



HAL
open science

Suivi longitudinal de sous-types non moteurs dans la Maladie de Parkinson parmi une cohorte française : une analyse de transition latente

Arnaud Lardin

► **To cite this version:**

Arnaud Lardin. Suivi longitudinal de sous-types non moteurs dans la Maladie de Parkinson parmi une cohorte française : une analyse de transition latente. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298388

HAL Id: hal-03298388

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298388>

Submitted on 18 Oct 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2019

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Arnaud LARDIN

Le Mercredi 30 octobre 2019

Suivi longitudinal de sous-types non moteurs dans la Maladie de Parkinson parmi une cohorte française : une analyse de transition latente

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE

Président

Mme le Professeur Christine TRANCHANT

Juge

Mme le Professeur Louise TYVAERT

Juge

Mme le Docteur Lucie HOPES

Directrice de thèse

Mme le Docteur Solène KRYLOFF-FRISMAND

Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations Internationales : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER- Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE -Gérard BARROCHE -Alain BERTRAND - Pierre BEY- Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI -Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY –Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL- Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER –Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS- Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET- Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD- Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER -Henri LAMBERT- Pierre LANDES- Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE -Pierre LEDERLIN -Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL –Yves MARTINET - Pierre MATHIEU- Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN -Pierre NABET –Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN-Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON- Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET- Michel VIDAILHET- Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT -
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS- PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER- Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON- Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD - Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS -Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ -Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur des universités Praticien hospitalier Marc DEBOUVERIE
Professeur de Neurologie

Vous me faites l'honneur de présider ce travail.

Merci pour votre disponibilité, votre écoute et les conseils avisés que vous m'avez transmis tout au long de mon internat. Ce soutien m'a permis de réaliser la formation à laquelle j'aspirais de la meilleure des manières. Soyez assuré de l'immense respect que j'ai pour vous.

À notre Maître et Juge,

Madame le Professeur des universités Praticien hospitalier Christine TRANCHANT
Professeur de Neurologie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'accepter de juger ce travail ainsi que de la disponibilité que vous m'avez accordé pour y prendre part. Soyez assurée de mes plus sincères remerciements et de ma plus grande gratitude.

À notre Maître et Juge,

Madame le Professeur des universités Praticien hospitalier Louise TYVAERT
Professeur de Neurologie

Merci d'avoir accepté de prendre part au jury de ce travail. Tes capacités d'enseignement, d'écoute et de relationnel en toutes circonstances sont pour moi une des clés qui m'ont amené à m'orienter vers la voie de la Neurologie.

À notre Juge et Directrice de Thèse,

Madame le Docteur Lucie HOPES

Merci de m'avoir permis de découvrir et d'aimer différents domaines de la neurologie. Merci pour les diverses qualités médicales que tu m'as transmises durant mon internat du fait de ton enseignement et de ton humanité. Merci de m'avoir proposé ce travail de thèse et d'avoir eu confiance en moi.

À notre Juge,

Madame le Docteur Solène KRYLOFF-FRISMAND

Merci de m'avoir transmis des valeurs importantes telles que ton professionnalisme dans la précision de tes explications, ton soutien et ta disponibilité. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci à toutes les équipes médicales de :

-Neurologie du CHRU Nancy : Dr Lucie HOPES, Dr Solène KRYLOFF-FRISMAND, Pr Louise TYVAERT, Dr Chifaou ABDALLAH, Dr Olivier ARON, Dr Jacques JONAS, Dr Irina KLEMINA-MALIKOV, Pr Louis MAILLARD, Dr Jean-Pierre VIGNAL, Dr Patrick BEAUCHESNE, Dr Marie BLONSKI, Pr Luc TAILLANDIER, Pr Marc DEBOUVERIE, Dr Guillaume MATHEY, Dr Sophie PITTION-VOUYOVITCH, Dr Maud MICHAUD, Pr Sébastien RICHARD, Dr Jean- Christophe LACOUR, Dr Gioia MIONE, Dr Lisa HUMBERTJEAN-SELTON, Dr Jean-Luc SCHAFF et Dr Philippe LONCHAMP d'avoir contribué sereinement à ma formation continue.

-Neurologie du CH Epinal : Dr Bernard HUTTIN, Dr Sébastien DELASSAUX, Dr Nicolas CARPENTIER, Dr Alexandrine LARUE et Dr Évelyne PLANQUE pour ces six agréables mois passés à travailler ensemble et aux nombreux à venir.

-Neurologie à Maxéville : Dr Véronique BRAUN, Dr Aurélie SIRI, Dr Éric VADIAT et Dr Nicolaie Razvan GOSPODARU de m'avoir offert une autre vision plus autonome de l'exercice neurologique, ainsi que pour votre écoute et votre bonne humeur.

-Neurologie du Kremlin-Bicêtre pour leurs enseignements et leur gentillesse.

-Neuroradiologie du CHRU Nancy : Pr Serge BRACARD, Pr René ANXIONNAT, Dr Emmanuelle SCHMITT, Dr Sophie PLANEL, Dr Sophie VALDENNAIRE, Dr Marion MERCIER, Dr Foteini FILIPPITZI, Dr Laure RIVAIL-ELOY, Dr Liang LIAO, Dr Anne-Laure DERELLE, Dr Romain TONNELET, Pr Benjamin GORY, Pr Marc BRAUN, Dr Marie-Alexia OTTENIN et Dr Jean EVEN de m'avoir permis d'acquérir un œil nouveau et complémentaire dans le domaine de la neurologie et de l'anatomie.

Merci à mes anciens co-internes devenus grands : Dr Thomas ANCEL, Dr Mathilde GOUDOT, Dr Anne-Laure KAMINSKY, Dr Jennifer ROUDIL, Dr Mathieu BONNEROT, Dr Claire CHAGOT, Dr Clothilde NARDIN, Dr Noémie CHARTIER, Dr Walid ALESEFIR et tout particulièrement au Dr Guillaume PISCHE de m'avoir permis d'exploiter les données recueillies lors de son mémoire de médecine et au Dr Celso POUGET pour ces trois mois d'amitiés passés en neuro-oncologie.

Merci à mes co-internes actuels (sans ordre de préférence) : Guillaume, Gabriel, Hélène, Mika, Nicolas, Zhu, Nolwenn, Pauline A, Anaïs, Salomé, Chloé, Lysiane, Amory, Armand, Marian, Pauline D, Jason, Sarah, Louisa, Guillemette, Clélia, Hajar, Justine et particulièrement à Inès avec qui les trois mois de travail quotidien ont été la meilleure période de mon internat « *l'important c'est pas la chute, c'est l'atterrissage* », à Emmanuelle avec qui le début de ma formation n'aurait pas pu mieux se passer « *c'est l'histoire d'un pingouin...* », à Marion parce que Marion et pour tous ces aller-retours à Paris et à Lyon pour écouter Titi et enfin à ceux qui ont débuté une carrière tardive, très tardive, voir trop tardive de futsal ou de babyfoot.

Et merci aux équipes paramédicales de tous ces services qui m'ont soutenu et permis de réaliser cette magnifique formation avec une pensée toute particulière pour l'équipe du 3A pour leur bonne humeur, leur gentillesse ainsi que leur solidarité.

À mes amis,

-De longue date : Simon, Gleu, Sylvain, Chloé, PG... Grandir ensemble a été une des meilleures étapes de ma vie. Pour tous les fous rires, les cinés, les granges, les CRIT, les soirées... et autres moments irremplaçables.

-Du lycée : Will15, Gaëtan, Nikko, Céline, Alexis, Joe, Lucas, Pierre, les Brabois, toute la 2^{nde} 5, 1^{ère} S3, TS3... Pour les moments Cs, Wow, les soirées, les foots, les soirées, les foots, les vacances, les milliards d'anecdotes, les foots, les soirées, les tarots ainsi que les voyages, les différents appartements et tous ceux qu'on a rencontré (*la plage de Barca, du Cap, mon frère, les festivals...*). J'ai l'impression d'y avoir vécu toute une vie en l'espace de quelques années.

-De la fac : beaucoup trop nombreux pour tous vous citer mais les souvenirs partagés en stages, à la BU, sur Fifa, au terrain, aux galas, en soirées, au kebab ou au Bénin sont à jamais immortalisés. C'est avec une équipe - ~~d'intellectuels~~, *de fous ?*- que l'on se crée de tels souvenirs et c'est un plaisir de les avoir partagé avec vous.

-Avec qui j'ai noué des relations en dehors du cadre professionnel

À ma famille :

À Gaëlle, merci de m'avoir soutenu et supporté durant cette période de l'internat à la fois au travail et dans la vie quotidienne. Ce n'est que du bonheur de vivre chaque jour à tes côtés.

À mes parents, qui m'ont permis de croire en mes rêves depuis ma petite enfance. Votre soutien et les sacrifices que vous avez réalisés pour que je puisse prétendre un jour réaliser un tel travail n'ont d'égal que l'amour que j'ai pour vous.

À ma sœur Fanny, ta gentillesse, tes rires et ton soutien inconditionnel font de moi le frère le plus heureux qu'il puisse être.

À mémé et pépé, qui m'ont partagé un modèle exemplaire d'amour et de gentillesse depuis ma plus tendre enfance. Votre dévouement durant ces moments difficiles est pour moi le plus bel enseignement que l'on puisse espérer un jour recevoir. Je vous aime.

À mes cousines et cousins, malgré la distance ou mon manque de disponibilité, les moments partagés ensemble sont toujours du pur bonheur.

À mes tantes, oncles, marraine, petits cousins/cousines, famille plus lointaine pour tous les moments partagés ensemble, passés, présents et à venir.

Et à Cookie pour tous les instants trop choux.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
INTRODUCTION	20
I. Généralités sur la maladie de Parkinson	20
1. Épidémiologie	20
2. Facteurs de risque	20
3. Physiopathogénie	21
a. Étiologie	21
b. Modèle de Braak et évolution temporelle	22
c. Dégénérescence cellulaire multiple	24
II. Symptomatologie clinique et corrélation physiologique	25
1. Symptômes initiaux « pré moteurs » ou « prodromaux »	25
a. Constipation	25
b. Troubles de l'olfaction	26
c. Troubles du comportement en sommeil paradoxal	26
d. Troubles psycho-comportementaux	26
2. Symptômes moteurs (SM)	27
3. Symptômes non moteurs (SNM)	27
a. Dysautonomie	28
b. Troubles du sommeil et parasomnies	28
c. Les troubles cognitifs	29
d. Les troubles psychiatriques	30
e. Les troubles neurosensoriels	30
f. Fatigue et métabolisme	31
III. De la description syndromique à la clusterisation des patients	31
1. Concept de clusterisation et évolution des études	32
a. Études des Signes Moteurs	33
b. Études conjointes des SM et des SNM	35
c. Études longitudinales	36

IV. Condition d'évaluation et implication en pratique courante	38
1. Qualité de vie	38
2. Échelles d'évaluations motrices et non motrices	39
3. Vers un diagnostic plus précoce pour une thérapeutique spécifique	40
ARTICLE	41
DISCUSSION ET CONCLUSION	67
ANNEXES	67
BIBLIOGRAPHIE	74

Liste des abréviations

AMA : American Medical Association

CGI-S : Clinical Global Impression of Severity

FIM : Forme Instabilité à la Marche

FT : Forme Tremblante

GABA : Acide Gamma Amino Butyrique

GHM : Groupe Homogène de Malade

HAS : Haute Autorité de Santé

LCA : Latent Class Analysis

LTA : Latent Transition Analysis

MDS-UPDRS : Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Relating Scale

MIBG : MétaIodoBenzylGuanidine

MP : Maladie de Parkinson

NGC : Noyaux Gris Centraux

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PD NMS-Quest : Parkinson Disease Non Motor Symptom Questionnaire

PGI-S : Patient Global Impression of Severity

PPMI : Parkinson's Progression Markers Initiative

QDV : Qualité De Vie

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

SJSR : Syndrome des Jambes Sans Repos

SM : Signes Moteurs

SNM : Signes Non Moteurs

TCSP : Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal

TEP : Tomographie par Emission de Positons

VPP : Valeur Prédictive Positive

5-HIAA : 5-Hydroxy-Indole-Acétique-Acide

5-HT : 5-Hydroxy-Tryptamine

INTRODUCTION

I. Généralités sur la maladie de Parkinson

1. Épidémiologie

La Maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative fréquente en population générale, se situant en deuxième position après la maladie d'Alzheimer avec un sexe ratio en défaveur des hommes⁽¹⁾.

Sa prévalence est estimée en France à 827,5/100.000 habitants en 2005 par la Haute Autorité de Santé (HAS). Elle touche 6,3 millions de personnes dans le monde d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et 1,7% des sujets de plus de 65 ans⁽²⁾. L'âge de début moyen se situe aux alentours de 60 ans.

Son incidence est difficile à estimer du fait d'une symptomatologie clinique lentement évolutive au début de la maladie avec un potentiel retard diagnostique. Twelves et Co⁽³⁾ évaluent celle-ci à 14,6 nouveaux cas/100.000 habitants/an avec une augmentation significative après 70 ans, et ce jusque 80 ans.

Du fait du vieillissement progressif de la population et d'une meilleure connaissance de la maladie par les professionnels de santé, Santé Publique France estime à 260 000 le nombre de personnes qui seront traitées pour une MP en France en 2030, soit un doublement du nombre de diagnostics⁽⁴⁾.

L'espérance de vie est diminuée, en comparaison à la population générale et le risque relatif de décès lié à la MP est estimé entre 1,5 et 3 selon les études⁽⁵⁾. Toutes ces considérations ont un impact socio-économique non négligeable.

2. Facteurs de risque

Le plus indiscutable est l'âge du patient. Les mécanismes sous-tendant à ce vieillissement pathologique ne sont pas complètement élucidés et l'intrication de facteurs d'exposition environnementaux et d'expression génique et épigénétique est la principale hypothèse retenue. À noter que le vieillissement physiologique est lui-même marqué à une

moindre mesure par une perte des cellules nigrostriatales et la présence de dépôts amyloïdes⁽⁶⁾, qui seront discutées dans les suites.

Des facteurs de susceptibilité ou d'expression génique sont décrits avec des modèles à transmission dominante, récessive, liés à l'X ou mitochondriaux pour lesquels de nombreux gènes sont connus (*PARK..*). L'expressivité clinique est variable, associant un syndrome parkinsonien à d'autres spécificités cliniques (bonne dopasensibilité pour *PARK 2*, spasticité et troubles oculomoteurs pour *PARK 9*, dystonie pour *PARK 14* ou *19...*)⁽⁶⁾.

Certains gènes ne sont pas directement responsables du développement de la MP mais augmentent la probabilité de l'exprimer cliniquement (certains gènes *PARK*, mutations hétérozygotes de *GBA* codant pour la bêta-glucocérébrosidase) et il est admis que le risque relatif de développement d'une MP pour un apparenté au 1^{er} degré est augmenté⁽⁷⁾.

Des facteurs environnementaux tels que l'exposition prolongée aux pesticides, aux métaux lourds ou aux solvants organiques⁽⁸⁾, du fait de leur implication potentielle dans le développement de la MP, permettent une reconnaissance en maladie professionnelle indemnisable.

Enfin, des facteurs nutritionnels sont suspectés. Certains associés à un risque positif de développement d'une MP et d'autres associés à un risque négatif comme la consommation de thé, café ou tabac⁽¹⁾.

3. Physiopathogénie

a. Étiologie

La MP reste en 2019 de cause mal connue. Elle traduit principalement la conséquence de dépôts multisystémiques de protéines pathogènes d'alpha-synucléine, entraînant au niveau cérébral une dégénérescence des voies nigrostriatales, par défaut de synthèse et de régulation de la dopamine. Ceci explique notamment les symptômes moteurs (SM) de la maladie. Pendant longtemps, ils ont été décrits comme les signes cliniques cardinaux. James Parkinson mentionnait dès 1817 dans *An essay on the shaking palsy*: « *si légères et presque imperceptibles sont les premières incursions dans cette maladie, et tellement lente est son évolution, qu'il arrive rarement que le patient puisse se souvenir de la période précise de son commencement. Les premiers symptômes perçus sont une légère sensation de faiblesse, avec une proportion à trembler dans une certaine partie du corps*⁽⁹⁾. »

D'autres hypothèses sont avancées pour expliquer en partie cette dégénérescence cellulaire spécifique : dysfonctionnement du système mitochondrial probablement de cause environnementale ou toxique, diminution d'activité du système ubiquitine-protéasome, inflammation avec implication des cytokines⁽¹⁰⁾...

Sur le plan anatomopathologique, Konstantin Nikolaevich Tretiakoff fut le premier en 1919 à valider au cours d'une thèse l'aspect de dépigmentation constante de la substantia nigra par disparition de sa coloration noire. Par la suite, les études microscopiques identifièrent la nature dopaminergique des neurones striataux ainsi que les corps et les neurites de Lewy dans plusieurs régions du système nerveux central, périphérique et autonome. La perte neuronale progressive et l'activation de cellules pro-inflammatoires réalisant alors un cycle d'entretien constant autosuffisant⁽¹¹⁾.

L'hétérogénéité clinique de la MP résulte donc d'une atteinte multifactorielle avec interactions entre facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques entraînant des lésions cellulaires spécifiques discernables en anatomopathologie⁽¹²⁾.

b. Modèle de Braak et évolution temporelle

Un premier modèle « prion-like » a initialement été décrit par Braak et Co en 2003, ne concernant que certains types de cellules nerveuses prédisposées dans des régions spécifiques du système nerveux avec la formation de protéines anormales (corps de Lewy et neurites) s'agréant à des sites d'induction définis et progressant selon une séquence topographiquement prévisible, probablement par voie intra-axonale⁽¹³⁾.

Six stades de l'extension du processus pathogène ont été décrits. Au stade 1, les premières lésions se développent simultanément au niveau du noyau dorsal du nerf vague et de la zone réticulaire adjacente ainsi que dans le bulbe olfactif et les structures connexes du noyau olfactif antérieur. Des cellules de projection du noyau dorsal du nerf vague relient les cellules du système nerveux aux cellules du système entérique du plexus d'Auerbach. Par la suite, d'autres structures sont atteintes de façon progressive et ascendante à partir du tronc cérébral avec au stade 2 une atteinte du raphé inférieur et des parties magnocellulaires de la formation réticulaire ; au stade 3 une atteinte mésencéphalique avec extension limbique ainsi qu'à différents noyaux cholinergiques ; au stade 4 une atteinte du mésocortex et aux stades 5 et 6 une atteinte du néocortex avec l'atteinte des aires d'association sensibles et préfrontales puis de l'aire prémotrice.

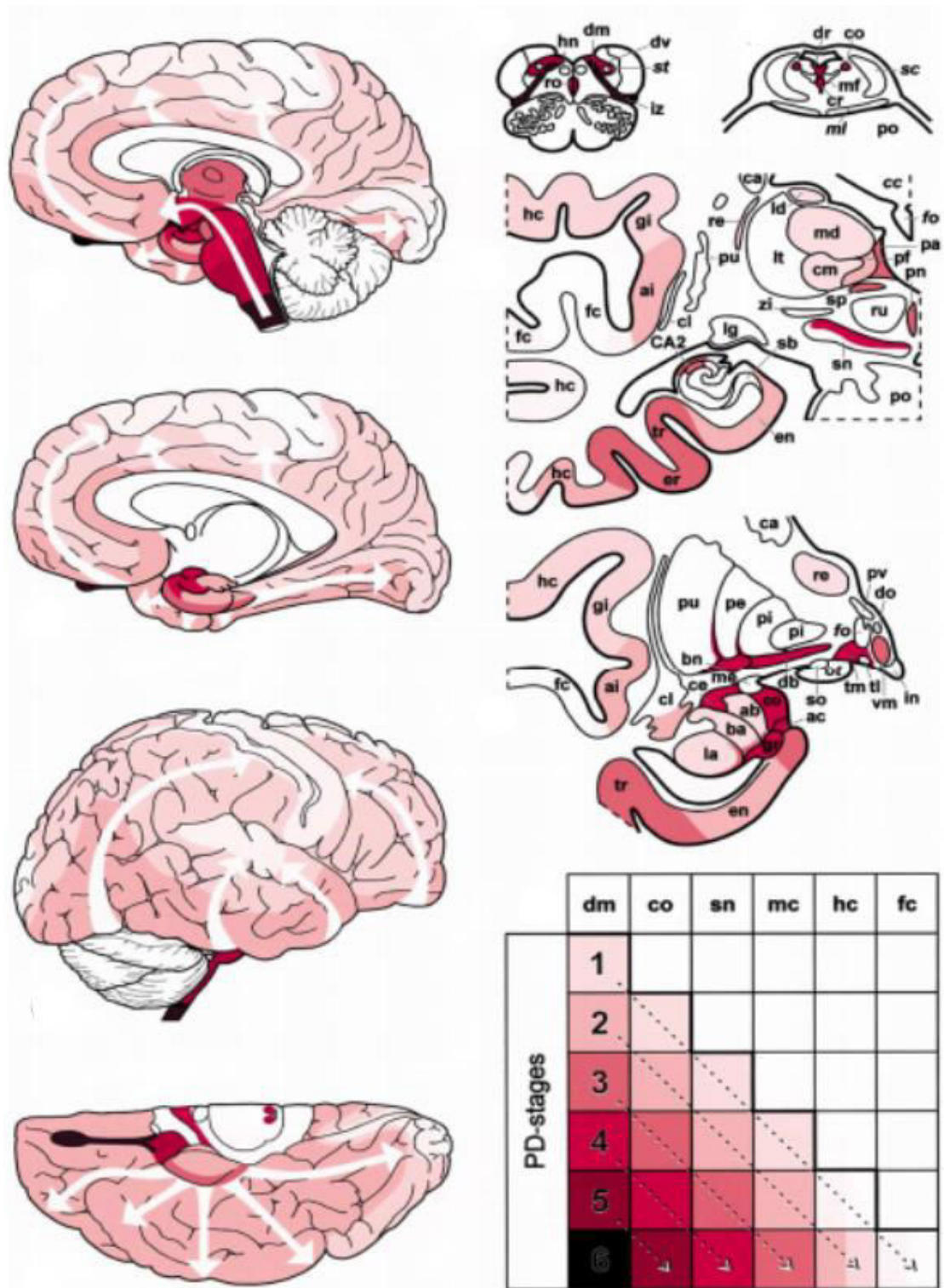


Figure 1 : Evolution du processus physiopathologique en différents stades selon Braak et Co. Neurobiology of Aging 24 (2003) 197-211 (Dm : Noyau moteur dorsal des nerfs glossopharyngien et vagal ; Co : Complexe coeruleus-subcoeruleus ; Sn : Substantia nigra ; Mc : Cortex temporal antéro-médial ; HC : Aires d'associations sensorielles et préfrontales ; Fc : Aires d'associations sensorielles du premier ordre et aire prémotrice).

Les limites de ce schéma résident notamment dans l'utilisation d'une analyse uniquement anatomopathologique des dépôts d'alpha-synucléine qui, d'une part, ne traduisent pas de façon linéaire la symptomatologie présentée par le patient, avec la possibilité d'un effet seuil et d'autre part, n'expliquent pas tous les processus de dégénérescence cellulaire. Certaines études ont remis en question cette théorie d'évolution uniforme⁽¹⁴⁾. D'autres auteurs ont retrouvé un taux de concordance anatomopathologique à 49%, faisant discuter la possibilité de différents types de MP sporadiques. Des agrégats d'alpha synucléine ont été rapportés dans l'œsophage, le pancréas, l'estomac et le rein⁽¹⁵⁾ et sont présents de nombreuses années avant l'apparition des symptômes⁽¹⁶⁾. En revanche, les agrégats d'alpha synucléine semblent présents de façon constante dans la moelle cervicale, soit primitivement, soit secondairement, par extension descendante en provenance cérébrale⁽¹⁷⁾. Des ajustements physiopathogéniques ont alors été effectués avec notamment l'implication de ganglions autonomes périphériques et de neurones de la moelle épinière dès les stades 1 et 2 de la maladie.

c. Dégénérescence cellulaire multiple

La conséquence biochimique de la dégénérescence de différents systèmes (principalement noradrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques) est impliquée à des degrés variables dans la genèse de la symptomatologie parkinsonienne avec atteinte progressive, diffuse et inéluctable de différentes structures cérébrales et extra-cérébrales, expliquant en grande partie les SNM parmi lesquels :

. L'atteinte du noyau principal noradrénergique, le locus coeruleus situé à la partie dorsale du pont, expliquant la présence de troubles de l'équilibre et de certains troubles cognitifs⁽¹⁸⁾.

. L'atteinte du noyau subcoeruleus entraînant un déficit cholinergique avec Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal (TCSP)⁽¹⁹⁾.

. Des lésions du raphé expliquant la majorité des troubles thymiques par atteinte du système noradrénergique.

. Enfin, à un stade avancé, des lésions corticales diffuses peuvent expliquer la symptomatologie cognitive présentée par le patient.

Cependant, des résultats d'analyse fonctionnelle ne retrouvent pas d'association entre le nombre initial ou la progression des SNM et le résultat du DAT Scan⁽²⁰⁾, ce qui montre que ceux-ci sont majoritairement liés à une atteinte d'autres voies métaboliques. Par ailleurs, la perte en dopamine est exponentielle, avec une perte majeure en début de maladie, expliquant l'évolution plus rapide des symptômes dopaminergiques en début de maladie ⁽²¹⁾.

Ces altérations de groupes cellulaires spécifiques sont retrouvées chez des patients indemnes de tout symptôme. Cela permet de définir la maladie selon des stades pré-symptomatiques puis symptomatiques (pré-moteurs – moteurs – non moteurs), et ce alors que d'autres groupes cellulaires adjacents restent dépourvus d'anomalies jusqu'au décès du patient.

II. Symptomatologie clinique et corrélation physiologique

1. Symptômes initiaux « pré moteurs » ou « prodromaux »

Le diagnostic est souvent porté après plusieurs mois d'évolution, délai nécessaire pour que les premiers symptômes présentent un retentissement fonctionnel et amènent le patient à consulter un neurologue. La triade parkinsonienne typiquement décrite (tremblement de repos, rigidité extra pyramidale et akinésie) est rarement complète au moment du diagnostic. Nous savons aujourd'hui que des symptômes précoces, sensibles mais peu spécifiques, sont présents de nombreuses années avant le diagnostic de la MP par dépôts d'alpha synucléine dans des tissus spécifiques⁽²²⁾.

a. Constipation

34% des patients sont constipés 20 ans avant le diagnostic de MP (atteinte dès le stade 1 et 2 des plexus entériques) par dénervation sympathique post ganglionnaire périphérique⁽¹⁴⁾. La diminution isolée de la fréquence des selles <1/jour présente un OR de 2,3 de développer une MP⁽²²⁾, corroborée par des études de TEP⁽²³⁾.

Son retentissement est à ce stade très modéré, les patients n'étant que peu gênés ou ayant adapté leur style de vie.

Les autres symptômes de dysfonction autonome ne sont que rarement décrits par les patients aux stades précoces de la MP. Cependant, des études fonctionnelles retrouvent quelques anomalies dysautonomiques infra cliniques : variabilité du rythme cardiaque prédominant sur les basses fréquences, altération scintigraphique au MétaIodoBenzylGuanidine (MIBG)⁽²⁴⁾.

b. Troubles de l'olfaction

L'identification, la discrimination et le seuil olfactif sont perturbés chez 40% des patients⁽²⁵⁾. L'atteinte est bilatérale et corrélée à la durée et à la sévérité de la MP. Certains auteurs mentionnent une prédisposition génétique avec dégénérescence du noyau dorsal du nerf vague dès la naissance⁽²⁶⁾. L'étude d'Honolulu⁽²⁷⁾ ne retrouve aucune valeur prédictive positive (VPP) si l'hyposmie est évaluée plus de quatre ans avant les symptômes mais celle-ci a récemment été décrite comme le symptôme le plus fréquemment ressenti (15,1%) cinq ans avant le diagnostic, suivie par les TCSP (11,5%), la fatigue (11,3%), le stress (11%) et la constipation (10,4%)⁽²⁸⁾. Ils semblent être corrélés à la dégénérescence des noyaux dopaminergiques au Dat Scan.

c. Troubles du comportement en sommeil paradoxal

Ils sont définis par la perte de la relaxation musculaire lors de la phase de sommeil paradoxal, entraînant mouvements ou paroles résultant des rêves vécus par les patients. Ils traduisent principalement l'atteinte du noyau subcoeruleus et coeruleus mais aussi pédonculo-pontin et rétro-rubral⁽²⁹⁾. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire du conjoint et sur un enregistrement polysomnographique⁽³⁰⁾.

Le risque de maladie neurodégénérative chez des patients présentant des TCSP est estimé entre 25 et 45% à cinq ans et jusqu'à 65% à dix ans de suivi⁽³¹⁾, ce qui en fait un marqueur plus sensible de dépistage que la dysautonomie ou les troubles olfactifs.

Ils ne surviennent cependant que chez 50 à 90% des patients et sont fréquemment décrits en association avec la dysautonomie, une symptomatologie akinéto-rigide prédominante et une évolution plus rapide vers la démence⁽³²⁾.

d. Troubles psycho-comportementaux

Ils traduisent l'atteinte de plusieurs systèmes biochimiques : sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique dès le stade 2 de Braak⁽³³⁾.

La dépression est un symptôme fréquent (entre 10 et 20%, OR 2,4, soit deux à trois fois plus fréquente qu'en population générale⁽³⁴⁾). La difficulté diagnostique explique les variabilités sur les données de la littérature, avec notamment un premier épisode pouvant survenir entre un mois et trente quatre ans avant le diagnostic.

D'autres symptômes tels que l'anxiété et l'apathie peuvent apparaître seuls ou en association avec la dépression et traduisent un dysfonctionnement dopaminergique et noradrénergique limbique⁽³⁵⁾.

2. Symptômes moteurs (SM)

Les caractéristiques motrices de la MP sont apparentes lorsqu'il existe une perte neuronale dans la substantia nigra pars compacta. La perte de neurones dopaminergiques est alors estimée à environ 50%⁽³⁶⁾.

Dans la forme commune, il se développe initialement un tremblement de repos asymétrique des extrémités qui n'est retrouvé que dans 70% des cas et un syndrome akinéto-hypertonique plus ou moins marqué. L'évolution clinique est marquée par une atteinte dite « axiale » avec principalement des troubles de la marche, une instabilité posturale et des troubles de la déglutition.

Elle est modulée par les traitements symptomatiques à base de dopamine ou d'agonistes dopaminergiques permettant de suppléer au manque relatif de dopamine mais ne permet pas de stopper l'évolution naturelle qui se fait avec l'apparition de fluctuations motrices et de dyskinésies. Dans les phases tardives de la maladie, une atteinte cognitive s'installe progressivement, pouvant aller jusqu'au stade démentiel, entraînant des chutes et un état grabataire.

3. Symptômes non moteurs (SNM)

Les SNM sont une cause fréquente d'hospitalisation, multipliant par quatre le coût des soins⁽³⁷⁾ et du fait d'une symptomatologie clinique riche et évolutive, en fait la deuxième cause de handicap dans les pays développés après les accidents vasculaires cérébraux. Ceux-ci ont une forte variabilité interindividuelle et sont habituellement regroupés en différentes sous-catégories :

a. Dysautonomie

Elle traduit l'atteinte de différentes structures cérébrales telles que les noyaux latéraux de l'hypothalamus, le noyau dorsal du vague, le locus coeruleus, le noyau d'Edinger-Westphal, la moelle et les ganglions sympathiques périphériques.

Une étude réalisée chez des patients non traités pour une MP retrouve une altération de la vidange gastrique, une hyposiallorhée⁽³⁸⁾, une diminution de la variabilité du rythme cardiaque⁽³⁹⁾ et une hypotension orthostatique.

Il s'y associe fréquemment des troubles de la déglutition et du transit ainsi que des nausées et vomissements.

Des troubles vésico-sphinctériens, principalement urinaires, sont présents chez 70% des patients après cinq ans d'évolution, témoignant de perturbations d'une part des mécanismes réflexes de miction contrôlés au niveau spinal et d'autre part des mécanismes de déclenchement de la miction au niveau préfrontal. Il en résulte une symptomatologie irritative à type de nycturie, d'urgenterie, pollakiurie ou plus rarement d'incontinence urinaire.

Des troubles sexuels sont classiquement décrits tels que diminution de la libido et dysfonction érectile, avec une fréquence prédominant chez les hommes (26% vs 5,6%) pour cette première et cela pouvant se déclarer tôt dans l'évolution de la maladie⁽⁴⁰⁾.

Enfin une dyshidrose est décrite de manière non exceptionnelle⁽⁴¹⁾.

b. Troubles du sommeil et parasomnies

La qualité du sommeil est fréquemment diminuée par différents mécanismes intriqués pouvant être la cause ou la conséquence d'un retentissement plus global de la maladie et/ou des traitements utilisés.

Le TCSP est le symptôme le plus typique et précoce, présent jusqu'à 90% des cas dans l'évolution de la maladie et traduisant une atteinte de système non dopaminergique (locus coeruleus et subcoeruleus)⁽²⁹⁾.

Une insomnie et une fragmentation du sommeil avec réveils multiples sont la conséquence de lésions de centres régulateurs du sommeil. À l'inverse, une somnolence diurne est retrouvée chez plus de 50% des patients pouvant aller jusqu'à l'attaque brutale de somnolence⁽³⁰⁾.

Des rêves intenses ou à composantes violentes sont fréquemment décrits.

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est deux fois plus fréquent dans la MP que dans la population générale mais n'apparaît généralement pas à la phase initiale de la maladie⁽⁴²⁾.

Le Syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) est rencontré chez plus de la moitié des patients.

c. Les troubles cognitifs

Ils sont inéluctables dans la MP mais apparaissent classiquement en fin d'évolution et sont un poids majeur de l'orientation vers une démence puis une grabatérisation. Il est admis qu'ils peuvent apparaître dès le début de la maladie mais ne doivent pas entraver les activités de la vie quotidienne.

Le profil neuropsychologique habituel se fait sous forme d'un syndrome sous-cortico-frontal essentiellement basé sur la vitesse de traitement de l'information et notamment dans les épreuves de choix, d'attention, d'apprentissage et de fonctions exécutives.

La mémoire de travail et la mémoire épisodique sont plus spécifiquement touchées dans la MP, par atteinte du cortex préfrontal dorsolatéral, ce qui se traduit par des difficultés de récupération du contenu de la mémoire.

Le syndrome dysexécutif est typique avec une sensibilité accrue aux interférences et aux difficultés d'intégration d'informations multiples.

Le stade démentiel traduit de façon prédominante un déficit cholinergique sévère avec évolution du processus physiopathologique dans différentes régions corticales mais aussi une perte de neurotransmetteurs dans certaines régions cérébrales cibles avec impact sur les processus de mémorisation. L'association typique est celle d'un syndrome dysexécutif par atteinte de la voie associative nigro-striato-thalamique associée à des troubles mnésiques et visuo-spatiaux, par atteinte corticale postérieure et temporale. Cependant, du fait du nombre de régions impliquées dans ce processus et du degré d'atteinte respectif, il existe une hétérogénéité de l'atteinte cognitive avec des patients présentant un profil très dysexécutif ou, à l'opposé, un profil rapidement évolutif, voir fluctuant, très attentionnel et visuo-spatial, traduisant une diffusion corticale précoce des corps de Lewy⁽⁴³⁾.

d. Les troubles psychiatriques

Ils sont fréquents et aggravent le pronostic de la MP⁽⁴⁴⁾. Ils sont modifiés par les thérapeutiques utilisées et peuvent être nettement aggravés par l'utilisation d'agonistes dopaminergiques nécessitant une surveillance attentive du patient par le médecin et son entourage.

À un stade précoce, ils se traduisent par une anxiété et une tendance à l'apathie qui viennent s'ajouter à l'aspect facial amimique caractérisant le ralentissement psycho moteur global typique⁽⁴⁵⁾.

Avec l'évolution de la maladie, deux situations principales peuvent être rencontrées : un état pseudo-dépressif avec tristesse de l'humeur et anhédonie (pouvant conduire à l'extrême à une tentative de suicide) et la présence de troubles du contrôle des impulsions sur de nombreuses modalités socio-économiques⁽⁴⁶⁾.

Près de 40% des patients ont des hallucinations. Celles-ci se majorant parallèlement à l'atteinte cognitive globale et sont à nette prédominance visuelle. Elles peuvent évoluer à terme vers des idées paranoïaques et délirantes.

e. Les troubles neurosensoriels

De part la physiologie complexe impliquant de très nombreux centres régulateurs cérébraux et de voies de traitements de l'image ; des troubles visuels sont très fréquemment rencontrés. La dopamine est localisée dans la rétine, principalement au sein des cellules amacrines A-18 jouant un rôle dans l'adaptation pupillaire à la quantité de lumière⁽⁴⁷⁾.

Les symptômes habituellement décrits sont une vision floue ou double, une diminution de la perception du mouvement et de la sensibilité au contraste. Des examens ophtalmologiques précis permettent d'enregistrer des hypométries saccadiques et, sur le plan paraclinique, un retard de latence des PEV et un déficit sur les moyennes fréquences à l'ERG, améliorées par l'administration de Lévodopa⁽⁴⁷⁾. Il est suggéré que la vision des couleurs pourrait être précocement altérée. Par ailleurs une atteinte du test Farnworth 100 Hue associée à un TCSP ou une hyposmie serait un marqueur pré morbide de MP⁽⁴⁷⁾.

L'implication de ces symptômes devient significative au stade de l'atteinte cognitive de la MP qui majore les difficultés de perception et entraîne des complications telles que des sensations de présence ou des hallucinations.

Les troubles olfactifs, précoces, ont été décrits précédemment.

Les troubles auditifs ou cénesthésiques sont peu fréquents.

Les douleurs font partie intégrante de la MP et peuvent en impacter toutes les composantes. Plurifactorielles, elles peuvent être liées aux fluctuations motrices, dystonies de off, rigidité extra pyramidale ou troubles musculo-squelettiques⁽⁴⁸⁾.

f. Fatigue et métabolisme

Classiquement, une variation de poids peut être rencontrée, souvent conséquence du phénotype clinique moteur et non moteur présenté et pouvant être aggravée par les thérapeutiques.

Enfin, toutes ces manifestations cliniques concourent à un retentissement physique et psychique comme toute pathologie neurodégénérative chronique. La fatigue mentale ou physique en étant la plainte principale, estimée entre 33 et 81% des cas⁽⁴⁹⁾.

Cette diversité s'explique par le dysfonctionnement de différents neurotransmetteurs au niveau central et périphérique avec l'atteinte de différents axes physiopathologiques dont quatre sont principalement décrits : mésocortical, mésolimbique, nigrostriatale et tubéro-infandibulaire. Leurs origines sont variables : secondaires à un déficit dopaminergique ou non dopaminergique (sérotonine, choline, noradrénaline), en rapport avec des fluctuations non motrices, induites par les traitements ou génétiquement déterminées.

III. De la description syndromique à la clusterisation des patients

Le diagnostic de MP reste en 2019 purement clinique et les considérations anatomopathologiques, génétiques ou environnementales ne sont prises en compte qu'en cas d'atypie clinique pouvant remettre en cause ce dernier. Ces critères sont définis par le *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease* de 2015⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ nécessitant la présence d'une bradykinésie, associée à une rigidité ou un tremblement et l'absence de critères d'exclusions. Par ailleurs, les SNM ont été identifiés comme les symptômes les plus robustes de phase prodromale et ont été intégrés aux critères (Annexe 1).

1. Concept de clusterisation et évolution des études

Cette hétérogénéité clinique, avec forte suspicion de profil évolutif standardisé, a entraîné la réalisation de nombreuses études qui se sont alors concentrées à décrire les différents phénotypes permettant de classer les patients selon une symptomatologie commune à différents temps de la maladie. Cela permettrait de préjuger indirectement de leur évolutivité avec pour objectif principal l'adaptation optimale des traitements symptomatiques. Le nombre de revues dans ce domaine a très largement augmenté sur ces dernières années, avec un nombre total de communications plus important entre 2011 et 2015 que sur les vingt années précédentes⁽⁵³⁾.

Ces études se sont basées sur le principe de la réalisation de clusters. Ces clusters représentent un partitionnement en « Groupe Homogène de Malade (GHM) » pour lesquels les patients en leur sein présentent des similitudes vis-à-vis d'une variable prédéfinie permettant ainsi leur regroupement mais différenciant des autres clusters par l'absence d'expression d'autres variables. Cette stratégie d'approche a été reconnue comme un des objectifs principaux dans la recherche sur la MP⁽⁵⁴⁾ et l'identification de cluster comme une priorité par *The National Institute of Health*⁽⁵⁴⁾. Cependant, il n'existe à ce jour aucun système de classification reconnu et validé.

La difficulté de cette approche réside initialement sur le choix et la reproductibilité de la population d'étude, l'homogénéité des variables, le design de l'étude et après analyse statistique sur la détermination du nombre de clusters retenus que l'on juge cliniquement pertinents. Dans la MP, un facteur confondant peut être notamment retrouvé lors du suivi d'un symptôme qui ne possède pas de marqueur biologique ou radiologique spécifique et qui peut être interprété à tort comme présent ou absent selon qu'il puisse être masqué ou à l'inverse être le reflet d'un effet secondaire d'un traitement instauré. Ces symptômes ont une sensibilité élevée mais une faible spécificité et des troubles urinaires, anxiété, dépression ou constipation sont présents chez 50% des sujets âgés sains ce qui diminue la probabilité d'observer un effet spécifique de la MP⁽⁵⁵⁾. En revanche, en comparaison à des témoins sains, les troubles cardiovasculaires, de l'humeur, de la perception et des hallucinations sont d'avantages liés à la maladie qu'au vieillissement⁽⁵⁵⁾.

a. Études des Signes Moteurs

Les premières études réalisées se sont principalement basées sur l'étude des SM de la MP. L'étude historique réalisée par Graham et Sagar en 1999 a introduit la notion de sous-types « moteur unique », « moteur et cognitif » et « progression rapide »⁽⁵⁶⁾. Ensuite, deux clusters principaux se sont développés : « âge jeune au diagnostic et évolution lente » et « âge avancé et évolution rapide de la maladie »⁽⁵⁷⁾, rapidement suivi par la distinction en trois clusters principaux : « forme tremblante dominante (FT) », « forme akinéto-rigide avec/ou instabilité à la marche dominante (FIM) »^(58,59) et pour les patients ne répondant pas clairement ni à l'un ni à l'autre, le cluster « intermédiaire ». Ces profils présentaient une certaine tendance avec notamment une atteinte plus précoce dysautonomique⁽⁶⁰⁾ et une évolution cognitive plus rapide vers la démence dans le sous type FIM comparativement à une atteinte significativement plus importante urinaire et olfactive dans le sous-type FT⁽⁶¹⁾.

Konno et Co⁽⁶²⁾ ont quant à eux différencié le sous type akinéto-rigide et instabilité à la marche comme deux clusters distincts, notamment du fait d'une définition différente. Le premier décrit une MP avec atteinte axiale prédominante alors que le second montre une atteinte axiale associée à une rigidité segmentaire. Il semblerait que l'utilisation d'une classification FT / indéterminé / FIM soit plus propice à identifier et classer significativement les SNM associés⁽⁶³⁾. Enfin, une définition en sous-types « léger », « intermédiaire » et « malin/diffus » a aussi été proposée.

Ce partitionnement a été soutenu du fait :

- D'**analyses biologiques** avec publication récente d'une corrélation entre un taux d'acide urique élevé et une fatigue moindre en début de maladie possiblement par effet antioxydant dans les FT⁽³²⁾.
- D'**analyses fonctionnelles** montrant une atteinte préférentielle de la perte en dopamine entre les Noyaux Gris Centraux (NGC) (globus pallidus interne ou externe...) entraînant une modification de l'équilibre Gaba / Dopaergique en faveur de la FT. Des faibles taux de 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) entraînent une majoration de la dépression et du dysfonctionnement cognitif dans la FIM⁽⁶⁴⁾ ainsi qu'une diminution de l'activité du glucose et de la dopamine dans le striatum⁽⁶⁵⁾. Le sous type « malin / diffus » présente une dénervation dopaminergique prédominant sur le noyau caudé⁽⁶⁶⁾. D'autres montrent une différence significative entre l'âge de début de la maladie et l'implication plus ou moins uniforme du noyau caudé et du

putamen⁽⁶⁷⁾, une corrélation entre TCSP, déclin cognitif et déficits cholinergiques thalamiques et corticaux en PET⁽⁶⁸⁾. Cependant, ces différences n'ont pas été retrouvées dans d'autres études⁽⁶⁹⁾ et notamment lors de suivi longitudinal⁽²¹⁾.

- D'**analyses biochimiques** impliquant d'autres voies métaboliques que la synucléine, notamment la voie amyloïde bêta (Abêta 34/40/42) dans la physiopathologie de la FIM^(66,70) et de l'évolution vers le stade démentiel avec hallucinations et troubles mnésiques⁽⁷¹⁾. De même, une majoration de la protéine Tau a été décrite avec une symptomatologie dépressive prédominante alors qu'un taux significativement plus faible de Tau et Phospho-Tau dans le LCR puis secondairement l'élévation de Tau serait prédictive de troubles de l'orientation spatio-temporelle traduisant une diffusion du phénomène pathologique⁽⁷²⁾. En revanche, aucune association significative n'a été faite avec le taux d'alpha-synucléine dans le LCR⁽²⁰⁾. Cependant, ces concepts peuvent être analysés comme une évolution plus sévère d'un patient à un instant donné, notamment du fait de l'absence d'études de suivi longitudinal sur les biomarqueurs du LCR^(20,73). Récemment Pablo Fernandez et Co⁽⁷⁴⁾ ne retrouvent pas de différence significative en terme de dépôts amyloïdes et d'inclusions de Lewy sur une étude anatomopathologique de suivi et proposent donc l'inclusion du critère d'âge au diagnostic lors de la réalisation du partitionnement. Ils soutiennent le fait d'une progression non linéaire dans les phases terminales de la maladie avec des patients présentant une évolution finale commune.
- En revanche, les études sur l'**analyse génétique** de mutations (GBA/LRRK2) sont discordantes^(75,76). Les analyses d'haplotype MATP H1/H1⁽⁷⁷⁾ n'ont pas montré de différences significatives entre les clusters objectivés avec une tendance à une atteinte cognitive plus importante, possiblement en lien avec des dépôts corticaux plus importants en corps de Lewy. Ces études sont en nombre très restreint et inclues peu de patients.
- Une **réponse thérapeutique** dopaminergique plus faible dans le sous type FIM pouvant orienter sur l'implication d'autres voies métaboliques.

Cependant, une telle classification selon les SM de la MP définirait les stades de Hoehn et Yahr de 1 à 3 pour les FT et supérieur à 2,5 pour les FIM. De ce fait, certains auteurs ont soulevé le fait que cette classification serait probablement liée à différents stades évolutifs de la maladie plutôt qu'à différents sous types cliniques à un instant donné avec notamment une

tendance à diagnostiquer les patients plus tôt du fait d'un tremblement rapidement remarqué par l'entourage.

Bien que l'évolution du tremblement soit plus lente que celle de la bradykinésie ou de la rigidité de la FIM, elle ne doit pas être interprétée comme une évolution plus lente de la maladie car la sévérité du tremblement ne semble pas être relié à la perte en dopamine⁽⁷⁸⁾. L'utilisation d'une classification uniquement motrice n'est donc pas conseillée pour la réalisation d'études scientifiques⁽⁷³⁾.

b. Études conjointes des SM et des SNM

L'analyse isolée des clusters moteurs n'ayant pas permis une interprétation optimale du phénomène pathologique, l'intrication avec les SNM a secondairement été étudiée. L'étude d'Erro et Co retrouve quatre GHP qu'ils qualifient de « bénins moteurs », « bénins mixtes (moteurs et non moteurs) », « à prédominance non moteur » et « à prédominance moteur »⁽⁷⁹⁾. Le partitionnement en léger, intermédiaire et diffus retrouve l'importance de certains symptômes clés au cours du suivi de la MP : un début de déclin cognitif, un TCSP ou une hypotension orthostatique seraient des facteurs péjoratifs d'évolution vers un sous-type malin^(80,81) probablement par atteinte cérébrale diffuse médiée par des systèmes de neurotransmetteurs différents. Aleksovski et Co⁽⁸²⁾ ont étudié uniquement les patients ne changeant pas de sous-type moteur et malgré l'aspect moteur plus sévère du groupe FIM, celui-ci ne semble progresser plus rapidement que sur trois SNM : cognitif, hallucinations et psychose.

Les études rétrospectives de marqueurs prodromaux ont permis de caractériser des patients à haut risque de MP avec une fréquence plus élevée de certains SNM plusieurs années avant le diagnostic tels que hyposmie, troubles mnésiques, hypersialhorée, urgenterie et anxiété. Il existe une fréquence plus importante de troubles sexuels et de TCSP chez les hommes alors que les femmes déclarent plus d'anxiété et de variation de poids⁽⁸³⁾. Il semblerait que les SM et des SNM prodromaux évoluent de façon dissociée mais une fréquence élevée de SNM prédirait une évolution motrice plus péjorative à deux ans, plaidant donc en faveur d'une analyse conjointe motrice et non motrice dans l'évaluation des MP à la phase précoce⁽⁸⁴⁾.

La clusterisation des SNM s'est faite dans un second temps, avec tout d'abord l'analyse observationnelle transversale, montrant que le nombre de SNM était lié à la durée d'évolution de la maladie et au score de Hoehn et Yahr plutôt qu'à l'âge d'apparition des symptômes⁽⁵⁵⁾.

Cependant, bien qu'aucune différence entre les scores UPDRS et le total du score de SNM n'ait été observée, les patients âgés présentent une atteinte axiale et cognitive plus marquée⁽⁸⁵⁾ dans l'évolution de leur maladie mais n'est pas liée à l'âge au diagnostic⁽²⁰⁾.

L'analyse conjointe de la sévérité des fluctuations motrices et non motrices est décevante, avec une relation temporelle significative uniquement pour le moral et la dépression lors des périodes OFF, montrant la faible corrélation de la sévérité de ces deux états⁽⁸⁶⁾.

c. Études longitudinales

La validité de ces partitionnements a été testée grâce à des études de suivi qui prédominent une fois encore sur les SM, notamment grâce au *Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)*. Celles-ci ont remis en cause la distinction entre FT et FIM du fait du faible taux de concordance retrouvé dans le suivi des patients, avec passage d'un cluster à un autre dans l'évolution motrice de la maladie⁽⁸⁷⁾. Ce changement de cluster prédomine nettement sur le groupe FT vers le groupe FIM avec très peu de modification lors des deux premières années et qui devient supérieur à 50% lors du suivi à cinq et huit ans^(88,89). Par ailleurs, le taux de patients atteints de MP en FT à la fin de leur vie est estimé à 8%⁽⁹⁰⁾. Enfin, sur un suivi à vingt ans il est montré que le peu de patient ne changeant pas de cluster évolue de façon linéaire au sein de ceux-ci⁽⁹¹⁾ avec l'hypothèse émise de catégoriser les patients selon des sous types « stables » ou « instables » et d'en définir les facteurs d'instabilité chez des patients qui seraient alors au tournant évolutif de leur maladie⁽²¹⁾.

Les études longitudinales sur les SNM manquent et sont difficilement comparables du fait de critères d'inclusions et de définition de variables très différents. Fereshtehnejad et Co⁽⁸¹⁾, avec l'étude très détaillée de 76 patients suivis durant 4,5 ans, identifient sept variables discriminatives pour la réalisation de cluster, prédominant sur les SNM : UPDRS partie II et III, TCSP, hypotension orthostatique, atteinte cognitive, anxiété et dépression. Sauerbier et Co⁽⁹²⁾ ont proposé cinq phénotypes dominants de SNM pouvant expliquer une évolution physiopathologique différente :

- **Cognitif** : patients âgés, FIM, altération de la fluence sémantique et association à l'haplotype MATP H1/H1 : suspicion d'implication prédominante de la voie cholinergique.
- **Neuropsychiatrique** : âge plus jeune, fluctuations motrices majeures, fatigue, anxiété et dépression concomitante, symptômes moteurs sévères.

- **Sommeil** : associé à des hallucinations visuelles et une atteinte dysautonomique. Evolution symétrique mais risque de chute et de freezing majoré : suspicion d'implication prédominante de la voie adrénérergique.
- **Olfactif** : perte sévère de l'olfaction, perte de poids progressive avec dyskinésies, fatigue et douleurs centrales : suspicion d'implication prédominante de la voie sérotoninergique.
- **Dysautonomique** : hypotension orthostatique précoce par déficit noradrénérergique.

Marras et Co⁽⁹³⁾ ont proposé trois voies de propagation du phénomène pathologique : néocortical et pré-aire motrice supplémentaire avec implication cognitive et apathie chez des patients jeunes ; tronc cérébral avec TCSP et dysautonomie ; limbique avec atteinte du tractus olfactif associé aux douleurs et à la fatigue.

Lawton et Co⁽⁹⁴⁾ retrouvent sur un suivi moyen de 1,3 an de 769 patients, trois facteurs importants : sensation de bien être psychologique, prédominance non tremblante et atteinte cognitive comme impact principal de la clusterisation avec constitution de cinq clusters.

Une autre approche, selon un modèle « clinico-anatomique », a été avancée avec la caractérisation de trois clusters : atteinte du tronc cérébral avec prédominance de TCSP et dysautonomie, atteinte limbique avec dépression, fatigue et perte de poids et enfin atteinte cognitive avec une prédilection cholinergiques mnésique, apathie et anxiété⁽⁹⁵⁾. Pour d'autre, c'est l'importance des symptômes dysautonomiques et de la dépression qui sont les déterminants majeurs du partitionnement des SNM⁽⁷⁷⁾.

Enfin, récemment, certaines études préconisent l'identification « d'endophénotypes » basée sur la physiologie centrale de neurotransmetteurs spécifiques qui seraient alors considérés comme plus stables dans le temps (exemple des valeurs des protéines Tau et Abêta dans le LCR et risque d'évolution vers la démence⁽⁷¹⁾). Cette approche nécessite cependant la connaissance optimale de l'évolutivité des différentes voies métaboliques impliquées et ce par la réalisation de clusters, qui ne permettent pas à ce jour la reconnaissance de marqueur biologique strict de suivi du fait de phénomènes évolutifs complexes intriqués⁽⁹⁶⁾.

IV. Condition d'évaluation et implication en pratique courante

1. Qualité de vie

Le concept de Qualité De Vie (QDV) est fréquemment utilisé comme critère de jugement principal dans les études épidémiologiques en pathologies neurodégénératives. Cela tient en partie du fait de l'absence de thérapeutique curative disponible et, pour beaucoup, de l'absence de marqueur biologique spécifique de suivi permettant de connaître le stade évolutif de la maladie.

Les deux échelles les plus couramment utilisées sont la *Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)* et la *PDQ-8* qui est une forme validée et simplifiée de cette première comprenant huit items, chacun coté de 0 à 4 (0= qualité de vie optimale et 32= qualité de vie médiocre)^(97,98). Elles permettent de « mesurer » indirectement une perception subjective de quelque chose de non mesurable par un examinateur⁽⁹⁹⁾ (Annexe 2). Elle est altérée précocement dans la MP et est liée à de nombreux facteurs intrinsèques au patient, sa maladie et son environnement⁽¹⁰⁰⁾. La perception de la maladie est modulée par certains types de personnalités, et associée à des liens sociaux faibles, se sont avérés être des facteurs péjoratifs de QDV, notamment par exposition à un stress chronique. Il est démontré que ceux-ci présentent plus de fluctuations motrices qui, elles-mêmes majorent la stigmatisation de la maladie⁽¹⁰¹⁾.

La QDV évolue de façon parallèle à l'évolution péjorative des symptômes moteurs et des SNM avec un retentissement supérieur de ces derniers^(34,102-105). Différentes variables annexes ont été étudiées avec parfois des résultats contradictoires, notamment sur le sexe (lié entre autre à un équivalent en dose de dopamine quotidienne plus élevé chez les hommes du fait d'une masse corporelle plus importante avec impact sur la biodisponibilité de la Lévodopa⁽¹⁰⁶⁾). Il ressort de manière relativement homogène que les troubles anxio-dépressifs, du sommeil et la fatigue sont des marqueurs importants non moteurs d'évolution péjorative de la QDV, indépendamment de l'évolution motrice de la maladie^(107,108).

Sur une étude prospective de l'impact des SNM sur la QDV dans une cohorte londonienne de patients présentant une MP, la dépression était le SNM qui apparaissait comme le plus significatif. Cela est retrouvé dans de nombreuses autres maladies chroniques non

neurologiques et il est maintenant clairement prouvé que le traitement symptomatique dès l'apparition des premiers symptômes est nécessaire⁽¹⁰⁹⁾. Par ailleurs, de par la fréquence élevée des symptômes de fatigue et d'anxiété, ceux-ci sont aussi considérés comme des déterminants majeurs de la QDV⁽¹¹⁰⁾. Une atteinte cognitive avec déficit attentionnel complète le tableau clinique prédominant avec impact péjoratif majeur des SNM sur la QDV. Sur une évaluation prospective longitudinale, la présence de troubles du sommeil apparaissait comme significativement associée de manière péjorative à la QDV alors que les troubles urinaires, bien que fréquents dans la population parkinsonienne, ne montraient pas d'influence significative⁽¹⁰⁵⁾. Cependant, l'analyse conjointe de facteurs démographiques, moteurs et non moteurs ne permet pas de catégoriser de manière objective l'importance d'un SNM isolé sur la QDV mais bien l'interprétation du tableau clinique global. C'est pour cette raison que de nombreux auteurs recommandent la détection intégrale des SNM adaptée à l'environnement du patient par l'anamnèse, avec sanction thérapeutique, médicamenteuse ou non, dès lors qu'une gêne est mentionnée par ces derniers⁽¹¹¹⁾.

2. Échelles d'évaluations motrices et non motrices

Des échelles simples et facilement accessibles ont été validées pour l'évaluation de la symptomatologie parkinsonienne. La plus couramment utilisée est l'échelle *Mouvement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)*⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾ composée de quatre parties évaluant respectivement les expériences non motrices de la vie quotidienne, les expériences motrices de la vie quotidienne, l'examen moteur et les complications motrices.

L'évaluation des SM se réalise historiquement avec l'échelle de Hoehn et Yahr et représente la gravité globale du trouble. C'est une échelle ordinale non linéaire prenant en compte le caractère uni ou bilatéral du trouble et le retentissement axial de la MP qui peut s'évaluer en phase ON et en phase OFF (Annexe 3).

Pour l'évaluation des SNM, la principale échelle validée est la *Parkinson Disease Non Motor Symptom Questionnaire (PD NMS-Quest)*⁽⁹⁷⁾. Elle peut être réalisée en auto-questionnaire et permet d'indiquer la présence durant le dernier mois de 30 SNM clés de la MP répartis le plus souvent en neuf domaines : gastro-intestinaux, urinaires, mémoire, hallucinations, fonction sexuelle, cardiovasculaire, anxiété/dépression, problème de sommeil / fatigue et autres symptômes. Une étude a montré la bonne corrélation entre le nombre de SNM de la *PD NMS-Quest* et l'évaluation de la sévérité de ces derniers permettant des études quantitatives et

qualitatives. Une classification a été proposée en stade : « léger » de 1 à 5 SNM, « modéré » de 6 à 9 SNM, « sévère » de 10 à 13 et « très sévère » supérieur à 13⁽¹¹⁵⁾. La reconnaissance de SNM au stade précoce de la MP est importante car elle impacte la QDV, mais son estimation aux stades avancés est d'autant plus délicate du fait des fluctuations motrices associées (Annexe 4).

De nombreuses autres échelles spécifiques relatives aux symptômes sont fréquemment utilisées, certaines utilisables en population générale telle que l'échelle de Beck pour la dépression ou spécifique à la maladie de Parkinson telle que la *Parkinson's fatigue Scale*⁽¹¹⁶⁾ ou la *King's Parkinson's Disease Pain Scale*⁽¹¹⁷⁾.

Enfin, du fait de l'absence de critère de suivi objectif validé, deux échelles ont été créées pour l'utilisation en études longitudinales : l'échelle *Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)* donnant au médecin l'impression globale de changement clinique et l'échelle *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)* permettant au patient d'évaluer lui-même le ressenti de la gravité de sa maladie. Simples et rapides d'utilisation, elles ne permettent cependant pas un partitionnement statistiquement et cliniquement pertinent⁽¹¹⁵⁾.

L'utilisation de l'échelle de Hoehn et Yahr et PDQ-8 est considérée comme une norme de qualité d'évaluation clinique en Angleterre⁽¹¹⁸⁾.

3. Vers un diagnostic plus précoce pour une thérapeutique spécifique

62% des SNM tels que l'apathie, la douleur, les difficultés sexuelles, l'incontinence intestinale et les troubles du sommeil ne seraient pas déclarés principalement par gêne et manque de temps avec une moyenne de quatre SNM par patient alors qu'ils sont pour la majorité traitables⁽¹¹⁹⁾. Par ailleurs, ils ne sont que rarement recherchés à l'interrogatoire par le médecin traitant et le neurologue alors qu'ils concernent la très grande majorité des patients⁽¹⁰²⁾. Cette situation est délétère car elle retarde le diagnostic de la maladie alors qu'il existe des traitements symptomatiques efficaces ciblant les principales voies métaboliques perturbées : l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'acétylcholine, le glutamate, la noradrénaline, le 5-hydroxytryptamine (5-HT), l'histamine, l'adénosine et les récepteurs aux opiacés ou récepteurs aux canabinoïdes⁽¹²⁰⁾.

De ces considérations, nous avons réalisé une étude prospective avec un suivi moyen de vingt-quatre mois d'une population française de patients présentant une MP à tout stade de la

maladie afin de rechercher une clusterisation simple et reproductible basée sur la présence de SNM dans le cadre d'une activité de vie courante de consultation et à l'aide d'auto-questionnaires validés. Nous avons ensuite analysé l'évolution des différents clusters et leur reproductibilité dans le temps, à la recherche de facteurs démographiques ou cliniques, permettant de prédire l'évolution des patients au sein de ces différents groupes. La reproductibilité de cette clusterisation, dans le cadre d'une activité habituelle de consultation neurologique, pourrait permettre de prédire le pattern de l'évolution clinique attendue du patient pour en adapter au mieux la thérapeutique.

Longitudinal patterns of non-motor symptoms in Parkinson's disease among a French cohort: A latent transition analysis.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a slowly progressive, clinically heterogeneous and not fully understood neurologic disorder, characterized by motor symptoms (MS) with the classic triad "tremors, akinesia and rigidity". During the course of the disease, several others symptoms come to graft the prognosis such as walking impairment, falls, camptocormy, freezing and cognitive disorders with a poor response to dopaminergic treatment. Often prior to diagnosis, patients present many non-motor symptoms (NMS) with a major impact on quality of life (QOL)^(1,2). Some occur early in the course of the disease (constipation, olfactory disorders, Rapid eye movement sleep Behavior Disorder [RBD]), and others during the evolution of PD. There are classically grouped into different categories such as cardiovascular, sleep, cognitive, memory, gastrointestinal, urinary, hallucinations and sexual. They are due to neurodegeneration of the central and peripheral nervous system with dysfunction of different dopaminergic or non-dopaminergic neurotransmitters.

Because of the very different clinical phenotypes encountered, many studies have been based on cluster analysis to improve the understanding of the pathological process. Studies on MS have demonstrated the presence of three groups of patients according to the phenotype "Tremor Dominant (TD)", "Intermediate" and "Postural Instability and Gait Disorder (PIGD)"⁽³⁾. However the longitudinal follow-up shows only a low concordance rate with a majority of patients changing from TD to PIGD during the PD's evolution⁽⁴⁾, challenging this clustering and leading rather to different stages of the disease⁽⁵⁾. On the other hand after 20 years of follow-up, 20% of patients evolve progressively according to a predefined cluster for which a stable and unstable aspect could be envisaged⁽⁶⁾.

Studies on the longitudinal monitoring of NMS are few and lack of reproducibility due to a variability of data, population, statistical methods and number of defined clusters considered relevant. Recent data suggest that the early onset of some NMS such as orthostatic hypotension (OH), RBD, cognitive and urinary disorders are at risk of further decline⁽⁷⁾. The

implication of certain metabolic pathways could explain this phenotypic variability^(8,9). Currently, there is no validated consensus on the clustering of NMS which does not allow the realization of interventional and therapeutic oriented studies. However Sauerbier⁽¹⁰⁾ and Marras⁽¹¹⁾ have described three possible pathway of pathology in PD, named Brainstem, Limbic and Cognitive. They reflected non motor subtypes with possible overlap between phenotypes.

To improve current knowledge and evaluate if there could be an implication in clinical practice, we used validated, quick and easy to do questionnaires to see if we could obtain a non-motor clustering of a PD population in Lorraine region (France) and to define variables that modify their follow-up.

Patients and methods

Study design

We performed a longitudinal prospective observational study associating an expert center, a peripheral hospital and liberal neurology consultations in the Lorraine region in the east of France. Patients were enrolled from the 1st January 2016 to 1st May 2018 with an average follow-up of 2 years. Patients were diagnosed with PD by neurologists according to the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease at all PD stages. Exclusion criteria were the presence of an advanced cognitive decline that could make the consent and understanding of the self-questionnaire difficult (≤ 3 to the cognition impairment question of the MDS-UPDRS) or absence of a caregiver, and a differential diagnosis more relevant during the disease's course.

The study was authorized by the National Commission for Informatics and Liberties (NCIL) (authorization N° R2016-28) and performed according to the Declaration of Helsinki. All patients gave their consent after reading an information letter.

Data collection

Clinical characteristics were obtained at baseline by a neurologist expert in PD: age in years, sex, date at onset of symptoms defined by the first symptom described by the patient considered in relation to PD, date at diagnosis defined by the first neurological consultation that diagnosed PD, tremor at diagnosis, presence and date of completion of deep brain

stimulation or continue dopaminergic infusion, evaluation of motor disability using modified Hoehn and Yahr score (annex 1) and motor complications using MDS-UPDRS IV (annex 2). Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD) was calculated for all drug treatments prescribed for PD using methods described by Tomlinson and al⁽¹²⁾. We used two validated self-questionnaires allowing prospective clinical evaluation of NMS and QOL, respectively PD NMS-Quest⁽¹³⁾ and PDQ-8⁽¹⁴⁾.

All informations were gathered through patient interviewing and clinical examination. Follow-up clinical informations were retrieved by neurologists and could be done during consultations, hospitalizations or phone calls.

Statistic analysis

Latent transition analysis (LTA) was used to determine longitudinal (time 1 and time 2) clusters of NMS (30 NMS assessed) among PD patients. LTA is a longitudinal extension of Latent Class Analysis (LCA) with an estimation of a latent class model at two or more time-points. Rather than analyzing the entire vector of times simultaneously for a patient, the emphasis in LTA is on estimating the incidences of transitions from one time to the next. LTA enables to address a set of questions in addition to the question of the number and nature of latent classes: Is there change between latent classes across time? If so, how can this change be characterized? If an individual is in a particular latent class at Time t , what is the probability that the individual will be in that latent class at Time $t+1$, and what is the probability that the individual will be in a different latent class? Therefore, the latent class prevalence and the incidence of transitions between latent classes are estimated while adjusting for measurement error. Model fit was determined using statistics such as G^2 , AIC (Akaike's Information Criterion) and BIC (Bayesian Information Criterion). Three parameters are estimated in the LTA: the latent status membership probabilities at t_1 (δ), probabilities of transition between latent statuses over time (τ) and item-response probabilities conditional on latent status membership and time (ρ).

After identifying latent statuses, we explored sociodemographic and clinical predictors of class membership and transitions between classes. Statistical analyses involved SAS statistical software (version 9.4; SAS Institute, Inc) using the PROC LTA available at <https://www.methodology.psu.edu/downloads/proclcalta/>.

Results

Clinical investigations were performed in 269 patients. 76 were excluded due to missing data (45 losses of follow-up, 16 deceased, 11 missing NMS data, 3 refusal of follow-up because of an excessive evolution of the disease and 1 due to a most relevant differential diagnostic). A total of 193 patients were included with 110 men (57%) and mean age of 67.6[9.8 SD] years. Parkinson's disease duration was for most patients between 5 and 10 years (38.9%). All patients, except one had at least one NMS at baseline and follow-up. At baseline there was a higher frequency of urinary disorders (65.3%), difficulty falling asleep (59.6%), Restless Leg Syndrome (RLS) (56.5%) and on the other side bowel incontinence (11.9%) and believing things are happening (7.3%) were less represented (annex3).

Model fit statistics best supported 4-latent transition statuses (figure1). The 4-statuses model also had acceptable clinical interpretability and a good balance of status prevalence (no class contained less than 10% of the overall cohort).

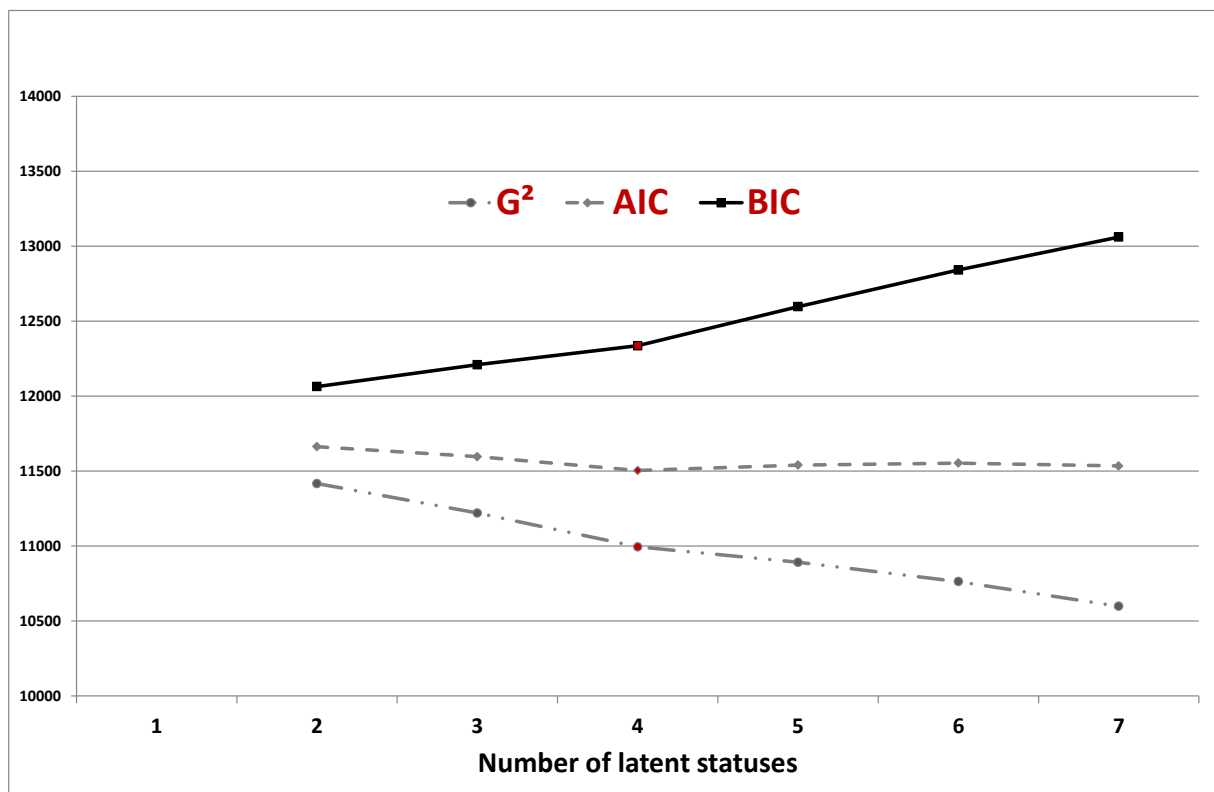


Figure 1: Model fit statistics

Cluster definition by LTA at baseline

The four different clusters identified were considered as clinical and statistically significant. Clusters were not uniformly distributed (cluster 1 with the minority of patients [n=35], cluster 3 the majority of patients [n=60] and clusters 2 and 4 respectively 45 and 53 patients). Latent status membership probabilities at Time 1 are shown in figure 2.

TIME	CLUSTER	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
		18,10%	23,30%	31,10%	27,50%

Figure 2: Latent status membership probabilities at Time 1 (δ)

Depending on NMS prevalence (figure 3), each cluster can be described as follow:

Cluster 1 (pain and psychiatric): high prevalence of unexplained pain, feeling sadness and anxious, difficulty concentrating or loss of interest but very few urinary and gynecologic disorders or autonomic dysfunction.

Cluster 2 (Motor predominant): lowest NMS prevalence.

Cluster 3 (Sleep and sexual): high prevalence of sexual disorders, daytime sleepiness, urgency, constipation, intense dreams and RDB with no pain or psychological involvement.

Cluster 4 (Diffuse NMS): the largest and most diverse expression of NMS per patient.

There was no difference between the four clusters concerning age, sex ratio, and duration of disease. We found a significant difference between clusters on the Hoehn and Yahr score, functional impact of the fluctuations, quality of life score and stage of cognitive impairment that are all higher in cluster 4 (diffuse NMS) as shown in annex 3.

	Total N = 193		Cluster 1 N = 35		Cluster 2 N = 45		Cluster 3 N = 60		Cluster 4 N = 53		p
		100%		18,10%		23,30%		31,30%		27,50%	
	N	%aver	N	%aver	N	%aver	N	%aver	N	%aver	
1	62	32,1	9	25,7	9	20	14	23,3	30	56,6	0,0001
2	96	49,7	16	45,7	15	33,3	27	45	38	71,7	0,0012
3	40	20,7	4	11,4	3	6,7	11	18,3	22	41,5	<0,0001
4	29	15	7	20	2	4,4	4	6,7	16	30,2	0,0006
5	97	50,3	12	34,3	13	28,9	35	58,3	37	69,8	<0,0001
6	23	11,9	3	8,6	0	0	9	15	11	20,8	0,012
7	76	39,4	12	34,3	5	11,1	26	43,3	33	62,3	<0,0001
8	126	65,3	15	42,9	27	60	43	71,7	41	77,4	0,0051
9	102	52,8	15	42,9	18	40	37	61,7	32	60,4	0,0586
10	92	47,7	24	68,6	12	26,7	23	38,3	33	62,3	0,0001
11	56	29	11	31,4	6	13,3	17	28,3	22	41,5	0,0233
12	79	40,9	12	34,3	8	17,8	28	46,7	31	58,5	0,0004
13	56	29	17	48,6	1	2,2	12	20	26	49,1	<0,0001
14	32	16,6	3	8,6	0	0	10	16,7	19	35,8	<0,0001
15	90	46,6	21	60	4	8,9	23	38,3	42	79,2	<0,0001
16	105	54,4	30	85,7	3	6,7	30	50	42	79,2	<0,0001
17	79	40,9	23	65,7	3	6,7	15	25	38	71,7	<0,0001
18	99	51,3	15	42,9	13	28,9	36	60	35	66	0,0009
19	86	44,6	10	8,6	12	26,7	29	48,3	35	66	0,0002
20	94	48,7	16	45,7	10	22,2	23	38,3	45	84,9	<0,0001
21	39	20,2	7	20	4	8,9	9	15	19	35,8	0,0055
22	63	32,6	5	14,3	3	6,7	20	33,3	35	66	<0,0001
23	115	59,6	27	77,1	23	51,1	26	43,3	39	73,6	0,0008
24	89	46,1	2	5,7	4	8,9	45	75	38	71,7	<0,0001
25	100	51,8	0	0	11	24,4	49	81,7	40	75,5	<0,0001
26	109	56,5	24	68,6	17	37,8	30	50	38	71,7	0,0023
27	40	20,7	5	14,3	11	24,4	5	8,3	19	35,8	0,0026
28	64	33,2	17	48,6	10	22,2	13	21,7	24	45,3	0,0041
29	27	14	4	11,4	7	15,6	0	0	16	30,2	<0,0001
30	14	7,3	0	0	1	2,2	0	0	13	24,5	<,0001

1: dribbling of saliva during the daytime, 2: loss or change in ability to taste or smell, 3: difficulty swallowing food or drinking or problems with choking, 4: vomiting or feelings of sickness, 5: constipation, 6: bowel incontinence, 7: feeling that bowel emptying is incomplete after having been to the toilet, 8: a sense of urgency to pass urine, 9: getting up regularly at night to pass urine, 10: unexplained pains, 11: unexplained change in weight, 12: problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things, 13: a loss of interest in what is happening, 14: seeing or hearing things, 15: difficulty concentrating or staying focused, 16: feeling sad, 17: feeling anxious, 18: feeling less or more interested in sex, 19: finding it difficult to have sex when trying, 20: feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying, 21: falling, 22: finding it difficult to stay awake during activities, 23: difficulty getting to sleep at night, 24: intense, vivid dreams or frightening dreams, 25: talking or moving about while sleeping, 26: unpleasant sensations in legs at night or while resting, 27: swelling of legs, 28: excessive sweating, 29: double vision, 30: believing things are happening that other people say are not true.

Figure 3: NMS prevalence for each cluster: %aver: average in percentage, N: number

Baseline predictor of trajectory pathway and polynomial logistic regressions

Due to an irremediable evolution of the neurodegenerative process and the important presence of NMS, we choose cluster 4 (Diffuse NMS) as a reference for clinical and demographic comparisons with the three other clusters. At baseline there was a significant statistical difference of sex and quality of life to the detriment of the Diffuse NMS cluster compared to cluster Motor predominant and Sleep and sexual (respectively OR 5 95% CI 1-15 p=0.003 and 0.8 95% CI 0.7-0.9 p = 0.0001 for Motor dominant and OR 2.4, 95%CI 1.03-6 p= 0.047

and OR 0.9 95%CI 0.8-0.9 p= 0.003 for Sleep and sexual).Duration of the disease was longer in the Diffuse NMS cluster compared to Motor dominant (OR 6.1, 95% CI 1.6-25.9, p=0.01) but not compared to the two other clusters.

Follow-up description of cluster

Mean duration of follow-up was 23.47 months [13-43].

LCA at follow-up showed a tendency to unbalance clusters with decrease of the number in Motor predominant and increase in Diffuse NMS. Each cluster remained clinically representative in terms of NMS expression.7 NMS decrease significantly in frequency: feeling light headed standing from sitting or lying, intense dreams, difficulty getting to sleep at night, RBD, RLS, excessive sweating, feeling anxious. Other NMS increased to varying degrees (Annex 6).

Age at diagnosis, duration of disease, LEDD and functional repercussions of dyskinesias become statistically significant between clusters. Sex and tremor as first symptom remain insignificant.

Latent Transition Analysis

The probability of a patient not to change cluster at 23.47 months was respectively 74%, 42%, 89 % and 75% which reflects a relative stability over time except for cluster Motor predominant which has the greatest probability to change in time. The most important stability was described for Sleep and sexual cluster. The transition probability from Pain and psychiatric to Diffuse NMS cluster was zero, as well as the transition from Diffuse NMS to Motor predominant or Sleep and sexual (figure 4).

Interestingly in our study, the presence of some NMS was associated with a zero probability of belonging to a cluster (pain/psychiatric cluster with RBD and believing things are happening, motor predominant cluster with seeing or hearing things and bowel incontinence, RBD cluster with double vision and believing things are happening).

TIME	CLUSTER	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
Follow-up	1	74%	19%	7%	0%
Follow-up	2	15%	42%	41%	2%
Follow-up	3	2%	1%	89%	8%
Follow-up	4	25%	0%	0%	75%

Figure 4: Probabilities of transitions between latent statuses over time (τ)

The item-response probabilities conditional on latent status membership and time is shown in annex 5. Note that these probabilities are not identical for Time 1 and 2 because of a different and more advanced clinical status between these two stages.

Discussion

There are many studies about NMS in the scientific literature but few have looked at the physio-pathological interpretation. To our knowledge, we have carried out the largest sample of patients, in a prospective French study, that analyzed the follow-up of the NMS clustering associated with demographic data. We also wanted to conduct this study in an everyday clinical practice where all collected data were accessible in routine neurological consultation with no need of complementary investigations.

Age at diagnostic has been considerate crucial in PD subtypes by many studies⁽¹⁵⁾ but, in ours, we didn't find at baseline any significant statistical difference between cluster except for Motor predominant cluster versus Diffuse NMS cluster showing that the clustering between young age at diagnosis and slower evolution of the disease does not seem to be a central criteria. Moreover, duration of PD is often cited to explain the importance of NMS but, in our study, this was not statistically significant at baseline between the four clusters. We could thus hypothesize that our clusters don't seem to reflect only an evolutionary temporal phenomenon but also an implication of distinct metabolic pathways. However, at follow-up, Diffuse NMS was statistically different in terms of duration of the disease compared to Motor predominant as well as Sleep and sexual cluster. This was explained by the greater presence of patients with a disease's duration >10 years in Diffuse NMS cluster which could be linked to the evolution of the disease, nevertheless, there persists specificities within each cluster.

Considering Diffuse NMS cluster as reference, we observed that there was statistically more women than men in Diffuse NMS with a lower quality of life compared to Motor predominant and Sleep and sexual. To date, different studies have shown the impact of sex on the expression on NMS and results are not homogenous. According to Chaudhuri and al⁽¹⁶⁾, the number of undeclared NMS was the same between men and women. However, it appears that women report more pain, apathy, depression and sleep disturbance while men suffered more from sexual dysfunction, daytime sleepiness and urinary dysfunction⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. These sex

specificities of NMS were also partly found in our study if we consider Diffuse NMS cluster in comparison to Motor predominant and Sleep and sexual cluster.

Three predominant pathological pathways

Sauerbier and al⁽²⁰⁾ have conducted a detailed and robust study about NMS and physio-pathological pathways in PD. Following this study and others referred to it, our results could be interpreted as follows:

-Cluster 1 (Pain and psychiatric): referred to a **limbic** predominant pathway with “park pain” but associated with some neocortical symptoms due to the presence of anxiety, apathy and loss of interest. Cholinergic and central limbic serotonergic neurotransmitters could be involved.

-Cluster 2 (Motor predominant): they had a low impact of NMS and could be referred to “park sleep RBD **focal brainstem** subtypes” with a trend of RBD and a sense of urgency to pass urine, constipation and orthostatic hypotension that preferentially involved the noradrenergic pathway⁽²¹⁾.

- Cluster 3 (Sleep and sexual): there had in the forefront RBD, intense dreams, excessive daytime sleepiness associated with gastrointestinal and genitourinary disorders with relative autonomic vascular respect. This cluster referred to a “**diffuse brainstem** pattern” with noradrenergic and serotonergic raphe pathway.

- Cluster 4 (Diffuse NMS): appeared to be a diffuse involvement of different brain areas with **neocortical** and predominant brainstem involvement and limbic involvement in the background. Motor scores, quality of life and cognitive score were all the most severe that could correspond to the neocortical way.

What does LTA reveals about cluster identification?

As described in the literature, dysautonomia and cognitive impairment appeared to be two major classification markers⁽²¹⁾. Motor predominant and Sleep and sexual had more RBD, dysautonomia and urinary disorders with mild cognitive impairment which have been described as a more severe evolution of the disease⁽²²⁾. In contrast, Pain and psychiatric and Diffuse NMS clusters had more cognitive impairment, anxiety and depression and were associated with a lower quality of life⁽²³⁾. We therefore could advice to systematically search for depression and dysautonomia in consultations which seem to be discriminating features as

proposed by Di Battista and al⁽²¹⁾. Marras and al⁽¹¹⁾ describe a more severe evolution of hyposmia in the limbic profile but did not appear to be clinically discriminatory in our study, there interpretation was probably rather related to the duration of the disease.

Moreover, some studies have shown in TEP scan that RBD and cognitive impairment were associated with thalamic and cortical cholinergic deficiency⁽²⁴⁾. These two NMS didn't seem to be related in our study but we excluded demented patients and we didn't make neuropsychological assessments. On another hand, it was possible that the anatomopathological results of these studies don't reflect the clinical variability of cognitive disorder in PD as previous histological series showed that the presence of cerebral amyloid deposits was associated with greater limbic and cortical alpha synuclein deposition^(25,26). We can hypothesize a mixed cortical profile (limbic and diffuse drive by amyloid way associated with the presence of alpha synuclein deposits) and a sub-cortical profile without mediation of the amyloid pathway.

What makes patients change from one cluster to another?

In our study, 70% remained stable at two years, especially in Sleep and sexual (diffuse brainstem) cluster (89%) which appears to be the most robust cluster.

If we consider that Motor predominant (focal brainstem) and Sleep and sexual (diffuse brainstem) follow a relatively close anatomical pathway, this could lead to 80% of stable patients at 2 years of evolution in either **neocortical**, **brainstem** and **limbic** pathways.

Ideally, clusters should reflect a set of criteria that appear stable over time to allow their validation but we know that PD is the consequence of multiple potentially confounding factors that could not all be taken into account in our daily clinical practice study. Due to a short follow-up and number of patients in our study, it was difficult to determine change factors of certain patients from one evolutionary path to another. However, the interesting fact lied in the zero probability for a patient to move from a predominant diffuse presentation to a brainstem pattern, as well as the transition from a limbic to a diffuse phenotype. The different potential evolutions between clusters are described in figure 5. It does therefore not seem wise to speak only of malignant or benign subtypes of PD considering the non-motor aspect of the disease, because that implies an evolutionary profile of propagation from one cluster to another. Our study confirms the hypothesis of distinct anatomical or metabolic pathway leading to clinical heterogeneity in PD patients.

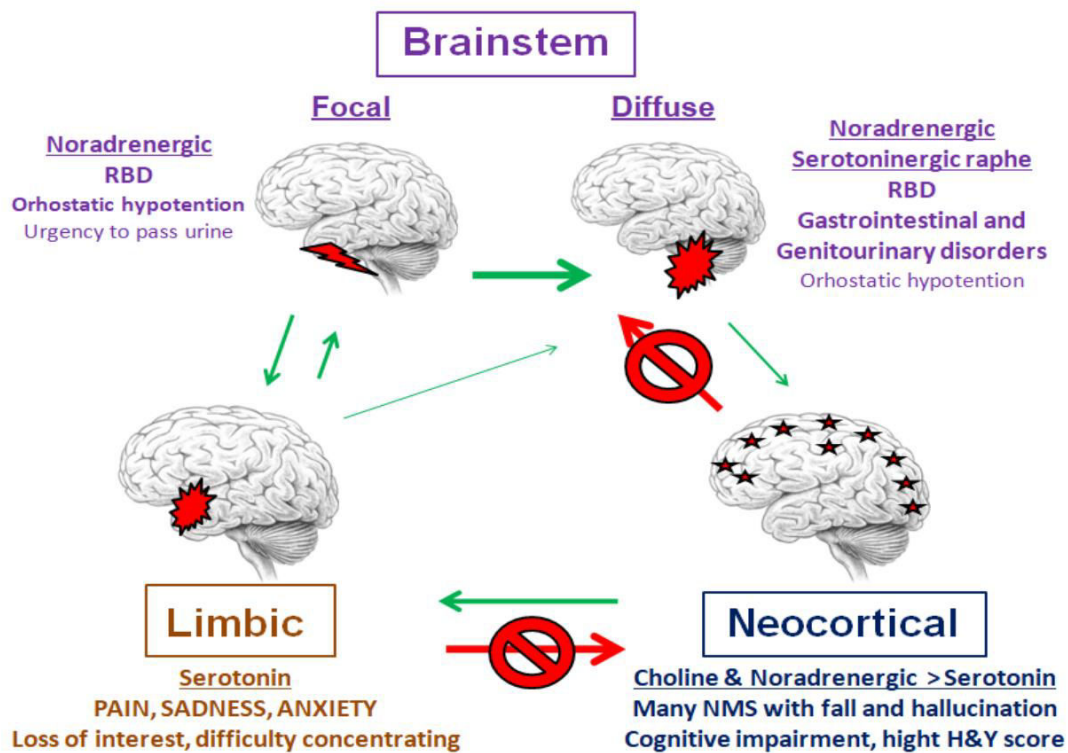


Figure 4: Schema of different possibilities of transition between clusters: RBD: Rapid eye movement sleeps Behavior Disorders, NMS: Non Motor Symptoms, H&Y: Hoehn and Yahr

Article review

Several limitations can be made about our study. First, NMS quest is a self-questionnaire only reflecting the presence or absence of NMS without implication of the severity of the disorder. The impact on the QOL therefore reflects an overall impact of the disease. Moreover, the interpretation of the presence or absence of a NMS depends in our study on the personal feeling of patient at the time of the interrogation and not on a measurable objective data as well as cognitive disorders that can frequently be the complaint translating an attentional profile. Furthermore patients were assessed regardless of their ON or OFF states so responses can therefore be influence by the motor state but especially by non-motor fluctuations. However this questionnaire is validated⁽²⁷⁾ and we wanted to realize a study in routine clinical practice.

LTA is a great statistical method in research questions that conceptually map onto discrete change over time. Missing data were very weak; patients with missing NMS were removed before statistical analysis. However, the interpretation of the LTA remains subjective and exploratory, in particular related to the way of constructing models with the different variables and depends on the researcher's intentions or goal. The variables were chosen with

the aim of demonstrating a clustering based on NMS, nonetheless it appeared that this remains consistent with the literature.

Finally, PD's symptoms are consequences of multi-factorial interactions and there is a lack here of consideration of co morbidities, environmental, genetic and epigenetic data as we know that some gene variants can give specific NMS (for example good dopa-sensitivity for *PARK 2*, spasticity and oculomotor disorders for *PARK 9* and dystonia for *PARK 14 or 19*). Extrapolating the involvement of our supposed distinct pathways would thus require a much larger number of patients with a dedicated functional and anatomic pathological radiological study.

Conclusion

Our study shows that NMS clustering of PD patients is possible even using routine clinical practice questionnaires, with quite a good correlation with literature data. Some major NMS's, such as depression, orthostatic hypotension, RBD and pain are major discriminating symptoms and should be systematically investigated including in general practice because of the need of specific therapeutics⁽²⁸⁾. LTA is an interesting statistical tool for longitudinal studies however our follow-up was probably too short and our population too small to obtain robust predictors factors of patient's evolution, and to define "stable" and "unstable" profiles which would allow personalized follow-up as has been demonstrated for MS^(28,29). This is a key point as, for example, a patient with a limbic profile should consider the use of rivastigmine or agonist dopaminergic which has shown their effectiveness on apathy associated with opioids for central pain or dopaminergic treatments in case of off pain related disorders. Practitioner must not also forget the non-medicinal and environmental techniques^(30,31). This study will have to be confirmed by others to allow the standardization of clustering for research and clinical purposes, including anatomopathological studies and functional imaging.

Appendix

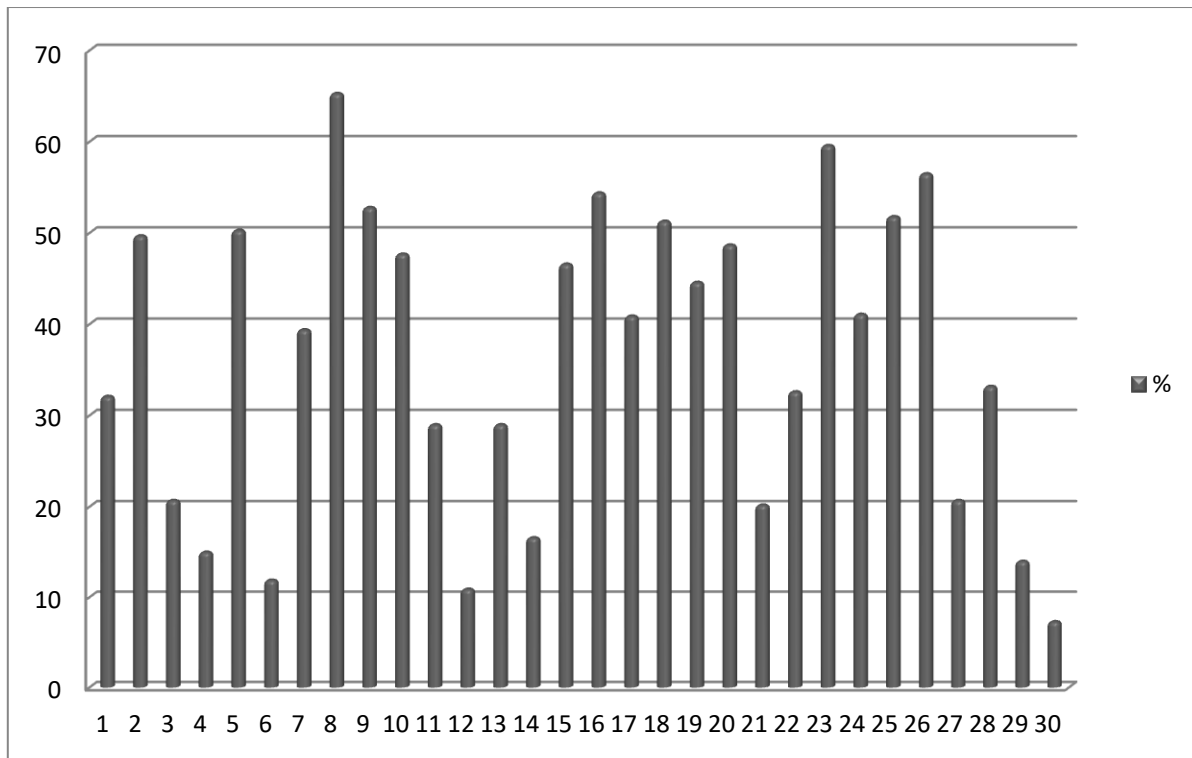
Annex1: Modified Hoehn and Yahr score

Stage 0	No signs of disease
Stage 1	Symptoms on one side only (unilateral)
Stage 1.5	Symptoms unilateral and also involving the neck and spine
Stage 2	Symptoms on both sides (bilateral) but no impairment of balance
Stage 2.5	Mild bilateral symptoms with recovery when the 'pull' test is given (the doctor stands behind the person and asks them to maintain their balance when pulled backwards)
Stage 3	Balance impairment. Mild to moderate disease. Physically independent
Stage 4	Severe disability, but still able to walk or stand unassisted
Stage 5	Needing a wheelchair or bedridden unless assisted

Annex 2: MDS-UPDRS IV

Time spent with dyskinesias	
0: Normal	No dyskinesias
1: Slight	≤25% of waking day
2: Mild	26 - 50% of waking day
3: Moderate	51 - 75% of waking day
4: Severe	>75% of waking day
Functional impact of dyskinesias	
0: Normal	No dyskinesia or no impact of dyskinesias on activities or social interactions
1: Slight	Dyskinesias impact on a few activities but the patient normally performs all activities
2: Mild	Dyskinesias impact on many activities but the patient normally performs all activities
3: Moderate	Dyskinesias impact on activities to the point of not being able to use certain activities
4: Severe	Dyskinesias impact on function to the point of not being able to perform most activities
Time spent in the OFF state	
0: Normal	No OFF time
1: Slight	≤25% of waking day
2: Mild	26 - 50% of waking day
3: Moderate	51 - 75% of waking day
4: Severe	>75% of waking day
Functional impact of fluctuations	
0: Normal	No fluctuations or no impact of dyskinesias on activities or social interactions
1: Slight	Fluctuations impact on a few activities but the patient normally performs all activities
2: Mild	Fluctuations impact on many activities but the patient normally performs all activities
3: Moderate	Fluctuations impact on activities to the point of not being able to use certain activities
4: Severe	Fluctuations impact on function to the point of not being able to perform most activities
Complexity of motor fluctuations	
0: Normal	No motor fluctuations
1: Slight	OFF times are predictable all or almost all of the time (>75%)
2: Mild	OFF times are predictable most of the time (51-75%)
3: Moderate	OFF times are predictable some of the time (26-50%)
4: Severe	OFF episodes are rarely predictable (≤25%)
Painful OFF-state dystonia	
0: Normal	No dystonia OR NO OFF TIME
1: Slight	≤25% of time in OFF state
2: Mild	26-50% of time in OFF state
3: Moderate	51-75% of time in OFF state
4: Severe	≥75% of time in OFF state

Annex 3: NMS prevalence of the study population



1: dribbling of saliva during the daytime, 2: loss or change in ability to taste or smell, 3: difficulty swallowing food or drinking or problems with choking, 4: vomiting or feelings of sickness, 5: constipation, 6: bowel incontinence, 7: feeling that bowel emptying is incomplete after having been to the toilet, 8: a sense of urgency to pass urine, 9: getting up regularly at night to pass urine, 10: unexplained pains, 11: unexplained change in weight, 12: problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things, 13: a loss of interest in what is happening, 14: seeing or hearing things, 15: difficulty concentrating or staying focused, 16: feeling sad, 17: feeling anxious, 18: feeling less or more interested in sex, 19: finding it difficult to have sex when trying, 20: feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying, 21: falling, 22: finding it difficult to stay awake during activities, 23: difficulty getting to sleep at night, 24: intense, vivid dreams or frightening dreams, 25: talking or moving about while sleeping, 26: unpleasant sensations in legs at night or while resting, 27: swelling of legs, 28: excessive sweating, 29: double vision, 30: believing things are happening that other people say are not true.

Annex4: Baseline and follow up demographic and motor data

BASELINE	TOTAL		C1		C2		C3		C4		p
	A%	SD	A%	SD	A%	SD	A%	SD	A%	SD	
Age	67,6	9,8	65	10,4	66	11,9	69,6	7,4	68,5	9,3	0,0813
Age > 65 years	62,2		51,4		55,6		70		66		0,2163
Men	57		51,4		64,4		58,3		52,8		0,5976
Duration of evolution of the disease											0,5976
< 5 years	33,7		45,7		35,6		40		17		
between 5 and 10 years	38,9		28,6		44,4		33,3		47,2		
> 10 years	27,5		25,7		20		26,7		35,8		
Tremor as first symptom	62,2		77,1		48,9		65		60,4		0,0723
LEDD	756,1	511,3	671,8	436,1	694,7	469,2	720,5	456,9	905,5	622,3	0,0968
Hoehn and Yahr score ON state	1,5	0,8	1,5	1	1,3	0,7	1,4	0,8	1,8	0,9	0,0128
Hoehn and Yahr score OFF state	2	1	2	1	1,7	0,7	1,9	1	2,5	1	
Functional impact of fluctuations											0,0001
No	48,2		57,1		60		58,3		20,8		
1 or 2	23,3		20		26,7		18,3		28,3		
3 or 4	28,5		22,9		13,3		23,3		50,9		
Functional impact of dyskinesias											0,2541
No	65,8		65,7		71,1		70		56,6		
1 or 2	26,9		28,6		26,7		25		28,3		
3 or 4	7,3		5,7		2,2		5		15,1		
Quality of life score	9,7	5,1	11	4,3	6	4,3	8,1	3,9	14	4,1	<0,0001
Cognitive score											0,0007
No	39,9		62,9		42,2		40		22,6		
1 or 2	51,3		37,1		53,3		53,3		56,6		
3 or 4	8,8		0		4,4		6,7		20,8		

A%: Average in %, SD: Standard Deviation, C1: Cluster 1, C2: Cluster 2, C3: Cluster 3, C4: Cluster 4, LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose.

FOLLOW-UP	TOTAL		C1		C2		C3		C4		p
	A%	SD	A%	SD	A%	SD	A%	SD	A%	SD	
Age	67,6	9,8	66,4	10	58,4	10,4	70,8	7,7	69,1	9	<0,0001
Age > 65 years	62,2		57,8		25,9		73,7		68,9		0,0001
Men	57		51,1		55,6		64,5		51,1		0,3873
Duration of evolution of the disease											0,0021
< 5 years	19,2		26,7		33,3		18,4		4,4		
between 5 and 10 years	36,3		22,2		44,4		43,4		33,3		
> 10 years	44,6		51,1		22,2		38,2		62,2		
Tremor as first symptom	62,2		64,4		40,7		67,1		64,4		0,0997
LEDD	891,7	525,4	965,5	444,7	659	325,6	797	454,3	1119,3	697,8	0,0007
Hoehn and Yahr score ON state	1,8	1,1	1,9	1,1	1,3	0,8	1,6	0,9	2,5	1,3	<0,0001
Hoehn and Yahr score OFF state	2,7	1,6	2,8	1,4	1,9	0,8	1,5	1,8	3,5	1,2	<0,0001
Functional impact of fluctuations											<0,0001
No	29		20		48,1		42,1		4,4		
1 or 2	30,6		31,1		37		30,3		26,7		
3 or 4	40,4		48,9		14,8		27,6		68,9		
Functional impact of dyskinesias											<0,0001
No	68,9		55,6		88,9		82,9		46,7		
1 or 2	22,8		31,1		11,1		15,8		33,3		
3 or 4	8,3		13,3		0		1,3		20		
Quality of life score	10,2	5,7	11,4	4,3	6,4	4	7,7	4,4	15,5	5,5	<0,0001
Cognitive score											0,0001
No	27,5		22,2		48,1		36,5		6,7		
1 or 2	47,7		44,4		48,1		47,4		51,1		
3 or 4	24,9		33,3		3,7		17,1		42,2		

A%: Average in %, SD: Standard Deviation, C1: Cluster 1, C2: Cluster 2, C3: Cluster 3, C4: Cluster 4, LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose.

Annex 5: Item-response probabilities conditional on latent status membership and time (ρ)

NMS	TIME	CONDITION	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
1	RHO 0	Yes	24	20	24	57
2	RHO 0	Yes	45	34	45	73
3	RHO 0	Yes	11	7	18	43
4	RHO 0	Yes	19	4	8	31
5	RHO 0	Yes	35	28	58	70
6	RHO 0	Yes	10	0	15	20
7	RHO 0	Yes	34	11	44	61
8	RHO 0	Yes	42	62	71	77
9	RHO 0	Yes	41	40	62	61
10	RHO 0	Yes	67	28	38	63
11	RHO 0	Yes	31	13	28	42
12	RHO 0	Yes	34	17	49	57
13	RHO 0	Yes	48	3	20	51
14	RHO 0	Yes	8	0	16	37
15	RHO 0	Yes	61	9	38	80
16	RHO 0	Yes	86	8	48	81
17	RHO 0	Yes	67	7	25	72
18	RHO 0	Yes	41	30	59	67
19	RHO 0	Yes	29	27	48	66
20	RHO 0	Yes	46	22	40	83
21	RHO 0	Yes	20	9	15	36
22	RHO 0	Yes	16	7	33	66
23	RHO 0	Yes	75	53	44	74
24	RHO 0	Yes	5	10	74	71
25	RHO 0	Yes	0	25	79	76
26	RHO 0	Yes	67	40	50	72
27	RHO 0	Yes	15	22	10	36
28	RHO 0	Yes	49	21	23	45
29	RHO 0	Yes	12	16	0	31
30	RHO 0	Yes	0	2	0	25
1	RHO 1	Yes	48	0	38	57
2	RHO 1	Yes	70	34	40	68
3	RHO 1	Yes	41	0	18	65
4	RHO 1	Yes	17	4	6	36
5	RHO 1	Yes	65	4	66	86
6	RHO 1	Yes	12	0	15	29
7	RHO 1	Yes	23	23	42	73
8	RHO 1	Yes	67	38	74	87
9	RHO 1	Yes	61	12	51	82
10	RHO 1	Yes	74	37	31	69
11	RHO 1	Yes	38	18	26	37
12	RHO 1	Yes	55	15	43	66

13	RHO 1	Yes	43	10	21	76
14	RHO 1	Yes	20	4	14	43
15	RHO 1	Yes	55	29	40	81
16	RHO 1	Yes	76	33	41	80
17	RHO 1	Yes	49	20	19	80
18	RHO 1	Yes	70	19	48	67
19	RHO 1	Yes	56	10	45	71
20	RHO 1	Yes	28	4	32	75
21	RHO 1	Yes	28	0	18	56
22	RHO 1	Yes	43	23	17	53
23	RHO 1	Yes	72	44	41	68
24	RHO 1	Yes	3	9	54	79
25	RHO 1	Yes	12	12	66	76
26	RHO 1	Yes	62	9	45	71
27	RHO 1	Yes	25	23	24	46
28	RHO 1	Yes	35	24	15	39
29	RHO 1	Yes	22	12	0	34
30	RHO 1	Yes	7	4	1	22

1: dribbling of saliva during the daytime, 2: loss or change in ability to taste or smell, 3: difficulty swallowing food or drinking or problems with choking, 4: vomiting or feelings of sickness, 5: constipation, 6: bowel incontinence, 7: feeling that bowel emptying is incomplete after having been to the toilet, 8: a sense of urgency to pass urine, 9: getting up regularly at night to pass urine, 10: unexplained pains, 11: unexplained change in weight, 12: problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things, 13: a loss of interest in what is happening, 14: seeing or hearing things, 15: difficulty concentrating or staying focused, 16: feeling sad, 17: feeling anxious, 18: feeling less or more interested in sex, 19: finding it difficult to have sex when trying, 20: feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying, 21: falling, 22: finding it difficult to stay awake during activities, 23: difficulty getting to sleep at night, 24: intense, vivid dreams or frightening dreams, 25: talking or moving about while sleeping, 26: unpleasant sensations in legs at night or while resting, 27: swelling of legs, 28: excessive sweating, 29: double vision, 30: believing things are happening that other people say are not true.

Annex 6: LCA at follow-up

	Total N = 193		Cluster 1 N = 45		Cluster 2 N = 27		Cluster 3 N = 76		Cluster 4 N = 45		p
	100%		23,30%		14,00%		39,40%		23,30%		
	N	%aver	N	%aver	N	%aver	N	%aver	N	%aver	
1	77	39,9	22	48,9	0	0	29	38,2	26	57,8	<0,0001
2	102	52,8	32	71,1	10	37	30	39,5	30	66,7	0,0005
3	62	32,1	19	42,2	0	0	14	18,4	29	64,4	<0,0001
4	30	15,5	7	15,6	1	3,7	5	6,6	17	37,8	<0,0001
5	120	62,2	29	64,4	1	3,7	51	67,1	39	86,7	<0,0001
6	30	15,5	6	13,3	0	0	11	14,5	13	28,9	0,0102
7	81	42	11	24,4	6	22,2	31	40,8	33	73,3	<0,0001
8	136	70,5	31	68,9	10	37	56	73,7	39	86,7	0,0001
9	107	55,4	28	62,2	3	11,1	39	51,3	37	82,2	<0,0001
10	98	50,8	34	75,6	10	37	23	30,3	31	68,9	<0,0001
11	59	30,6	17	37,8	5	18,5	20	26,3	17	37,8	0,1952
12	92	47,7	25	55,6	4	14,8	33	43,4	30	66,7	0,0002
13	72	37,3	19	42,2	3	11,1	16	21,1	34	75,6	<0,0001
14	40	20,7	9	20	1	3,7	11	14,5	19	42,2	0,0002
15	100	51,8	24	53,3	8	29,6	31	40,8	37	82,2	<0,0001
16	110	57	35	77,8	9	33,3	30	39,5	36	80	<0,0001
17	78	40,4	21	46,7	6	22,2	14	18,4	37	82,2	<0,0001
18	104	53,9	32	71,1	6	22,2	36	47,4	30	66,7	0,0001
19	94	48,7	25	55,6	3	11,1	34	44,7	32	71,1	<0,0001
20	72	37,3	12	26,7	1	3,7	25	32,9	34	75,6	<0,0001
21	51	26,4	13	28,9	0	0	13	17,1	25	55,6	<0,0001
22	63	32,6	20	44,4	6	22,2	13	17,1	24	53,3	<0,0001
23	106	54,9	33	73,3	12	44,4	30	39,5	31	68,9	0,0004
24	80	41,5	1	2,2	2	7,4	42	55,3	35	77,8	<0,0001
25	93	48,2	5	11,1	3	11,1	51	67,1	34	75,6	<0,0001
26	97	50,3	28	62,2	3	11,1	34	44,7	32	71,1	<0,0001
27	56	29	11	24,4	6	22,2	18	23,7	21	46,7	0,0304
28	51	26,4	15	33,3	7	25,9	11	14,5	18	40	0,012
29	28	14,5	10	22,2	3	11,1	0	0	15	33,3	<0,0001
30	15	7,8	3	6,7	1	3,7	1	1,3	10	22,2	0,0004

1: dribbling of saliva during the daytime, 2: loss or change in ability to taste or smell, 3: difficulty swallowing food or drinking or problems with choking, 4: vomiting or feelings of sickness, 5: constipation, 6: bowel incontinence, 7: feeling that bowel emptying is incomplete after having been to the toilet, 8: a sense of urgency to pass urine, 9: getting up regularly at night to pass urine, 10: unexplained pains, 11: unexplained change in weight, 12: problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things, 13: a loss of interest in what is happening, 14: seeing or hearing things, 15: difficulty concentrating or staying focused, 16: feeling sad, 17: feeling anxious, 18: feeling less or more interested in sex, 19: finding it difficult to have sex when trying, 20: feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying, 21: falling, 22: finding it difficult to stay awake during activities, 23: difficulty getting to sleep at night, 24: intense, vivid dreams or frightening dreams, 25: talking or moving about while sleeping, 26: unpleasant sensations in legs at night or while resting, 27: swelling of legs, 28: excessive sweating, 29: double vision, 30: believing things are happening that other people say are not true.

Annex 7: Polynomial logistic regressions using cluster 4 as reference

BASELINE	Statut 4	Statut 1				Statut 2				Statut 3			
		OR ajusté	IC 95%		P-value	OR ajusté	IC 95%		P-value	OR ajusté	IC 95%		P-value
			B Inf	B sup			B Inf	B sup			B Inf	B sup	
COGNITIF 1-2 vs no	Reference	0,3	0,1	0,98	0,049	1,4	0,4	4,6	0,56	0,9	0,3	2,3	0,769
COGNITIF 3-4 vs no	Reference	0,0		0,3	0,962	0,5	0,04	4,4	0,50	0,3	0,04	1,5	0,139
DYSKINESIA 1-2 vs no	Reference	3,8	0,9	16,5	0,067	3,0	0,7	12,7	0,13	3,3	1,0	11,7	0,057
DYSKINESIA 3-4 vs no	Reference	1,4	0,1	11,6	0,786	1,2	0,04	15,7	0,91	2,3	0,3	15,5	0,390
LEDD yes vs no	Reference	1,2	0,3	4,1	0,803	0,9	0,2	3,2	0,86	0,9	0,3	2,6	0,801
OFF yes vs no	Reference	0,7	0,1	3,2	0,655	0,6	0,1	2,9	0,55	1,3	0,3	4,7	0,734
ON yes vs no	Reference	0,8	0,1	4,5	0,788	0,4	0,1	2,5	0,32	0,4	0,1	1,4	0,146
QOL	Reference	1,0	0,9	1,1	0,796	0,8	0,7	0,9	0,0001	0,9	0,8	0,9	0,003
FLUCTUATIONS 1-2 vs no	Reference	0,3	0,0	1,2	0,096	0,7	0,1	3,4	0,68	0,3	0,1	1,3	0,107
FLUCTUATIONS 3-4 vs no	Reference	0,2	0,04	0,9	0,043	0,4	0,1	2,2	0,31	0,3	0,1	1,1	0,080
SEX man vs woman	Reference	1,5	0,6	3,9	0,433	5,0	1,0	15,0	0,003	2,4	1,03	6,0	0,047
TREMOR yes vs no	Reference	2,0	0,7	5,6	0,188	0,9	0,3	2,7	0,88	1,8	0,7	4,5	0,215
AGE yes vs no	Reference	1,0	0,4	2,5	0,922	2,0	0,7	5,7	0,18	3,0	1,3	7,6	0,015
EVOLUTION TIME >10 y vs < 5 y	Reference	1,7	0,4	7,4	0,476	2,6	0,5	13,0	0,24	3,0	0,8	11,9	0,102
EVOLUTION TIME between 5 and 10 vs < 5 y	Reference	1,1	0,3	4,4	0,839	6,1	1,6	25,9	0,01	2,6	0,8	9,2	0,129

FOLLOW UP	Statut 4	Statut 1				Statut 2				Statut 3			
		OR ajusté	IC 95%		P-value	OR ajusté	IC 95%		P-value	OR ajusté	IC 95%		P-value
			B Inf	B sup			B Inf	B sup			B Inf	B sup	
COGNITIF 1-2 vs no	Référence	1,07	0,35	3,36	0,901	1,65	0,41	6,94	0,488	1,12	0,38	3,35	0,832
COGNITIF 3-4 vs no	Référence	1,34	0,37	5,03	0,660	0,21	0,01	2,07	0,230	0,71	0,18	2,74	0,613
DYSKINESIA 1-2 vs no	Référence	1,68	0,56	5,19	0,359	0,48	0,07	2,76	0,424	0,84	0,27	2,59	0,754
DYSKINESIA 3-4 vs no	Référence	1,29	0,31	5,33	0,726	0,00		0,93	0,971	0,11	0,005	0,86	0,067
LEDD yes vs no	Référence	1,52	0,58	4,10	0,397	0,53	0,13	2,06	0,366	0,45	0,16	1,19	0,111
OFF yes vs no	Référence	0,77	0,21	2,79	0,691	0,22	0,03	1,32	0,112	0,93	0,25	3,43	0,913
ON yes vs no	Référence	0,49	0,16	1,53	0,223	0,73	0,10	5,65	0,757	0,35	0,11	1,07	0,069
QOL	Référence	0,93	0,84	1,01	0,099	0,88	0,77	1,01	0,066	0,83	0,75	0,92	0,0004
FLUCTUATIONS 1-2 vs no	Référence	1,84	0,43	8,24	0,413	1,50	0,30	7,73	0,622	1,28	0,33	5,07	0,719
FLUCTUATIONS 3-4 vs no	Référence	1,45	0,26	8,27	0,675	0,94	0,10	8,27	0,957	1,24	0,25	6,23	0,788
SEX man vs woman	Référence	1,17	0,50	2,71	0,720	3,15	0,99	10,57	0,055	2,78	1,20	6,67	0,019
TREMOR yes vs no	Référence	1,60	0,70	3,73	0,272	1,12	0,34	3,62	0,854	2,01	0,87	4,72	0,104
AGE yes vs no	Référence	1,57	0,62	4,04	0,345	0,31	0,08	1,14	0,087	2,93	1,17	7,64	0,024
EVOLUTION TIME >10 y vs < 5 y	Référence	0,77	0,17	3,45	0,738	3,88	0,64	24,84	0,142	5,69	1,42	25,12	0,017
EVOLUTION TIME between 5 and 10 vs < 5 y	Référence	0,58	0,13	2,52	0,469	11,06	2,23	62,38	0,004	5,64	1,53	23,05	0,012

References

1. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *MovDisord Off J MovDisord Soc.* 15 août 2009;24(11):1641-9.
2. Prakash KM, Nadkarni NV, Lye W-K, Yong M-H, Tan E-K. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *Eur J Neurol.* mai 2016;23(5):854-60.
3. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* oct 1990;40(10):1529-34.
4. Eisinger RS, Hess CW, Martinez-Ramirez D, Almeida L, Foote KD, Okun MS, et al. Motor subtype changes in early Parkinson's disease. *Parkinsonism RelatDisord.* oct 2017;43:67-72.
5. Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *MovDisord Off J MovDisord Soc.* 2016;31(7):957-61.
6. Eisinger RS, Martinez-Ramirez D, Ramirez-Zamora A, Hess CW, Almeida L, Okun MS, et al. Parkinson's disease motor subtype changes during 20 years of follow-up. *Parkinsonism RelatDisord.* 19 mai 2019;
7. Fereshtehnejad S-M, Romenets SR, Anang JBM, Latreille V, Gagnon J-F, Postuma RB. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol.* août 2015;72(8):863-73.
8. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism RelatDisord.* janv 2016;22 Suppl 1:S41-46.
9. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *MovDisord Off J MovDisord Soc.* 2016;31(8):1095-102.
10. Sauerbier A, Rosa-Grilo M, Qamar MA, Chaudhuri KR. Nonmotor Subtyping in Parkinson's Disease. *Int RevNeurobiol.* 2017;133:447-78.
11. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *MovDisord Off J MovDisord Soc.* 2016;31(8):1095-102.
12. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *MovDisord Off J MovDisord Soc.* 15 nov 2010;25(15):2649-53.
13. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *MovDisord Off J MovDisord Soc.* juill 2006;21(7):916-23.
14. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health.* 1 déc 1997;12(6):805-14.

15. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 1 avr 2019;76(4):470-9.
16. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *MovDisord Off J MovDisord Soc.* 30 avr 2010;25(6):704-9.
17. Nicoletti A, Vasta R, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Iliceto G, et al. Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk? *Parkinsonism RelatDisord.* 2017;35:69-74.
18. Yoon J-E, Kim JS, Jang W, Park J, Oh E, Youn J, et al. Gender Differences of Nonmotor Symptoms Affecting Quality of Life in Parkinson Disease. *Neurodegener Dis.* 2017;17(6):276-80.
19. Guo X, Song W, Chen K, Chen X, Zheng Z, Cao B, et al. Gender and onset age-related features of non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease--a study from Southwest China. *Parkinsonism RelatDisord.* nov 2013;19(11):961-5.
20. Sauerbier A, Rosa-Grilo M, Qamar MA, Chaudhuri KR. Nonmotor Subtyping in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:447-78.
21. Di Battista ME, Cova I, Rubino A, Papi CP, Alampi G, Purcaro C, et al. Intercepting Parkinson disease non-motor subtypes: A proof-of-principle study in a clinical setting. *J Neurol Sci.* 15 2018;388:186-91.
22. Fereshtehnejad S-M, Romenets SR, Anang JBM, Latreille V, Gagnon J-F, Postuma RB. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol.* août 2015;72(8):863-73.
23. Lee HM, Koh S-B. Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *J MovDisord.* mai 2015;8(2):92-7.
24. Postuma RB, Adler CH, Dugger BN, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, et al. REM sleep behavior disorder and neuropathology in Parkinson's disease. *MovDisord Off J MovDisord Soc.* sept 2015;30(10):1413-7.
25. Fereshtehnejad S-M, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain J Neurol.* 1 juill 2017;140(7):1959-76.
26. McMillan CT, Wolk DA. Presence of cerebral amyloid modulates phenotype and pattern of neurodegeneration in early Parkinson's disease. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1112-22.
27. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *MovDisord.* 2006;21(7):916-23.
28. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise. *MovDisord Off J MovDisord Soc.* 2017;32(8):1147-54.

29. Eisinger RS, Martinez-Ramirez D, Ramirez-Zamora A, Hess CW, Almeida L, Okun MS, et al. Parkinson's disease motor subtype changes during 20 years of follow-up. *Parkinsonism RelatDisord.* 19 mai 2019.
30. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol.* nov 2015;11(11):625-36.
31. Titova N, Chaudhuri KR. Nonmotor Parkinson's and Future Directions. *Int RevNeurobiol.* 2017;134:1493-505.

Abbreviation list

AIC: Akaike's Information Criterion

BIC: Bayesian Information Criterion

LCA: Latent Class Analysis

LTA: Latent Transition Analysis

LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose

MS: Motor Symptoms

NCIL: National Commission for Informatics and Liberties

NMS: Non Motor Symptoms

OH: Orthostatic Hypotension

PD: Parkinson Disease

PIGD: Postural Instability and Gait Disorder

QOL: Quality Of Life

RBD: Rapid eye movement sleeps Behavior Disorders

RLS: Restless Leg Syndrome

TD: Tremor Dominant

DISCUSSION ET CONCLUSION

I. Choix de la population étudiée et définition des critères

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un suivi de soins courants. Son objectif était de savoir si une clusterisation non motrice pouvait être retrouvée à l'aide de questionnaires de réalisation simple en consultation de routine de neurologie. Les critères d'inclusion étaient donc très larges et les critères d'exclusion minimales, permettant de définir au mieux un échantillon représentant une population « tout-venant ». De nombreux facteurs ne sont donc pas pris en compte tels que : épigénétiques, environnementaux⁽¹²¹⁾ ou alimentaires même si nous savons qu'ils peuvent influencer l'expression des SNM⁽¹²²⁾. Par ailleurs, certains SNM (cataracte, dysfonction érectile ou urinaire...) sont fréquemment représentés chez des patients âgés et ne sont pas spécifiques de la MP. Ceci peut amener un biais de classement dans l'analyse de cluster et limiter l'interprétation de l'implication de différentes voies métaboliques pathogènes. Enfin, d'autres SNM fréquemment décrits dans la MP ne sont pas évalués par la NMS-Quest tels que la fatigue⁽¹²³⁾ ou la dyspnée⁽¹²⁴⁾.

Les données motrices et leur sévérité ont été recueillies à l'aide du score de Hoehn et Yahr et de la MDS-UPDRS IV. Couplées à l'évaluation des SNM, elles sont considérées comme un standard de qualité pour l'évaluation des patients présentant une MP en Grande- Bretagne⁽¹²⁵⁾. Il faut cependant pondérer cet aspect car le taux de concordance inter-examineur a parfois été démontré comme faible ($Kappa=0.30$)⁽¹²⁶⁾, lorsque ces échelles étaient toutes prises en compte, laissant suggérer une faible relation entre les classifications basées sur les SM et les SNM. Il existe donc dans la littérature de nombreuses échelles publiées pour l'évaluation de la MP, mais rares sont celles qui permettent une gradation de la sévérité en soins courants.

Malgré ces limites, nos résultats avec les sous-types non moteurs et la nécessité de détecter de façon précoce la dysautonomie, les TCSP et les troubles cognitifs sont en accord avec l'étude détaillée de Fereshtehnejad et Co⁽⁸¹⁾. Cette dernière comprenait de nombreux critères d'évaluation des SM et des SNM et retrouve sur un suivi de 4,5 ans de 76 patients, cinq symptômes cliniques (TCSP, troubles cognitifs débutants, hypotension orthostatique, dépression et anxiété) et deux questionnaires (MDS-UPDRS II et III) comme les plus informatifs pour la clusterisation dans la MP. Ceci nous conforte donc dans l'idée que sous-typifier nos patients en consultation de soins courants est possible et utile pour optimiser leur prise en charge.

II. Méthodologie statistique exploratoire

La technique de LCA (*Latent Class Analysis*) a pour but d'identifier des sous-groupes non observables (latents) au sein d'une population en fonction des réponses des individus à de multiples variables observées. C'est donc un modèle statistique multivarié qui postule qu'une variable de regroupement sous-jacente (c'est-à-dire de classe latente) n'est pas observée mais peut être déduite d'un ensemble d'indicateurs catégoriques. La technique de LTA (*Latent Transition Analysis*) permet d'analyser les mouvements dans le temps d'un sous-groupe latent à un autre⁽¹²⁷⁾. Elle nous apparaît comme la technique la plus robuste à ce jour pour la caractérisation et l'interprétation de l'évolution des profils évolutifs de SNM dans la MP.

L'utilisation de cette technique pour la MP dans la littérature scientifique est essentiellement orientée sur le versant neurocognitif de la symptomatologie car elle permet habituellement de distinguer des groupes à risques⁽¹²⁸⁾.

Cependant, plusieurs considérations statistiques doivent être retenues. En effet, si la probabilité de transition au sein des clusters peut être estimée, elle doit cependant être nuancée par le fait que celle-ci ne porte que sur un échantillon de patients choisi, sur un territoire limité, ne permettant pas d'extrapoler à la population générale. La construction de modèles en LTA est subjective car la définition de la population et des variables étudiées, ainsi que le nombre de cluster retenu statistiquement et cliniquement pertinent dépend souvent des intentions et des objectifs du chercheur. Dans notre étude, les co-variables utilisées sont cependant fondées sur des hypothèses pertinentes sur le plan théorique et se sont avérées utiles dans de nombreuses études antérieures. Par ailleurs, la détermination statistique du nombre de cluster jugé pertinent pourrait orienter l'interprétation clinique qui en est faite de ces derniers. En effet, une clusterisation à quatre statuts permet une description plus nuancée qu'à deux ou trois statuts mais cela augmente le risque de problèmes d'identification⁽¹²⁹⁾ et de juger une variable pertinente en terme de classification alors qu'elle serait uniquement due au hasard. Cela pourrait être du fait d'une fluctuation attentionnelle à la réponse ou à un biais de classement et représenterait donc un artefact statistique (si la constitution de deux clusters prédomine sur un SNM particulier déterminant, la variation unique à la réponse de ce symptôme entre deux patients pourrait les classer dans deux clusters différents alors que le reste de leur symptomatologie serait relativement proche. À l'inverse, deux patients ne présentant que de rares symptômes déterminants similaires à la clusterisation, pourraient se retrouver dans le même cluster malgré un phénotype global très différent). De plus les

probabilités utilisées pour attribuer les observations aux classes au centre de la distribution générale sont probablement moins claires pouvant concourir à une séparation moins distincte entre les deux clusters centraux, ce qui apparaît être le cas dans notre étude. Il existe donc une logique de cohérence interne, qui peut être source de confusion dans la manière d'interpréter les résultats obtenus, permettant donc une approche uniquement exploratoire⁽¹³⁰⁾ de la question posée et présentant des changements discrets au fil du temps⁽¹³¹⁾. De ce fait, une invariance des mesures peut être supposée, garantissant que le nombre et la structure des clusters soient les mêmes au fil du temps, permettant une interprétation simple des probabilités de transition⁽¹³²⁾. Enfin, la cohérence temporelle traduisant la reproductibilité des réponses d'un patient en évitant l'effet test-retest pourrait être envisagée, cependant l'implication de notre étude dans un contexte de soins courants ne semble clairement pas pertinente.

III. Implication thérapeutique et de soins courants

La finalité de cette approche repose sur la possibilité de réaliser une médecine personnalisée qui a été définie par l'*American Medical Association (AMA)* comme des « soins de santé reposant sur les informations cliniques, génétiques et environnementales uniques de chaque personne » et par la HAS comme « la prise en charge médicale, psychologique et sociale des patients ». L'analyse de cluster et la reproductibilité dans le temps de ces données permettront de définir un profil de patients prenant toute sa place dans une démarche multifactorielle environnementale, socioprofessionnelle et économique, modulée par le terrain génétique, épigénétique et les comorbidités, laissant le patient maître de sa libre décision⁽¹³³⁾.

Des recommandations de bonne pratique clinique ont été publiées par *The Movement Society Disorder* en 2002 puis actualisées en 2011⁽¹³⁴⁾ et remises à jour en 2019⁽¹³⁵⁾ parmi lesquelles y figurent différentes possibilités thérapeutiques symptomatiques telles que : efficacité du pramipexole et de la venlafaxine dans les troubles dépressifs, de la rivastigmine dans l'apathie et les troubles cognitifs ; autorisation d'utilisation de la clozapine dans les troubles psychiatriques avec utilisation limitée du fait du risque d'agranulocytose, de la domperidone sur les nausées, du macrogol sur la constipation, du sildénafil dans les troubles sexuels et récemment la démonstration de l'efficacité de la rasagiline sur la fatigue. Cependant aucun essai randomisé contrôlé n'a montré une efficacité des traitements dans l'anxiété, les TCSP, la transpiration excessive, l'hyposmie ou les troubles ophtalmologiques.

Outre le niveau de preuve de chaque traitement, ceux-ci doivent être adaptés au terrain du patient⁽¹³⁶⁾. Certains antihypertenseurs tels que la clonidine ou la rilménidine modifient le métabolisme de la dopamine, les patchs transdermiques de rotigotine sont mieux tolérés chez les patients âgés et constituent probablement un choix approprié en cas de troubles gastro-intestinaux⁽¹³⁷⁾. Les opiacés sont plus efficaces sur les douleurs centrales alors que les techniques de pompes permettent de mieux réguler les douleurs de OFF⁽¹³⁸⁾. La dopamine entraîne une vasodilatation périphérique à faible dose en stimulant les récepteurs de la dopamine D1 sur les cellules des muscles lisses vasculaires ainsi que les récepteurs D2 qui sont eux inhibiteurs et entraînent une diminution de la noradrénaline médiée par le système sympathique expliquant les hypotensions artérielles par atteinte du baroréflexe⁽¹³⁹⁾. Un impact croisé du traitement par dopamine peut être objectivé lors de la prise de dopamine avec accentuation de la gastroparésie retardant la vidange gastrique et donc retentissant sur son efficacité par ralentissement de son arrivée à son site d'absorption. Les agonistes dopaminergiques ont une action positive sur la dépression ce qui peut permettre d'éviter l'apparition d'effets secondaires (aggravation motrice principalement) sous antidépresseurs qui sont eux antagonistes des récepteurs dopaminergiques D1 et D2^(120,140). L'apomorphine serait corrélée à l'amélioration des paramètres impliqués dans les processus moteurs, cognitifs et de certains réseaux émotionnels notamment limbiques et de reconnaissance des visages⁽¹⁴¹⁾. Paradoxalement, malgré son affinité pour les récepteurs D1 et D2, celle-ci ne semble pas majorer les hallucinations des patients suivis au long cours. En revanche elle diminue la pression artérielle par son action périphérique⁽¹⁴²⁾. La stimulation cérébrale profonde des noyaux sous thalamiques améliore l'anxiété, la fatigue, le sommeil⁽¹⁴³⁾, l'olfaction, la transpiration⁽¹⁴⁴⁾ et une partie des douleurs musculo-squelettiques⁽¹⁴⁵⁾. En contrepartie, la réduction des traitements dopaminergiques associée, peut entraîner l'apparition d'une apathie, dépression ou d'un SJSR⁽¹⁴⁶⁾. L'injection intra-duodénale de Lévodopa améliore le sommeil, l'humeur, la cognition, les symptômes digestifs et urinaires ainsi que les troubles sexuels⁽¹⁴⁷⁾.

De toutes ces thérapeutiques, l'apomorphine semble être la plus efficace pour traiter les SNM⁽¹⁴⁸⁾. Certains traitements spécifiques de la MP ont fait l'objet ou sont en cours d'évaluation : agonistes du peptide 1 du glucagon, précurseurs d'urate, antagonistes des canaux calciques, anticorps monoclonaux anti-synucléine... Ceux-ci sont principalement orientés sur l'aspect moteur de la MP et aucune preuve d'efficacité n'est à ce jour démontrée⁽¹⁴⁹⁾.

Les techniques non médicamenteuses (kinésithérapie, orthophonie, acupuncture, yoga, tai-chi...)⁽¹⁴⁹⁾ et environnementales (éviction des pesticides, pratique d'une activité physique, alimentation correcte...)⁽¹²¹⁾ doivent constamment être envisagées pour permettre au patient de travailler dans son environnement pour éviter la dépendance⁽¹²⁾ et donc améliorer la QDV mais aussi la survie, en évitant les complications telles que métaboliques ou de décubitus⁽¹⁴⁹⁾.

IV. Recherches et perspectives

La caractérisation de profils évolutifs reproductibles dès le stade pré-symptomatique permettrait, en cas de traitement neuroprotecteur spécifique, d'intervenir tôt dans le processus de la maladie et ainsi d'empêcher la perte cellulaire des neurones de la substance noire avant l'apparition de la symptomatologie parkinsonienne motrice. La mauvaise connaissance physiopathologique des troubles explique la difficulté de réalisation d'études thérapeutiques rigoureuses et de ce fait l'existence de symptômes résistant à une thérapie dopaminergique.

Des études de recherche thérapeutiques basées sur les sous-types de neurotransmetteurs hypothétiques envisagés par la clusterisation des études actuelles doivent être encouragées⁽¹⁵⁰⁾. L'amélioration des techniques d'imagerie fonctionnelle avec l'utilisation de biomarqueurs spécifiques tels que la choline ou la sérotonine serait une aide précieuse du fait du peu de relation entre le système dopaminergique et de nombreux SNM⁽²⁰⁾.

ANNEXES

Annexe 1 : MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease (2015)

- Parkinsonism – bradykinesia plus either rigidity or rest tremor
- **Clinically probable PD:**
 - Absence of absolute exclusion criteria; presence of 1 or 2 'red flags' counterbalanced by equal number of supportive criteria

Absolute exclusion criteria¹

- Cerebellar signs
- Supranuclear gaze palsy
- Established diagnosis of BVFTD
- Parkinsonism restricted to the lower limbs only for >3 years
- Treatment with an antidopaminergic, or with dopamine-depletion agents
- Absence of response to levodopa
- Sensory–cortical loss
- No evidence for dopaminergic deficiency on functional imaging
- Other parkinsonism-inducing condition

Red flags¹

- Rapid deterioration of gait
- Absence of motor symptom progression over 5 years
- Early bulbar dysfunction
- Respiratory dysfunction
- Early severe autonomic failure
- Early recurrent falls due to misbalance
- Disproportionate anterocollis
- Absence of common non-motor features of disease during >5 years
- Pyramidal tract signs
- Bilateral symmetric presentation

Supportive criteria¹

- A clear and dramatic positive response to dopaminergic therapy
- Levodopa-induced dyskinesia
- Documentation of resting tremor of a limb
- A positive diagnostic test of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on scintigraphy

Annexe 2 : Echelle PDQ-8 (1997)

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
Mobilité					
Avez-vous des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics?	0	1	2	3	4
Activités de la vie quotidienne					
Avez-vous des difficultés à vous habiller?	0	1	2	3	4
Bien-être affectif					
Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	0	1	2	3	4
Gêne psychologique					
Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson?	0	1	2	3	4
Soutien social					
Avez-vous manquer du soutien dont vous aviez besoin de la part de votre famille ou de vos amis proches?	0	1	2	3	4
Troubles cognitifs					
Avez-vous des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision?	0	1	2	3	4
Communication					
Vous êtes-vous senti(e) incapable de bien communiquer normalement avec les autres?	0	1	2	3	4
Inconfort physique					
Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux?	0	1	2	3	4

Annexe 3 : Echelle de Hoehn et Yahr (1967)

Stade 0	Pas de signe de la maladie
Stade 1	Symptôme unilatéral
Stade 1.5	Symptôme unilatéral associé à des troubles de l'équilibre
Stade 2	Symptômes bilatéraux
Stade 2.5	Symptômes bilatéraux légers avec discrets troubles de l'équilibre
Stade 3	Symptômes bilatéraux légers à modérés, physiquement autonome
Stade 4	Handicap sévère, toujours capable de marcher ou se tenir debout sans aides
Stade 5	Malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé

Annexe 4 : Echelle NMS-Quest (2011)

SYMPTÔMES NON-MOTEURS DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Les troubles moteurs de la maladie de Parkinson sont bien connus. Cependant, d'autres symptômes peuvent se manifester dans le cadre de la maladie ou de son traitement. Il est important que le médecin en soit informé(e), en particulier si ces symptômes représentent une gêne pour vous.

Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes. Veuillez cocher la case « Oui » si vous avez eu le symptôme **au cours des 30 derniers jours**. Le médecin ou l'infirmier(-ère) pourra vous poser quelques questions pour vous aider à répondre. Si vous n'avez **pas** eu le symptôme au cours des 30 derniers jours, cochez la case « Non ». Vous devez répondre « Non » même si vous avez déjà eu le symptôme dans le passé, mais pas au cours des 30 derniers jours.

Avez-vous eu un ou plusieurs des symptômes suivants au cours des 30 derniers jours ?

	Oui	Non		Oui	Non
1. Écoulement de salive (baver) pendant la journée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Sentiment de tristesse, « cafard », déprime.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Perte ou modification du goût ou de l'odorat.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Sensation d'anxiété, de peur ou de panique.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Difficultés à boire ou à avaler de la nourriture, ou risque de s'étouffer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. Sentiment d'avoir moins de désir sexuel ou plus de désir sexuel.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vomissements ou nausées (« mal au coeur »).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Difficultés au moment des rapports sexuels.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Constipation (moins de trois selles par semaine) ou difficultés à aller à la selle.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Étourdissements (pertes d'équilibre), vertiges ou faiblesse en passant de la position couchée ou assise à la position debout.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Incontinence intestinale (fécale).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Chutes.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sensation que vos intestins ne sont pas entièrement vidés après être allé(e) aux toilettes.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Difficultés à rester éveillé(e) pendant vos activités, par exemple au travail, au volant ou pendant les repas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Besoin pressant d'uriner au point de courir aux toilettes.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Difficultés à s'endormir ou à rester endormi(e) pendant la nuit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Besoin fréquent de se lever la nuit pour uriner.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Rêves intenses, saisissants, ou cauchemars.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Douleurs inexplicables (n'étant pas dues à une pathologie connue, telle que l'arthrite).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Sommeil agité (paroles ou mouvements), comme si vous « viviez » vos rêves.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Variation de poids inexplicables (n'étant pas due à un changement de régime alimentaire).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Sensations désagréables dans les jambes pendant la nuit ou au repos, et besoin de bouger.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Difficultés à se souvenir d'événements récents, ou oublier de faire certaines choses.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Jambes gonflées.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Perte d'intérêt pour ce qui se passe autour de vous ou pour faire quoi que ce soit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Transpiration excessive.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Hallucinations visuelles ou auditives (voir ou entendre des choses), alors que vous savez ou qu'on vous a dit que ce n'était pas réel.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Vision double.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Difficultés à se concentrer ou à rester attentif(-ve)....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Croire que certaines choses vous arrivent alors que les autres disent que ce n'est pas réel.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BIBLIOGRAPHIE

1. Hopes L. Étude de l'influence du sexe dans la maladie de Parkinson : de l'épidémiologie à l'expression génique. 2013.
2. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S21-23.
3. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. janv 2003;18(1):19-31.
4. Wanneveich M, Moisan F, Jacquemin-Gadda H, Elbaz A, Joly P. Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010-2030) in France. *Mov Disord*. 2018;33(9):1449-55.
5. Berger K, Breteler MM, Helmer C, Inzitari D, Fratiglioni L, Trenkwalder C, et al. Prognosis with Parkinson's disease in europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S24-27.
6. Selvaraj S, Piramanayagam S. Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease. *Genes Dis*. juin 2019;6(2):120-8.
7. Liu J-B, Leng J-L, Zhang X-J, Wang Z-X, Duan Z-W, Mao C-J, et al. Investigation of non-motor symptoms in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;52:62-8.
8. Tranchant C. Introduction and classical environmental risk factors for Parkinson. *Rev Neurol (Paris)*. 18 juin 2019.
9. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817.
10. Bayne AN, Trempe J-F. Mechanisms of PINK1, ubiquitin and Parkin interactions in mitochondrial quality control and beyond. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 28 juin 2019.
11. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30 avr 2008;23(6):777-83.
12. Marras C, Canning CG, Goldman SM. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juin 2019;34(6):801-11.
13. 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.
14. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology*. 24 nov 2009;73(21):1752-8.
15. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2010;119(6):689-702.

16. Hilton D, Stephens M, Kirk L, Edwards P, Potter R, Zajicek J, et al. Accumulation of α -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. févr 2014;127(2):235-41.
17. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol*. juin 2006;32(3):284-95.
18. Li Y, Wang C, Wang J, Zhou Y, Ye F, Zhang Y, et al. Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in locus coeruleus. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juin 2019;34(6):884-92.
19. García-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewencyk C, Leu-Semenescu S, Gallea C, Quattrocchi G, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. juill 2013;136(Pt 7):2120-9.
20. Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Weintraub D, Mollenhauer B, Lasch S, et al. Baseline prevalence and longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: the PPMI cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):78-88.
21. Lee JW, Song YS, Kim H, Ku BD, Lee WW. Alteration of Tremor Dominant and Postural Instability Gait Difficulty Subtypes During the Progression of Parkinson's Disease: Analysis of the PPMI Cohort. *Front Neurol*. 2019;10:471.
22. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 avr 2012;27(5):617-26.
23. Gjerløff T, Fedorova T, Knudsen K, Munk OL, Nahimi A, Jacobsen S, et al. Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with ¹¹C-donepezil PET. *Brain J Neurol*. mars 2015;138(Pt 3):653-63.
24. Valappil RA, Black JE, Broderick MJ, Carrillo O, Frenette E, Sullivan SS, et al. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30 oct 2010;25(14):2296-303.
25. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 1997;62(5):436-46.
26. Hawkes CH. Parkinson's disease and aging: same or different process? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. janv 2008;23(1):47-53.
27. Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. févr 1989;15(1):27-44.
28. Schrag A, Zhelev SS, Hotham S, Merritt RD, Khan K, Graham L. Heterogeneity in progression of prodromal features in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 10 mai 2019.
29. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain J Neurol*. nov 2007;130(Pt 11):2770-88.
30. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 27 août 2002;59(4):585-9.

31. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 14 avr 2009;72(15):1296-300.
32. Huang X, Ng SY-E, Chia NS-Y, Acharyya S, Setiawan F, Lu Z-H, et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;55:50-4.
33. Borgonovo J, Allende-Castro C, Laliena A, Guerrero N, Silva H, Concha ML. Changes in neural circuitry associated with depression at pre-clinical, pre-motor and early motor phases of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;35:17-24.
34. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 août 2009;24(11):1641-9.
35. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain J Neurol*. juin 2005;128(Pt 6):1314-22.
36. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain J Neurol*. oct 1991;114 (Pt 5):2283-301.
37. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. janv 2008;23(1):101-6.
38. Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mai 2006;21(5):660-7.
39. Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, Suominen K, Tolonen U, Sotaniemi K, et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. nov 2000;7(6):667-72.
40. Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. juill 2019;26(7):979-85.
41. van Wamelen DJ, Leta V, Podlewska AM, Wan Y-M, Krbot K, Jaakkola E, et al. Exploring hyperhidrosis and related thermoregulatory symptoms as a possible clinical identifier for the dysautonomic subtype of Parkinson's disease. *J Neurol*. juill 2019;266(7):1736-42.
42. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol*. mars 2002;59(3):421-4.
43. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*. 13 déc 2005;65(11):1716-22.
44. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mai 2002;17(3):445-54.
45. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 mai 2010;25(7):838-45.

46. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* mai 2010;67(5):589-95.
47. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. The retina in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* mai 2009;132(Pt 5):1128-45.
48. Choi S-M, Kim BC, Jung H-J, Yoon G-J, Kang KW, Choi K-H, et al. Impact of pain and pain subtypes on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* nov 2017;45:105-9.
49. Kostić VS, Tomić A, Ječmenica-Lukić M. The Pathophysiology of Fatigue in Parkinson's Disease and its Pragmatic Management. *Mov Disord Clin Pract.* août 2016;3(4):323-30.
50. 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. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018;33(10):1601-8.
51. Mahlknecht P, Gasperi A, Willeit P, Kiechl S, Stockner H, Willeit J, et al. Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016;31(9):1405-8.
52. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* oct 2015;30(12):1591-601.
53. Zis P, Erro R, Walton CC, Sauerbier A, Chaudhuri KR. The range and nature of non-motor symptoms in drug-naïve Parkinson's disease patients: a state-of-the-art systematic review. *NPJ Park Dis.* 2015;1:15013.
54. Sieber B-A, Landis S, Koroshetz W, Bateman R, Siderowf A, Galpern WR, et al. Prioritized research recommendations from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Parkinson's Disease 2014 conference. *Ann Neurol.* oct 2014;76(4):469-72.
55. Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* sept 2011;26(11):2110-3.
56. Graham JM, Sagar HJ. A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 1999;14(1):10-20.
57. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 juin 2010;25(8):969-78.
58. Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2005;76(3):343-8.
59. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology.* oct 1990;40(10):1529-34.
60. Herman T, Weiss A, Brozgol M, Wilf-Yarkoni A, Giladi N, Hausdorff JM. Cognitive function and other non-motor features in non-demented Parkinson's disease motor subtypes. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. août 2015;122(8):1115-24.

61. Müller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Skeie GO, Tysnes O-B, Parkwest Study Group. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 2011;26(1):65-72.
62. Konno T, Deuschländer A, Heckman MG, Ossi M, Vargas ER, Strongosky AJ, et al. Comparison of clinical features among Parkinson's disease subtypes: A large retrospective study in a single center. *J Neurol Sci.* 15 2018;386:39-45.
63. Choi S-M, Kim BC, Cho B-H, Kang KW, Choi K-H, Kim J-T, et al. Comparison of two motor subtype classifications in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;54:74-8.
64. Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, Fenton ME, Pifl C, Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology.* 15 avr 2008;70(16 Pt 2):1403-10.
65. Eggers C, Schwartz F, Pedrosa DJ, Kracht L, Timmermann L. Parkinson's disease subtypes show a specific link between dopaminergic and glucose metabolism in the striatum. *PloS One.* 2014;9(5):e96629.
66. Fereshtehnejad S-M, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain J Neurol.* 1 juill 2017;140(7):1959-76.
67. Liu S-Y, Wu J-J, Zhao J, Huang S-F, Wang Y-X, Ge J-J, et al. Onset-related subtypes of Parkinson's disease differ in the patterns of striatal dopaminergic dysfunction: A positron emission tomography study. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2015;21(12):1448-53.
68. Müller MLTM, Bohnen NI, Kotagal V, Scott PJH, Koeppe RA, Frey KA, et al. Clinical markers for identifying cholinergic deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* févr 2015;30(2):269-73.
69. Song I-U, Chung Y-A, Oh J-K, Chung S-W. An FP-CIT PET comparison of the difference in dopaminergic neuronal loss in subtypes of early Parkinson's disease. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. avr 2014;55(3):366-71.
70. Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, Fenton ME, Pifl C, Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology.* 15 avr 2008;70(16 Pt 2):1403-10. .
71. Modreanu R, Cerquera SC, Martí MJ, Ríos J, Sánchez-Gómez A, Cámara A, et al. Cross-sectional and longitudinal associations of motor fluctuations and non-motor predominance with cerebrospinal τ and $A\beta$ as well as dementia-risk in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 15 févr 2017;373:223-9.
72. Kang J-H, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Siderowf A, Caspell C, Coffey CS, et al. Association of cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and α -synuclein levels with clinical features of drug-naive patients with early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* oct 2013;70(10):1277-87.
73. Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016;31(7):957-61.
74. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 14 janv 2019.

75. 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.
76. Alcalay RN, Mejia-Santana H, Tang MX, Rosado L, Verbitsky M, Kisselev S, et al. Motor phenotype of LRRK2 G2019S carriers in early-onset Parkinson disease. *Arch Neurol.* déc 2009;66(12):1517-22.
77. Di Battista ME, Cova I, Rubino A, Papi CP, Alampi G, Purcaro C, et al. Intercepting Parkinson disease non-motor subtypes: A proof-of-principle study in a clinical setting. *J Neurol Sci.* 15 2018;388:186-91.
78. Pavese N, Evans AH, Tai YF, Hotton G, Brooks DJ, Lees AJ, et al. Clinical correlates of levodopa-induced dopamine release in Parkinson disease: a PET study. *Neurology.* 14 nov 2006;67(9):1612-7.
79. Erro R, Vitale C, Amboni M, Picillo M, Moccia M, Longo K, et al. The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients. *PloS One.* 2013;8(8):e70244.
80. Postuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 sept 2008;23(12):1665-72.
81. Fereshtehnejad S-M, Romenets SR, Anang JBM, Latreille V, Gagnon J-F, Postuma RB. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol.* août 2015;72(8):863-73.
82. Aleksovski D, Miljkovic D, Bravi D, Antonini A. Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* nov 2018;39(11):1971-6.
83. Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* juill 2019;26(7):979-85.
84. Liepelt-Scarfone I, Brändle B, Yilmaz R, Gauss K, Schaeffer E, Timmers M, et al. Progression of prodromal motor and non-motor symptoms in the premotor phase study - 2-year follow-up data. *Eur J Neurol.* 2017;24(11):1369-74.
85. Mendonça MD, Lampreia T, Miguel R, Caetano A, Barbosa R, Bugalho P. Motor and non-motor symptoms in old-age onset Parkinson's disease patients. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2017;124(7):863-7.
86. Ossig C, Sippel D, Fauser M, Gandor F, Jost WH, Ebersbach G, et al. Timing and Kinetics of Nonmotor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 2017;7(2):325-30.
87. Erro R, Picillo M, Amboni M, Savastano R, Scannapieco S, Cuoco S, et al. Comparing postural instability and gait disorder and akinetic-rigid subtyping of Parkinson disease and their stability over time. *Eur J Neurol.* 15 avr 2019.
88. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* août 2006;21(8):1123-30.

89. Eisinger RS, Hess CW, Martinez-Ramirez D, Almeida L, Foote KD, Okun MS, et al. Motor subtype changes in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* oct 2017;43:67-72.
90. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology.* 21 juill 2009;73(3):206-12.
91. Eisinger RS, Martinez-Ramirez D, Ramirez-Zamora A, Hess CW, Almeida L, Okun MS, et al. Parkinson's disease motor subtype changes during 20 years of follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* 19 mai 2019.
92. Zis P, Martinez-Martin P, Sauerbier A, Rizos A, Sharma JC, Worth PF, et al. Non-motor symptoms burden in treated and untreated early Parkinson's disease patients: argument for non-motor subtypes. *Eur J Neurol.* août 2015;22(8):1145-50.
93. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016;31(8):1095-102.
94. Lawton M, Baig F, Rolinski M, Ruffman C, Nithi K, May MT, et al. Parkinson's Disease Subtypes in the Oxford Parkinson Disease Centre (OPDC) Discovery Cohort. *J Park Dis.* 2015;5(2):269-79.
95. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2016;22 Suppl 1:S41-46.
96. Yilmaz R, Strafella AP, Bernard A, Schulte C, van den Heuvel L, Schneiderhan-Marra N, et al. Serum Inflammatory Profile for the Discrimination of Clinical Subtypes in Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2018;9:1123.
97. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juill 2006;21(7):916-23.
98. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: Development and validation of a short-form parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health.* 1 déc 1997;12(6):805-14.
99. Chaudhuri KR, Sauerbier A, Rojo JM, Sethi K, Schapira AHV, Brown RG, et al. The burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease using a self-completed non-motor questionnaire: a simple grading system. *Parkinsonism Relat Disord.* mars 2015;21(3):287-91.
100. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* févr 2014;29(2):195-202.
101. Kim SR, Kim JY, Kim HK, Lim KE, Kim MS, Chung SJ. Association among type D personality, non-motor symptoms, and quality of life in Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Geriatr Nurs N Y N.* oct 2017;38(5):431-6.
102. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 août 2007;22(11):1623-9.

103. Maeda T, Shimo Y, Chiu S-W, Yamaguchi T, Kashihara K, Tsuboi Y, et al. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord.* mai 2017;38:54-60.
104. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 févr 2011;26(3):399-406.
105. Prakash KM, Nadkarni NV, Lye W-K, Yong M-H, Tan E-K. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *Eur J Neurol.* mai 2016;23(5):854-60.
106. Nicoletti A, Vasta R, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Iliceto G, et al. Gender effect on non-motor symptoms in Parkinson's disease: are men more at risk? *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;35:69-74.
107. Huang X, Ng SY-E, Chia NS-Y, Setiawan F, Tay K-Y, Au W-L, et al. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease with different motor subtypes and their associations with quality of life. *Eur J Neurol.* 2019;26(3):400-6.
108. Yoon J-E, Kim JS, Jang W, Park J, Oh E, Youn J, et al. Gender Differences of Nonmotor Symptoms Affecting Quality of Life in Parkinson Disease. *Neurodegener Dis.* 2017;17(6):276-80.
109. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 2000;69(3):308-12.
110. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 15 août 2009;24(11):1641-9.
111. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: The relative importance of the symptoms. *Mov Disord.* 30 juill 2008;23(10):1428-34.
112. Goetz CG. [Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): a new scale for the evaluation of Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris).* janv 2010;166(1):1-4.
113. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 nov 2008;23(15):2129-70.
114. Gallagher DA, Goetz CG, Stebbins G, Lees AJ, Schrag A. Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 2012;27(1):79-83.
115. Martinez-Martin P, Ray Chaudhuri K. Comprehensive grading of Parkinson's disease using motor and non-motor assessments: addressing a key unmet need. *Expert Rev Neurother.* janv 2018;18(1):41-50.
116. Martinez-Martin P, Wetmore JB, Arbelo JM, Catalán MJ, Valdeoriola F, Rodriguez-Blazquez C. Validation study of the Parkinson's Fatigue Scale in advanced Parkinson's disease. *Patient Relat Outcome Meas.* 2019;10:141-52.

117. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* oct 2015;30(12):1623-31.
118. Sauerbier A, Qamar MA, Rajah T, Chaudhuri KR. New concepts in the pathogenesis and presentation of Parkinson's disease. *Clin Med Lond Engl.* août 2016;16(4):365-70.
119. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 30 avr 2010;25(6):704-9.
120. Taddei RN, Spinnato F, Jenner P. New Symptomatic Treatments for the Management of Motor and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:407-52.
121. Sauerbier A, Jitkrisadukul O, Titova N, Klingelhoefer L, Tsuboi Y, Carr H, et al. Non-Motor Symptoms Assessed by Non-Motor Symptoms Questionnaire and Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's Disease in Selected Asian Populations. *Neuroepidemiology.* 2017;49(1-2):1-17.
122. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol.* nov 2015;11(11):625-36.
123. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018;33(11):1712-23.
124. Baille G, Chenivresse C, Perez T, Machuron F, Dujardin K, Devos D, et al. Dyspnea: An underestimated symptom in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* mars 2019;60:162-6.
125. Martinez-Martin P, Ray Chaudhuri K. Comprehensive grading of Parkinson's disease using motor and non-motor assessments: addressing a key unmet need. *Expert Rev Neurother.* janv 2018;18(1):41-50.
126. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* mars 1977;33(1):159-74.
127. Davenport G. Detecting Conceptual Change with Latent Transition Analysis. In 2016.
128. Landau S, Harris V, Burn DJ, Hindle JV, Hurt CS, Samuel M, et al. Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis. *Psychol Med.* févr 2016;46(3):657-67.
129. Collins L. Latent Class and Latent Transition Analysis with Applications in the Social, Behavioral and Health Sciences. 2010.
130. Petersen KJ, Qualter P, Humphrey N. The Application of Latent Class Analysis for Investigating Population Child Mental Health: A Systematic Review. *Front Psychol.* 2019;10:1214.
131. Lanza ST, Patrick ME, Maggs JL. Latent Transition Analysis: Benefits of a Latent Variable Approach to Modeling Transitions in Substance Use. *J Drug Issues.* 2010;40(1):93-120.
132. Ryoo JH, Wang C, Swearer SM, Hull M, Shi D. Longitudinal Model Building Using Latent Transition Analysis: An Example Using School Bullying Data. *Front Psychol.* 2018;9:675.

133. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017;32(8):1147-54.
134. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* oct 2011;26 Suppl 3:S42-80.
135. 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.* 2019;34(2):180-98.
136. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 1 mars 2006;5(3):235-45.
137. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise: Parkinson's and Personalized Medicine. *Mov Disord.* août 2017;32(8):1147-54.
138. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* janv 2015;14(1):57-64.
139. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol.* nov 2003;2(11):669-76.
140. Lemke MR. Dopamine agonists in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease: depression. *Eur J Neurol.* sept 2008;15 Suppl 2:9-14.
141. Auffret M, Le Jeune F, Maurus A, Drapier S, Houvenaghel J-F, Robert GH, et al. Apomorphine pump in advanced Parkinson's disease: Effects on motor and nonmotor symptoms with brain metabolism correlations. *J Neurol Sci.* 15 janv 2017;372:279-87.
142. Borgemeester RWK, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* févr 2016;23:17-22.
143. Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, Rosa MM, Abreu D, Gonçalves N, et al. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* août 2017;41:113-7.
144. Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018;33(3):421-30.
145. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, Dos Santos Ghilardi MG, Fonoff F, Arnaut D, et al. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 14 oct 2014;83(16):1403-9.
146. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain J Neurol.* avr 2010;133(Pt 4):1111-27.
147. Krüger R, Lingor P, Doskas T, Henselmans JML, Danielsen EH, de Fabregues O, et al. An Observational Study of the Effect of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel on Activities of Daily Living and Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Adv Ther.* 2017;34(7):1741-52.

148. Li B-D, Cui J-J, Song J, Qi C, Ma P-F, Wang Y-R, et al. Comparison of the Efficacy of Different Drugs on Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: a Network Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;45(1):119-30.
149. Titova N, Chaudhuri KR. Nonmotor Parkinson's and Future Directions. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1493-505.
150. Titova N, Chaudhuri KR. Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management. *Med J Aust.* 21 2018;208(9):404-9.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La maladie de Parkinson (MP) est caractérisée par des symptômes moteurs (SM) et non moteurs (SNM) qui ont un impact majeur sur la Qualité De Vie (QDV). La description de phénotypes non-moteurs émergent mais très peu d'études ont évalué la concordance dans le suivi de ces patients. Dans cette étude nous souhaitons identifier la transition longitudinale entre les clusters de SNM parmi des patients parkinsoniens dans une étude cohorte française ainsi que leurs prédicateurs sociodémographiques et cliniques.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective, longitudinale, observationnelle dans la région Lorraine avec des patients présentant une MP quelque soit la durée d'évolution de la maladie mais sans impact cognitif majeur. Nous avons utilisé des auto-questionnaires validés (NMS-Quest et PDQ-8) et recueillis les données démographiques et cliniques durant des consultations neurologiques. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant une analyse de transition latente pour explorer les clusters de SNM à l'inclusion et au suivi. Des modèles de régression polynomiaux ont été utilisés pour identifier les données prédictives de cluster.

Résultats : 193 patients ont été inclus avec un suivi moyen de 23,47 mois. Quatre clusters non moteurs différents ont été identifiés correspondant à limbique (douleur, psychiatrique), tronc cérébral focal (atteinte motrice prédominante avec troubles du comportement en sommeil paradoxal), tronc cérébral diffus (sommeil et sexuel) et diffus. Le sexe et la durée d'évolution de la maladie ne sont pas statistiquement significatifs entre les clusters à l'inclusion. Trois voies pathologiques ont été proposées avec une probabilité nulle de transition du cluster diffus au cluster tronc cérébral, même que du cluster limbique au cluster diffus.

Conclusion : Notre étude montre que même en pratique clinique et en utilisant des questionnaires simples, les clusters de SNM peuvent être identifiés, globalement en accord avec les voies pathologiques décrites dans la littérature.

TITRE EN ANGLAIS: Non motor subtypes in Parkinson's disease: a longitudinal follow-up of a French population

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019

MOTS CLEFS: Maladie de Parkinson, sous-types, symptômes non moteurs, LTA, cluster

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
