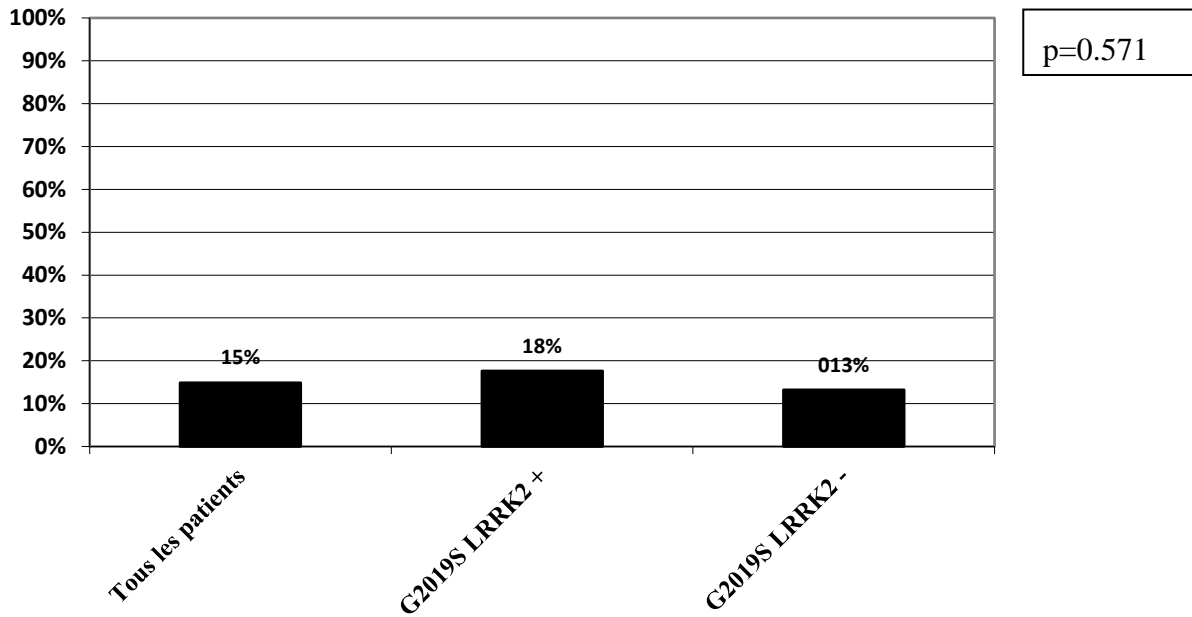


Fig. 57. Prévalence de la fatigue chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.16 Troubles cognitifs :

La médiane du score MMSE (min 0 – max 30) était de 27 [24-30] chez tous les patients. Chez les patients LRRK2+ elle était de 28 [23-30] et chez les LRRK2 - elle était de 27 [24-30]. La différence n'était pas statistiquement significative (p=0.414) (Fig. 58).

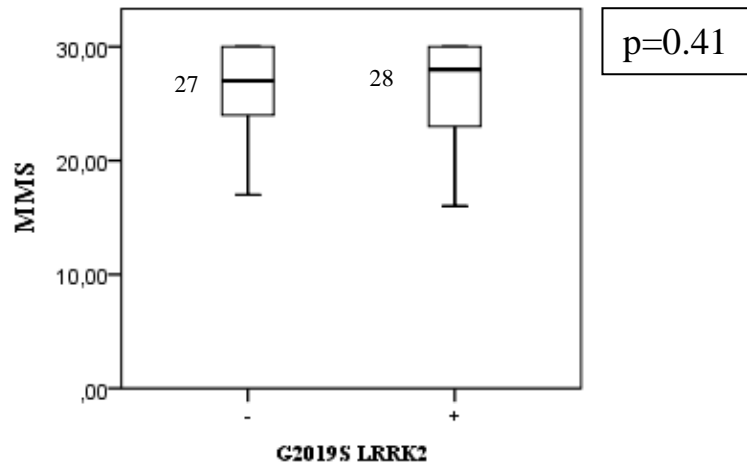


Fig. 58. Médiane du score MMSE chez les patients LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.17 Troubles du sommeil :

41.8% des patients totaux, 53.7% (n=22) des patients LRRK2+ et 33.3% (n=19) des patients LRRK2- avaient des troubles du sommeil.

La différence était statistiquement significative entre les deux groupes (**p=0.046**) (Fig. 59).

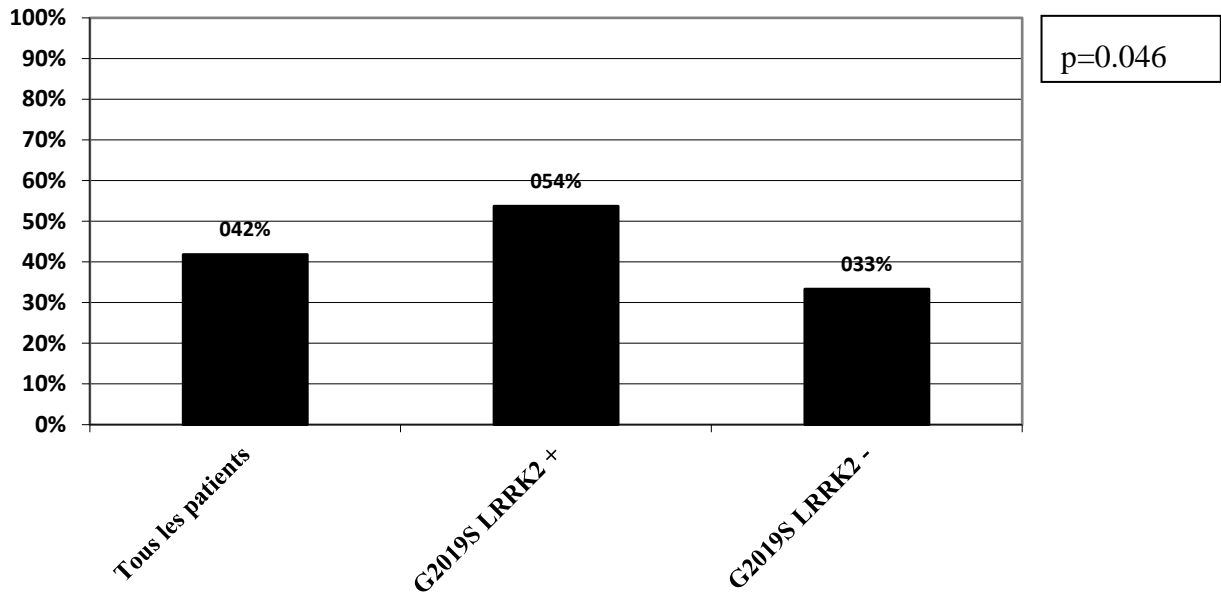


Fig. 59. Prévalence des troubles du sommeil chez tous les patients, patients LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.18 Somnolence diurne :

25.3% (n=20), des patients totaux, 26.5% (n=13) des patients LRRK2+ et 23.3% (n=7) des patients LRRK2- avaient une somnolence diurne.

La différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.751) (Fig. 60).

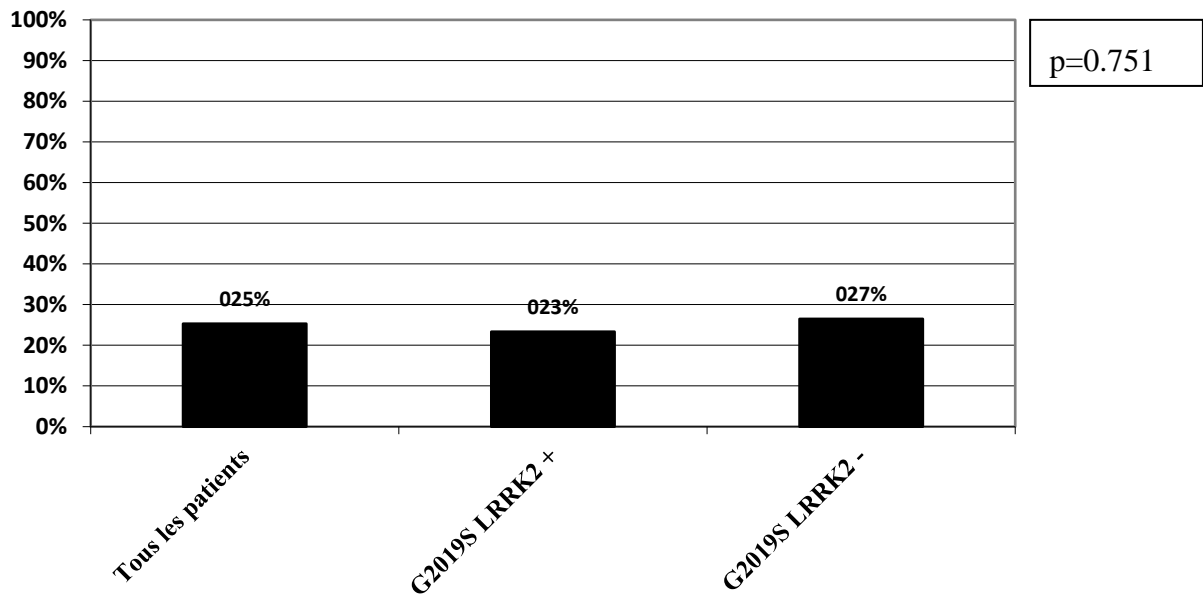


Fig. 60. Prévalence de la somnolence diurne chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.5.19 Troubles du sommeil nocturne :

78.3% (n=65) des patients totaux, 70% (n=35) des patients LRRK2- et 90% (n=30) des patients LRRK2+ avaient des troubles du sommeil nocturne (PSQI>5). La différence était statistiquement significative entre les deux groupes (**p=0.024**) (Fig. 61).

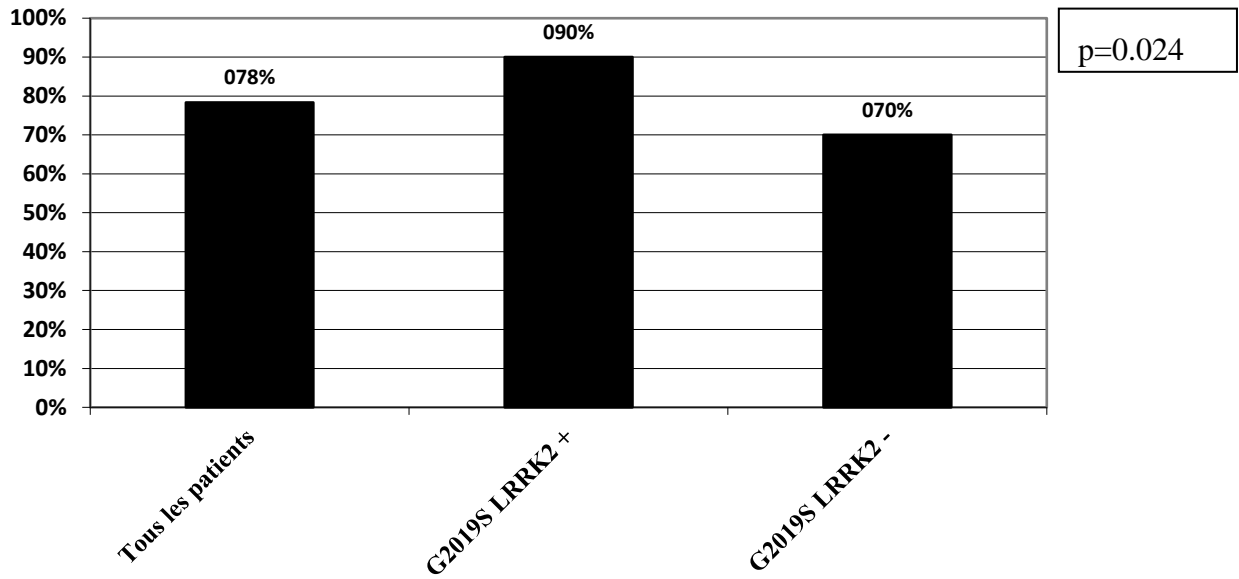


Fig. 61. Prévalence troubles du sommeil nocturne chez tous les patients, LRRK2+ et LRRK2 -.

1.19.4.6 Tableau récapitulatif des aspects cliniques :

Tableau. 4. Récapitulatif des aspects cliniques :

	Tous les patients	Patients avec la mutation G2019S LRRK2		p	Manquant
		LRRK2+	LRRK2-		
Symptôme initial				0.019	0
Tremblement	42%	26.8% (11)	52.1% (31)		
Akinésie	23%	34.1% (14)	15.3% (9)		
Tremblement et akinésie	35%	39% (16)	32.2% (19)		
Forme clinique					0
Tremblante	34%	17.1% (7)	45.8% (27)	0.012	
Akinéto-rigide	20%	24.4% (10)	16.9% (10)		
Mixte	46%	58.5% (24)	37.7% (22)		

Troubles de la marche	44%	51.2% (21)	39% (23)	0.225	0
Instabilité posturale	46%	41.5% (17)	49.2% (19)	0.448	0
UPDRS I	2 [1-4]	3 [1-4]	2 [1-3]	0.05	14
UPDRS II ON	8 [4-12.75]	8 [3.6-14]	6.5 [4-12]	0.379	16
UPDRS III ON	11 [6.25-20]	11 [6.5-19]	11 [6-21]	0.858	0
UPDRS IV ON	3 [1-6]	4 [2-6.25]	2 [1-5]	0.079	13
UPDRS V ON	3 [1-6]	8 [3.6-14]	4 [2-6.25]	0.079	0
UPDRS VI ON	90% [80%-90%]	80% [80%-90%]	90% [80%-100%]	0.823	14
Dose équivalente de L-Dopa	600 [333.21 – 934.64]	500 [300 – 800]	727.9 [500 – 1100]	0.002	0
Signes non moteurs	98%	95.1% (39)	100% (59)	0.166	0
SCOPA (min 0 – max 69)	14.66 ± 9.31 14 [8.32-19.7]	15.25 ± 9.5 14 [7-21]	14.3 ± 9.2 14 [8.88-18.3]	0.641	14
Troubles urinaires	78.8% (78)	73.2% (30)	82.8% (48)	0.253	1
SCOPA 8_13	4.94 ± 4	4.84 ± 3.7	5.05 ± 4.23	0.975	14
Urinaire (min 0- max 18)	4 [2-8]	5 [1.5-8]	4 [2-7]		
SCOPA 1_7	4.3 ± 3.66	4.09 ± 3.38	4.45 ± 3.86	0.754	14
Gastrointestinal (min 0 – max 24)	3.5 [1-7]	4 [1-6]	3 [1-7]		
Constipation	52%	51.2% (21)	52.5% (31)	0.896	0
SCOPA 14_16	1.2 ± 1.6	1.3 ± 1.65	1.2 ± 1.63	0.818	14
Cardiovasculaire (min 0 – max 9)	0 [0-2]	0 [0-2.5]	0 [0-2]		
Hypotension orthostatique	45%	39% (16)	49.2% (29)	0.316	0

SCOPA 17_20	2.25 ± 3.16	3.09 ± 3.72	1.73 ± 2.66	0.130	14
Thermorégulation (min 0 – max 12)	1 [0-3]	2 [0-6]	1 [0-2]		
SCOPA 21	0.62 ± 0.99	0.66 ± 1.1	0.6 ± 0.92	0.793	14
Pupillaire (min 0 – max 3)	0 [0-1]	0 [0-1.5]	0 [0-1]		
SCOPA 22_23	1.16 ± 1.9	1.11 ± 1.8	1.2 ± 1.97	0.980	52
Sexuel (min 0 – max 6)	0 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-2]		
Douleur	53%	53.7% (22)	52.2% (31)	0.912	0
EVA (min 0 – max 10)	1.93 ± 2.54 0 [0-5]	2.32 ± 2.66 0 [0-5]	1.67 ± 2.46 0 [0-4]	0.278	14
DN4 >3 (douleur neuropathique)	11.5% (10)	11.8% (4)	11.3% (6)	0.949	13
Troubles psychiatriques	53%	47.5% (28)	61% (25)	0.184	0
MADRS >6 (dépression)	48.3% (42)	61.8% (21)	39.6% (21)	0.044	13
HAM-A >7 (anxiété)	48.3% (42)	50% (17)	47.2% (25)	0.797	13
FSS >5.25 (Fatigue)	14.9% (13)	17.6% (6)	13.2% (7)	0.571	13
MMSE (min 0 – max 30)	26.23 ± 3.88 27 [24-30]	25.93 ± 4.49 28 [23-30]	26.43 ± 3.46 27 [24-30]	0.414	20
Troubles du sommeil	41.8%	33.3% (19)	53.7% (22)	0.046	2
PSQI (min 1- max 21)	9.32 ± 4.64 7 [6-12]	11.09 ± 4.75 11 [6-15]	8.16 ± 4.22 7 [11.25]	0.005	17
PSQI > 5 (Troubles du sommeil nocturne)	78.3% (65)	90% (30)	70% (35)	0.024	17

Epworth (min 0 – max 24)	6.3 ± 5.51 5 [2.29-10.82]	6.36 ± 5.27 4.6 [2.29-10.28]	6.27 ± 5.71 5.33 [0.66-11.21]	0.789	20
Epworth (>10 (Somnolence diurne))	25.3% (20)	23.3% (7)	26.5% (13)	0.751	
PDQ-39	23,89 ± 14,74 21,04 [12,97-35,99]	26,84 ± 13,96 26,09 [14,90-37,29]	21,90 ± 15,04 19,77 [8,20-33,48]	0,108	13
Fluctuations	54%	61% (25)	49.2% (29)	0.243	
Dyskinésies	38%	56.1% (23)	25.4% (15)	0.002	
Dystonie	12%	22% (9)	5.1% (3)	0.011	0

Abréviations : UPDRS : Unified Parkinson’s Disease Rating Scale ; SCOPA : Scales for Outcomes in PD-Autonomic ; EVA : Echelle Visuelle Analogique ; DN4 : Douleur Neuropathique en 4 questions ; MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale ; HAM-A : Hamilton Rating Scale for Anxiety ; FSS : Fatigue Severity Scale ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index

1.19.5 Résultats de l’analyse multivariée :

L’analyse multivariée des associations statistiquement significatives entre G2019S LRRK2 et les différentes variables (DEL, PSQI, Dystonie, Dépression (MADRS>6), dyskinésie, symptôme initial et forme clinique) a montré que seul le score du sommeil PSQI, la forme clinique et le symptôme initial sont associés de manière statistiquement significative à la mutation G2019S LRRK2.

1.19.5.1 Symptôme initial (Tremblement vs bradykinésie / mixte) :

Il y a une association statistiquement significative entre le symptôme initial et la mutation G2019S LRRK2 avec un **OR à 0.331; IC 95% 0.140-0.782 ; p=0.012.**

Tableau. 5. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre le symptôme initial et G2019S LRRK2 ;

Variables indépendantes	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexe	0.657	0.295-1.465	0.305			
Durée d'évolution	1.043	0.966-1.126	0.280			
Âge	0.994	0.958-1.030	0.725			
LRRK2	0.331	0.140-0.782	0.012	0.331	0.140-0.782	<u>0.012</u>

La première étape de l'analyse a été d'introduire en analyse univariée tous les facteurs potentiellement associés au symptôme initial, puis une analyse multivariée a été faite en introduisant dans le modèle la variable LRRK2 ainsi que les variables dont l'association a été significative ou proche de la significativité en analyse univariée avec le symptôme initial ($p < 0.2$).

Après ajustement des facteurs confondants on trouve qu'il y a une association statistiquement significative entre le symptôme initial et LRRK2 : Le tremblement comme symptôme initial est moins fréquent chez les patients LRRK2 +.

1.19.5.2 Forme clinique (Tremblante vs akinétique / mixte) :

Il y a une association statistiquement significative entre la forme clinique et la mutation G2019S LRRK2 avec un **OR à 0.264; IC 95% 0.100-0.699 ; p=0.007.**

Tableau. 6. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre la forme clinique et G2019S LRRK2.

Variables indépendantes	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	p
Sexe	0.993	0.431-2.285	0.986			
Durée d'évolution	1.071	0.983-1.166	0.117	1.050	0.964-1.114	0.263
Âge	0.981	0.944-1.019	0.316			
LRRK2	0.244	0.093-0.638	0.004	0.264	0.100-0.699	0.007

La première étape de l'analyse a été d'introduire en analyse univariée tous les facteurs potentiellement associés à la forme clinique, puis une analyse multivariée a été faite en introduisant dans le modèle la variable LRRK2 ainsi que les variables dont l'association a été significative ou proche de la significativité en analyse univariée avec la forme clinique ($p < 0.2$) (durée d'évolution, $p = 0.117$).

Après ajustement des facteurs confondants on trouve qu'il n'y a une association statistiquement significative entre la forme clinique et LRRK2 : Les patients LRRK2 + ont moins de tremblement que les patients LRRK2 -.

1.19.5.3 Dépression (MADRS > 6) :

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la dépression (MADRS > 6) et la mutation G2019S LRRK2 avec un **OR à 0.189; IC 95% 0.029-1.231 ; $p = 0.081$.**

Tableau. 7. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre la dépression (MADRS>6) et G2019S LRRK2.

Variables indépendantes	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	p
Sexe	1.648	0.697-3.893	0.255			
Durée d'évolution	1.010	0.931-1.095	0.810			
Âge	0.972	0.935-1.010	0.142	0.872	0.788-0.966	0.008
LRRK2	0.369	0.153-0.894	0.027	0.189	0.029-1.231	<u>0.081</u>
EVA	1.028	0.870-1.215	0.742			
UPDRS I	2.147	1.513-3.045	<0.001	1.551	0.946-2.544	0.082
FSS	1.624	1.241-2.125	<0.001	2.111	1.132-3.934	0.019
Troubles du sommeil	0.300	0.122-0.737	0.009	0.263	0.042-1.664	0.156
UPDRS II+III+IV	1.051	1.017-1.087	0.003	1.038	0.964-1.119	0.322
SCOPA-AUT	1.077	1.019-1.138	0.009	1.004	0.898-1.124	0.937
DEL	1.002	1.001-1.003	0.003	1.000	0.997-1.003	0.919
MMSE	1.009	0.910-1.131	0.874			
HAM-A	1.310	1.169-1.467	<0.001	1.504	1.139-1.986	0.004

La première étape de l'analyse a été d'introduire en analyse univariée tous les facteurs potentiellement associés à la dépression, puis une analyse multivariée a été faite en introduisant dans le modèle la variable LRRK2 ainsi que les variables dont l'association a été significative ou proche de la significativité en analyse univariée avec la dépression ($p < 0.2$).

Après ajustement des facteurs confondant, on trouve qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la dépression et la mutation LRRK2 G2019S.

1.19.5.4 DEL :

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la DEL et la mutation G2019S LRRK2 avec $\beta=103.08$; IC 95% -70.47-276.653 ; $p=0.240$.

Tableau. 8. Régression linéaire univariée et multivariée de l'association entre la DEL et G2019S LRRK2

Variables indépendantes	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	β	IC 95%	P	β	IC 95%	p
Sexe	-60.349	-230.5-109.6	0.483			
Durée d'évolution	23.449	8.513-38.385	0.002	10.049	-6.127-26.224	0.219
Âge	0.295	-7.391-7.982	0.939			
LRRK2	267.677	104.1-431.2	0.002	103.08	-70.47-276.653	<u>0.240</u>
EVA	30.972	-1.951-63.89	0.065	18.10	-14.63-50.839	0.274
UPDRS I	53.560	12.94-92.17	0.010	14.946	-31.857-61.749	0.526
FSS	42.977	-0.998-86.953	0.055	11.094	-41.211-63.399	0.674
Troubles du sommeil	230.328	63.65-397.9	0.008	200.13	-30.363-369.89	0.022
UPDRS II+III+IV	7.292	2.82-11.76	0.002	3.876	-1.437-9.190	0.150
SCOPA-AUT	9.600	0.651-18.55	0.036	2.855	-6.585-12.296	0.548
MMSE	-12.958	-34.73-8.82	0.240			
Troubles psychiatriques	39.318	-130.13-208.77	0.646			

La première étape de l'analyse a été d'introduire en analyse univariée tous les facteurs potentiellement associés à la DEL, puis une analyse multivariée a été faite en introduisant dans le modèle la variable LRRK2 ainsi que les variables dont l'association a été significative ou proche de la significativité en analyse univariée avec la DEL ($p < 0.2$).

Après ajustement des facteurs confondant on trouve qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la DEL et LRRK2.

1.19.5.5 Dystonie :

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la dystonie et la mutation G2019S LRRK2 avec un **OR à 0.432; IC 95% 0.073-2.551 ; $p=0.354$.**

Tableau. 9. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre la dystonie et G2019S LRRK2

Variables indépendantes	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	p
Sexe	0.600	0.168-2.140	0.431			
Durée d'évolution	1.056	0.854-1.170	0.193	0.991	0.797-1.231	0.934
Âge	0.960	0.908-1.014	0.144	0.982	0.918-1.052	0.598
LRRK2	0.190	0.048-0.755	0.018	0.432	0.073-2.551	<u>0.354</u>
EVA	1.100	0.858-1.410	0.452			
UPDRS I	1.442	1.060-1.962	0.020	1.610	0.911-2.843	0.101
FSS	1.046	0.738-1.481	0.113	0.800	0.466-1.375	0.420
Troubles du sommeil	0.467	0.137-1.592	0.224			
UPDRS II+III+IV	1.030	0.998-1.064	0.062	1.002	0.956-1.050	0.933
SCOPA-AUT	1.056	0.989-1.129	0.104	1.067	0.969-1.175	0.188
DEL	1.001	1.000-1.003	0.031	1.001	0.999-1.003	0.233
MMSE	1.087	0.893-1.324	0.405			
Troubles psychiatriques	0.333	0.085-1.314	0.117	0.785	0.042-14.560	0.871

La première étape de l'analyse a été d'introduire en analyse univariée tous les facteurs potentiellement associés à la dystonie, puis une analyse multivariée a été faite en introduisant dans le modèle la variable LRRK2 ainsi que les variables dont l'association a été significative ou proche de la significativité en analyse univariée avec PSQI ($p < 0.2$).

Après ajustement des facteurs confondant on trouve qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la dystonie et LRRK2.

1.19.5.6 Dyskinésies :

Il n'y a pas d'association statistiquement significative entre les dyskinésies et la mutation G2019S LRRK2 avec un **OR à 0.401; IC 95% 0.099-1.628 ; p=0.201.**

Tableau. 10. Régression logistique binaire univariée et multivariée de l'association entre les dyskinésies et G2019S LRRK2

Variables indépendantes	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	p
Sexe	1.759	0.778-3.980	0.175	1.168	0.270-5.059	0.835
Durée d'évolution	1.194	1.090-1.308	<0.001	1.206	1.061-1.371	0.004
Âge	0.982	0.947-1.019	0.341			
LRRK2	0.267	0.114-0.625	0.002	0.401	0.099-1.628	<u>0.201</u>
EVA	1.236	1.036-1.473	0.018	1.166	0.906-1.500	0.234
UPDRS I	1.202	0.966-1.469	0.100	1.119	0.788-1.591	0.529
FSS	1.230	0.970-1.559	0.087	0.910	0.595-1.390	0.661
Troubles du sommeil	0.579	0.254-1.321	0.194	1.433	0.334-6.142	0.628
UPDRS II+III+IV	1.018	0.993-1.044	0.158	0.982	0.939-1.027	0.431
SCOPA-AUT	1.094	1.032-1.159	0.002	1.088	1.008-1.174	0.031
DEL	1.003	1.002-1.005	<0.001	1.003	1.001-1.005	0.014
MMSE	0.972	0.865-1.093	0.972			
Troubles psychiatriques	1.214	0.541-2.727	0.638			

La première étape de l'analyse a été d'introduire en analyse univariée tous les facteurs potentiellement associés aux dyskinésies, puis une analyse multivariée a été faite en introduisant dans le modèle la variable LRRK2 ainsi que les variables dont l'association a été significative ou proche de la significativité en analyse univariée avec les dyskinésies ($p < 0.2$).

Après ajustement des facteurs confondants on trouve qu'il n'y a pas une association statistiquement significative entre les dyskinésies et LRRK2.

1.19.5.7 PSQI :

Il y a une association statistiquement significative entre le score PSQI et la mutation G2019S LRRK2 avec $\beta=2.644$; IC 95% 0.695-4.592 ; $p=0.009$.

Tableau. 11. Régression linéaire univariée et multivariée de l'association entre le score PSQI et G2019S LRRK2

Variables indépendantes	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	β	IC 95%	P	β	IC 95%	p
Sexe	-0.694	-2.764-1.375	0.506			
Durée d'évolution	-0.044	-0.243-0.155	0.659			
Âge	-0.018	-0.108-0.072	0.692			
LRRK2	3.335	1.395-5.275	0.001	2.644	0.695-4.592	0.009
EVA	0.483	0.088-0.878	0.017	0.220	-0.153-0.593	0.244
UPDRS I	0.530	0.054-1.006	0.030	-0.001	-0.518-0.516	0.998
FSS	0.698	0.172-1.225	0.010	0.149	-0.422-0.721	0.604
Epworth	-0.009	-0.221-0.203	0.933			
UPDRS II+III+IV	0.030	-0.028-0.088	0.306			
SCOPA-AUT	0.0165	0.059-0.272	0.003	0.089	-0.026-0.203	0.126
DEL	0.004	0.002-0.007	0.001	0.002	-0.001-0.004	0.161
MMSE	0.036	-0.243-0.315	0.796			
HAM-A	0.263	0.125-0.401	0.001	0.101	-0.067-0.269	0.233

La première étape de l'analyse a été d'introduire en analyse univariée tous les facteurs potentiellement associés à PSQI, puis une analyse multivariée a été faite en introduisant dans le modèle la variable LRRK2 ainsi que les variables dont l'association a été significative ou proche de la significativité en analyse univariée avec PSQI ($p < 0.2$).

Après ajustement des facteurs confondant on trouve qu'il y a une association statistiquement significative entre PSQI et LRRK2 ($p = 0.009$) : Les patients LRRK2+ ont plus de troubles du sommeil nocturne que les patients LRRK2-.

Discussion

1.20 Prévalence de la mutation G2019S LRRK2 :

La prévalence mondiale de la mutation LRRK2 G2019S est de 1% dans le parkinson sporadique et de 4% dans les formes familiales (64). Malgré que les plus hautes fréquences de cette mutation aient été rapportées en Afrique du Nord, aucune étude n'a été menée au Maroc. Cette grande fréquence chez les patients nord africains est estimée à 30-42% des formes familiales (155,156) et 30-39% des formes sporadiques (63,73,152)

Dans notre étude, la prévalence de la mutation G2019S LRRK2 pour les formes familiales et sporadiques combinées était de 41%, la plus grande ayant jamais été reportée. Cette grande fréquence est expliquée par le grand nombre des formes familiales (67%).

Chez les témoins sains, la plus grande fréquence de la mutation G2019S LRRK2 jamais rapportée jusqu'à présent est de 2.2% (157). Dans notre série, elle était de 5%, la plus élevée rapportée à ce jour.

1.21 Aspects socio-démographiques :

Contrairement au Parkinson idiopathique qui est caractérisé par une prédominance masculine (3), dans notre série, on ne trouve pas de prédominance de sexe. Ce qui est concordant avec la méta-analyse de Gan-Or et al. publiée en 2015, incluant 23009 sujets parkinsoniens dont 1079 avec la mutation du gène LRRK2 qui trouve un sexe ratio homme : femme de 1.02 :1 (158).

Concernant l'âge de début de la maladie, nous avons retrouvé un âge de début inférieur mais statistiquement non significatif chez les patients LRRK2. Dans la littérature, les résultats sont discordants. Mais dans les séries portant sur un grand nombre de patients, l'âge de début est plus bas chez les porteurs de la mutation notamment dans l'étude de Healey et al. (64) avec un âge de début de $58,1 \pm 14$ (n=179) versus $61 \pm 10,9$ (n=14253) chez les patients présentant un Parkinson idiopathique.

Les études avec un nombre plus restreint trouvent un même âge de début (159–161).

1.22 Aspects moteurs :

Concernant le phénotype moteur, les résultats des études ne sont pas concordants. Dans la plupart des études menées sur des populations tunisiennes (161–163), les auteurs n'ont pas trouvé de différence de phénotype moteur. Les études menées sur des juifs Ashkénazes trouvent plus de troubles de la marche et d'instabilité chez les groupes LRRK2+ (159).

Dans notre étude, les patients LRRK2 + ont moins de tremblement que le groupe parkinson idiopathique, ce qui rejoint les séries des juifs Ashkénases (159), mais n'est pas retrouvé dans des séries tunisiennes ou multinationales (64,74).

Ceci pourrait être expliqué essentiellement par l'hétérogénéité des groupes considérés parkinson idiopathique dans les séries rapportées.

1.22.1 Scores moteurs :

Dans notre étude, les patients LRRK2 + ont un même score UPDRS III que les LRRK2 – pour une durée d'évolution qui est plus longue. On pourrait l'expliquer

par une progression plus lente chez les patients LRRK2 +. Ces résultats sont en concordance avec certaines études qui trouvent un UPDRS III chez les patients LRRK2 + inférieur aux non porteurs de la mutation pour une même durée d'évolution (64,162). D'autres études par contre, ne trouvent pas de différence du score UPDRS III entre les deux groupes (66,159,160,164).

A noter qu'une étude menée par Nishioka et al (161), trouve un Phénotype moteur plus grave chez les porteurs de la mutation LRRK2. Dans cette étude, les auteurs ont exclu, du groupe parkinson idiopathique, les patients avec les mutations des gènes PINK1 et PRKN. L'étude de Ben Romdham et al (162), qui trouve un UPDRS III inférieur chez les patients LRRK2 + a exclu du groupe parkinson idiopathique les patients avec les mutations PARK2, PINK1, SYNJI et GBA.

Ces résultats parfois discordants peuvent être expliqués par une hétérogénéité du groupe parkinson idiopathique et par des effectifs réduits dans certaines études. Dans notre série, nous n'avons recherché que la mutation LRRK2.

Concernant le score de Hoehn et Yahr (UPDRS IV), notre étude trouve des scores similaires entre les deux groupes avec une durée d'évolution plus longue chez les patients LRRK2+, ce qui supposerait une évolution plus lente de ces derniers. Nos résultats sont différents des résultats de la série italienne de Goldwurm et al (66). En revanche, dans la série de Healy et al. qui a étudiée des patients appartenant aux cinq continents, le score de Hoehn et Yahr était inférieur chez les patients LRRK2+ pour une même durée d'évolution (64) ce qui corrobore nos résultats.

1.23 Activités de la vie quotidienne, indépendance et qualité de vie :

La plupart des études trouvent un score UPDRS II, reflétant les activités de la vie quotidienne, similaire entre les deux groupes (66,165), ce qui est en concordance avec nos résultats.

L'étude de Nishioka et al (161), qui a exclu du groupe parkinson idiopathique les patients avec les mutations PINK1 et PRKN trouve un UPDRS II plus élevé chez les patients LRRK2, du fait d'un score moteur plus grave déjà cité dans le paragraphe précédent.

Les scores UPDRS VI et PDQ-39, dans notre étude est similaire entre les patients LRRK2+ et LRRK2-. Les données de la littérature manquent à ce sujet.

1.24 Aspects non moteurs :

1.24.1 Troubles du sommeil :

Les patients LRRK2+ ont un score PSQI plus élevé que les patients LRRK2-. Ce résultat concorde avec l'étude de Goldwurm et al (66), qui rapporte aussi des troubles du sommeil plus fréquents quoique évalués uniquement par l'item 11 du score NPI (Neuropsychiatric Inventory).

L'étude menée par Gaig et al (2014) portant sur 33 patients LRRK2 G2019S+ et 33 patients LRRK2- (165) et utilisant le même score (PSQI) chez les patients LRRK2+ et LRRK2- ne trouve pas de différence entre les deux groupes probablement en raison du faible effectif de leur série.

De même, Healy et al (64) et Benromdham et al (162), ne trouvent pas de différence entre les patients LRRK2+ et LRRK2- concernant les troubles du

sommeil. Mais l'évaluation de ces derniers ne s'est pas basée sur des scores objectifs comme dans notre étude ou celle de Gaig et al.

1.24.2 Troubles cognitifs :

Dans notre étude, le score MMSE est similaire chez les deux groupes pour une durée d'évolution plus longue chez les patients LRRK2+. Ce qui pourrait supposer l'absence voire l'atteinte moins importante de la cognition chez les LRRK2. En effet, plusieurs études (159,160,166) trouvent moins de troubles cognitifs chez les patients LRRK2+ pour une même durée d'évolution.

1.24.3 Dépression :

Goldwurm et al sur une étude de prévalence de la mutation LRRK2 portant sur plus de 12000 parkinsoniens(66),rapporte une dépression chez 50 à 66% des porteurs de la mutation selon le score utilisé. Nous en avons enregistré 61.8% avec une différence significative avec les non porteurs de la mutation, toutefois ce résultat n'a pas été vérifié sur l'analyse multivariée ce qui rejoint les résultats d'autres séries(64,162).

1.24.4 Troubles dysautonomiques :

En concordance avec la plupart des études (159,165,167), on ne trouve pas de différence entre les patients LRRK2+ et LRRK2- concernant les troubles dysautonomiques.

4.5.5 Douleur et fatigue :

Notre étude ne trouve pas de différence concernant la douleur et la fatigue chez les patients LRRK2+ et LRRK2-. Les données de la littérature manquent à ce sujet.

1.25LED :

La plupart des études trouvent une même LED chez les deux groupes (163,165). Toutefois, si ces résultats rejoignent les nôtres, la durée d'évolution des LRRK2+ était plus longue ce qui laisse supposer une évolution plus lente de la maladie.

1.26Complications du traitement :

Les résultats des études concernant les dyskinésies et les dystonies sont contrastés : soit trouvant une plus grande prévalence des dyskinésies (156,161) et de la dystonie (64), soit au contraire des chiffres similaires entre les deux groupes (163).

Dans notre étude, en analyse univariée, les dyskinésies et la dystonie sont plus fréquentes chez le groupe LRRK2. Alors qu'en analyse multivariée, on ne trouve pas de différence. Un effectif plus grand avec exclusion des porteurs des autres mutations du groupe de parkinson idiopathique pourrait affiner ces résultats.

Conclusion

Notre étude a retrouvé une prévalence élevée de la mutation G2019S LRRK2 surtout des cas familiaux. La présentation clinique motrice et non motrice est globalement similaire à celle des non porteurs avec quelques particularités notamment la prédominance du **phénotype akinéto-rigide** et la **fréquence plus élevée des troubles de sommeil**. Par ailleurs, pour une durée d'évolution plus longue, les patients porteurs de la mutation avaient des scores moteurs, cognitifs et une dose équivalente en lévodopa identique à ceux des non porteurs ce qui laisse supposer, mais nécessite une confirmation par un suivi de cohorte, une **évolution plus lente de la maladie chez les porteurs de la mutation**.

Résumé

Titre : Etude clinique des signes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson chez les patients avec et sans la mutation G2019S LRRK2

Auteur : Khalil El Bayad

Mots clefs : Maladie de Parkinson, Génétique, Mutation G2019S LRRK2

Introduction :

La mutation G2019S LRRK2 est la cause la plus fréquente de la maladie de Parkinson. La plus grande prévalence de cette mutation est retrouvée chez la population nord-africaine.

Objectifs :

Déterminer la prévalence de cette mutation chez la population marocaine.

Etudier le phénotype clinique de cette mutation par rapport à celui de la maladie de Parkinson idiopathique.

Matériel et méthodes : Etude cas témoins de 100 patients colligés en consultation des mouvements anormaux relevant du service de Neurologie et de neurogénétique à l'hôpital des spécialités Rabat et 100 témoins sains recrutés au centre national de transfusion sanguine.

Le recherche de la mutation G2019S LRRK2 a été recherchée par séquençage direct chez les patients et les témoins. Les données cliniques et thérapeutiques ont été comparées entre les patients avec et sans la mutation G2019S LRRK2.

Résultats : Notre étude a trouvé la plus grande prévalence de la mutation G2109S LRRK2 à ce jour (42%) avec une plus grande fréquence des cas familiaux (67%) par rapport aux cas sporadiques (28%). La présentation clinique motrice et non motrice est globalement similaire à celle des non porteurs avec quelques particularités notamment la prédominance du phénotype akinéto-rigide et la fréquence plus élevée des troubles de sommeil. Par ailleurs, pour une durée d'évolution plus longue, les patients porteurs de la mutation avaient des scores moteurs, cognitifs et une dose équivalente en lévodopa identique à ceux des non porteurs ce qui laisse supposer une évolution plus lente de la maladie chez les porteurs de la mutation.

Conclusion : La mutation G2019S est très fréquente chez les Parkinsoniens marocains et sa présentation clinique est globalement similaire au Parkinson idiopathique.

Abstract

Title: Clinical study of motor and non-motor signs of Parkinson's disease in patients with and without the G2019S LRRK2 mutation

Author: Khalil El Bayad

Keywords: Parkinson's disease, Genetics, G2019S LRRK2 mutation

Introduction:

The G2019S LRRK2 mutation is the most common cause of Parkinson's disease. The greatest prevalence of this mutation is found in the North African population.

Goals:

Determine the prevalence of this mutation in the Moroccan population.

Study the clinical phenotype of this mutation compared to that of idiopathic Parkinson's disease.

Material and methods:

Case-control study of 100 patients recruited at the abnormal movements' consultation of the department of Neurology and neurogenetics at the Rabat Hôpital des Spécialités, and 100 healthy controls recruited at the national blood transfusion center.

The detection of the G2019S LRRK2 mutation was sought by direct sequencing in patients and controls. Clinical and therapeutic data were compared between patients with and without the G2019S LRRK2 mutation.

Results:

Our study found the highest prevalence of the G2109S LRRK2 mutation to date (42%) with a higher frequency of familial cases (67%) compared to sporadic cases (28%). The motor and non-motor clinical presentation is globally similar to that of non-carriers with some peculiarities in particular the predominance of the akineto-rigid phenotype and the higher frequency of sleep disorders. In addition, for a longer duration of evolution, the patients carrying the mutation had motor scores, cognitive and an equivalent dose of levodopa identical to those of non-carriers, which suggests a slower course of the disease in carriers. of the mutation.

Conclusion: The G2019S mutation is very common in Moroccan Parkinson's patients and its clinical presentation is generally similar to idiopathic Parkinson's.

نبذة مختصرة

العنوان: دراسة سريرية للعلامات الحركية وغير الحركية لمرض باركنسون عند المرضى حاملي وغير حاملي طفرة G2019S LRRK2.

المؤلف: خليل البيضاء

الكلمات المفتاحية: مرض باركنسون، علم الوراثة، طفرة G2019S LRRK2

المقدمة:

تعد طفرة G2019S LRRK2 السبب الأكثر شيوعاً لمرض باركنسون وقد تم العثور على أكبر انتشار لهذه الطفرة في سكان شمال إفريقيا.

الأهداف:

تحديد مدى انتشار هذه الطفرة بين سكان المغرب.

دراسة النمط الظاهري السريري لهذه الطفرة مقارنة مع مرض باركنسون مجهول السبب.

المواد والطرق:

دراسة من نوع "حالة شاهد" لـ 100 مريض تم تطويعهم في استشارة اضطرابات الحركة لقسم الأمراض العصبية وعلم الوراثة العصبية لمستشفى الاختصاصات في الرباط، و 100 شواهد تم تطويعهم في المركز الوطني لتحاقن الدم.

تم البحث عن طفرة G2019S LRRK2 بتقنية التسلسل المباشر عند المرضى والشواهد تم تمت مقارنة البيانات السريرية والعلاجية بين المرضى حاملي وغير حاملي طفرة G2019S LRRK2.

النتائج:

وجدت دراستنا أعلى معدل انتشار لطفرة G2109S LRRK2 حتى الآن (42%) مع غلبة للحالات العائلية (67%) مقارنة بالحالات المتفرقة (28%). تتشابه العلامات الحركية وغير الحركية بشكل عام مع غير الحاملين مع بعض الخصائص نذكر منها غلبة النمط الظاهري المتصلب وتكرار اضطرابات النوم. بالإضافة إلى ذلك، كان لدى المرضى الذين يحملون الطفرة درجات حركية وإدراكية وجرعة دواء مكافئة من ليفودوبا مماثلة لدى غير الحاملين للطفرة بالنسبة لمدة أطول من تطور المرض، مما يشير إلى مسار أبطأ للمرض عند الحاملين للطفرة.

الخلاصة:

تعد طفرة G2019S شائعة جداً في مرضى باركنسون المغاربة، كما أن ظهورها السريري يشبه بشكل عام مرض باركنسون مجهول السبب.

Annexes

1.27 Annexe 1 :

Fiche d'évaluation clinique de la maladie de parkinson

Fiche n° :

N° dossier :

tel :

Fiche remplie par le patient 1, par le médecin 2

I/ Facteurs démographique :

1- Age :

2- Sexe : F M

3- célibataire : marié : 1 divorcé :2 veuf :3

4- Situation sociale : vit seul 1, en couple 2, avec enfants 3

5- Profession :

6- Niveau d'étude :

Non scolarisé 1, primaire 2, secondaire 3, lycée 4, supérieur 5

7- Niveau socio-économique : Haut (à l'aise) 1 ; Moyen (couvre ses dépenses) 2 ; Bas 3

8- Habitat : urbain 1 rural 2

Caractéristiques cliniques

1- Durée d'évolution de la maladie :

2- Côté atteint : droit gauche bilatéral (début de la maladie)

3- Forme clinique : tremblante 1, akinétique 2, mixte 3

4- Dyskinésies : oui non

5- Fluctuations motrices : oui non (akinésies de fin ou de début des doses, inefficacité paradoxale...)

7- traitement actuel : détailler la prescription de tous les médicaments pris à visée parkinson avec les doses et le nombre de prises et les traitements symptomatiques (dernière ordonnance)

II UPDRS

- ETAT MENTAL, COMPORTEMENTAL ET THYMIQUE

1 - Affaiblissement intellectuel

0 = Absent.

1 = Léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiels des événements sans autre difficulté.

2 = Perte mnésique modérée, avec désorientation et difficultés modérée de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable de ses capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage.

3 = Déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.

4 = Déficit mnésique sévère uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements ou de résoudre des problèmes, demande beaucoup d'aide pour les soins personnels, ne peut être laissé seul.

2 - Troubles de la pensée (en rapport avec la démence ou une intoxication médicamenteuse)

0 = Aucun.

1 = Rêves animés.

2 = Hallucinations bénignes critiquées.

3 = Hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes : non critiquées, peuvent gêner les activités quotidiennes.

4 = Hallucinations continues. Idées délirantes ou psychose expansive : incapable de prendre soin de lui-même.

3 - Dépression

0 = Absente.

1 = Période de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours/semaines.

2 = Dépression durable (une semaine ou plus).

3 = Dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt).

4 = Dépression durable avec symptômes végétatifs, avec pensées ou intentions suicidaires.

4 - Motivation - Initiative

0 = Normale.

1 = Moins franche qu'à l'habitude : plus passif.

2 = Perte d'initiative avec désintérêt pour certaines activités non routinières.

3 = Perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières.

4 = Absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

UPDRS II : Activités dans la vie quotidienne (remplissez juste la case ON)

--

5 - Parole

0 = Normale.

1 = Légèrement perturbée, pas de difficulté à être compris.

2 = Modérément perturbée. On doit occasionnellement lui demander de répéter.

3 = Gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter.

4 = Incompréhensible la plupart du temps.

OFF

ON

6 - Salivation

0 = Normale.

- 1 = Légère mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver pendant la nuit.
- 2 = Hypersialorrhée modérée. Peut baver un peu.
- 3 = Hypersialorrhée nette avec un peu de bave.
- 4 = Ecoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

--	--

7 – Déglutition

- 0 = Normale.
- 1 = S'étrangle rarement.
- 2 = S'étrangle occasionnellement.
- 3 = Nécessite un alimentation semi-liquide.
- 4 = Nécessite une alimentation par forme gastrique ou gastrotomie.

--	--

8 – Ecriture

- 0 = Normale.
- 1 = Légèrement ralentie ou micrographique.
- 2 = Nettement ralentie ou micrographique.
- 3 = Gravement perturbée : tous les mots ne sont pas lisibles.
- 4 = La majorité des mots est illisible.

--	--

9- S'alimenter et manipuler les couverts.

- 0 = Normale.
- 1 = Un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.
- 2 = Pour la plupart des aliments peut se débrouiller seul.
- 3 = A besoin d'une aide pour les repas, mais peut encore s'alimenter lentement.
- 4 = On doit lui donner à manger.

OFF	ON

10 – Habillage.

- 0 = Normal.
- 1 = Un peu lent mais ne doit pas être aidé.
- 2 = Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche.
- 3 = A besoin d'être aidé mais peut faire certaines choses tout seul.
- 4 = Totalement dépendant.

--	--

11 – Hygiène.

- 0 = Normale.
- 1 = Un peu lent mais n'a pas besoin d'être aidé.
- 2 = Nécessite une aide pour la douche/bain : ou très lent dans les soins hygiéniques.
- 3 = Nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer et se baigner.
- 4 = Sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

--	--

12 – Se retourner dans le lit et arranger les draps et couvertures.

- 0 = Normal.
- 1 = Un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé.
- 2 = Peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté.
- 3 = Peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul.
- 4 = Dépendant.

--	--

13 – Chute non liée au piétinement.

- 0 = Aucune.

--	--

- 1 = Chutes rares.
- 2 = Chutes occasionnelles mais moins qu'une fois par jour.
- 3 = En moyenne, une chute par jour.
- 4 = Chutes fréquentes pluri-quotidiennes.

14 – Piétinement lors de la marche

- 0 = Aucun.
- 1 = Rare piétinement lors de la marche, peut avoir une hésitation au départ.
- 2 = Piétinement occasionnel lors de la marche.
- 3 = Piétinement fréquent entraînant, occasionnellement des chutes.
- 4 = Chutes fréquentes dues aux piétinements.

--	--

15 – Marche

- 0 = Normale.
- 1 = Difficultés légères mais peut balancer les bras ou traîne les pieds.
- 2 = Difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide.
- 3 = Difficultés importante de la marche nécessitant une aide.
- 4 = Ne peut marcher du tout même avec une aide.

--	--

16 – Tremblement

- 0 = Absent.
- 1 = Léger et rarement présent.
- 2 = Modéré, gênant le patient.
- 3 = Important, gêne certaines activités.
- 4 = Marqué, gêne la plupart des activités.

--	--

17 – Troubles sensitifs subjectifs liés au parkinsonisme

- 0 = Aucun.
- 1 = Occasionnellement engourdissement, picotements ou douleurs légères.
- 2 = Engourdissement, picotements ou douleurs fréquentes ; pas gênant.
- 3 = Sensations douloureuses fréquentes.
- 4 = Douleurs très vives.

--	--

--	--

UPDRS III : EXAMEN MOTEUR (période ON)

18. Parole

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

19. Expression faciale

- 0 Normale.
- 1 Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible.
- 2 Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale.
- 3 Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes.
- 4 Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus).

20. Tremblement de repos

- 0 Absent.
- 1 Léger et rarement présent.
- 2 Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente.
- 3 Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps.
- 4 Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps.

	D - G	
COU.....	<input type="checkbox"/>	
MSD - MSG.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MID - MIG.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

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

22. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)

- 0 Absente.
- 1 Minimale ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation.
- 2 Légère ou modérée.
- 3 Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent-être effectués aisément.
- 4 Sévère, les mouvements sont effectués difficilement.

COU.....

MSD – MSG.....

MID – MIG.....

23. Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)

D - G

0 Normal.....

1 Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.....

2 Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement

3 Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement

4 Peut à peine effectuer le mouvement

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

D - G

0 Normaux.....

1 Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.....

2 Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement

3 Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours du mouvement

4 Peut à peine effectuer la tâche.....

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

D - G

0 Normaux.....

1 Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.....

2 Modérément perturbés. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement

3 Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours du mouvement

4 Peut à peine effectuer la tâche.....

26. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)

D - G

0 Normal.....

1 Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.....

- 2 Modérément perturbée. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
- 3 Sévèrement perturbée, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
- 4 Peut à peine effectuer la tâche.....

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

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

28. Posture

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

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

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

30. Démarche

- 0 Normale.
- 1 Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festinations, ni propulsions possibles.
- 2 Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsion possible.
- 3 Perturbation sévère de la marche, nécessitant une aide.
- 4 Ne peut pas marcher du tout, même avec aide.

31 - Bradykinésie corporelle et hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

- 0 Aucune.
- 1 Lenteur minimale, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normale pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude.
- 2 Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude.

- 3 Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.
- 4 Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

Score total :

IV - COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

A – DYSKINESIES.

Durée : durant quelle proportion de la journée les dyskinésies sont-elles présentes ?

0 = Aucune. 1 = 1 à 25% de la journée. 2 = 26 à 50% de la journée.
3 = 51 à 75% de la journée. 4 = 76 à 100% de la journée.

Incapacité : quelle incapacité entraînent les dyskinésies ?

0 = Aucune. 1 = Légère. 2 = Modérée. 3 = Sévère. 4 = Complète.

Dyskinésie douloureuses : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

0 = Aucune. 1 = Légères. 2 = Modérées. 3 = Sévères. 4 = Marquées.

Présence d'une dystonie matinale précoce

0 = Non. 1 = Oui.

B – FLUCTUATIONS CLINIQUES.

Y a-t-il des périodes OFF dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse?

0 = Non. 1 = Oui.

Y a-t-il des périodes OFF dont on ne peut prédire le moment après une prise médicamenteuse?

0 = Non. 1 = Oui.

Est-ce que certaines périodes Off viennent soudainement (en quelques secondes) ?

0 = Non. 1 = Oui.

Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en moyenne en OFF ?

0 = Aucune. 1 = 1 à 25% de la journée. 2 = 26 à 50% de la journée.
3 = 51 à 75% de la journée. 4 = 76 à 100% de la journée.

C – AUTRES COMPLICATIONS.

Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

0 = Non. 1 = Oui.

Le patient a-t-il des troubles du sommeil, par exemple insomnie ou somnolence excessive ?

0 = Non. 1 = Oui.

Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique?

0 = Non. 1 = Oui.

UPDRS V - STADE DE HOEHN ET YAHR

		OFF	ON
-			
-	Stade 0 :		Pas de signe de la
maladie	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
-	Stade 1 :		Maladie
unilatérale	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
-	Stade 1.5 :		Maladie
unilatérale, plus atteinte axiale	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Stade 2 :	Maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-	Stade 2,5 :		Maladie bilatérale
légère avec rétablissement lors du test de la poussée	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Stade 3 :	Maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stade 4 :	Handicap sévère : toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stade 5 :	Malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- UPDRS VI – ECHELLE DE SCHWAB & ENGLAND

		OFF	ON
100 %	Totalement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout à fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
90 %	Complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté et de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80 %	Complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de ses difficultés et de sa lenteur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70 %	Pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités. Trois ou quatre fois plus lent dans certaines d'entre elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de bases.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60 %	Partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités mais très lentement et avec beaucoup d'effort. Fait des erreurs ; certaines activités sont impossibles.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50 %	Est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficulté pour chaque chose.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40 %	Très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide mais peu d'entre elles seul.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 %	Effectue seul peu d'activités avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20 %	Ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidité sévère.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 %	Totalement dépendant, ne peut aider en rien. Complètement invalide.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 %	Certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Échelle MADRS

1 - TRISTESSE APPARENTE

Observé à l'abattement, à l'humeur sombre, à la perte d'espoir (c à d, plus qu'un coup de cafard), au discours, à l'expression du visage, au maintien. Coter en fonction de la gravité, de l'impossibilité de déridier le patient.

- 0 Pas de tristesse apparente.**
- 1**
- 2 Paraît découragé mais sourit facilement.**
- 3**
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.**
- 5**
- 6 Paraît constamment misérable, découragé.**

2 - TRISTESSE EXPRIMEE

Évaluée aux plaintes du patient, que l'humeur déprimée se reflète ou non dans sa présentation. Inclut mauvais moral, abattement, sentiment d en pouvoir être aidé, perte d'espoir. Coter en fonction de l'intensité, de la durée et de la mesure dans laquelle l'humeur est, selon le patient, influencée par les événements.

- 0 Tristesse occasionnelle, adaptée aux circonstances.**
- 1**
- 2 Triste, à plat, mais sourit sans difficulté.**
- 3**
- 4 Sentiment pénétrant de tristesse, d'humeur sombre, encore susceptible d'être influencée par les circonstances extérieures.**
- 5**
- 6 Vécu permanent de tristesse, de souffrance, de découragement.**

3 - TENSION INTERIEURE

Sensation de malaise mal défini, d'irritabilité, de tourment intérieur, de tension psychique allant jusqu'à la panique, la terreur, l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, et le degré de réassurance demandé par le patient.

- 0 Tranquille ; tension intérieure légère et passagère.**
- 1**
- 2 Impression occasionnelle d'irritabilité, de malaise ma défini.**
- 3**
- 4 Tension permanente ou panique intermittente que le patient ne contient qu'à grand peine.**
- 5**
- 6 Terreur ou angoisse incessante. Panique insurmontable.**

4 - INSOMNIE

Plaintes qu'en à la durée ou à la qualité du sommeil par rapport à ce qu'il est lorsque le patient est bien.

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légères difficultés d'endormissement ; sommeil un peu raccourci, léger ou irrégulier.
- 3
- 4 Sommeil raccourci ou interrompu par un réveil de 2 heures au moins.
- 5
- 6 Moins de 2 à 3 heures de sommeil par nuit.

5 – PERTE D'APPETIT

Impression d'avoir moins bon appétit qu'avant. Évaluer au manque de désir pour la nourriture ou la nécessité de forcer le patient à manger.

- 0 Appétit normal ou accru.
- 1
- 2 Appétit légèrement diminué.
- 3
- 4 Pas d'appétit. La nourriture est sans goût.
- 5
- 6 Doit être poussé à manger un tant soit peu.

6 – DIFFICULTE DE CONCENTRATION

Depuis la difficulté à rassembler ses idées jusqu'à une incapacité totale de concentration. Coter suivant l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- 0 Pas de difficulté de concentration.
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 3
- 4 Difficultés à soutenir son attention, interférant avec la lecture ou la conversation.
- 5
- 6 Grande difficultés à lire ou à tenir une conversation.

7 – LASSITUDE

Manque d'entrain : lenteur de démarrage et de réalisation des activités quotidiennes.

- 0 Pratiquement pas de difficultés, pas de ralentissement.**
 - 1**
 - 2 Difficultés à entamer les activités quotidiennes.**
 - 3**
 - 4 Difficultés à s'attaquer aux activités quotidiennes, qui ne sont réalisées qu'avec effort.**
 - 5**
 - 6 Lassitude extrême ; incapable de toute activité sans être aidé**
-

8 – PERTE DES SENTIMENTS

Expérience subjective de désintérêt pour le monde environnant ou pour les plaisirs habituels, de perte de réaction émotionnelle adéquate aux circonstances et aux personnes.

- 0 Intérêt normal pour les autres et le monde environnant.**
 - 1**
 - 2 Réduction de la capacité de prendre plaisir aux intérêts habituels.**
 - 3**
 - 4 Désintérêt pour le monde ambiant ; perte des sentiments envers amis et connaissances.**
 - 5**
 - 6 Vécu d'anesthésie affective. Impossibilité de ressentir colère, chagrin ou plaisir. Perte totale, voire pénible, des sentiments envers amis et proches.**
-

9 – PESSIMISME

Idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine.

- 0 Pas d'idée pessimiste.**
- 1**
- 2 Idées occasionnelles d'échec, d'auto-accusation, d'insuffisance.**
- 3**

- 4 Auto-accusation persistante ; idées précises mais encore raisonnables de culpabilité et de péché. Pessimisme accru envers l'avenir**
- 5**
- 6 Idées délirantes de ruine, de remords, d'irrédemption**

10 – IDEES DE SUICIDE

Sentiments que la vie n'en vaut pas la peine, qu'une mort naturelle serait la bienvenue. Idées et préparatifs suicidaires.

- 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.**
- 1**
- 2 Las de la vie. Idées suicidaires occasionnelles.**
- 3**
- 4 Pense qu'il serait sans doute mieux s'il était mort. Idées suicidaires fréquentes, sans intention ni préparatifs précis.**
- 5**
- 6 Plans précis de suicides lorsque l'occasion se présentera. Préparatifs actifs.**

Score total :

Échelle d'HAMILTON

(Absente = 0 - Légère = 1 - Moyenne = 2 - Forte = 3 - Maximale, invalidante = 4)

I – ANXIÉTÉ PSYCHIQUE (/ 32)

- HUMEUR ANXIEUSE

Inquiétude – Attente du pire –
Appréhension (anticipation avec peur) – Irritabilité

- TENSION

Sensation de tension – Fatigabilité – Impossibilité de se détendre – Réaction de sursaut
– Pleurs faciles – Tremblements – Sensation d'être incapable de rester en place

- PEUR

Du noir – Des gens qu'on ne connaît pas – D'être abandonné seul – Des gros
animaux – De la circulation – De la foule

- INSOMNIE

Difficultés d'endormissement – Sommeil interrompu – Sommeil non satisfaisant avec
fatigue au réveil – Rêves pénibles – Cauchemars – Terreurs nocturnes

- FONCTIONS INTELLECTUELLES (COGNITIVES)

Difficultés de concentration –
Mauvaise mémoire

- HUMEUR DÉPRESSIVE

Perte d'intérêts – Ne prend plus plaisir à ses passe-temps – Dépression – Insomnies
du matin – Variation de l'humeur dans la journée

- COMPORTEMENT LORS DE L'ENTRETIEN

Général :

Tendu, non à l'aise – Agitation nerveuse des mains – Tripote ses doigts, Serre les poings
– tics – Serre son mouchoir – Instabilité : va et vient – Tremblement des main - Front
plissé – Augmentation du tonus musculaire – Respiration haletante – Pâleur faciale

Psychologique :

Avale sa salive – Eructation – Tachycardie au repos – Rythme respiratoire à plus
de 20/min – Réflexe tendineux vif – Exophtalmie – Sudation – Battement des
paupières

II – ANXIÉTÉ SOMATIQUE (/ 28)

- SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (MUSCULAIRES)

Douleurs et courbatures dans les muscles- Raideurs musculaires – Sursauts
musculaires – Secousses cloniques – Grincements des dents – Voix mal assurée

- SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (SENSORIELS)

Tintements oreilles - Vision brouillée – Bouffées de chaleur ou de froid – Sensation de faiblesse – Sensation de picotements

- SYMPTOMES CARDIOVASCULAIRES

Tachycardie – Palpitations – Douleurs dans la poitrine – Battements des vaisseaux – Sensation syncopales – Extra systoles

- SYMPTOMES RESPIRATOIRE

Poids sur la poitrine ou sensation de constriction – Sensation d'étouffement – Soupirs - Dyspnée

- SYMPTOMES GASTRO-INTESTINAUX

Difficultés pour avaler – Vents – Dyspepsie : douleurs avant et après le repas, sensations de brûlures, ballonnements, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac – Coliques abdominales – Borborygmes – Diarrhées – Perte de poids – Constipation

- SYMPTOMES GENITO-INTESTINAUX

Aménorrhées – Ménorragies – Apparition d'une frigidité – Mictions fréquentes – Urgence de la miction – Ejaculation précoce – Absence d'érection - Impuissance

- SYMPTOMES DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Bouche sèche – Accès de rougeur – Pâleur – Tendance à la sudation – Vertiges – Céphalée de tension – Horripilation

Score total :

QUESTIONNAIRE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH

Cette échelle évalue la gravité probabilité de s'assoupir ou de s'endormir dans les situations suivantes, indépendamment d'une simple sensation de fatigue.

Utiliser l'échelle suivante pour choisir le nombre le plus approprié à chaque situation de vous endormir dans la journée.

- 0** = pas de risque de s'assoupir (risque est inexistant)
- 1** = petite chance de s'assoupir (risque est minime)
- 2** = possibilité moyenne de s'assoupir (risque est modéré)
- 3** = grande chance de s'assoupir (risque est important)

Situations :

Score :

- | | |
|--|---|
| 1. Assis en lisant un livre ou le journal | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 2. En regardant la télévision | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 3. Assis inactif dans un lieu public (ex : cinéma, salle d'attente ou réunion) | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 4. Comme passager en voiture pendant un trajet d'une heure sans arrêt | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 5. Allongé l'après-midi pour faire la sieste si les circonstances le permettent | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 6. Assis et en discutant (ou au téléphone) avec quelqu'un | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 7. Assis tranquillement à la table après un repas sans alcool | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |
| 8. Au volant d'une voiture, après quelques minutes d'arrêt lors d'un embouteillage | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |

Score total : /24

- 08 Somnolence normale
- 08 - 10 Somnolence moyenne
- 11 - 15 Somnolence élevée
- 16 - 20 Somnolence sévère
- 21 - 24 Somnolence excessive

Index de qualité du sommeil de pittsburgh

Les instructions : les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le **dernier mois** seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez, s'il vous plaît, à toutes les questions.

PSQI 1 : Pendant le mois dernier, quand êtes -vous habituellement allé vous coucher le soir ?

Heure habituelle du coucher :

PSQI 2 : Pendant le mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en mn) pour vous endormir chaque soir ?

Nombre de minutes :

PSQI 3 : Pendant le mois dernier, quand vous êtes vous habituellement levé le matin ?

Heure habituelle du lever :

PSQI 4 : Pendant le mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eues chaque nuit ?

Heure de sommeil par nuit :

Pendant le mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil parce que vous :

	Pas au cours du dernier mois (1)	Moins d'une fois par semaine (2)	1 à 2 fois par semaine (3)	3 ou 4 fois par semaine (4)
PSQI 5 N'avez-vous pas pu vous endormir en moins de 30mn				
PSQI 6 Vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin				
PSQI 7 Avez-vous du vous lever pour aller aux toilettes				
PSQI 8 N'avez-vous pas pu respirer correctement				
PSQI 9 Avez-vous toussé ou ronflé bruyamment				
PSQI 10 Avez-vous eu très froid				
PSQI 11 Avez-vous eu trop chaud				
PSQI 12 Avez-vous eu de mauvais rêves ?				
PSQI 13 Avez-vous eu des douleurs ?				
PSQI 14 Pour d'autres raisons donner une description, s'il vous plaît :				
PSQI 15				

Combien de fois pendant le dernier mois avez-vous eu des difficultés à dormir à cause de cela ?				
---	--	--	--	--

PSQI 16 Pendant le mois dernier, comment évalueriez globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne 1
- Assez bonne 2
- Assez mauvaise 3
- Très mauvaise 4

PSQI 17 Pendant le mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

Pas au cours du dernier mois (1)	Moins d'une fois par semaine (2)	1 ou 2 fois par semaine (3)	3 ou 4 fois par semaine (4)

PSQI 18 Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé dans une activité sociale ?

Pas au cours du dernier mois (1)	Moins d'une fois par semaine (2)	1 ou 2 fois par semaine (3)	3 ou 4 fois par semaine (4)

PSQI 19 Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème 1
- Seulement un tout petit problème 2
- Un certain problème 3
- Un très gros problème 4

PSQI 20 Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un ni l'autre 1
- Un conjoint, un camarade de chambre dans une chambre différente 2
- Un conjoint dans la même chambre mais pas dans le même lit 3
- Un conjoint dans le même lit 4

Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

	Pas au cours du dernier mois (1)	Moins d'une fois par semaine (2)	1 ou 2 fois par semaine (3)	3 ou 4 fois par semaine (4)
PSQI 21 Un ronflement fort				
PSQI 22 De longues pauses respiratoires pendant votre sommeil				
PSQI 23				

Des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez				
<u>PSQI 24</u> Des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil				
<u>PSQI 25</u> D'autres motifs d'agitation pendant le sommeil				

Score :

Questionnaire SCOPA-AUT

Questionnaire Femme					
Nom/Prénom :					
Cocher la réponse correspondante		Jamais 0	Parfois 1	Régulièrement 2	Souvent 3
SCOPA-AUT 1	Durant le mois dernier, avez-vous eu des difficultés à avaler ou vous-êtes vous étouffé ?				
SCOPA-AUT 2	Durant le mois dernier, avez-vous bavé ?				
SCOPA-AUT 3	Durant le mois dernier, la nourriture est-elle restée coincée dans votre gorge ?				
SCOPA-AUT 4	Durant le mois dernier, avez-vous eu la sensation d'être rassasié très rapidement ?				
SCOPA-AUT 5	La constipation est un blocage des selles. On peut parler de constipation lorsqu'une personne ne va à la selle que deux fois par semaine ou moins. Durant le mois dernier, avez-vous eu des problèmes de constipation ?				
SCOPA-AUT 6	Durant le mois dernier, avez-vous du fournir de gros efforts pour aller à la selle ?				
SCOPA-AUT 7	Durant le mois dernier, avez-vous eu de la diarrhée?				
SCOPA-AUT 8	Durant le mois dernier, avez-vous eu des difficultés à retenir vos urines ?				
SCOPA-AUT 9	Durant le mois dernier, avez-vous eu des fuites urinaires ?				
SCOPA-AUT 10	Durant le mois dernier, avez-vous eu l'impression que votre vessie n'était pas complètement vide ?				

SCOPA-AUT 11	Durant le mois dernier, le jet des urines était faible ou léger?				
SCOPA-AUT 12	Durant le mois dernier, avez-vous été obligé d'uriner à nouveau dans les deux heures suivant la précédente miction ?				
SCOPA-AUT 13	Durant le mois dernier, avez-vous été obligé d'uriner la nuit ?				
Cocher la réponse correspondante		Jamais 0	Parfois 1	Régulièrement 2	Souvent 3
SCOPA-AUT 14	Durant le mois dernier, avez-vous eu l'impression d'avoir la tête légère ou de ne plus voir correctement ou de ne plus penser correctement alors que vous étiez debout ?				
SCOPA-AUT 15	Durant le mois dernier, avez-vous eu la tête qui tournait après être resté longtemps debout ?				
SCOPA-AUT 16	Avez-vous eu des malaises durant les six derniers mois ?				
SCOPA-AUT 17	Durant le mois dernier, avez-vous beaucoup transpiré pendant la journée ?				
SCOPA-AUT 18	Durant le mois dernier, avez-vous beaucoup transpiré pendant la nuit ?				
SCOPA-AUT 19	Durant le mois dernier, avez-vous eu du mal à tolérer le froid ?				
SCOPA-AUT 20	Durant le mois dernier, avez-vous eu des difficultés à supporter la chaleur ?				
SCOPA-AUT 21	Durant le mois dernier, vos yeux ont-ils été très sensibles à la forte lumière ?				
SCOPA-AUT 22	Durant le mois dernier, avez-vous eu des problèmes de sécheresse vaginale ?				

SCOPA-AUT 23	Durant le mois dernier, avez-vous des difficultés à avoir un orgasme ?				
SCOPA-AUT 24	Durant le mois dernier, avez-vous pris des médicaments pour un problème d'orgasme ? (répondre par oui ou non). Si oui, quels médicaments ?	Oui	Non		
SCOPA-AUT 25	Durant le mois dernier, avez-vous utilisé des médicaments pour (répondre par oui ou par non) : - la constipation ? - la tension ? - d'autres symptômes ?	OUI	Non		

Questionnaire SCOPA-AUT

Questionnaire Homme					
Nom/Prénom :					
Cocher la réponse correspondante		Jamais 0	Parfois 1	Régulièrement 2	Souvent 3
SCOPA-AUT 1	Durant le mois dernier, avez-vous eu des difficultés à avaler ou vous-êtes vous étouffé ?				
SCOPA-AUT 2	Durant le mois dernier, avez-vous bavé ?				
SCOPA-AUT 3	Durant le mois dernier, la nourriture est-elle restée coincée dans votre gorge ?				
SCOPA-AUT 4	Durant le mois dernier, avez-vous eu la sensation d'être rassasié très rapidement ?				
SCOPA-AUT 5	La constipation est un blocage des selles. On peut parler de constipation lorsqu'une personne ne va à la selle que deux fois par semaine ou				

	moins. Durant le mois dernier, avez-vous eu des problèmes de constipation ?				
SCOPA-AUT 6	Durant le mois dernier, avez-vous du fournir de gros efforts pour aller à la selle ?				
SCOPA-AUT 7	Durant le mois dernier, avez-vous eu de la diarrhée?				
SCOPA-AUT 8	Durant le mois dernier, avez-vous eu des difficultés à retenir vos urines ?				
SCOPA-AUT 9	Durant le mois dernier, avez-vous eu des fuites urinaires ?				
SCOPA-AUT 10	Durant le mois dernier, avez-vous eu l'impression que votre vessie n'était pas complètement vide ?				
SCOPA-AUT 11	Durant le mois dernier, le jet des urines était faible ou léger?				
SCOPA-AUT 12	Durant le mois dernier, avez-vous été obligé d'uriner à nouveau dans les deux heures suivant la précédente miction ?				
SCOPA-AUT 13	Durant le mois dernier, avez-vous été obligé d'uriner la nuit ?				
Cocher la réponse correspondante		Jamais 0	Parfois 1	Régulièrement 2	Souvent 3
SCOPA-AUT 14	Durant le mois dernier, avez-vous eu l'impression d'avoir la tête légère ou de ne plus voir correctement ou de ne plus penser correctement alors que vous étiez debout ?				
SCOPA-AUT 15	Durant le mois dernier, avez-vous eu la tête qui tournait après être resté longtemps debout ?				
SCOPA-AUT 16	Avez-vous eu des malaises durant les six derniers mois ?				

SCOPA-AUT 17	Durant le mois dernier, avez-vous beaucoup transpiré pendant la journée ?				
SCOPA-AUT 18	Durant le mois dernier, avez-vous beaucoup transpiré pendant la nuit ?				
SCOPA-AUT 19	Durant le mois dernier, avez-vous eu du mal à tolérer le froid ?				
SCOPA-AUT 20	Durant le mois dernier, avez-vous eu des difficultés à supporter la chaleur ?				
SCOPA-AUT 21	Durant le mois dernier, vos yeux ont-ils été très sensibles à la forte lumière ?				
SCOPA-AUT 22	Durant le mois dernier, avez-vous été impuissant (incapable d'avoir une érection) ?				
SCOPA-AUT 23	Durant le mois dernier, combien de fois avez-vous été incapable d'éjaculer ?				
SCOPA-AUT 24	Durant le mois dernier, avez-vous pris des médicaments pour un problème d'érection ? (répondre par oui ou non). Si oui, quels médicaments ?	Oui	Non		
SCOPA-AUT 25	Durant le mois dernier, avez-vous utilisé des médicaments pour (répondre par oui ou par non) : - la constipation ? - la tension ? - d'autres symptômes ?	Oui	Non		

Fatigue Severity Scale (FSS questionnaire)

Durant la dernière semaine j'ai trouvé que :		Score						
		1	2	3	4	5	6	7
FSS1	Ma motivation est plus faible quand je suis fatigué (e)							
FSS2	L'exercice physique provoque ma fatigue							
FSS3	Je suis facilement fatigué (e)							
FSS4	La fatigue interfère avec mes activités physiques							
FSS5	La fatigue me pose souvent des problèmes							
FSS6	Ma fatigue m'empêche d'avoir une activité physique soutenue							
FSS7	la fatigue interfère avec ma capacité à conduire certaines tâches et à exercer certaines responsabilités							
FSS8	La fatigue fait partie de mes 3 symptômes les plus gênants							
FSS9	La fatigue interfère avec mon travail, ma famille ou ma vie sociale							

Low score : disagreement ,, high scores: agreement

Questionnaire DN4

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

Oui Non

1. Brûlure
2. Sensation de froid douloureux
3. Décharges électriques

QUESTION 2 : la douleur est - elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

Oui Non

4. Fourmillements
5. Picotements
6. Engourdissements
7. Démangeaisons

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence:

Oui Non

8. Hypoesthésie au tact
9. Hypoesthésie à la piqûre

QUESTION 4 : la douleur est - elle provoquée ou augmentée par :

Oui Non

10. Le frottement

OUI = 1 point NON = 0 point Score du Patient : /10

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif.

Echelle Visuelle Analogique (EVA) : / 10

Autoquestionnaire de qualité de vie PDQ39

☞ **Instructions : A cause de votre maladie de Parkinson, combien de fois avez-vous vécu chacune des situations suivantes au cours du mois précédent ? Mettre une croix dans la case correspondante.**

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs					
2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison : bricolage, ménage cuisine ?					
3. Avez-vous eu des difficultés à porter des sacs de provisions ?					
4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 km à pied ?					
5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100m à pied ?					
6. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous, aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?					
7. Avez vous eu des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics ?					
8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner lors de vos sorties ?					
9. Avez-vous eu peur ou vous-êtes vous senti(e) inquiet(e) à l'idée de tomber en public ?					
10. Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?					
11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver ?					
12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?					
13. Avez-vous eu des problèmes pour boutonner vos vêtements ou pour lacer vous chaussures ?					
14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement ?					
15. Avez-vous eu des difficultés pour couper la nourriture ?					
16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?					

17. Vous êtes vous sentie déprimé(e) ?					
18. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) et seul(e) ?					
19. Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré ?					
20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ?					
21. Vous êtes-vous senti(e) anxieux(se)					
	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
22. Vous êtes-vous senti(e) inquiète pour votre avenir ?					
23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie de Parkinson ?					
24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?					
25. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?					
26. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?					
27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?					
28. Avez-vous manqué de soutien, dont vous aviez besoin, de la part de votre époux(se) ou conjoint(e) ?					
29. Avez-vous manqué de soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos amis proches ?					
30. Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée de façon inattendue ?					
31. Avez-vous eu des problèmes e concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?					
32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise ?					
33. Avez-vous fait des mauvais rêves, ou eu des hallucinations ?					
34. Avez-vous eu des difficultés pour parler ?					

35. Vous-êtes vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres ?					
36. Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres ?					
37. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux ?					
38. Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps ?					
39. Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid ?					

التوجه

غادي نطرح عليك بعض الأسئلة باش نختابر الذاكرة ديالك. بعض الأسئلة سهلة و بعضها صعبة شوية. حاول تجاوب عليها مزيان.
تقدر تقول لي التاريخ ديال اليوم؟

إذا كان الجواب خاطئا أو غير تام نطرح الأسئلة الآتية :

- 1- اشمن عام احنا؟.....
- 2- اشمن فصل؟.....
- 3- اشمن شهر؟.....
- 4- اشمن اليوم ف الشهر؟.....
- 5- اسمية اليوم؟.....

دابا غادي نطرح عليك شي أسئلة عندها علاقة بالبلاصة اللي حنا فيها.

- 6- اسمية السبيطار اللي حنا فيه ؟.....
- 7- فينا مدينة كاين؟.....
- 8- اشمن طبقة؟.....
- 9- اسمية لزقة - ا لشارع - فين كتسكن؟.....
- 10- اسمية الحي؟.....

/3

التعلم

غادي نقول لك 3 ديال الكلمات، عاودهم مورايا و حاول تعقل عليهم لأنني غادي نطلب منك تقولهم لي من بعد.

- | | | | |
|--------------------------|------|--------|---------|
| <input type="checkbox"/> | شجرة | كرة | كرسي |
| <input type="checkbox"/> | باب | أو فأس | أو وردة |
| <input type="checkbox"/> | خاتم | عنب | قط |

استطاع أن يعيد الكلمات الثلاث في المحاولة.

غادي /5

الانتباه و الحساب

تبدا تحسب من 100 و تنقص 7 ف كل مرة، استمر حتى نقول لك احيس.

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

/3

التذكر

تقدر تقول لي هادوك الكلمات اللي طلبت منك تعقل عليهم ؟

- | | | | |
|--------------------------|------|-----|------|
| <input type="checkbox"/> | شجرة | كرة | كرسي |
|--------------------------|------|-----|------|

- 20- باب أو فأس أو وردة
 21- خاتم عنب قط

/8

اللغة

- 22- نقدم قلما اسمية هادا؟
 23- نقدم ساعة اسمية هادي؟
 24- اسمع مزيان و عاود مورايا: "ما فيها لا إلا و لا حتى".

نضع ورقة على المكتب، نوريها للمريض و نقول ليه: "اسمع مزيان و دير اللي غادي نطلب منك:

- 25- خد الورقة نيدك اليمينية،
 26- اطوها على جوج،
 27- و ارميها على الأرض".

نقدم للمريض ورقة كتبت عليها بأحرف بارزة: "أغمض عينيك" و نقول:

- 28- "دير داك شي اللي مكتوب ف الورقة".

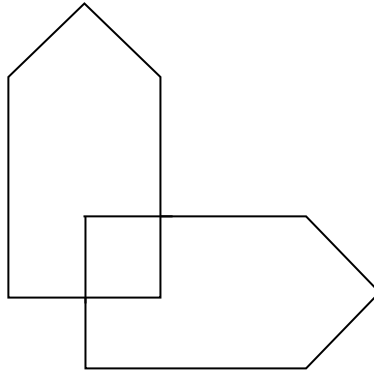
نقدم للمريض ورقة و قلما، قائلين:

- 29- "كتب لي جملة مفيدة".

/1

النسخ

نقدم للمريض الورقة التي تحتوي على الرسم:
30- "حاول ترسم بحال هاد الرسم".

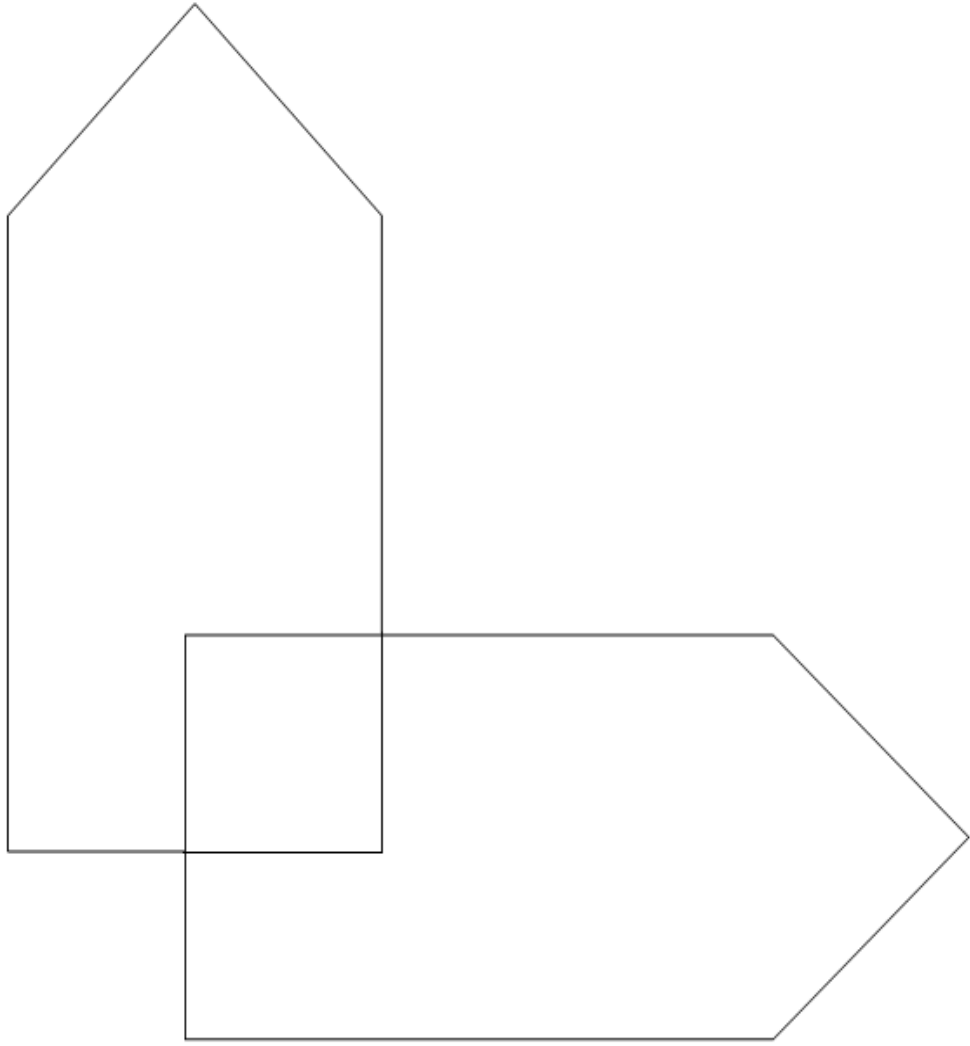


30 /

الحاصل النهائي :

أَغْمَضْنَ

عَيْنِيَاكِ



1- حزن واضح

يقابل الإحباط، الإكتئاب، اليأس (أكثر من مجرد هم عابر) المعبر عنهم بالكلام أو الإيماء أو هيئة الجسم. يرقم التقييم حسب عمق و درجة العجز عن الانبساط.

- 0 ليس هناك حزن.
 1
 2 يبدو محبطا، ولكنه قادر على الانبساط بدون صعوبة.
 3
 4 يبدو حزينا و تعيسا في أغلب الأوقات.
 5
 6 يبدو تعيسا في كل الأوقات، شديد الإحباط.

2- حزن معبر عنه

يقابل التعبير عن مزاج اكتئابي، سواء كان هذا المزاج واضحا أم غير واضح، يتضمن الهم، الإحباط أو الإحساس بضيق لا أمل في تجاوزه. يرقم التقييم حسب الشدة، المدة، و الدرجة التي يعتبر أن المزاج يتأثر فيها بالأحداث.

- 0 حزن يقع في بعض المناسبات تبعا للظروف.
 1
 2 حزين أو مهموم، و لكنه ينبسط بدون صعوبة.
 3
 4 إحساس مكتسح بالحزن و بالإكتئاب. لا زال المزاج متأثرا بالظروف الخارجية.
 5
 6 حزين، يأس، أو إحباط دائمين أو بدون تغير أو تقلب.

3- توتر داخلي

يقابل الإحساس بضيق malaise غير محدد، بالانفعال السريع irritabilité، باضطراب داخلي، بتوتر عصبي يصل إلى حد الرعب panique، أو الذعر effroi أو القلق. يرقم التقييم حسب الشدة، التردد، المدة، و حسب درجة الطمأننة الضرورية.

- 0 هادئ. توتر داخلي عابر فقط.
 1
 2 إحساس عابر بالانفعال السريع و بضيق غير محدد.
 3
 4 إحساس مستمر بالتوتر الداخلي أو برعب متناوب لا يمكن للمريض أن يتحكم فيه إلا بصعوبة.
 5
 6 ذعر أو قلق مستمران. رعب مكتسح.

4- نقص في النوم

يقابل نقصا في مدة أو في عمق النوم بالمقارنة مع نوم المريض حينما لا يكون مريضا.

- 0 ينام نوما عاديا.

- 1
- 2 صعوبة صغيرة في أن ينام، أو نوم ناقص شيئاً ما أو نوم خفيف أو مضطرب.
- 3
- 4 نوم ناقص أو نوم متقطع (ينقطع لمدة ساعتين على الأقل).
- 5
- 6 أقل من ساعتين أو ثلاث ساعات من النوم.

5- نقصان الشهية

يقابل الإحساس بفقدان الشهية بالمقارنة مع الشهية العادية. تقويم غياب الرغبة في التغذية أو الحاجة إلى إرغام الذات على الأكل.

- 0 شهية طبيعية أو مرتفعة.
- 1
- 2 شهية ناقصة شيئاً ما.
- 3
- 4 غياب الشهية. طعام بدون مذاق.
- 5
- 6 لا يأكل إلا إذا تم إقناعه بذلك.

6- صعوبات في التركيز

يقابل صعوبات تجميع الأفكار التي قد تصل إلى العجز عن التركيز. تقويم شدة و تردد و درجة العجز.

- 0 ليست هناك صعوبات في التركيز.
- 1
- 2 صعوبات في تجميع الأفكار، تقع في بعض الأحيان.
- 3
- 4 صعوبة في التركيز و في الحفاظ على الانتباه، مما يقلص القدرة على القراءة أو على متابعة الحوار.
- 5
- 6 عاجز عن القراءة أو الحوار دون صعوبات كبيرة.

7- العناء

يقابل صعوبة في الانطلاق أو بطء في مباشرة أو تحقيق الأعمال اليومية.

- 0 ليست هناك صعوبات في الانطلاق. ليس هناك بطء.
- 1
- 2 صعوبات في مباشرة أعمال ما.
- 3
- 4 صعوبات في مباشرة أعمال روتينية يتم إنهاؤها بجهد كبير.
- 5
- 6 عياء كبير، عاجز عن أن يقوم بأي شيء دون مساعدة.

8- عجز في الإحساس

يقابل تجربة ذاتية تتجلى في تقلص الاهتمام بالمحيط الخارجي، أو بالأنشطة التي تكون عادة مصحوبة بالمتعة. تكون القدرة على رد الفعل بالعاطفة المناسبة للظروف متقلصة.

- 0 اهتمام طبيعي بالعالم المحيط و بالأشخاص.
- 1
- 2 قدرة متقلصة على الاستمتاع باهتماماته المألوفة.
- 3
- 4 فقدان للاهتمام بمحيطه الخارجي. فقدان العاطفة تجاه أصدقائه و معارفه.
- 5
- 6 الإحساس بشلل عاطفي، عجز عن الإحساس بالغضب أو بالحزن أو بالمتعة، و استحالة تامة أو مؤلمة للإحساس بشيء ما تجاه الأقرباء و الأصدقاء.

9- أفكار متشائمة

يقابل أفكار الإحساس بالذنب، بالنقص، باتهام الذات، بالإثم، بالندم، و بالإفلاس.

- 0 ليست هناك أفكار متشائمة.
- 1
- 2 أفكار متناوبة بالفشل، باتهام الذات، و بالحط من الذات.
- 3
- 4 اتهامات الذات مستمرة، أو أفكار محددة، و لكنها لازالت عقلانية، بالذنب أو بالإثم. تشاؤم متصاعد بالنسبة للمستقبل.
- 5
- 6 أفكار هذيانية بالإفلاس، بالندم أو بإثم غير مبرر. اتهام الذات مترسخ و لا معنى له.

10- أفكار الانتحار

يقابل الإحساس بأن الحياة لا تليق بأن تعاش، أن موتا طبيعيا سيقبل بكل فرح، أفكار الانتحار و استعدادات للانتحار. لا ينبغي لمحاولات الانتحار ذاتها أن تؤثر على التقويم.

- 0 يتمتع بالحياة و يتناولها كما هي.
- 1
- 2 متعب من الحياة، أفكار الانتحار عابرة فقط.
- 3
- 4 الموت أحسن. أفكار الانتحار سائدة، و يعتبر الانتحار كحل ممكن و لكن ليس هناك مشروع أو نية محددة (لانتحار).
- 5
- 6 مشاريع واضحة للانتحار إذا ما أتاحت الفرصة لذلك. استعدادات للانتحار.

الحاصل النهائي : 60 /

1.28 Annexe 2 :

Hindawi
Parkinson's Disease
Volume 2017, Article ID 2412486, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2017/2412486>



Research Article

LRRK2 G2019S Mutation: Prevalence and Clinical Features in Moroccans with Parkinson's Disease

Ahmed Bouhouche,^{1,2} Houyam Tibar,² Rafiqua Ben El Haj,¹ Khalil El Bayad,² Rachid Razine,³ Sanaa Tazrout,² Asmae Skalli,¹ Naima Bouslam,² Loubna Elouardi,² Ali Benomar,^{1,2} Mohammed Yahyaoui,^{1,2} and Wafa Regragui^{1,2},

*Research Team in Neurology and Neurogenetics, Medical School and Pharmacy, Mohammed V University, Rabat, Morocco*²

*Department of Neurology and Neurogenetics, Specialties Hospital, Rabat, Morocco*³

Laboratory of Public Health, Medical School and Pharmacy, Mohammed V University, Rabat, Morocco

Correspondence should be addressed to Ahmed Bouhouche; a.bouhouche@um5s.net.ma

Received 9 December 2016; Accepted 23 March 2017; Published 30 March 2017

Academic Editor: Daniel Berwick

Copyright © 2017 Ahmed Bouhouche et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. The *LRRK2* G2019S mutation is the most common genetic determinant of Parkinson's disease (PD) identified to date. This mutation, reported in both familial and sporadic PD, occurs at elevated frequencies in Maghreb population. In the present study, we examined the prevalence of the G2019S mutation in the Moroccan population and we compared the motor and nonmotor phenotype of G2019S carriers to patients with idiopathic Parkinson's disease.

Methods. 100 PD patients were assessed for motor and nonmotor symptoms, current medication, and motor complication including motor fluctuations and dyskinesia. The *LRRK2* G2019S mutation was investigated by direct sequencing in patients and ethnically matched controls, all of Moroccan origin. **Results.** Among the 100 PD Moroccan patients, 41 (41%) were carriers of the G2019S mutation. The mutation frequency was higher among probands with autosomal dominant inheritance (76%) than among sporadic ones (28%). Interestingly, G2019S mutation was also found in 5% of control individuals. Clinically, patients carrying the G2019S mutation have more dystonia (OR = 4.6, $p = 0.042$) and more sleep disorders (OR = 2.4, $p = 0.045$) than noncarriers. **Conclusions.** The *LRRK2* G2019S prevalence in Morocco is the highest in the world reported to date. Some clinical features in G2019S carriers such as dystonia and sleep disturbances are worth noting

1 Introduction

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease affecting approximately 1-2% of the population over 60 years and 4% above 85 years [1]. It is clinically characterized by rigidity, bradykinesia, tremor, and postural instability. Other clinical features as dementia and depression can be added to this clinical array [2, 3]. Pathologically it is identified by a selective degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra in the midbrain and eventually the presence of Lewy bodies in the surviving neurons [4, 5]. The etiology of PD is likely to be multifactorial involving complex interactions between genetic and environmental factors, but the exact molecular mechanism underlying the pathogenesis of the disease remains obscure. In the past 17 years, genetic studies of PD families consolidate the hypothesis that PD has a significant genetic component. Indeed, 14 genes have been described for Mendelian PD so far [6, 7]. Among them, there are at least three confirmed genes responsible for the autosomal dominant form of PD: *SNCA* (PARK1/4), *LRRK2* (PARK8), and *VPS35* (PARK17).

Mutations in *LRRK2* gene are the most frequently reported monogenic cause of PD and are common in both early and late-onset PD, occurring in both familial and sporadic PD patients with a wide variety of clinical and pathological features and a variable frequency depending on ethnic origin [8]. Among these mutations, the glycine to serine substitution (G2019S), located within the protein kinase domain encoded by exon 41, is the most common and was estimated by the international *LRRK2* consortium to represent 1% of sporadic and 4% of familial PD patients worldwide [9]. Intriguingly, the frequency of this mutation varies greatly among ethnic groups and geographic origins. In fact, the highest frequencies were observed in North African countries with 30–40% and Ashkenazi Jews with 10–30% [10, 11]. In Europe, the frequency of G2019S mutation appears to be relatively higher in southern countries particularly in Portugal and Spain with 2–14% of PD cases, than in northern countries with 0–3% [9–13] suggesting a European north-south gradient. The presence of G2019S in PD patients is very rare in Asian populations with a frequency less than 0.1% in China, Japan, Korea, and India, whereas it can reach 1–3% in white North American population [8, 10, 11, 14]. However, none of black PD patients from Nigeria and South Africa seems to carry the G2019S mutation [15, 16]. Among apparently healthy controls, the highest frequency of the G2019S mutation has been reported in North Africa with 3.3% in Berbers of Morocco, 2.13% in Algerians, 1.57% in Tunisians, and 1.32% in Libyans [17]. This frequency is estimated at 2% in Ashkenazi Jews [18] and is reported as very rare or absent in other populations [9]. Occurrence of the G2019S mutation in PD patients with PD and healthy subjects suggests reduced penetrance, which has been shown to vary according to ethnic origin [12, 19–22]. This variability in penetrance suggests that other genetic or environmental factors are involved in the pathogenesis of the disease.

Clinically, G2019S mutation carriers develop a very similar PD disease to noncarriers, including the development of motor symptoms and cognitive impairment [9, 23], but some differences could be observed even within the same family [24]. Homozygous carriers of G2019S mutation are rare, mostly reported in North African populations where the rate of consanguineous marriages is high. These patients do not show differences in clinical features compared with heterozygous carriers [25–30].

The present study aims to estimate the prevalence of the G2019S mutation of the *LRRK2* gene in the Moroccan population and to assess the motor and nonmotor phenotype of G2019S mutation carriers and noncarriers.

2 Subjects and Methods

A total of 100 unrelated PD patients were recruited consecutively from the outpatient clinic of the Neurological Department at University Hospital Ibn Sina of Rabat from October 2013 to June 2015. One hundred healthy individuals were recruited from the National Blood Transfusion Institute of Rabat and were used as controls. Their mean age was 58.59 (± 8.65) and 51 of them were males. Patients and controls provided a written informed consent and the study was approved by the ethic committee of the Medical School of Rabat (CERB).

2.1. Clinical Evaluation. Diagnosis of PD was made by the same neurologist using the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria [31]. Patients were submitted to a structured clinical interview including

demographic data, date of onset, disease duration, motor phenotype subtype, the presence of dystonia in the early disease course, motor fluctuations and dyskinesia, nonmotor symptoms, and current medication. Motor symptoms were assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III and Hoehn and Yahr stage during ON condition. The LEDD (levodopa Equivalent Daily Dose) was calculated based on a previously published algorithm combining dopamine agonist daily dose with levodopa daily dose [32]. We classified the motor phenotype as tremor-dominant, akineticrigid, or mixed, and for the purposes of analysis owing to low figures, we included akinetic-rigid phenotype in mixed group. Nonmotor symptoms scales used are the Pittsburgh sleep QI for sleep disturbances, the Epworth Sleepiness Scale for excessive daytime sleepiness, the SCOPA autonomic questionnaire for dysautonomia, the DN4 questionnaire for neuropathic pain, the Hamilton and the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) for depressive complaints, and the Arab version of the MMSE for cognitive impairment (patients with scores below 21 were excluded to avoid reliability concerns in their answers relative to the scales of the questionnaire). For simplification, we recorded nonmotor symptoms as absent or present for constipation, urinary urgency, orthostatic vertigo, pain, hallucinations, memory complaints, and sleep disturbances.

Otherwise, all control individuals have no family history of neurological disease but have not been clinically assessed for the presence of PD.

2.2. Genetic Analysis. A pedigree was established for all patients and the mode of inheritance was classified as “familial” if at least one relative was reported with a diagnosis of PD (FPD) and as autosomal recessive or dominant based on the presence or absence of consanguinity. The remaining patients were classified as “sporadic” (SPD).

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using Isolate II Genomic DNA kit from Bioline. The G2019S mutation of the *LRRK2* gene was performed by direct sequencing. Briefly, a 378 bp *LRRK2* exon 41 fragment was PCR amplified as described previously [33]. The PCR products were sequenced using Big Dye Terminator Cycle Ready Reaction 3.1 Kits and an ABI 3130xl automated sequencer, and sequence chromatograms were analyzed using SeqScape 2.1 software (Applied Biosystems, Foster City, CA).

2.3. Statistical Analysis. Demographic and clinical variables between G2019S-carriers and noncarriers were compared using parametric and nonparametric tests as appropriate using SPSS 13.0 software. Quantitative data were expressed in mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range and were compared using *t*-test or Mann–Whitney test. Categorical variables were expressed as numbers and percentages and were compared using Chi-square test. The relationship between G2019S mutation and the clinical symptoms was analyzed by means of logistic regression adjusting for age, sex, and disease duration on univariate and multivariate analysis. In the multivariate analysis model, we introduced variables that had a $p \leq 0.3$ and we forced this analysis for Hoehn and Yahr score for its importance in the disease evolution. *p* value < 0.05 was considered as statistically

Table 1: Demographic features of LRRK2 G2019S carrier and noncarrier patients.

Variables	All	patients	G2109S carriers	G2019S noncarriers	<i>p</i> value
	(<i>n</i> = 100)		(<i>n</i> = 41)	(<i>n</i> = 59)	
Age at exam (years) ^a	60.93 ± 11.07		60.32 ± 11.83	61.35 ± 10.59	0.649
Age at onset (years) ^a	53.9 ± 11.54		52.15 ± 11.28	55.12 ± 11.65	0.207
Disease duration (years) ^b	6 [2.25–10]		7 [4–13]	5 [2–7]	0.035
Gender (male) ^c	56		19 (46.3)	37 (62.7)	0.105

Data are ^amean ± standard deviation, ^bmedian [interquartile range], and ^cnumbers (percentage).

Table 2: Prevalence of G2019S mutations among 100 Moroccan PD patients.

Form	Familial				Sporadic cases		
	DFPD	RFPD	ND	Total	Inbred	Not inbred	Total
Patients	29 (29)	2 (2)	2 (2)	33 (33)	10 (10)	57 (57)	67 (67)
G2019S carriers	22 (76)	0 (0)	0 (0)	22 (67)	1 (10)	18 (32)	19 (28)

Data are number (percentage). DFPD = dominant familial Parkinson's disease, RFPD = recessive familial Parkinson's disease, and ND = inheritance not determined.

significant. For multiple testing, we corrected the *p* value by the Bonferroni method.

3 Results

We examined 100 patients with PD, 56 of whom were males and 44 were females (Table 1). The mean age at exam was 60.93 (±11.07) and the mean age at onset was 53.9 years (±11.54). Comparison of demographic features between the G2019S carriers and noncarriers (Table 1) showed no significant difference except for the disease duration; G2019S carriers have the longest disease duration (*p* = 0.03).

3.1. Genetic Aspects. Sixty-seven out of 100 patients were sporadic cases (67%) and 33 had a positive family history of PD (33%). Ten of the 67 SPD patients were from consanguineous marriages (Table 2). Among the 33 FPD patients, 29 had dominant inheritance (DFPD), 2 had recessive inheritance (RFPD), and in 2 patients the mode of inheritance could not be specified (parents were consanguineous and one of them is with PD). The *LRRK2* G2019S substitution was found in 41 of 100 (41%, 95% CI 31.4–50.3) PD patients, 37 of whom were heterozygous and 4 were homozygous. The G2019S prevalence increased to 67% (95% CI 48.11–81.45) for FPD patients, with 76% of patients (95% CI 56.07–88.98) having a DFPD, 0% of patients (0 of 2) having RFPD, and 0% of patients (0 of 2) having an unspecified mode of inheritance. The prevalence reaches only 28% (95% CI 18.35–40.88) for SPD patients with 32% of patients (95% CI 20.27–45.38) without consanguinity and 10% of patients (95% CI 1.79–40.41) with consanguinity (Table 2). Interestingly, there were five control individuals heterozygous for the G2019S mutation among the 100 tested (5%, 95% CI 1–10).

3.2. Clinical Features. Motor and nonmotor symptoms of all patients are given in Table 3. The initial symptom of the disease and the clinical phenotype were significantly different between *LRRK2* G2019S carriers and noncarriers (*p* = 0.019 and *p* = 0.012, resp.). *LRRK2* G2019S carriers have less tremor than noncarriers do as first symptom (26.8% versus 52.5%, corrected-*p* = 0.03) and exhibited less of the tremor-dominant phenotype than noncarriers (corrected-*p* = 0.009). They also have more dystonia (*p* = 0.011) and more dyskinesia (*p* = 0.002) and take a higher dose (up to 200

mg) of dopaminergic drugs ($p = 0.002$). Gait disturbances, postural instability, motor fluctuations, UPDRS III score, and H&Y scale during ON state are similar between both groups. Concerning nonmotor symptoms, *LRRK2* G2019S carriers have more sleep complaints than noncarriers do ($p = 0.046$), while they show the same rates of psychiatric symptoms, constipation, urinary urgency, and orthostatic vertigo. There is a trend to more cognitive impairment in *LRRK2* G2019S carriers than noncarriers but the difference is not significant ($p = 0.059$).

The relationship between G2109S mutation and the clinical symptoms using logistic regression by adjusting for age, sex, and disease duration is shown in Table 4. *LRRK2* G2019S mutation is associated with more dystonia (OR = 4.655, $p = 0.042$) and sleep complaints (OR = 2.4, $p = 0.045$) but less tremor (OR = 0.3, $p = 0.011$). Nonetheless, while *LRRK2* G2019S carriers have more levodopa-induced dyskinesia ($p = 0.002$), the statistical significance lacked on multivariate analysis (OR = 1.965, $p = 0.217$).

4 Discussion

The international *LRRK2* consortium reported a worldwide frequency of *LRRK2* G2019S mutation of 1% in sporadic PD and 4% in familial PD [9]. Although the highest frequency of the G2019S mutation has been recorded in North Africa, no study on the prevalence of this mutation in the Moroccan population has been conducted until now. Previous studies have used small sample size of Moroccan patients, the majority of whom were living outside Morocco. In our cohort of 100 PD patients of Moroccan origin, the overall mutation frequency of G2019S is 41% (95% CI 31.4–50.3). Among probands with autosomal dominant mode of inheritance, this value rises to about 76% (95% CI 56.07–88.98) and 28% (95% CI 18.35–40.88) among sporadic cases. Unexpectedly, these frequencies were higher than observed in PD patients from neighboring Maghreb countries such as Algeria and Tunisia [10, 11], representing the highest prevalence in the world reported to date for the G2019S mutation.

Table 3: Clinical features of G2019S carrier and noncarrier patients.

	G2109S carriers ($n = 41$)	G2019S noncarriers ($n = 59$)	p value
Initial symptom			0.019
Akinesia ^a	14 (34.1)	9 (15.3)	
Tremor ^a	11 (26.8)	31 (52.5)	
Tremor and akinesia ^a	16 (39)	19 (32.2)	
Clinical phenotype			0.012
Akinetic-rigid ^a	10 (24.4)	10 (16.9)	
Tremor-dominant ^a	7 (17.1)	27 (45.8)	
Mixed ^a	24 (58.5)	22 (37.3)	
Dystonia ^a	9 (21.9)	3 (5.1)	0.011
Gait impairment ^a	21 (51.2)	23 (39)	0.225
Postural instability ^a	17 (41.5)	29 (49.2)	0.448
UPDRS III ON ^b	11 [6.5–19]	11 [6–21]	0.858
H-Y score ^b	2 [1–4]	3 [1–4]	0.875

LEDD ^b	727.9 [500–1100]	500 [300–800]	0.002
Fluctuations ^a	25 (61)	29 (49.2)	0.243
Dyskinesia ^a	23 (56.1)	15 (25.4)	0.002
Urinary dysfunction ^a	30 (73.2)	48 (82.8)	0.253
Constipation ^a	21 (51.2)	31 (52.5)	0.896
Orthostatic hypotension ^a	16 (39.0)	29 (49.2)	0.318
Pain ^a	22 (53.7)	31 (52.5)	0.912
Psychiatric disorders ^a	25 (61.0)	28 (47.5)	0.184
Cognitive disorders ^a	26 (63.4)	26 (44.1)	0.059
Sleep disorders ^a	22 (53.7)	19 (33.3)	0.046

Data are ^anumber (percentage) and ^bmedian [interquartile range]. Significant *p* values are in bold.

Table 4: Logistic regression model of the association between G2019S mutation and PD clinical features adjusted for gender, age, and disease duration.

	OR/ β	CI 95%	<i>p</i> value
Initial symptom	0.305	0.123–0.758	0.011
Tremor ^a			
Akinesia + mixed ^a			
Clinical phenotype	0.261	0.096–0.708	0.008
Tremor-dominant ^a			
Akinetic-rigid + mixed ^a			
Dystonia ^a	4.655	1.058–20.48	0.042
H-Y score ^b	-0.104	-0.666–4.58	0.717
LEDD ^b	52.57	-103.6–208.7	0.509
Fluctuations ^a	0.606	0.206–1.782	0.363
Dyskinesia ^a	1.965	0.673–5.739	0.217
Urinary dysfunction ^a	0.566	0.207–1.550	0.268
Psychiatric disorders ^a	2.023	0.856–4.782	0.109
Cognitive disorders ^a	1.892	0.812–4.409	0.140
Sleep disorders ^a	2.409	1.021–5.685	0.045

Data are ^anumbers (percentages) and ^bmedian [interquartile range]. OR = odds ratio and CI = confident interval. Significant *p* values are in bold.

Among the 41 patients with G2019S mutation, four were homozygous carriers with different mode of inheritance, including two with autosomal dominant inheritance and two sporadic cases of which one comes from a consanguineous marriage. This could be due to the high prevalence of the mutation in the general population. Indeed, there were five heterozygous G2019S carriers among the 100 control individuals (5%).

Clinically, most authors reported a similar phenotype between *LRRK2* G2019S carriers and noncarriers [34, 35]. In our series, the phenotypes are overlapping but the *LRRK2* subjects have less tremor. This finding is in line with some series [34] whereas others reported the tremor as a more common presenting feature in *LRRK2* carriers [30, 36, 37]. Contrariwise, we found a nonsignificant increase of dyskinesia frequency as reported earlier [38], which can be explained by the higher LEDD recorded in this group. Moreover, *LRRK2* G2019S carriers had a similar UPDRS III and H&Y scores for longest disease duration (7 [4–13] versus 5 [2–7], $p = 0.035$) compared to noncarriers. It can reflect in some extent a slower disease evolution in *LRRK2* G2019S patients. In the same line, Healy et al. [9] reported longer latency between disease onset and first fall among carriers compared to noncarriers. However, longitudinal follow-up is needed to compare disease course between the two groups.

Furthermore, dystonia is the most specific feature that characterizes *LRRK2* G2019S carriers in our series with an ODDS ratio of 4.65. Dystonia is a well-defined symptom in early onset Parkinson's disease (EOPD) as reported by Kilarski et al. [39] in their systematic review and UK-based study of EOPD. The high frequency in our study can be explained somehow by the overall young age of onset of Parkinson's disease in Moroccan patients [40], but there was no statistically difference in age of onset between *LRRK2* G2019S carriers and noncarriers ($p = 0.207$).

Otherwise, *LRRK2* G2019S patients exhibited more sleep complaints in our series. This feature is in line with other series that reported more sleep onset insomnia, few or no rapid eye behavior disorders, and less nocturia in *LRRK2* G2019S carriers [41–43].

Other reports described more specific clinical features in *LRRK2* carriers such as a lower limb onset [34], more hallucinations, behavioral disorders, and dopaminergic dysregulation syndrome [36, 38, 44] but less cognitive impairment [34, 36, 45]. Kalia et al. [46] explained this phenomenon by the lack of Lewy bodies in some cases with *LRRK2* G2019S mutation; the presence of Lewy bodies is strongly correlated to some nonmotor symptoms especially cognitive impairment and dementia. In our study, *LRRK2* carriers have a trend to more cognitive impairment that was not confirmed in the logistic regression model. Future studies with wider cohorts are required to determine the cognitive profile of *LRRK2* carriers.

5 Conclusions

Our study showed that Morocco has the highest reported prevalence of the G2019S mutation in the world, with a mutation frequency of 41% overall and 76% for patients with autosomal dominant mode of inheritance. Furthermore, G2019S carrier patients exhibit clinical features quite similar to noncarriers with some mild differences in particular more dystonia and more sleep complaints.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors are grateful to the patients for their participation in this study. They also gratefully acknowledge the National Center of Blood Transfusion of Rabat for providing the control samples. The study was supported by Novartis Pharma Maroc SA and the “Centre National de Recherche Scientifique et Technique” (CNRST) of “Ministere de l'Enseignement' Superieur, de la Recherche Scientifique et de la Formation des' Cadres” (MESRSFC) of Morocco.

References

- [1] F. Copped, "Genetics and epigenetics of Parkinson's disease," *The Scientific World Journal*, vol. 2012, Article ID 489830, 2012.
- [2] B. Thomas and M. Flint Beal, "Parkinson's disease," *Human Molecular Genetics*, vol. 16, no. 2, pp. R183–R194, 2007.
- [3] J. Jankovic, "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 368–376, 2008.
- [4] M. C. J. Dekker, V. Bonifati, and C. M. Van Duijn, "Parkinson's disease: piecing together a genetic jigsaw," *Brain*, vol. 126, no. 8, pp. 1722–1733, 2003.
- [5] D. J. Moore, A. B. West, V. L. Dawson, and T. M. Dawson, "Molecular pathophysiology of Parkinson's disease," *Annual Review of Neuroscience*, vol. 28, pp. 57–87, 2005.
- [6] V. Bonifati, "Genetics of Parkinson's disease—state of the art, 2013," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 20, no. 1, pp. S23–S28, 2014.
- [7] M. K. Lin and M. J. Farrer, "Genetics and genomics of Parkinson's disease," *Genome Medicine*, vol. 6, no. 6, article 48, 2014.
- [8] P. Gomez-Garre, F. Carrillo, and P. Mir, "Prevalence and clinical features of LRRK2 mutations in patients with Parkinson disease," *European Neurology Journal*, vol. 2, pp. 1–7, 2010.
- [9] D. G. Healy, M. Falchi, S. S. O'Sullivan et al., "Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study," *The Lancet Neurology*, vol. 7, no. 7, pp. 583–590, 2008.
- [10] H. T. S. Benamer and R. De Silva, "LRRK2 G2019S in the North African population: a review," *European Neurology*, vol. 63, no. 6, pp. 321–325, 2010.
- [11] S. Lesage, E. Patin, C. Condroyer et al., "Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans," *Human Molecular Genetics*, vol. 19, no. 10, Article ID ddq081, pp. 1998–2004, 2010.
- [12] J. Kachergus, I. F. Mata, M. Hulihan et al., "Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations," *American Journal of Human Genetics*, vol. 76, no. 4, pp. 672–680, 2005.
- [13] M. Sierra, I. Gonzalez-Aramburu, P. Sanchez-Juan et al., "High frequency and reduced penetrance of LRRK2 G2019S mutation among Parkinson's disease patients in Cantabria (Spain)," *Movement Disorders*, vol. 26, no. 13, pp. 2343–2346, 2011.
- [14] H. F. Chien, T. R. Figueiredo, M. A. Hollaender et al., "Frequency of the LRRK2 G2019S mutation in late-onset sporadic patients with Parkinson's disease," *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 72, no. 5, pp. 356–359, 2014.
- [15] N. Okubadejo, A. Britton, C. Crews et al., "Analysis of Nigerians with apparently sporadic Parkinson disease for mutations in LRRK2, PRKN and ATXN3," *PLoS ONE*, vol. 3, no. 10, Article ID e3421, 2008.
- [16] S. Bardien, A. Marsberg, R. Keyser et al., "LRRK2 G2019S mutation: frequency and haplotype data in South African Parkinson's disease patients," *Journal of Neural Transmission*, vol. 117, no. 7, pp. 847–853, 2010.
- [17] N. Change, G. Mercier, and G. Lucotte, "Genetic screening of the G2019S mutation of the LRRK2 gene in southwest European, North African, and sephardic Jewish subjects," *Genetic Testing*, vol. 12, no. 3, pp. 333–339, 2008.
- [18] A. Orr-Urtreger, C. Shifrin, U. Rozovski et al., "The LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: is there a gender effect?" *Neurology*, vol. 69, no. 16, pp. 1595–1602, 2007.
- [19] L. N. Clark, Y. Wang, E. Karlins et al., "Frequency of LRRK2 mutations in early- and late-onset Parkinson disease," *Neurology*, vol. 67, no. 10, pp. 1786–1791, 2006.
- [20] S. Punia, M. Behari, S. T. Govindappa et al., "Absence/rarity of commonly reported LRRK2 mutations in Indian Parkinson's disease patients," *Neuroscience Letters*, vol. 409, no. 2, pp. 83–88, 2006.
- [21] J. J. Ferreira, L. C. Guedes, M. M. Rosa et al., "High prevalence of LRRK2 mutations in familial and sporadic Parkinson's disease in Portugal," *Movement Disorders*, vol. 22, no. 8, pp. 1194–1201, 2007.
- [22] S. Goldwurm, M. Zini, A. Di Fonzo et al., "LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease: a clinical, neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Italian sample," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 12, no. 7, pp. 410–419, 2006.

- [23] S. Belarbi, N. Hecham, S. Lesage et al., "LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Algerian cohort," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 16, no. 10, pp. 676–679, 2010.
- [24] C. Schulte and T. Gasser, "Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression," *Application of Clinical Genetics*, vol. 4, pp. 67–80, 2011.
- [25] W. C. Nichols, N. Pankratz, D. Hernandez et al., "Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease," *Lancet*, vol. 365, no. 9457, pp. 410–412, 2005.
- [26] S. Lesage, P. Ibanez, E. Lohmann et al., "G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease," *Annals of Neurology*, vol. 58, no. 5, pp. 784–787, 2005.
- [27] L. Ishihara, R. A. Gibson, L. Warren et al., "Screening for Lrrk2 G2019S and clinical comparison of Tunisian and North American Caucasian Parkinson's disease families," *Movement Disorders*, vol. 22, no. 1, pp. 55–61, 2007.
- [28] L. Warren, R. Gibson, L. Ishihara et al., "A founding LRRK2 haplotype shared by Tunisian, US, European and Middle Eastern families with Parkinson's disease," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 14, no. 1, pp. 77–80, 2008.
- [29] S. Lesage, S. Belarbi, A. Troiano et al., "Is the common LRRK2 G2019S mutation related to dyskinesias in North African Parkinson disease?" *Neurology*, vol. 71, no. 19, pp. 1550–1552, 2008.
- [30] M. M. Hulihan, L. Ishihara-Paul, J. Kachergus et al., "LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic study," *The Lancet Neurology*, vol. 7, no. 7, pp. 591–594, 2008.
- [31] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees, "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases," *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 55, no. 3, pp. 181–184, 1992.
- [32] C. L. Tomlinson, R. Stowe, S. Patel, C. Rick, R. Gray, and C. E. Clarke, "Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 25, no. 15, pp. 2649–2653, 2010.
- [33] J.-W. Cho, S.-Y. Kim, S.-S. Park, and B. S. Jeon, "The G2019S LRRK2 mutation is rare in Korean patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy," *Journal of Clinical Neurology (Korea)*, vol. 5, no. 1, pp. 29–32, 2009.
- [34] R.N.Alcalay,A.Mirelman,R.Saunders-Pullmanetal., "Parkinson disease phenotype in Ashkenazi jews with and without LRRK2 G2019S mutations," *Movement Disorders*, vol. 28, no. 14, pp. 1966–1971, 2013.
- [35] A. Puschmann, "Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 19, no. 4, pp. 407–415, 2013.
- [36] N. L. Khan, S. Jain, J. M. Lynch et al., "Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data," *Brain*, vol. 128, no. 12, pp. 2786–2796, 2005.
- [37] E. M. Gatto, V. Parisi, D. P. Converso et al., "The LRRK2 G2019S mutation in a series of Argentinean patients with Parkinson's disease: clinical and demographic characteristics," *Neuroscience Letters*, vol. 537, pp. 1–5, 2013.
- [38] C. Marras, B. Schuele, R. P. Munhoz et al., "Phenotype in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 G2019S mutation carriers," *Neurology*, vol. 77, no. 4, pp. 325–333, 2011.
- [39] L. L. Kilarski, J. P. Pearson, V. Newsyway et al., "Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 27, no. 12, pp. 1522–1529, 2012.
- [40] W. Regragui, L. Lachhab, R. Razine et al., "Profile of idiopathic Parkinson's disease in Moroccan patients," *International Archives of Medicine*, vol. 7, no. 1, article 10, 2014.
- [41] M. Ehrminger, S. Leu-Semenescu, F. Cormier et al., "Sleep aspects on video-polysomnography in LRRK2 mutation carriers," *Movement Disorders*, vol. 30, no. 13, pp. 1839–1843, 2015.
- [42] C. Pont-Sunyer, A. Iranzo, C. Gaig et al., "Sleep disorders in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 mutation carriers," *PLoS ONE*, vol. 10, no. 7, Article ID e0132368, 2015.
- [43] D.-W. Li, Z. Gu, C. Wang et al., "Non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients with and without LRRK2 G2385R and R1628P variants," *Journal of Neural Transmission*, vol. 122, no. 5, pp. 661–667, 2015.
- [44] S. Goldwurm, M. Zini, L. Mariani et al., "Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease," *Neurology*, vol. 68, no. 14, pp. 1141–1143, 2007.

- [45] D. Gosal, O. A. Ross, J. Wiley et al., “Clinical traits of LRRK2-associated Parkinson’s disease in Ireland: a link between familial and idiopathic PD,” *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 11, no. 6, pp. 349–352, 2005.
- [46] L. V. Kalia, A. E. Lang, L.-N. Hazrati et al., “Clinical correlations with lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease,” *JAMA Neurology*, vol. 72, no. 1, pp. 100–105, 2015.

Bibliographie

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy [Internet]. London Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones; 1817 [cité 6 févr 2019]. 88 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/essayonshakingpa00parkuoft>
2. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 1 juin 2003;157(11):1015-22.
3. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. nov 2014;29(13):1583-90.
4. Sauerbier A, Aris A, Lim EW, Bhattacharya K, Ray Chaudhuri K. Impact of ethnicity on the natural history of Parkinson disease. *Med J Aust*. 21 2018;208(9):410-4.
5. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. avr 2006;59(4):591-6.
6. Manyam BV. Paralysis agitans and levodopa in « Ayurveda »: ancient Indian medical treatise. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1990;5(1):47-8.
7. Lanska DJ. Chapter 33 The history of movement disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 16 oct 2019]. p. 501-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0072975208021337>
8. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. sept 2011;1(1):a008862.
9. Fichier:Axial basal-ganglia.jpg — Wiktionnaire [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://fr.m.wiktionary.org/wiki/Fichier:Axial_basal-ganglia.jpg

10. Defebvre L, Vérin M, Vidailhet M, Fumat C. Chapitre 5 Neuropathologie. In: La maladie de Parkinson. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
11. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):9-15.
12. Porritt M, Stanic D, Finkelstein D, Batchelor P, Lockhart S, Hughes A, et al. Dopaminergic innervation of the human striatum in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juill 2005;20(7):810-8.
13. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain J Neurol.* oct 1991;114 (Pt 5):2283-301.
14. Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing.* 1 mars 2010;39(2):156-61.
15. Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM. Degeneration of the centre median-parafascicular complex in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* mars 2000;47(3):345-52.
16. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juill 2003;18(7):784-90.
17. Blumenfeld H. Chapter 7 Somatosensory Pathways. In: *Neuroanatomy through clinical cases.* 2nd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2010.
18. Blumenfeld H. Chapter 14 Brainstem III: Internal Structures and Vascular Supply. In: *Neuroanatomy through clinical cases.* 2nd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2010.
19. Jankovic J, Sherer T. The future of research in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* nov 2014;71(11):1351-2.
20. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease - UpToDate [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H2

21. Defebvre L, Vérin M, Vidailhet M, Fumat C. La maladie de Parkinson. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
22. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. avr 2003;24(2):197-211.
23. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. juin 2006;5(6):525-35.
24. Ben El Haj R. Etude génétique de la Maladie de Parkinson dans la population marocaine: Analyse des formes récessives et de G2019S, la mutation la plus fréquente des formes dominantes au sein de la population marocaine. [Rabat]: Université Med V, Faculte de médecine et de pharmacie; 2018.
25. Regragui W, Lachhab L, Razine R, Raissouni L, Rasmouni K, Imounan F, et al. Profile of idiopathic parkinson's disease in Moroccan patients. *Int Arch Med*. 2014;7(1):10.
26. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev*. mars 2014;14:19-30.
27. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. déc 2012;72(6):893-901.
28. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study. *Neurology*. 10 juill 2018;91(2):e139-42.
29. 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.
30. Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. août 2013;28(9):1222-9.

31. Lv Z, Qi H, Wang L, Fan X, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* nov 2014;35(11):1723-30.
32. Scher AI, Ross GW, Sigurdsson S, Garcia M, Gudmundsson LS, Sveinbjörnsdóttir S, et al. Midlife migraine and late-life parkinsonism: AGES-Reykjavik study. *Neurology.* 30 sept 2014;83(14):1246-52.
33. Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, Marras C, Meng C, Bhudhikanok GS, et al. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. *Ann Neurol.* juin 2012;71(6):776-84.
34. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 12 déc 2006;67(11):1955-9.
35. Ritz B, Lee P-C, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology.* 14 oct 2014;83(16):1396-402.
36. Fang X, Han D, Cheng Q, Zhang P, Zhao C, Min J, et al. Association of Levels of Physical Activity With Risk of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 7 sept 2018;1(5):e182421.
37. Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest.* juill 2006;116(7):1744-54.
38. Jellinger KA. Cell death mechanisms in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2000;107(1):1-29.
39. Feng J. Microtubule: a common target for parkin and Parkinson's disease toxins. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* déc 2006;12(6):469-76.
40. Maries E, Dass B, Collier TJ, Kordower JH, Steece-Collier K. The role of alpha-synuclein in Parkinson's disease: insights from animal models. *Nat Rev Neurosci.* sept 2003;4(9):727-38.
41. Calo L, Wegrzynowicz M, Santivañez-Perez J, Grazia Spillantini M. Synaptic failure and α -synuclein. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* févr 2016;31(2):169-77.

42. Xiong H, Wang D, Chen L, Choo YS, Ma H, Tang C, et al. Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation. *J Clin Invest.* mars 2009;119(3):650-60.
43. Bové J, Prou D, Perier C, Przedborski S. Toxin-induced models of Parkinson's disease. *NeuroRx J Am Soc Exp Neurother.* juill 2005;2(3):484-94.
44. Sherer TB, Betarbet R, Testa CM, Seo BB, Richardson JR, Kim JH, et al. Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 26 nov 2003;23(34):10756-64.
45. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 3 juin 1989;1(8649):1269.
46. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science.* 21 mai 2004;304(5674):1120-2.
47. Hirsch EC, Hunot S, Hartmann A. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2005;11 Suppl 1:S9-15.
48. Uehara T, Nakamura T, Yao D, Shi Z-Q, Gu Z, Ma Y, et al. S-nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. *Nature.* 25 mai 2006;441(7092):513-7.
49. Benarroch EE. Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease. *Neurology.* 21 avr 2009;72(16):1436-40.
50. Oakley AE, Collingwood JF, Dobson J, Love G, Perrott HR, Edwardson JA, et al. Individual dopaminergic neurons show raised iron levels in Parkinson disease. *Neurology.* 22 mai 2007;68(21):1820-5.
51. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* oct 2014;13(10):1045-60.
52. Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, Spoorri L, Ciccotosto GD, Wright DK, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med.* 29 janv 2012;18(2):291-5.

53. Zhu W, Xie W, Pan T, Xu P, Fridkin M, Zheng H, et al. Prevention and restoration of lactacystin-induced nigrostriatal dopamine neuron degeneration by novel brain-permeable iron chelators. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* déc 2007;21(14):3835-44.
54. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol.* avr 2009;8(4):382-97.
55. Kalinderi K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(5):314-26.
56. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev.* 1 mars 2018;42:72-85.
57. Martin I, Kim JW, Dawson VL, Dawson TM. LRRK2 Pathobiology in Parkinson's Disease. *J Neurochem.* déc 2014;131(5):554-65.
58. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol.* mars 2002;51(3):296-301.
59. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 18 nov 2004;44(4):601-7.
60. Paisán-Ruíz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron.* 18 nov 2004;44(4):595-600.
61. Rideout HJ, éditeur. Chapter 1: Leucine-Rich Repeat Kinase (LRRK2) Genetics and Parkinson's Disease. In: *Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2)* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 8 avr 2020]. (Advances in Neurobiology; vol. 14). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-49969-7>
62. Kang U-B, Marto JA. Leucine-rich repeat kinase 2 and Parkinson's disease. *Proteomics.* 2017;17(1-2).
63. Rubio JP, Topp S, Warren L, St Jean PL, Wegmann D, Kessner D, et al. Deep sequencing of the LRRK2 gene in 14,002 individuals reveals evidence

- of purifying selection and independent origin of the p.Arg1628Pro mutation in Europe. *Hum Mutat.* juill 2012;33(7):1087-98.
64. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* juill 2008;7(7):583-90.
 65. Ishihara L, Gibson RA, Warren L, Amouri R, Lyons K, Wielinski C, et al. Screening for Lrrk2 G2019S and clinical comparison of Tunisian and North American Caucasian Parkinson's disease families. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 2007;22(1):55-61.
 66. Goldwurm S, Zini M, Di Fonzo A, De Gaspari D, Siri C, Simons EJ, et al. LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease: a clinical, neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Italian sample. *Parkinsonism Relat Disord.* oct 2006;12(7):410-9.
 67. Mata IF, Ross OA, Kachergus J, Huerta C, Ribacoba R, Moris G, et al. LRRK2 mutations are a common cause of Parkinson's disease in Spain. *Eur J Neurol.* avr 2006;13(4):391-4.
 68. Illarioshkin SN, Shadrina MI, Slominsky PA, Beshpalova EV, Zagorovskaya TB, Bagyeva GK, et al. A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia. *Eur J Neurol.* avr 2007;14(4):413-7.
 69. Pchelina SN, Yakimovskii AF, Emelyanov AK, Ivanova ON, Schwarzman AL, Singleton AB. Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant. *Eur J Neurol.* juill 2008;15(7):692-6.
 70. Perez-Pastene C, Cobb SA, Díaz-Grez F, Hulihan MM, Miranda M, Venegas P, et al. Lrrk2 mutations in South America: A study of Chilean Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 18 juill 2007;422(3):193-7.
 71. Chien HF, Figueiredo TR, Hollaender MA, Tofoli F, Takada LT, Pereira L da V, et al. Frequency of the LRRK2 G2019S mutation in late-onset sporadic patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* mai 2014;72(5):356-9.

72. Sanyal J, Sarkar B, Ojha S, Banerjee TK, Ray BC, Rao VR. Absence of commonly reported leucine-rich repeat kinase 2 mutations in Eastern Indian Parkinson's disease patients. *Genet Test Mol Biomark.* oct 2010;14(5):691-4.
73. Cilia R, Sironi F, Akpalu A, Cham M, Sarfo FS, Brambilla T, et al. Screening LRRK2 gene mutations in patients with Parkinson's disease in Ghana. *J Neurol.* mars 2012;259(3):569-70.
74. Hulihan MM, Ishihara-Paul L, Kachergus J, Warren L, Amouri R, Elango R, et al. LRRK2 Gly2019Ser penetrance in Arab-Berber patients from Tunisia: a case-control genetic study. *Lancet Neurol.* juill 2008;7(7):591-4.
75. Orr-Urtreger A, Shifrin C, Rozovski U, Rosner S, Bercovich D, Gurevich T, et al. The LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: is there a gender effect? *Neurology.* 16 oct 2007;69(16):1595-602.
76. Gaig C, Ezquerro M, Marti MJ, Muñoz E, Valldeoriola F, Tolosa E. LRRK2 mutations in Spanish patients with Parkinson disease: frequency, clinical features, and incomplete penetrance. *Arch Neurol.* mars 2006;63(3):377-82.
77. Aasly JO, Toft M, Fernandez-Mata I, Kachergus J, Hulihan M, White LR, et al. Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease in central Norway. *Ann Neurol.* mai 2005;57(5):762-5.
78. Mata IF, Cosentino C, Marca V, Torres L, Mazzetti P, Ortega O, et al. LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease from Peru and Uruguay. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2009;15(5):370-3.
79. Change N, Mercier G, Lucotte G. Genetic screening of the G2019S mutation of the LRRK2 gene in Southwest European, North African, and Sephardic Jewish subjects. *Genet Test.* sept 2008;12(3):333-9.
80. Zabetian CP, Hutter CM, Yearout D, Lopez AN, Factor SA, Griffith A, et al. LRRK2 G2019S in families with Parkinson disease who originated from Europe and the Middle East: evidence of two distinct founding events beginning two millennia ago. *Am J Hum Genet.* oct 2006;79(4):752-8.
81. Zabetian CP, Morino H, Ujike H, Yamamoto M, Oda M, Maruyama H, et al. Identification and haplotype analysis of LRRK2 G2019S in Japanese patients with Parkinson disease. *Neurology.* 22 août 2006;67(4):697-9.

82. Henry AG, Aghamohammadzadeh S, Samaroo H, Chen Y, Mou K, Needle E, et al. Pathogenic LRRK2 mutations, through increased kinase activity, produce enlarged lysosomes with reduced degradative capacity and increase ATP13A2 expression. *Hum Mol Genet.* 1 nov 2015;24(21):6013-28.
83. Parkinson disease | DynaMed Plus [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115172/Parkinson-disease#Diagnosis>
84. Clinical manifestations of Parkinson disease - UpToDate [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
85. Parkinson's disease - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147>
86. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 16 mai 2017;37(02):118-26.
87. Cochrane GD, Rizvi S, Abrantes A, Crabtree B, Cahill J, Friedman JH. Internal tremor in Parkinson's disease, multiple sclerosis, and essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord.* oct 2015;21(10):1145-7.
88. Chang Y-T, Chang W-N, Tsai N-W, Cheng K-Y, Huang C-C, Kung C-T, et al. Clinical Features Associated with Frozen Shoulder Syndrome in Parkinson's Disease. *Park Dis.* 2015;2015:232958.
89. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay J-P, Gershanik OS, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* juin 2011;10(6):538-49.
90. Cours [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio11/site/html/8_2.html
91. Striatal Toe - Neurosigns [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: http://neurosigns.org/wiki/Striatal_Toe

92. Pisa syndrome. Patient displays advanced right-sided lateralization... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Pisa-syndrome-Patient-displays-advanced-right-sided-lateralization-with-trunk-shift-to_fig1_43346623
93. Akbar U, D'Abreu A, Friedman JH. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):158-66.
94. Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, Shulman L, Comella CL, Marek K, et al. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinson disease. *Neurology.* 12 août 2008;71(7):481-5.
95. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* déc 1988;11(6):512-9.
96. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology.* 9 avr 2002;58(7):1019-24.
97. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* août 2013;14(8):744-8.
98. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2007;78(1):36-42.
99. Wee N, Kandiah N, Acharyya S, Chander RJ, Ng A, Au WL, et al. Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: A prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Parkinsonism Relat Disord.* févr 2016;23:50-6.
100. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, Chaudhuri KR. Management of Psychosis in Parkinson's Disease: Emphasizing Clinical Subtypes and Pathophysiological Mechanisms of the Condition. *Park Dis.* 2017;2017:3256542.
101. Thanvi BR, Lo TCN, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* 1 oct 2005;81(960):644-6.

102. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juin 2015;30(7):919-27.
103. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* déc 2004;61(12):1906-11.
104. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 24 juill 2007;69(4):333-41.
105. Defebvre L, Vérin M, Vidailhet M, Fumat C. *La maladie de Parkinson.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2015.
106. La maladie de Parkinson - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3412852/>
107. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology.* 23 oct 2001;57(8):1497-9.
108. Defebvre L, Vérin M, Fumat C. *La maladie de Parkinson* [Internet]. 2011 [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4337475>
109. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 13 juin 2009;373(9680):2055-66.
110. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* oct 2015;30(12):1591-601.
111. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: Validation of MDS Criteria. *Mov Disord.* oct 2018;33(10):1601-8.
112. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ, et al. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality

- Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 11 avr 2006;66(7):968-75.
113. Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegener J Neurodegener Disord Neuroprotection Neuroregeneration*. mars 1995;4(1):93-7.
 114. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. janv 2006;5(1):75-86.
 115. Stern MB, Braffman BH, Skolnick BE, Hurtig HI, Grossman RI. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Neurology*. nov 1989;39(11):1524-6.
 116. Gaillard F. Hummingbird sign (midbrain) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/hummingbird-sign-midbrain>
 117. Hot cross bun sign (pons) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/hot-cross-bun-sign-pons?lang=us>
 118. Dat-scan. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dat-scan&oldid=156035847>
 119. Overview | Parkinson's disease in adults | Guidance | NICE [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>
 120. What's Hot in PD? An Update on DAT Scanning for Parkinson's Disease Diagnosis [Internet]. Parkinson's Foundation. 2014 [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.parkinson.org/blog/whats-hot/update-DAT-scanning>
 121. Meyer PT, Frings L, Rücker G, Hellwig S. ¹⁸F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment. *J Nucl Med*. déc 2017;58(12):1888-98.
 122. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, et al. [¹⁸F]FDG-PET is superior to [¹²³I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*. 25 sept 2012;79(13):1314-22.

123. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*. 14 janv 2003;60(1):74-7.
124. Sheng AY, Zhang YC, Sheng YJ, Wang CS, Zhang Y, Hu H, et al. Transcranial sonography image characteristics in different Parkinson's disease subtypes. *Neurol Sci*. oct 2017;38(10):1805-10.
125. Kolevski G, Petrov I, Petrova V. Transcranial Sonography in the Evaluation of Parkinson Disease. *J Ultrasound Med*. 2007;26(4):509-12.
126. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. juin 2012;18(5):494-500.
127. Spiegel J, Möllers M-O, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillmann U, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. mai 2005;20(5):552-61.
128. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson>
129. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 8 janv 2002;58(1):11-7.
130. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van Hilten, Wheatley K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 juill 2010;(7):CD007166.
131. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol*. avr 2013;12(4):346-56.

132. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 11 avr 2006;66(7):983-95.
133. LICHER MT [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.lichermt.de/>
134. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. févr 2014;13(2):141-9.
135. Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JCT, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 1 mars 2016;15(3):249-58.
136. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. févr 2019;34(2):180-98.
137. van der Velden RMJ, Broen MPG, Kuijf ML, Leentjens AFG. Frequency of mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. oct 2018;33(10):1521-7.
138. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PloS One*. 2013;8(11):e79510.
139. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 mars 2012;(3):CD006504.
140. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with

- Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* oct 2010;9(10):969-77.
141. Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and Multiple System Atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* mai 2017;32(5):659-68.
 142. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2011;17(1):10-5.
 143. Thomsen TR, Galpern WR, Asante A, Arenovich T, Fox SH. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 nov 2007;22(15):2268-73.
 144. Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol.* avr 2002;41(4):382-6.
 145. Newton JL, Frith J. The efficacy of nonpharmacologic intervention for orthostatic hypotension associated with aging. *Neurology.* 14 août 2018;91(7):e652-6.
 146. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 nov 2010;25(15):2649-53.
 147. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. Grade scores of the Montgomery-Åsberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry.* 1986;148:599-601.
 148. Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res.* déc 2010;19(4):223-32.
 149. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* mai 1989;28(2):193-213.
 150. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1 nov 1991;14(6):540-5.

151. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* nov 2004;19(11):1306-12.
152. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* nov 1975;12(3):189-98.
153. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* oct 1989;46(10):1121-3.
154. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* juill 2008;101(1):17-24.
155. Lesage S, Dürr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger A-L, Janin S, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med.* 26 janv 2006;354(4):422-3.
156. Lesage S, Belarbi S, Troiano A, Condroyer C, Hecham N, Pollak P, et al. Is the common LRRK2 G2019S mutation related to dyskinesias in North African Parkinson disease? *Neurology.* 4 nov 2008;71(19):1550-2.
157. Change N, Mercier G, Lucotte G. Genetic Screening of the G2019S Mutation of the *LRRK2* Gene in Southwest European, North African, and Sephardic Jewish Subjects. *Genet Test.* sept 2008;12(3):333-9.
158. Gan-Or Z, Leblond CS, Mallett V, Orr-Urtreger A, Dion PA, Rouleau GA. LRRK2 mutations in Parkinson disease; a sex effect or lack thereof? A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* juill 2015;21(7):778-82.
159. Alcalay RN, Mirelman A, Saunders-Pullman R, Tang M-X, Mejia Santana H, Raymond D, et al. Parkinson disease phenotype in Ashkenazi Jews with and without LRRK2 G2019S mutations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* déc 2013;28(14):1966-71.
160. Marras C, Schüle B, Schuele B, Munhoz RP, Rogaeva E, Langston JW, et al. Phenotype in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 G2019S mutation carriers. *Neurology.* 26 juill 2011;77(4):325-33.

161. Nishioka K, Kefi M, Jasinska-Myga B, Wider C, Vilarino-Guell C, Ross OA, et al. A comparative study of LRRK2, PINK1 and genetically undefined familial Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 avr 2010;81(4):391-5.
162. Ben Romdhan S, Farhat N, Nasri A, Lesage S, Hdiji O, Ben Djebara M, et al. LRRK2 G2019S Parkinson's disease with more benign phenotype than idiopathic. *Acta Neurol Scand*. nov 2018;138(5):425-31.
163. Nabli F, Ben Sassi S, Amouri R, Duda JE, Farrer MJ, Hentati F. Motor phenotype of LRRK2-associated Parkinson's disease: A tunisian longitudinal study: Motor Phenotype of LRRK2 PD. *Mov Disord*. févr 2015;30(2):253-8.
164. Yahalom G, Orlev Y, Cohen OS, Kozlova E, Friedman E, Inzelberg R, et al. Motor progression of Parkinson's disease with the leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutation: Disease progression in PD with G2019S mutation. *Mov Disord*. juill 2014;29(8):1057-60.
165. Gaig C, Vilas D, Infante J, Sierra M, García-Gorostiaga I, Buongiorno M, et al. Nonmotor Symptoms in LRRK2 G2019S Associated Parkinson's Disease. Duda J, éditeur. *PLoS ONE*. 17 oct 2014;9(10):e108982.
166. Srivatsal S, Cholerton B, Leverenz JB, Wszolek ZK, Uitti RJ, Dickson DW, et al. Cognitive Profile of LRRK2-related Parkinson's Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 avr 2015;30(5):728-33.
167. Trinh J, Amouri R, Duda JE, Morley JF, Read M, Donald A, et al. Comparative study of Parkinson's disease and leucine-rich repeat kinase 2 p.G2019S parkinsonism. *Neurobiol Aging*. mai 2014;35(5):1125-31.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
وأن أفتشى الأسرار المعهودة إلي.
وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
وأن أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 299

سنة: 2020

دراسة سريرية للعلامات الحركية وتغير الحركية لمرض باركنسون عند
المرضى حاملي وتغير حاملي طفرة G2019S LRRK2.

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد: خليل البياض

المزاد في 16 غشت 1992 بليبج بلجيكا

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات المفتاحية: مرض باركنسون، علم الوراثة، طفرة G2019S LRRK2

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد علي بن عمر

مشرف

أستاذ في طب أمراض الجهاز العصبي

السيدة وفاء ركراكي

أستاذة في طب أمراض الجهاز العصبي

السيد أحمد بوهوش

أعضاء

أستاذ في علم الوراثة البشرية

السيدة مونيا الرحمانى

أستاذة في طب أمراض الجهاز العصبي