



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



La maladie de Parkinson : les nouveaux critères diagnostiques

Pr Luc Defebvre

Service de Pathologie du Mouvement, Centre Expert Parkinson

Unité Inserm 1171, CHRU Lille

Janvier 2016

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Covent Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.
1817.



Définitions multiples

Clinique

Anapat

Sporadique

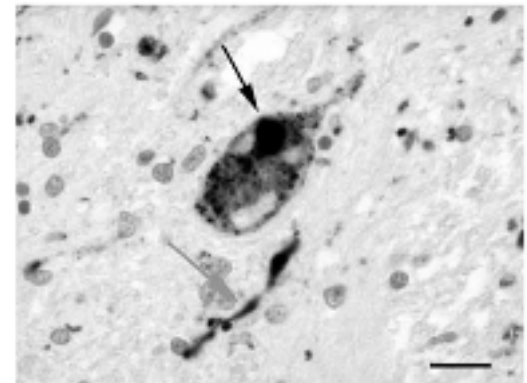
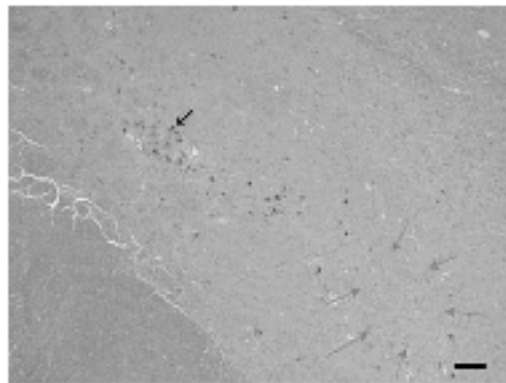
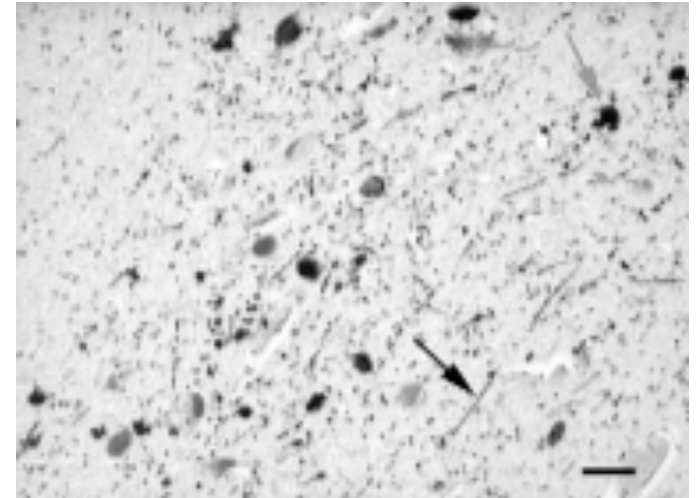
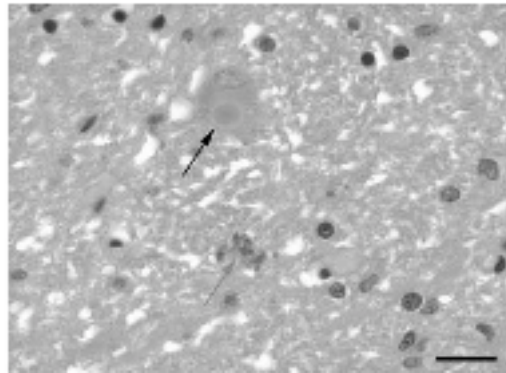
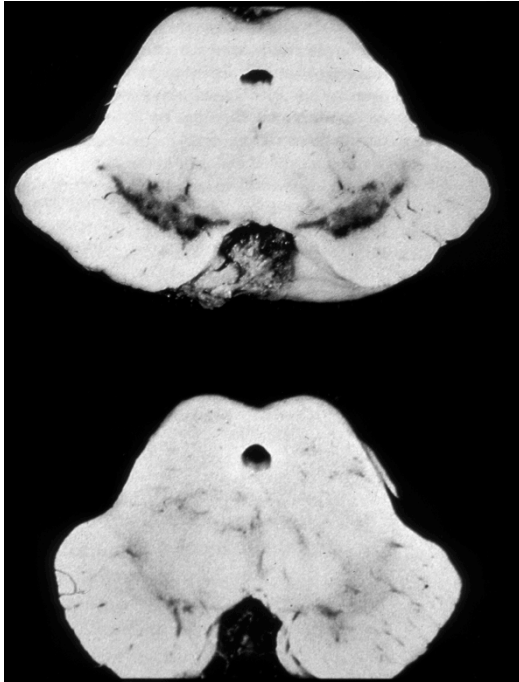
Génétique

Toxique

MP

SP +

Données neuropathologiques



Données génétiques

Parkine

Synucléine

	Locus	Gène	Transmission	Age moyen de début	
	PARK1/ PARK4	4q21-22	α -synucléine	AD	\approx 45 (20-85)
	PARK2	6q25-27	Parkine	AR	\approx 30 (7-72)
	PARK3	2p13		AD	59 (37-89)
	PARK5	4p14	UCH-L1 ^{l***l}	AD	50
	PARK6	1p35-36	PINK1	AR	\approx 40 (30-68)
	PARK7	1p36	DJ-1	AR	\approx 33 (27-40)
	PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2	AD	51
	PARK9 ^{l****l}	1p36		AR	Juvénile
	PARK10	1p32			\approx 65
	PARK11	2p36		AR	\approx 62
		2q22-q23	Nurr-1	AD	\approx 54 (45-67)

Ubiquitine

PINK1

DJ-1

Locus	Gène	Transmission	Âge moyen de début	Phénotype
Formes autosomiques dominantes				
	DNAJC13	AD		MP
PARK1/PARK4 4q21	α -synucléine	AD	30–40	MP, démence, corps de Lewy
PARK8 12p12	LRRK2	AD	60	MP, parfois des corps de Lewy
PARK15 22q12-13	FBX07	AR	20	MP, syndrome pyramidal
Formes autosomiques récessives				
PARK2 6q25-27	Parkine	AR	20–40	MP, parfois avec corps de Lewy excellente dosensibilité
PARK6 1p35-36	PINK1	AR	30–40	MP, avec corps de Lewy
PARK7 1p36	DJ1	AR	30–40	MP
PARK9 1p36	ATP13A2	AR	20–40	Parkinsonisme, spasticité, démence, troubles oculomoteurs
PARK14 22q13.1	PLA2G6	AR	ND	MP, dystonie
PARK17 16q11	VPS35	AD		MP
PARK19 1p31	DNAJC6	AR		Parkinsonisme, retard mental, déclin cognitif, dystonie
PARK20 21q22	SYNJ1	AR		Parkinsonisme et trouble de l'adaptation posturale précoces
Loci et gènes dont la pertinence reste à élucider				
PARK3 2p13	ND	AD	60	MP, corps de Lewy
PARK5 4p14	UCHL1	AD	50	MP
PARK10 1p32	ND	ND	50–60	MP
PARK11 2q36-q37	GIGYF2	AD	Tardif	
PARK12 xQ	ND	ND	Tardif	
PARK13 2p13	Omi/HTRA2	ND	Tardif	
PARK16 1q32	ND	AD	ND	
PARK18 3q27	EIF4G1	AD		MP

AD : transmission autosomique dominante ; AR : transmission autosomique récessive ; ND : non déterminé ; MP : maladie de Parkinson.

Les critères diagnostiques

- Ils sont cliniques (même si ils reposent sur des études neuropathologiques....)
- UKPDSBB
- Hughes (1992) – Gelb (1999) – Hughes (2001)

Critères diagnostiques cliniques de la MP de Hughes et al, 1992

Etape 1 : Diagnostic de syndrome parkinsonien

- bradykinésie (lenteur d'initiation du mouvement volontaire ou réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs)
- et au moins un critère parmi les 3 suivants :
 - ✧ rigidité musculaire
 - ✧ tremblement de repos de 4 à 6 Hz
 - ✧ instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

Etape 2. Critères d'exclusion de maladie de Parkinson

- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec évolution en marches d'escalier
- antécédents de traumatismes crâniens répétés
- antécédent documenté d'encéphalite
- crises oculogyres
- traitement par neuroleptique au début des symptômes
- plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien
- rémission prolongée des symptômes parkinsonien
- symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution
- paralysie supranucléaire de l'oculomotricité
- syndrome cérébelleux
- dysautonomie sévère et précoce
- syndrome démentiel sévère et précoce avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques
- signe de Babinski
- tumeur cérébrale ou HPN
- résistance à la L-Dopa à fortes doses et en l'absence de malabsorption
- exposition au MPTP

Etape 3. Critères évolutifs positifs pour le diagnostic de MP

Au moins trois sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson définie :

- début unilatéral
- tremblement de repos
- évolution progressive
- persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominants du côté initialement atteint
- excellente réponse à la L-Dopa (70 à 100%)
- mouvements choréiques sévères induits par la L-Dopa
- sensibilité à la L-Dopa supérieure ou égale à 5 ans
- évolution clinique de 10 ans ou plus

Critères diagnostiques cliniques de la MP de Gelb et al, 1999

Groupe A : symptômes caractéristiques MP

- ✧ Tremblement de repos
- ✧ Bradykinésie
- ✧ Rigidité
- ✧ Début asymétrique

Groupe B : symptômes suggérant un diagnostic différentiel

Symptômes inhabituels en début dévolution :

- ✧ Instabilité posturale franche < 3 ans dévolution
- ✧ Freezing < 3 ans dévolution
- ✧ Hallucinations non iatrogènes < 3 ans dévolution
- ✧ Démence avant symptôme moteurs < 1 an dévolution
- ✧ Paralyse supranucléaire, ralentissement des saccades verticales
- ✧ Dysautonomie symptomatique sévère non iatrogène
- ✧ Maladie susceptible d'induire un syndrome parkinsonien

Maladie de Parkinson : forme possible

Au moins 2 critères A dont tremblement ou bradykinésie

Et

soit aucun des critères B

soit symptômes < 3 ans d'évolution et aucun critère B

Et

soit réponse sensible et durable L-dopa ou agoniste

soit pas d'essai adéquat de L-dopa ou agoniste

Maladie de Parkinson : forme probable

Au moins 3 critères A

et aucun critère B, symptômes > 3 ans

et réponse sensible et durable L-dopa ou agoniste

Maladie de Parkinson : forme définie

Tous les critères de MP forme possible et confirmation histopathologique

Valeur des critères diagnostiques

- Diagnostic d'un SP, Critères d'exclusion, Critères évolutifs
- VPP : 76%, sensibilité : 90% (1992)
- VPP : 90%, sensibilité : 90% (2001)
- Faux + : AMS, PSP, SP vasculaire...
- Forme possible : VPP 93%, Se : 87%
- Forme probable : VPP 92%, Se : 72%

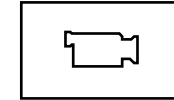
Les critères diagnostiques

- Hughes (1992) – Gelb (1999) – Hughes (2001)
- Koller (1992), Ward (1990), Rajput (1991), Calne (1992), Larsen (1994), Aerts (2012)
- Pas de critères internationaux reconnus
- Intensité de certains signes non définie (ex : dysautonomie)
- Pourquoi exclure les antécédents familiaux ?
- Pas de signes non moteurs ++
- Critères de démence et délai d'apparition

La triade motrice : le socle diagnostique

Limites de l'évaluation des signes moteurs...

- Bradykinésie / Hypokinésie :



- Porter à tort le diagnostic (Faux +)
- Ne pas évoquer le diagnostic (Faux -)

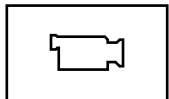
- Tremblement atypique :

- Mixte, myoclonique, tache dépendant



- Tremblement postural inaugural

- Tremblement doparésistant, tremblement repos isolé



- Tremblement du chef

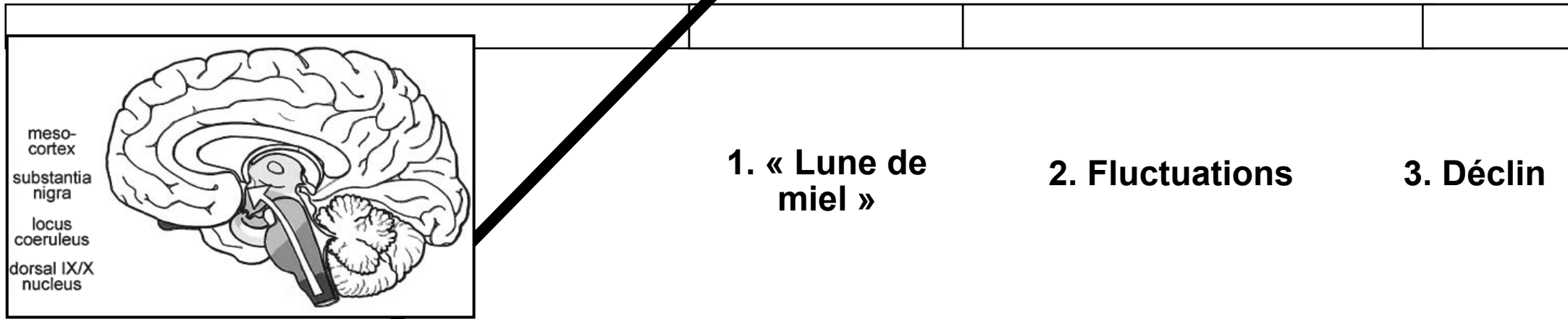
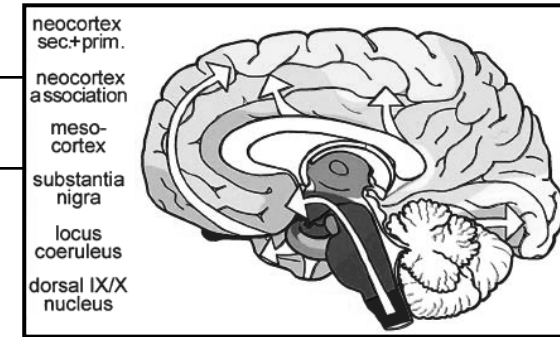
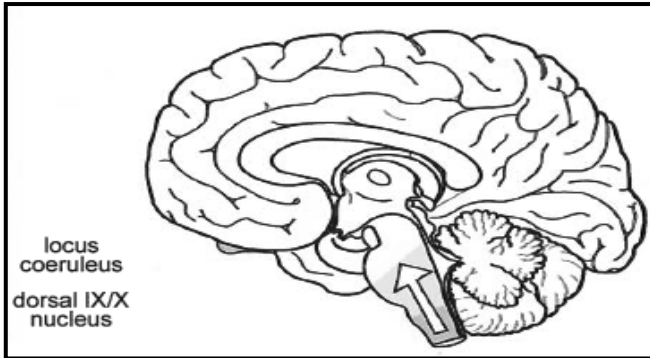
Les signes non moteurs

Intérêt rechercher des signes non moteurs

- Place essentielle dans le diagnostic et l'évaluation des patients
- A tous les stades :
 - Révélateur
 - Fluctuations non motrices
 - Stade plus évolué
- Phase prémotrice +++
- Quels symptômes ? Quelle valeur diagnostique ?

Progression des lésions

Perte neuronale voie nigro-striée



1. Phase pré-symptomatique
Perte neuronale au sein du tronc cérébral

2. Perte neuronale et gliose qui s'étend au cortex

- Perte odorat
- TCSP
- Dysautonomie
- Troubles visuels
- Tr. du comportement
- Difficultés cognitives

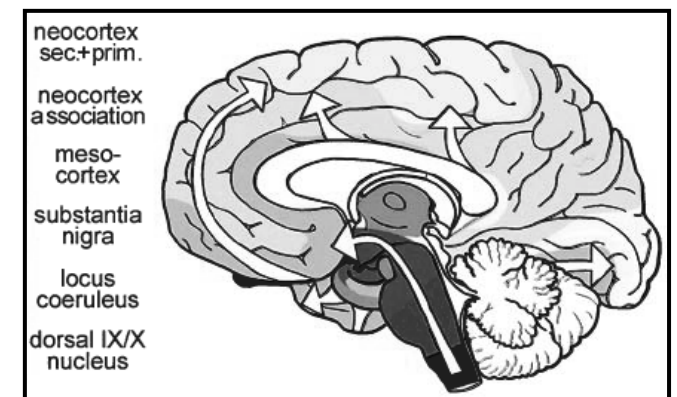
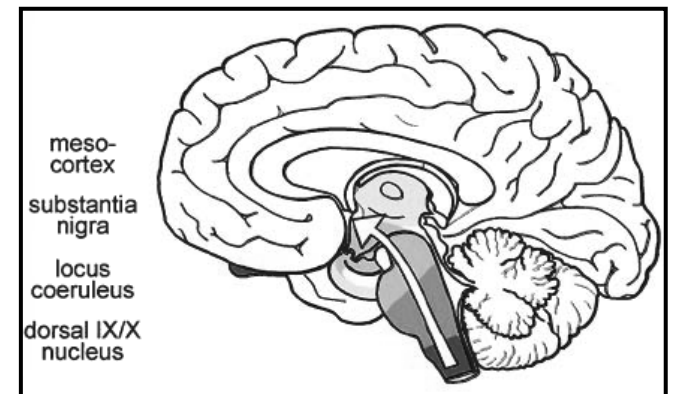
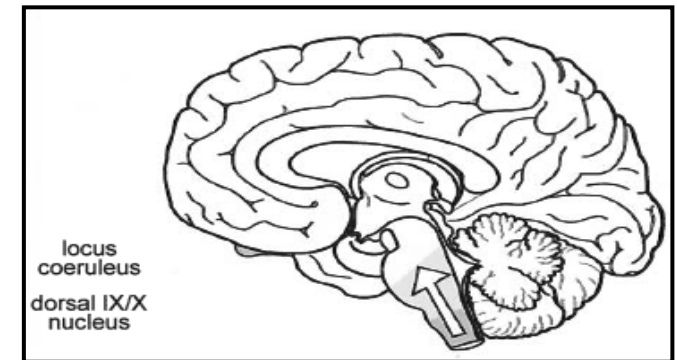
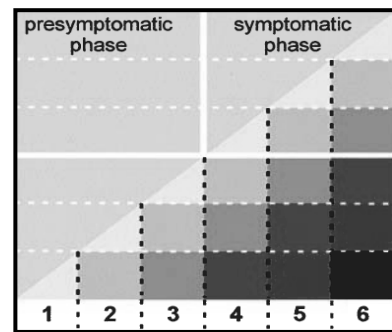
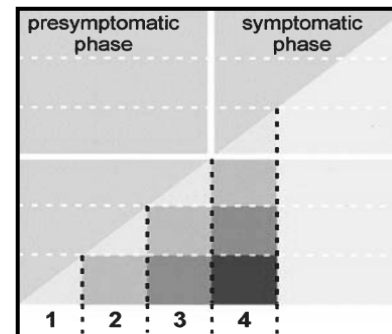
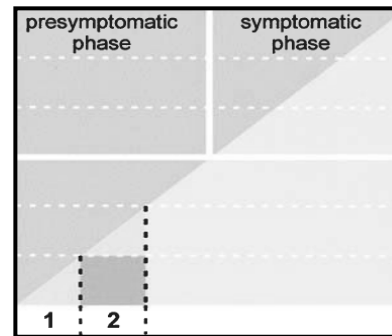


Tableau 5.1. Stades de la pathologie de type Lewy en fonction de la répartition topographique des lésions (corps et neurites).

Selon Kosaka	Selon Braak
Type tronc cérébral Tronc cérébral	Stade 1 : bulbe Noyau dorsal du IX/X et/ou de la zone réticulée intermédiaire
Type transitionnel Tronc cérébral Cortex limbique	Stade 2 : bulbe et calotte pontique Stade 1 + – noyaux du raphé – complexe <i>coeruleus/subcoeruleus</i>
Type diffus Tronc cérébral Cortex limbique Néocortex	Stade 3 : mésencéphale Stade 2 + – <i>Substantia nigra pars compacta</i>
	Stade 4 : prosencéphale basale et mésocortex Stade 3 + – prosencéphale basale – mésocortex temporal (région transenthorinal) – allocortex (plexus de CA-2)
	Stade 5 : néocortex Stade 4 + – aires associatives sensorielles d'ordre élevé – néocortex préfrontal
	Stade 6 : néocortex Stade 5 + – aires associatives sensorielles de premier ordre – cortex prémoteur – ± aires sensorielles et motrices primaires

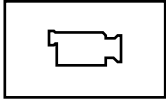
Trois types anatomopathologiques sont identifiés dans la classification de Kosaka [43] : « type tronc cérébral », « type transitionnel » et « type diffus ». Le type diffus est habituellement rencontré chez des patients déments. Selon le symptôme initial – troubles moteurs ou cognitifs –, il s'agit d'une démence de la maladie de Parkinson ou d'une DCL, ces deux syndromes ne pouvant être distingués par l'examen microscopique. La progression lésionnelle comporte d'après Braak et al. six stades du bulbe au néocortex [17].

Troubles de l'odorat



- Prévalence 80% (seuil de détection, identification, discrimination)
- Aggravation ou stabilité de l'hyposmie
- Etude de cohorte de 2000 cas (Ross et al, 2008 – B-SIT) : incidence pour les quartiles les plus bas de 5,2 et 3,1
- Suivi d'une hyposmie idiopathique (4 ans) : 7% MP et 7% signes moteurs
- Signe non spécifique (30 % sujet âgé, MA), + fréquent MP / SP +
- Forme sporadique et familiale, porteurs asymptomatiques
- Corps de Lewy bulbe olfactif, amygdale et cortex périrhinal (0 dégénér.)

Tissingh, 2001 ; Doty, 2007 ; Haehner, 2009 ; Ross, 2008 ; Duda, 2010



TCSP (REM-Sleep behavioral disorder)

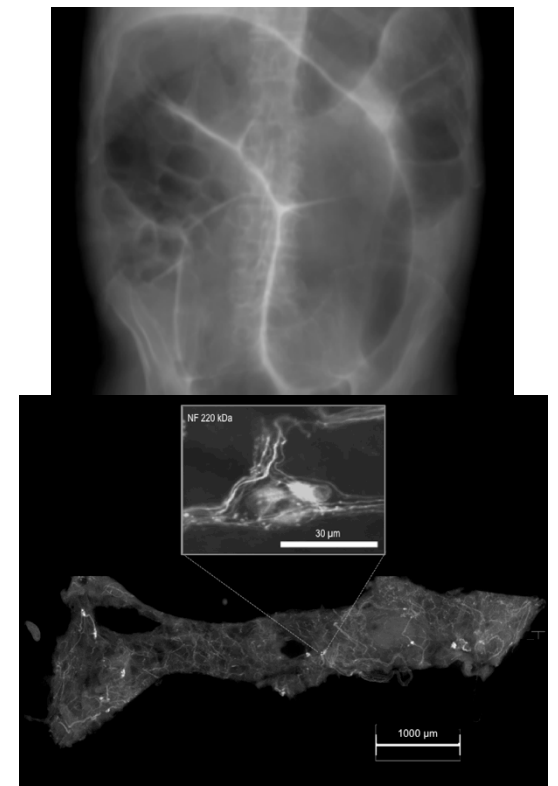
- Prévalence > 50%, bonne VPP, X années avant signes moteurs
- Alphasynucléinopathies +, moins bon pronostic (cognition, HV, dysautonomie)
- Rêves animés, agitation verbale et/ou motrice, errances, cauchemars
- Polysomono : 1^{er} épisode 1 h après endormissement en SP, aug. jusqu'au petit matin, disparition atonie musculaire
- Emergence d'un SP chez 38% des patients avec TCSP idiopathique (4 ans après diagnostic), 81% après 14 ans
- Délai médian 10 ans : > 50 % développent une patho dégénérative
- Complexe coeruleus-subcoeruleus, NPP (dégénérescence)

Shenck, 1996 ; Olson, 2000 ; Comella, 2007 ; Postuma, 2012 ; Shenck, 2013 ; Boeve, 2013

Dysautonomie

- Constipation (50-80%), gastroparésie, troubles urinaires (27-39%), dysfonction érectile
- Moins d'une selle/j augmente le risque par 3 de développer MP
- Faible spécificité
- Complications : mégacolon, occlusion, volvulus
- Evaluation difficile
- Lésions corps de Lewy et dégénérescence plexus mésentérique colon et sous-muqueuse

Jost, 1991 ; Campos-Sousa, 2003 ; Ross, 2012



Troubles visuels



- Très fréquents (sous estimés)
- Déficit de la vision des couleurs, troubles vision des contrastes, saccades hypométriques, photophobie, sécheresse & douleur oculaire...
- Plus évident au stade des fluctuations
- Prévalence ? Spécificité ?
- 70% des sujets avec TCSP + tr vision couleurs développent MP ou démence dans les 5 ans
- PEV allongés, OCT : amincissement des couches rétiniennes
- Lésions des cellules amacrines rétiniennes, troubles visuo-perceptifs

Price, 1992 ; Archibald, 2009 ; Moschos, 2011 ; Postuma, 2011 ; Lee, 2014

Comportement / Cognition

- Anxiété
- Dépression (X le risque par 2 ou 3) (sérotoninergique, noradrénergique)
- Personnalité pré-morbide ?
- Apathie :
 - démence MP > MP stable > de novo
 - 30% de novo non traités
 - Relation avec les signes moteurs & non moteurs
- Troubles exécutifs

Ishiara, 2006 ; Leentjens, 2008 ; Pedersen, 2010 ; Dujardin, 2014

Table 1 Non-motor symptoms in prediagnostic PD

Non-motor symptom	May occur prior to motor symptoms	References
Sensory symptoms		
Hyposmia	++	Ross et al. (2008) and Ponsen et al. (2010)
Visual abnormalities	+	Postuma et al. (2011)
Pain	±	
Neuropsychiatric symptoms		
Depression	++	Shiba et al. (2000), Leentjens et al. (2003) and Ishihara and Brayne (2006) for systematic review
Anhedonia and apathy	±	
Frontal executive dysfunction	±	
Dementia	-	
Psychosis	-	
Autonomic dysfunction		
Constipation	++	Abbott et al. (2001) and Savica et al. (2009)
Orthostatic hypotension	±	
Urogenital dysfunction	±	
Sleep disorders		
RBD	++	Iranzo et al. (2006) and Postuma et al. (2009)
Excessive daytime somnolence	+	Abbott et al. (2005)
Sleep fragmentation and insomnia	±	
PLMS/RLS	±	

++ Robust evidence from more than one population-based or cohort study

+ Evidence from one population-based or cohort study

± No evidence from population-based or cohort studies, but respective non-motor symptom is frequently seen in early PD (Erro et al 2013; Khoo et al. 2013; Barone et al. 2009)

159 de novo MP /
99 témoins

	PD	Control	p Value
Total no. (%) of NMS	8.4 (4.3)	2.8 (2.6)	<0.001 ^b
Gastrointestinal tract, n (%)			
Sialorrhea	89 (56.0)	6 (6.1)	<0.001 ^b
Dysphagia	32 (20.1)	3 (3.0)	<0.001 ^b
Nausea	15 (9.4)	4 (4.0)	0.142
Constipation	67 (42.1)	7 (7.1)	<0.001 ^b
Bowel incontinence	9 (5.7)	5 (5.1)	1.000
Incomplete bowel emptying	51 (32.1)	12 (12.1)	<0.001 ^b
Hyposmia	71 (44.7)	10 (10.1)	<0.001 ^b
Weight change (unexplained)	36 (22.6)	19 (19.2)	0.536
Urinary tract, n (%)			
Urinary urgency	74 (46.5)	19 (19.2)	<0.001 ^b
Nocturia	42 (26.4)	17 (17.2)	0.095
Sexual function, n (%)			
Sexual dysfunction	33 (20.8)	10 (10.1)	0.026
Impaired libido	28 (17.6)	7 (7.1)	0.016
Cardiovascular, n (%)			
Orthostatic symptoms	53 (33.3)	11 (11.1)	<0.001 ^b
Falls	37 (23.3)	4 (4.0)	<0.001 ^b
Lower limb swelling	29 (18.2)	11 (11.2)	0.157
Neuropsychiatric and cognitive, n (%)			
Forgetfulness/memory	88 (55.3)	41 (41.4)	0.040
Impaired concentration	47 (29.6)	2 (2.0)	<0.001 ^b
Anxiety	68 (42.8)	10 (10.1)	<0.001 ^b
Low mood	59 (37.1)	10 (10.1)	<0.001 ^b
Loss of interest/apathy	44 (27.7)	3 (3.0)	<0.001 ^b
Delusions	1 (1.0)	0 (0.0)	1.000
Visual hallucinations	35 (22.0)	0 (0.0)	<0.001 ^b
Sleep, n (%)			
Daytime somnolence	59 (37.1)	18 (18.2)	0.001 ^b
Insomnia	28 (17.6)	13 (13.1)	0.385
Dream re-enactment	55 (34.6)	8 (8.1)	<0.001 ^b
Vivid dream imagery	48 (30.2)	5 (5.1)	<0.001 ^b
Restless legs	44 (27.7)	11 (11.1)	0.002 ^b
Pain (unexplained), n (%)	60 (37.7)	3 (3.0)	<0.001 ^b
Miscellaneous, n (%)			
Diplopia	16 (10.1)	3 (3.0)	0.048
Hyperhidrosis	16 (10.1)	6 (6.1)	0.360

Khoo et al, 2013

Table 1
Non-motor manifestations according to gold-standard evaluation.

NMS Quest	Total Prevalence(%) Full clinical Evaluation (90%CI)	Screened positive on NMS-Quest(%)	Sensitivity (%) (90%CI)	Specificity (%) (90%CI)	PPV(%) (90%CI)	NPV(%) (90%CI)
1.Drooling	52.9(43 – 62)	27.9	50(37 – 63)	96.9(86 – 100)	94.7(78 – 99)	63.3(51 – 73)
2.Loss of Taste/Smell	77.3(68 – 85)	21.2	23.5(15 – 35)	86.7(66 – 96)	85.7(63 – 96)	25(16 – 36)
3.Swallowing/ Choking difficulties	25.7(18 – 35)	15.7	55.6(37 – 73)	98.1(91 – 100)	90.9(66 – 99)	86.4(77 – 92)
4.Nausea/Vomiting	20(13 – 29)	15.7	64.3(42 – 82)	96.4(89 – 100)	81.8(56 – 94)	91.5(83 – 96)
5.Constipation	48.6(39 – 58)	30	61.8(48 – 74)	100(92 – 100)	100(86 – 100)	73.5(62 – 82)
6.Fecal incontinence	10.3(6 – 18)	7.4	42.9(19 – 71)	96.7(90 – 99)	60.0(27 – 85)	93.7(86 – 97)
7.Constipation (2)	50(40 – 60)	41.2	64.7(51 – 77)	82.4(69 – 91)	78.6(63 – 88)	70(57 – 80)
8.Urine urgency	77.9(69 – 85)	58.8	71.7(61 – 81)	86.7(66 – 96)	95(85 – 98)	46.4(31 – 61)
9.Nocturia	78.3(69 – 85)	68.1	77.8(67 – 86)	66.7(45 – 83)	89.4(79 – 95)	45.5(29 – 62)
10.Pain	41.8(32 – 52)	29.9	57.1(42 – 71)	89.7(79 – 96)	80(61 – 91)	74.5(62 – 83)
11.Weight loss/gain	20.9(14 – 30)	20.9	50.0(30 – 70)	90.6(82 – 96)	58.3(35 – 78)	87.3(77 – 93)
12.Memory problems	25.4(18 – 35)	41.8	82.4(63 – 93)	72.0(61 – 81)	50(35 – 64)	92.3(81 – 97)
13.Apathy	45.6(36 – 56)	29.4	48.4(34 – 63)	86.5(74 – 94)	75(56 – 87)	66.7(54 – 76)
14. Hallucinations	8.7(4 – 16)	11.6	83.3(48 – 98)	95.2(88 – 98)	62.5(34 – 84)	98.4(92 – 99)
15.Concentration problems	27.5(20 – 37)	39.1	73.7(55 – 87)	74(63 – 83)	51.9(36 – 66)	88.1(77 – 94)
16.Depression	30.9(23 – 41)	38.2	71.4(53 – 85)	76.6(65 – 85)	57.7(41 – 72)	85.7(74 – 92)
17.Anxiety	50.7(41 – 60)	36.2	65.7(52 – 77)	94.1(83 – 99)	92.0(77 – 98)	72.7(60 – 82)
18.Sexual dysfunction	45.5(36 – 56)	36.4	63.3(48 – 76)	86.1(74 – 93)	79.2(62 – 89)	73.8(61 – 83)
19.Sexual dysfunction(2)	46.2(36 – 56)	41.5	63.3(48 – 76)	77.1(64 – 87)	70.4(54 – 82)	71.1(57 – 81)
20.Orthostatic hypotension	42.6(33 – 53)	38.2	72.4(57 – 84)	87.2(76 – 94)	80.8(65 – 90)	80.9(69 – 89)
21.Falls	13(8 – 21)	10.1	66.7(40 – 86)	98.3(92 – 100)	85.7(53 – 98)	95.2(88 – 98)
22.Excessive daytime sleepiness	48.6(39 – 58)	14.3	23.5(14 – 37)	94.4(84 – 99)	80(53 – 93)	56.7(46 – 66)
23.Insomnia	66.7(57 – 75)	40.6	56.5(45 – 68)	91.3(76 – 98)	92.9(79 – 98)	51.2(38 – 63)
24.Intense dreaming	45.6(36 – 56)	33.8	71.0(56 – 82)	97.3(88 – 100)	95.7(81 – 99)	80(68 – 88)
25.REM sleep behavior disorder	48.5(39 – 58)	38.2	69.7(55 – 81)	91.4(80 – 97)	88.5(73 – 95)	76.2(63 – 85)
26.Restless legs	24.3(17 – 34)	47.1	82.4(63 – 93)	64.2(53 – 74)	42.4(29 – 56)	91.9(80 – 97)
27.Leg swelling	18.8(12 – 28)	11.6	53.8(33 – 74)	98.2(92 – 100)	87.5(57 – 98)	90.2(81 – 95)
28.Hyperhidrosis	25.4(18 – 35)	19.4	70.6(50 – 85)	98.0(91 – 100)	92.3(70 – 99)	90.7(81 – 95)
29.Diplopia	10.3(6 – 18)	14.7	100(68 – 100)	95.0(88 – 98)	70(43 – 87)	100(94 – 100)
30.Delusions	0	1.4	N/A	98.6	0	100(95 – 100)

NMS-Quest = Non-motor symptoms questionnaire, PPV = Positive predictive value, NPV = Negative predictive value, CI = Confidence interval (to allow assessment of the 95% lower and upper estimates of sensitivity and specificity, 90% confidence intervals were calculated).

Evaluation

- MDS-UPDRS
- Partie 1 : expérience non motrice de la vie quotidienne
13 items
- Comportement et cognition

PD NMS Questionnaire

Nom: Date: Âge:
 Homme Femme

Les problèmes non-moteurs reliés à la maladie de Parkinson
 Les symptômes de la maladie de Parkinson reliés au mouvement sont très bien connus. Par contre, d'autres problèmes peuvent parfois apparaître en raison de cette maladie ou de ses traitements. Il est important que le médecin en soit informé, particulièrement s'ils sont gênants pour vous.
 Certains problèmes sont énumérés ci-dessous. S'il-vous-plaît, cochez la case « Oui » si vous avez été incommodé par ce problème au cours du dernier mois. Le médecin ou l'infirmière pourrait vous poser quelques questions afin de vous aider à répondre. Si vous n'avez pas eu ce problème au cours du dernier mois, cochez la boîte « Non ». Vous devriez répondre « Non » même si vous avez été incommodé par ce problème dans le passé, mais pas au cours du dernier mois.

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

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

Symptômes	Sensibilité	Spécificité
Odorat	Elevée (>80% MP précoce)	Basse (>30% âgé)
TCSP	Basse (50%)	Elevée (80% à 14 ans)
Dysautonomie	Modérée	Très faible
Tr. Visuels	?	?
Dépression	Faible (40% MP)	Faible (15% âgé)

Valeur diagnostique des signes non moteurs

- Bonne sensibilité si association de plusieurs signes
- Spécificité faible
- TCSP spécificité 50% mais sensibilité faible
- Risque de MP passe de 14 à 65% sur 5 ans si TCSP + Hyposmie
+ Tr vision des couleurs
- VPP + d'un signe isolé reste faible
- Valeur diagnostique : association + imagerie fonctionnelle +
biomarqueurs....

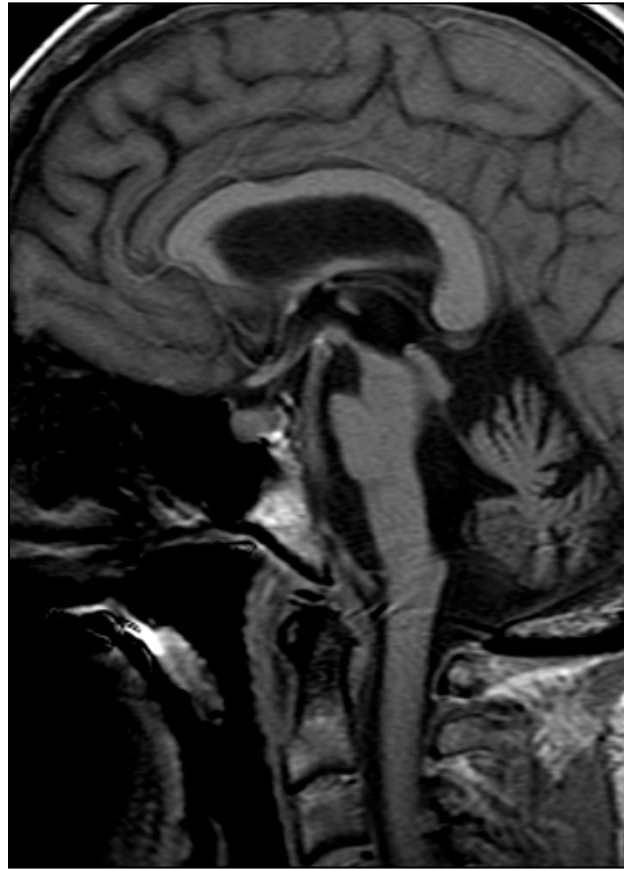
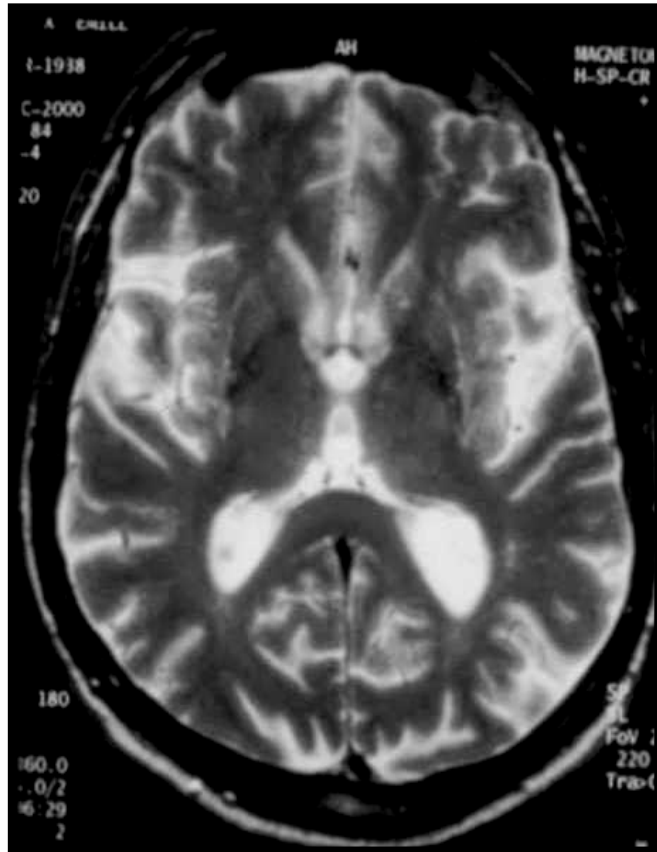
Les signes atypiques

Place de la clinique : recherche signes atypiques

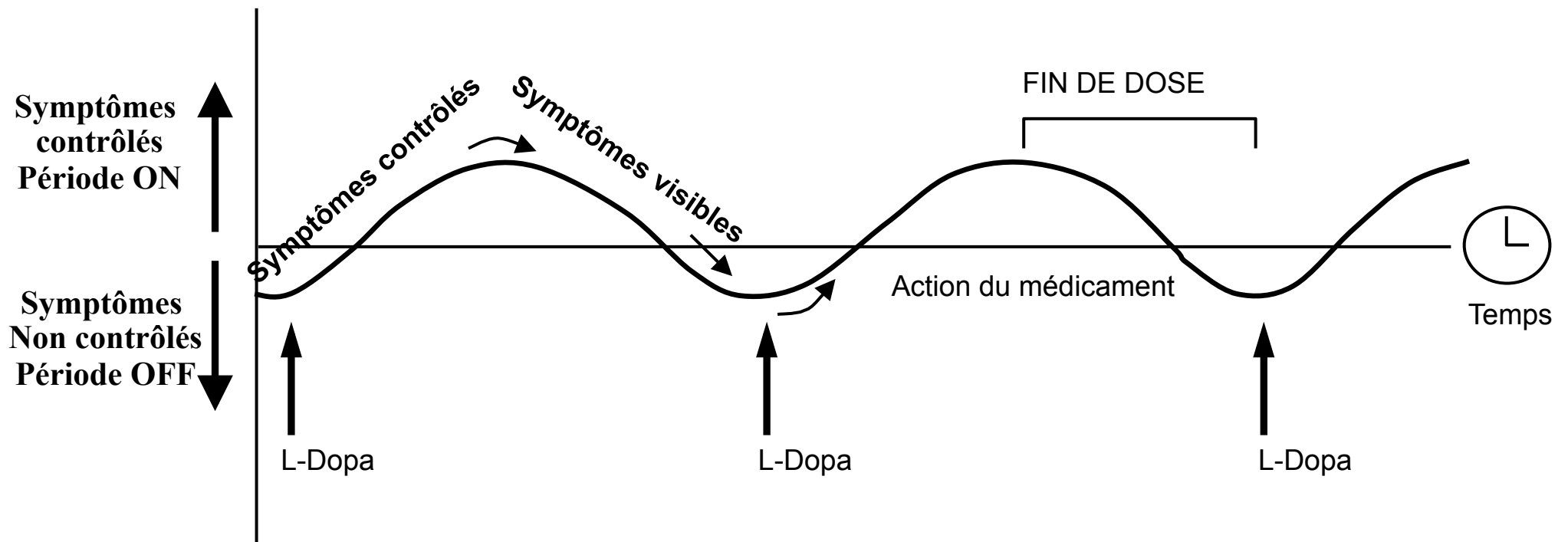
- Syndrome cérébelleux
- Dysautonomie précoce
- Instabilité posturale
- Ophthalmoplégie
- Hallucinations spontanées
- Démence précoce
- Dystonie, apraxie et SP latéralisé

→ Timing d'apparition des signes





L'évolution du syndrome parkinsonien



La dopasensibilité et les dyskinésies : une confirmation clinique du diagnostic

- Critère diagnostique clinique = dopasensibilité
- Significative et prolongée (notion de dose, nombre d'années), test aigu ?
- FLUCTUATIONS & DYSKINESIES
- Précoces (à rechercher), constantes, motrices et non motrices
- Dystonie / Chorée (début & fin de dose / milieu de dose)

Maladie de Parkinson :

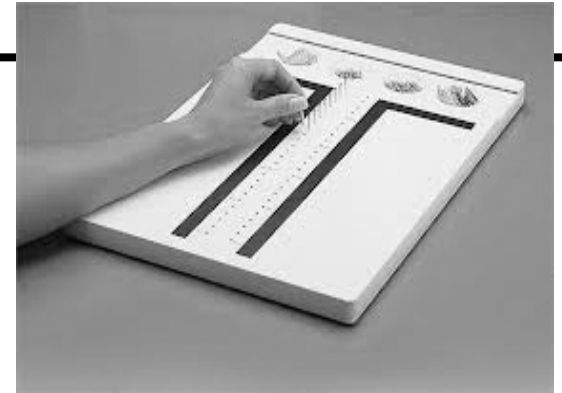
un diagnostic qui se conforte avec le temps

**Une évaluation plus précoce
des troubles moteurs ?**



Nouvelles techniques

- Quantification motrice plus précise et personnalisée
- Taches plus complexes : alternate tap test, Pegboard test
- Time Up and Go test
- Marche & footswitches
- Combinaison de différentes taches dans le Time Motor Test Battery
- Système capteurs portables pour quantification (normes)



Postuma, 2012

Signes moteurs précoces (Postuma, 2012)

- Evaluation annuelle cohorte TCSP (n=78, 20 MP)
- UPDRS, alternate tap test, Pegboard test, Time Up and Go test
- Evaluation des signes avant le diagnostic / contrôle

Signes	Délai
Voix et amimie	9,8 ans
Rigidité	4,4 ans
Tr marche	4,4 ans
Bradykinésie	4,2 ans
Pegbord	8,6 ans
Alternate tap	8,2 ans
Time up and go test	6,3 ans

Vers de nouveaux critères diagnostiques



International Parkinson and
Movement Disorder Society

Berg D, MDS 2014 : Time to redefine PD ?

MDS task force

- Gold standard de la définition d'une MP
- La démence / MP / DCL
- PD Subtypes (signes moteurs & non moteurs, profil évolutif, pronostic)
- Phase préclinique (biomarqueurs), phase prodromale avec signes non moteurs

Les nouveaux critères diagnostiques
MDS Clinical Criteria for PD
Octobre 2015



International Parkinson and
Movement Disorder Society

MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD (2015)

- SP : bradykinésie plus tremblement de repos et /ou rigidité
- Lenteur du mouvement ET réduction de la vitesse ou de l'amplitude ou hésitations ou enrayages (sous scores partie 3 MDS-UPDRS, pas de cutt-off)
- Caractères positifs et négatifs, critères pondérés, durée et timing, démence (pas un critère d'exclusion, « dementia with LB subtype »), tests (scinti Dat Scan, Scinti MIBG, test olfactifs)
- Critères prodromaux

MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD (2015)

- Clinical established PD :
 - ✓ spécificité maximale
 - ✓ sensibilité réduite
- Clinical probable PD :
 - ✓ balance entre spécificité et sensibilité

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

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

Diagnosis of Clinically Established PD requires:

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

Diagnosis of Clinically Probable PD requires:

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

Supportive criteria

(Check box if criteria met)

- 1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
 - a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
- 2. Presence of levodopa-induced dyskinesia
- 3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
- 4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:

- 1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades)
- 2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
- 3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria³¹ within the first 5 y of disease
- 4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 y
- 5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
- 6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
- 7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
- 8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
- 9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is *more likely* than PD

Red flags

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

Criteria Application:

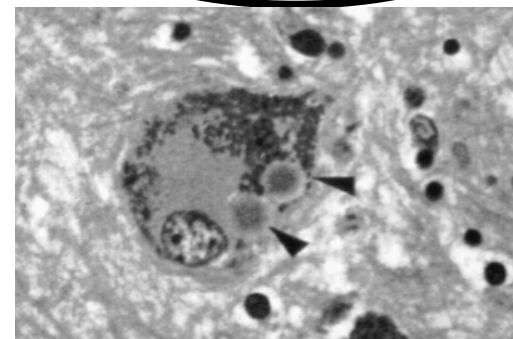
- | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| 1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria?
If no, <i>neither</i> probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. <i>If yes:</i> | Yes <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/>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

**Quelle place pour les examens
complémentaires dans le diagnostic ?**

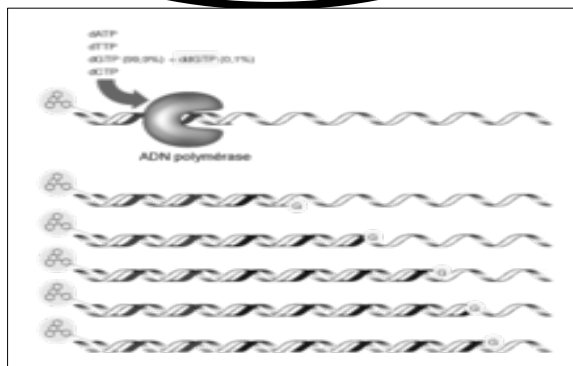
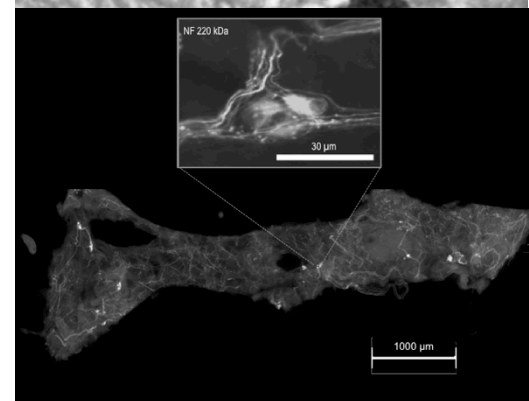
Clinique



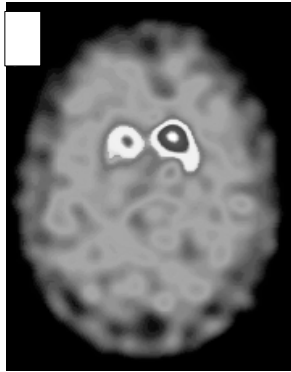
Marqueurs



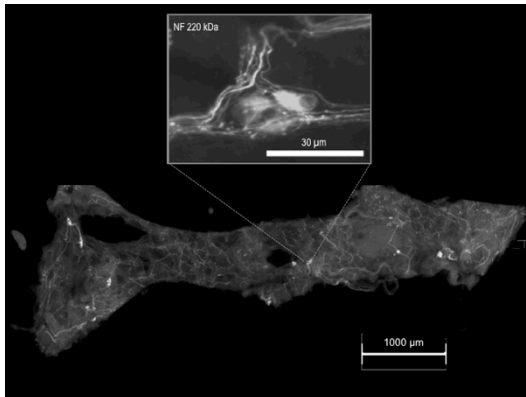
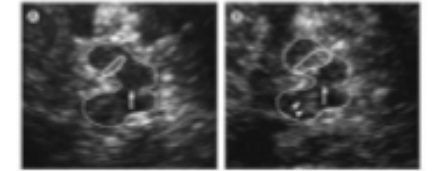
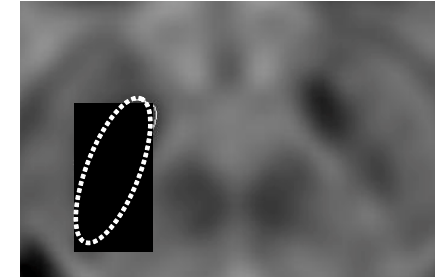
Génétique



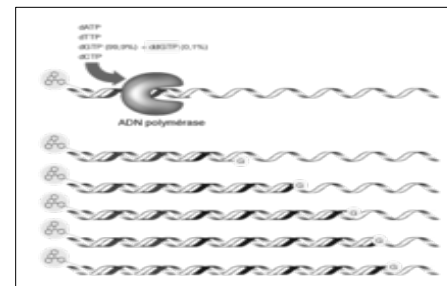
Examens paracliniques



- Imagerie morphologique
- Imagerie fonctionnelle
- Echographie substance noire (hyper-échogénicité)



- Biopsies : colique, peau, glandes salivaires
- Biomarqueurs LCS (alphasynucléine)
- Mutations



Les principaux messages

- Grande diversité des signes cliniques moteurs & non moteurs
- Modalités d'évaluation : échelles (MDS-UPDRS...)
- Critères diagnostiques (cliniques puis prodromaux)
- Données d'imagerie et biomarqueurs