



Diagnostic clinique des principales pathologies cognitives: maladie d'Alzheimer, maladie à corps de Lewy et troubles cognitifs vasculaires

Frédéric Blanc

f.blanc@unistra.fr

CM2R, hôpital de jour de Gériatrie, pôle de Gériatrie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

et

ICube, équipe IMIS, Université de Strasbourg et CNRS

FMC, 13 février 2020, Hagenau

Un seul objectif

Être capable de faire le diagnostic de
Maladie d'Alzheimer ou maladie à corps de Lewy ...
en utilisant simplement la clinique

Démence de la CIM 10 et du DSM IV =
trouble neurocognitif majeur ou important
(DSM 5)

- Troubles de la **mémoire**.
 - Troubles **d'au moins une autre fonction cognitive** (praxie, gnosie, langage, fonctions exécutives, pensée abstraite).
 - **Retentissement** de ces troubles sur les activités socioprofessionnelles : activités de la vie quotidienne, profession.
 - Absence de confusion ou de pathologie psychiatrique.
-
- Ce qui n'est pas une démence est un trouble cognitif léger (MCI) ou un trouble neurocognitif léger (DSM 5)

IADL (AIVQ) et ADL (AVQ)

- IADL = Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne:
 - Transports
 - Papiers et finances
 - Gestion des médicaments
 - Téléphone
- ADL = Activités de la Vie Quotidienne:
 - Hygiène corporelle
 - Habillage
 - Aller aux toilettes
 - Locomotion
 - Continence
 - Repas

Intensité de l'atteinte cognitive et fonctionnelle

1. Intensité du déficit cognitif:

Selon le MMSE : La démence (trouble neurocognitif important) est

- Légère si MMS entre 24 (NSC faible), 25 (NSC moyen), 26 (NSC haut) et 20/30
- Modérée si MMS entre 19 et 10/30
- Sévère si 9 à 0/30
- Si MMS normal (26 à 30) = sujet sains, plainte cognitive subjective, trouble neurocognitif léger

2. Intensité du déficit d'autonomie:

Selon le CIM-10 et le DSM: La démence est

- Légère si le patient conserve une autonomie (IADL = 1/4 à 3/4 et ADL=6/6)
- Modérée si le patient doit être en permanence accompagné (IADL = 0/4 et ADL diminué)
- Sévère si le patient est complètement dépendant (IADL =0/4 et ADL = 0/6).

Causes des troubles neuropsychologiques : toutes lésions cérébrales

- **Dégénératives** (**Alzheimer**, **Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale (DLFT)**, sclérose hippocampique, avec **syndrome Parkinsonien** :
Maladie à corps de Lewy, Huntington, Paralyse Supra-Nucléaire Progressive = PSP, Dégénérescence Cortico-Basale = DCB, Maladie de Parkinson).
- **Vasculaires** (Etat lacunaire, Accident Vasculaire Cérébral (AVC), angiopathie amyloïde, CADASIL).
- Neurochirurgicales (HPN, HSD chroniques, tumeurs cérébrales).
- **Toxiques** (alcool, CO, drogues, chimiques).
- **Infectieuses** (SIDA, **Syphilis**, **Lyme**, Whipple, **pneumocoque...**).
- **Maladies à prion : démences aiguës**
- **Inflammatoires** (**SEP**, Lupus, Gougerot-Sjögren, Behçet, paranéoplasiques).
- Métaboliques (**Hypothyroïdie**, leucodystrophies)
- Carence vitaminique (Vitamine **B12**).
- Séquellaires (**Traumatismes crâniens**, anoxie cérébrale).
- Epilepsie focale ou généralisée.

Conséquences pour l'aidant (caregiver en anglais)

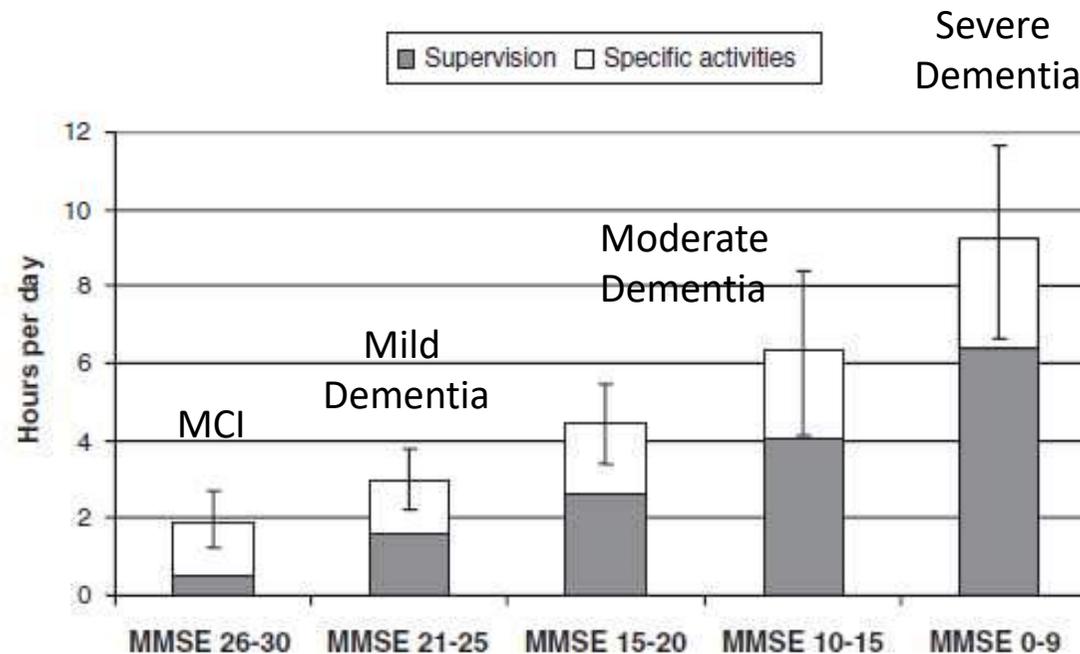


Figure 1. Informal care in hours per day for patients living in the community in different MMSE levels (95% confidence intervals)
MMSE = Mini-Mental State Examination.

Bilan minimum à faire devant une suspicion de troubles neuropsychologiques

- **Histoire de la maladie, antécédents, examen clinique (surtout recherche d'un syndrome parkinsonien avec manœuvres de facilitations = manœuvre de Froment).**
- **Tests neuropsychologiques:** Faits par un médecin spécialisé (Géronte, Neurologue), un ou une Neuropsychologue, durée de 1h à 2h30.
- Si confirmation des troubles : Existe-t-il une pathologie du système nerveux central?
 - **IRM cérébrale.**
 - **Bilan biologique :**
 - NFS, Bilan hépatique, NA+, K+, calcémie, Urée, Créatinine, TSH,
 - Vitamine B12, folates
 - A discuter : sérologie Syphilis, Lyme, VIH.
 - A discuter: **scintigraphie cérébrale** (PET ou SPECT), bilan biologique complémentaire, **ponction lombaire.**

Manœuvre de Froment

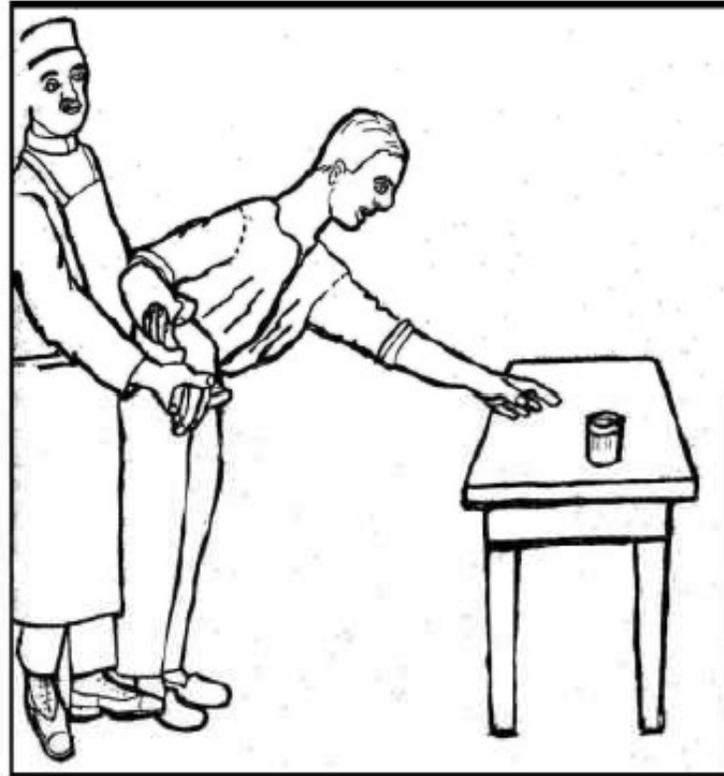


FIG. 2. Drawing from Jules Froment describing “*the stiff wrist test in the bent posture and gesture at the bar*” (“test du poignet figé dans l’attitude et le geste dit du comptoir” in French). This activation or facilitation test was later simplified to having the PD patient “swing his arm like a windmill” (“faire le moulinet du bras” in French) and became known as the “Froment maneuver” (Reproduced from Ref. 19, with permission from Masson Editeur).

Broussolle et al., MD, 2007

Épidémiologie

- 70 à 80% des démences = maladie d'Alzheimer (séries anatomiques)
- 15-20% des démences = maladie à corps de Lewy
- 50% des démences = atteinte vasculaire significative

- La prévalence des patients avec démences dans le monde:
 - 24,3 million en 2001 dont 60,1% dans pays développés
 - 42,3 million en 2020 dont 64,5% dans pays développés
 - 81,1 million en 2040 dont 71,2% dans pays développés

Estimation prévalence démence en France de 2010 à 2030

Totaux prévalence:
1 million en 2010
1,75 million en 2030

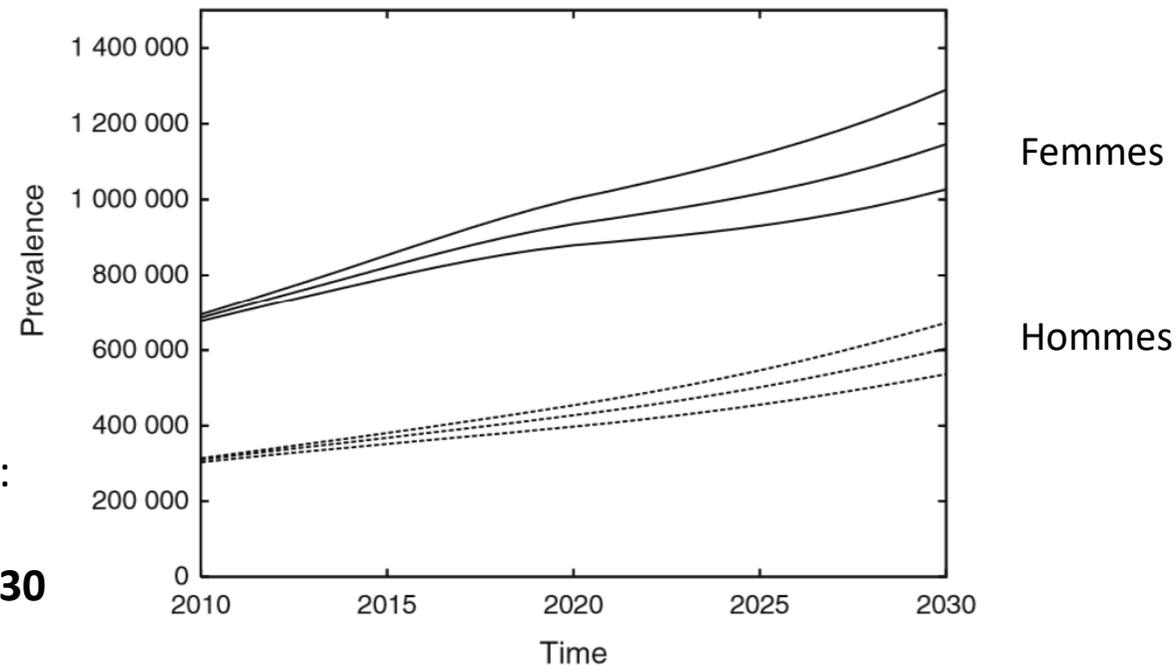
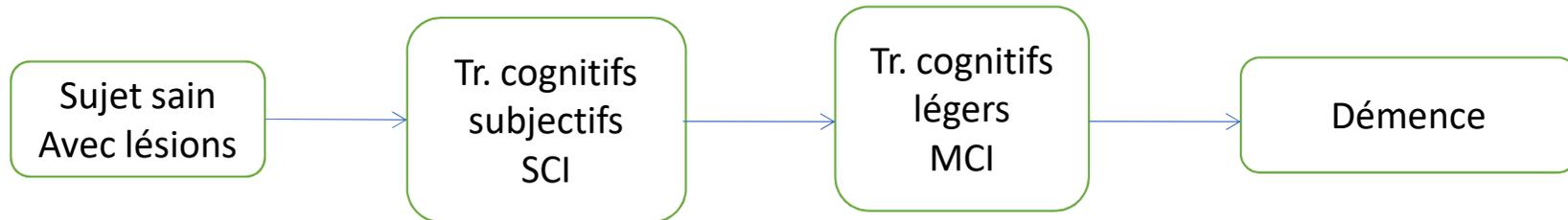


Fig. 2 Estimated dementia prevalences by sex (*solid lines* for women and *dotted lines* for men) from 2010 to 2030 according to three mortality projection scenarios : low, central and high life expectancy (respectively *lower, middle* and *upper* curves)

Jacqmin-Gadda et al., 2013, EJE

Evolution des pathologies neurodégénératives cognitives



MMS de 30 à 26/30.....puis <26.....20.....10...0.....
 IADL à 8/8.....puis<8/8...4/8.....0/8.....

Temps : 20 ans12 ans.....10 ans.....5ans.....
 Âge: 55-60 ans65 ans.....75 ans.....80 ans.....90 ans...

IADL=Instrumental Activities of Daily Living=AIVQ=Activités Instrumentales de la vie quotidienne
 SCI= Subjective Cognitive Impairment= plainte cognitive subjective
 MCI= Mild Cognitive Impairment=Mild Neurocognitive Impairment=tr. Cognitif léger
 Démence= trouble neurocognitif majeur

Maladie d'Alzheimer

700 000 personnes en France

Ce que la maladie d'Alzheimer n'a pas

- Contrairement à la maladie à corps de Lewy ou à la démence vasculaire, la MA n'a **aucun** trouble physique neurologique:
 - Pas de syndrome parkinsonien
 - Pas de syndrome pyramidal déficitaire
 - Pas de syndrome cérébelleux
 - Etc...

Différentes formes de début

- **Forme hippocampique (80%): trouble du stockage en mémoire.**
- **Forme aphasique 10% (moins de 65 ans).**
- **Forme postérieure ou atrophie corticale postérieure: 10% (moins de 65 ans).**
- **Forme frontale: rare, avec troubles du comportement .**

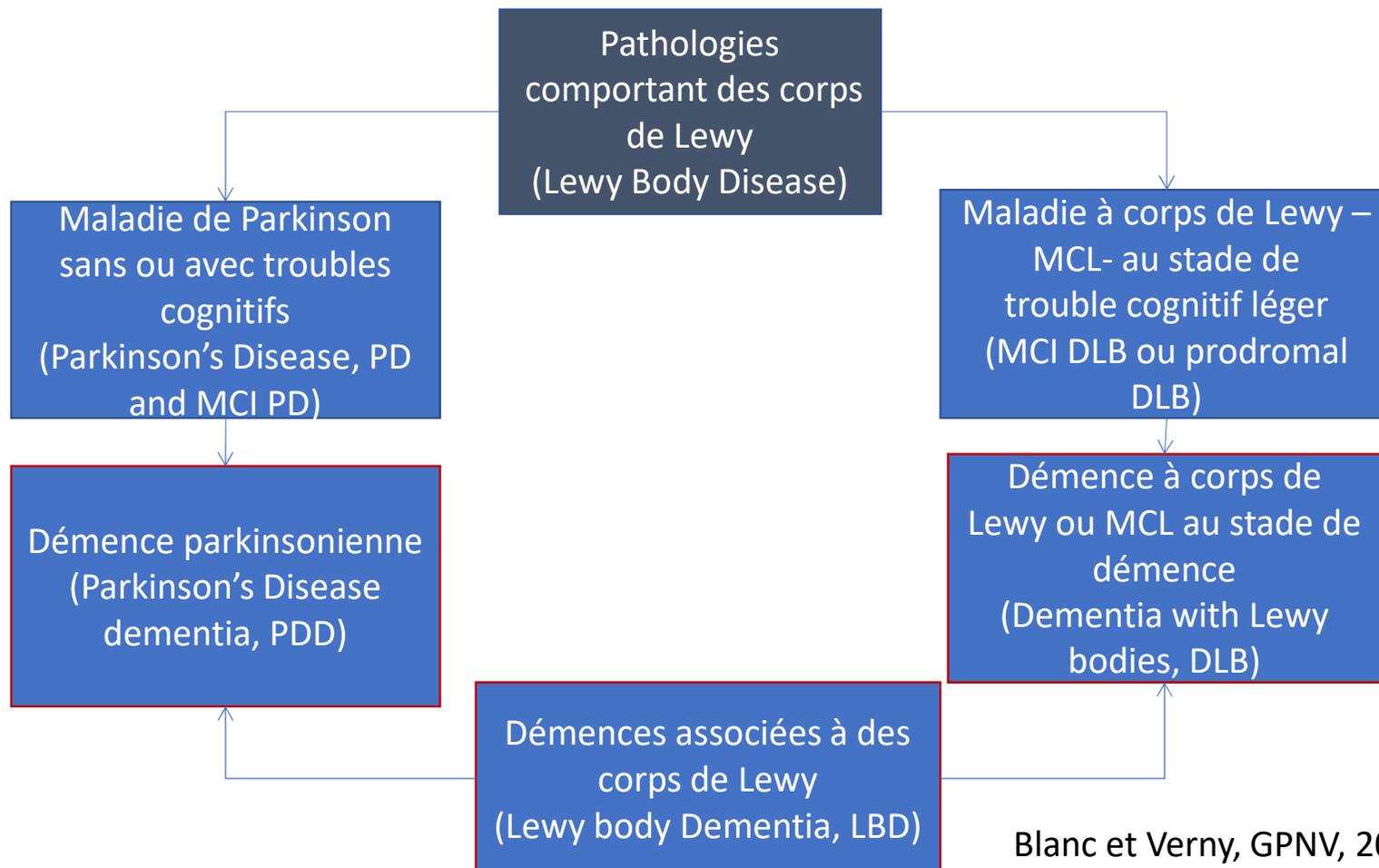
Forme hippocampique: la plus fréquente chez la personne âgée

- **Trouble du stockage** puis aggravation progressive et atteinte différentes autres fonctions cognitives:
 - Fonctions exécutives
 - Langage
 - Visuo-construction
 - Praxies
- Nécessité d'un bilan neuropsychologique approfondi (consultation mémoire, hôpital de jour, neurologue/gériatre en ville)

Maladie à corps de Lewy

200 000 personnes en France

Sémantique et nomenclature



Blanc et Verny, GPNV, 2017

Epidémiologie MCL

- Prévalence plus de 65 ans = 0,7%
- Ratio homme femme équilibré
- Début de survenue de 50 à 110 ans

- Représente de **15 à 20% des sujets déments (200 000 personnes en France)**
- 22% des déments de plus de 85 ans

McKeith et al., Neurology, 2017.

Blanc et al., Alz Res Ther, 2017.

Quelle est la proportion de maladie à corps de Lewy non diagnostiquée?

1. 19%
2. 33%
3. 46%
4. 55%
5. 68%

Quelle est la proportion de maladie à corps de Lewy non diagnostiquée?

1. 19%
2. 33%
3. 46%
4. 55%
5. 68%

Proportion de maladie à corps de Lewy non diagnostiquée?

- 2861 patients autopsiés (Etats-Unis).

Table 3 Tests of agreement between clinical diagnoses and pathological diagnoses

Event	Sensitivity (%)	Specificity (%)	kappa* (95% CI)
AD versus others (control or AD + DLB or DLB)	85.0	51.1	0.36 (0.33, 0.39)
AD + DLB versus others (pure AD, pure DLB, control)	12.1	96.0	0.10 (0.05, 0.15)
DLB versus others (control, AD + DLB, pure AD)	32.1	98.3	0.37 (0.29, 0.45)

Statistical comparison of clinical and pathological diagnoses using data from Table 2. The results indicate poor sensitivity for diagnoses involving dementia with Lewy bodies (DLB), but high specificity in the clinical diagnoses. Sensitivity is much higher for clinical diagnoses of pure Alzheimer's disease (AD) whereas specificity is much lower. The kappa coefficients indicate relatively poor agreement levels

*All kappa coefficients are significant at the $p < 0.0001$ level



Nécessité de critères plus sensibles++++

Critères principaux ou de base Maladie à corps de Lewy

- **Démence**
- 2 des 4 critères suivants = **probable**
- 1 des 4 critères suivants = possible
 - **Fluctuations cognitive et/ou vigilance**
 - **Hallucinations visuelles**
 - **Tr. Comportement en Sommeil Paradoxal (TCSP)**
 - **Syndrome parkinsonien (une seule caractéristique suffit)**
- En gras: débutent précocement et peuvent persister tout au long de la maladie.

Les fluctuations

- Signe souvent mal évalué....Probablement la **principale cause de non diagnostic** des maladies à corps de Lewy.
- Intérêt de l'interrogatoire de l'entourage: « A-t-il des épisodes où sa pensée semble claire et d'autres fois où il ne suit plus les conversations, devient **confus**? »
- **Fluctuations de l'attention et/ou de vigilance.**
- 4 caractéristiques = **questionnaire de la Mayo Clinic** :
 - **Somnolence** ou léthargie de jour.
 - **Sommeils de plus de 2 heures** de jour.
 - **Regard fixe** pendant de longues périodes.
 - **Épisodes** où le langage/la pensée sont **désorganisés**, pas claire ou illogique.

→ **Si supérieur à 3/4: en faveur de la MCL**

Ferman et al., Neurology, 2004
Blanc et Verny, GPNV, 2017

Les hallucinations

- Le plus souvent **visuelles**, mais peuvent être auditives, olfactives...
- En général vespérale, **dans un contexte de faible luminosité**. Le patient voit des formes simples non angoissantes (un visage, une ombre, une personne, un animal...).
- Peuvent arriver une fois par 6 mois ou plusieurs fois par semaine...parfois contexte (infection banale, ...)
- Au stade prodromal, les patients décrivent plus volontiers:
 - une **sensation de passage**,
 - une **sensation de présence**,
 - une illusion (exemple: confondre une tâche sur le sol avec un insecte).

Syndrome parkinsonien: la manœuvre de Froment

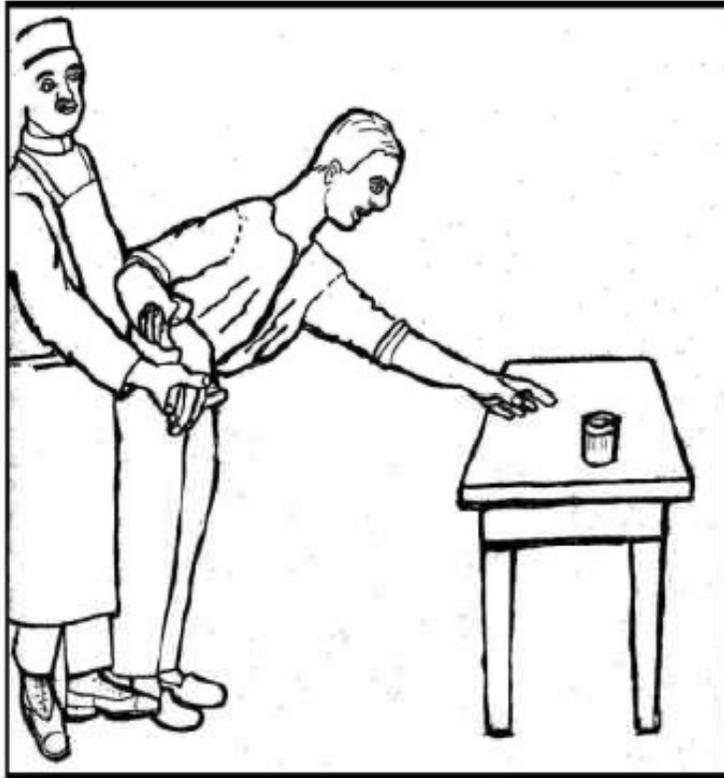


FIG. 2. Drawing from Jules Froment describing “the stiff wrist test in the bent posture and gesture at the bar” (“test du poignet figé dans l’attitude et le geste dit du comptoir” in French). This activation or facilitation test was later simplified to having the PD patient “swing his arm like a windmill” (“faire le moulinet du bras” in French) and became known as the “Froment maneuver” (Reproduced from Ref. 19, with permission from Masson Editeur).

Une seule caractéristique suffit:

- Soit **rigidité** (Froment)
- Soit **akinésie** = ralentissement
- Soit tremblement de repos (rare)

Broussolle et al., MD, 2007

McKeith et al., Neurology, 2017

Attention aux chutes

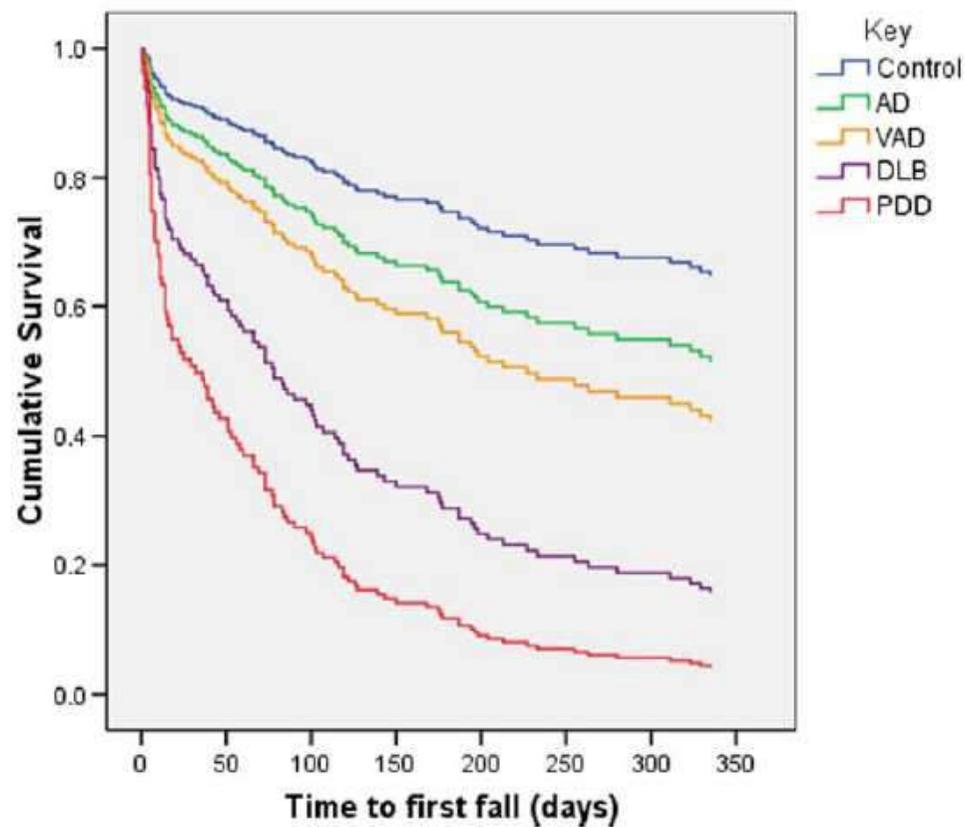


Figure 2. Survival curve showing time to first fall by diagnosis.

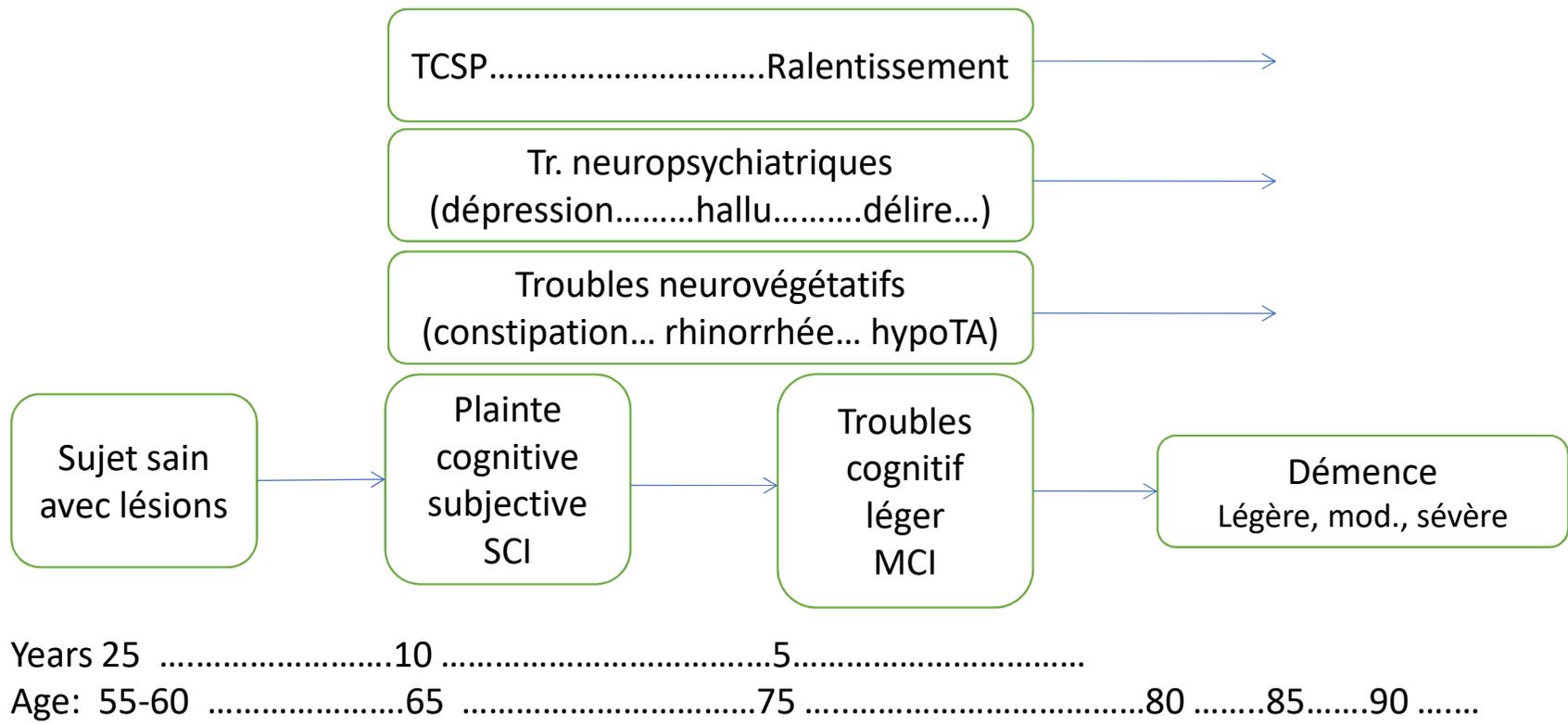
La quasi-totalité des MCL font une chute dans l'année

Troubles du comportement en sommeil paradoxal

- Peuvent apparaître 10 à 20 ans avant les premiers symptômes cognitifs....
- En général quelques années avant, mais parfois après le début des troubles cognitifs.
- Plaintes du patient: **cauchemars, rêves vivaces...**
- Plaintes du conjoint: bouge, **semble vivre ses rêves...**

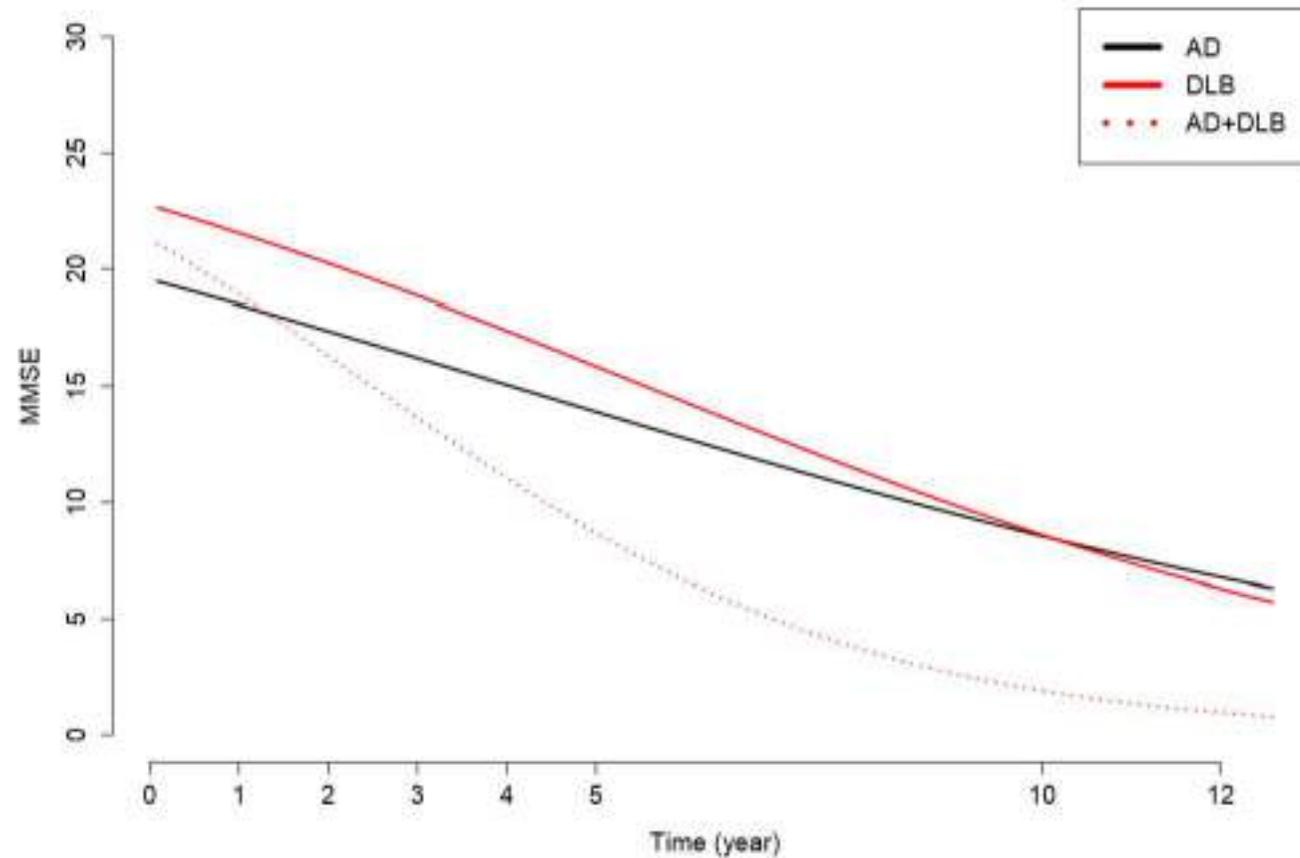
Mahowald et al., Neurology, 2010
Claassen et al., Neurology, 2010
Iranzo, DLB meeting, 2015

Maladie à corps de Lewy



Adapté de Reisberg, AD, 2008; Donaghy and McKeith, ART, 2014; Blanc et Verny, GPNV, 2017.

MA et MCL ont une évolution semblable



- 1 point de MMS par an

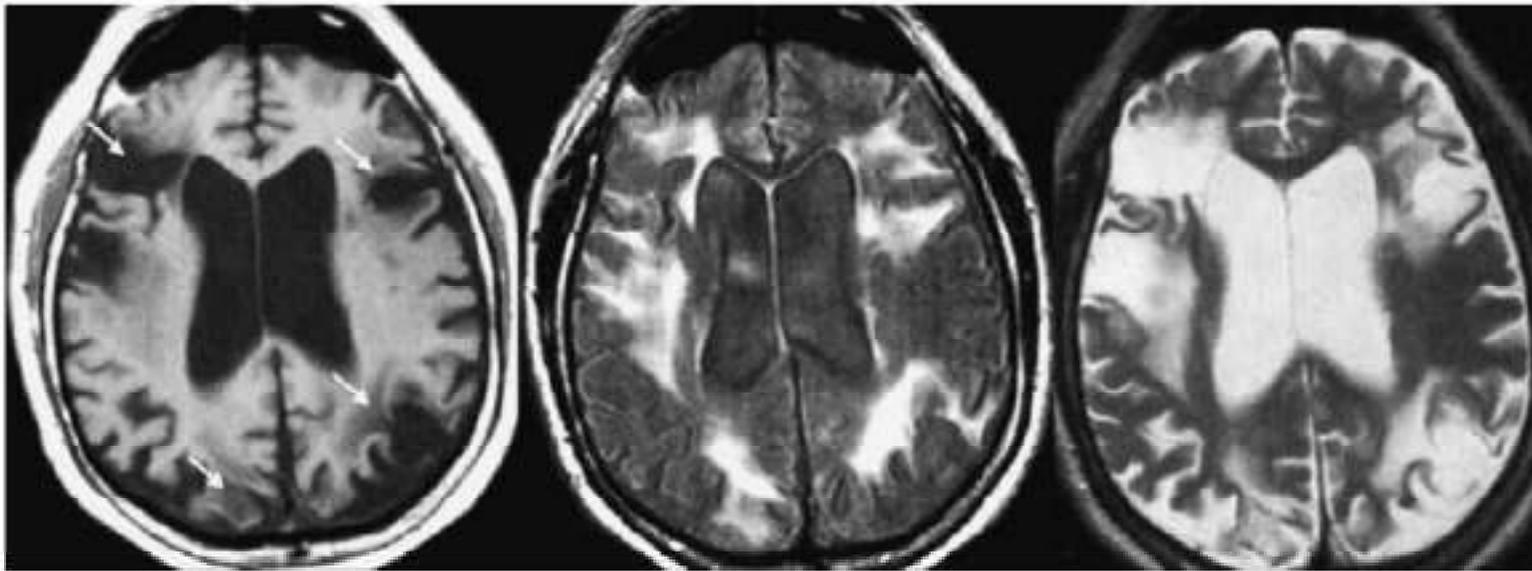
Diagnostic des troubles cognitifs vasculaires

Troubles cognitifs d'origine vasculaire

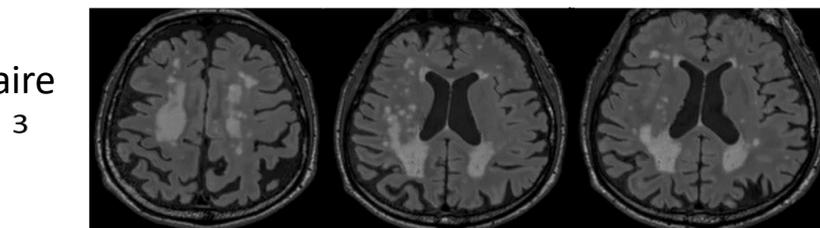
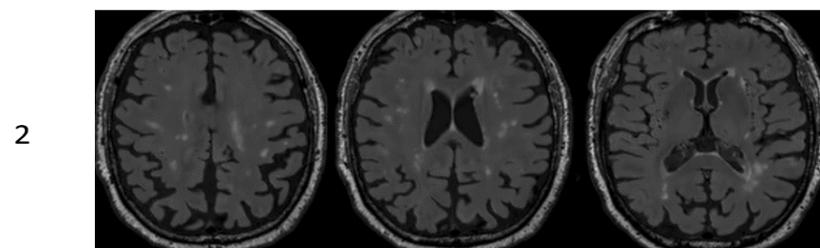
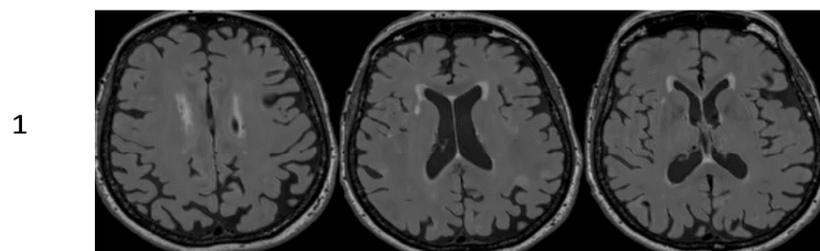
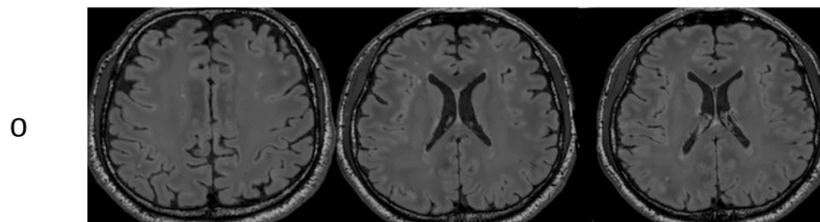
- Les troubles cognitifs peuvent être très **variables** car cela dépend de la localisation et du volume cérébral atteint...

Démence par infarctus multiples

REVUE NEUROLOGIQUE 164 (2008) 22-41



Score de Fazekas: uniquement le score 3

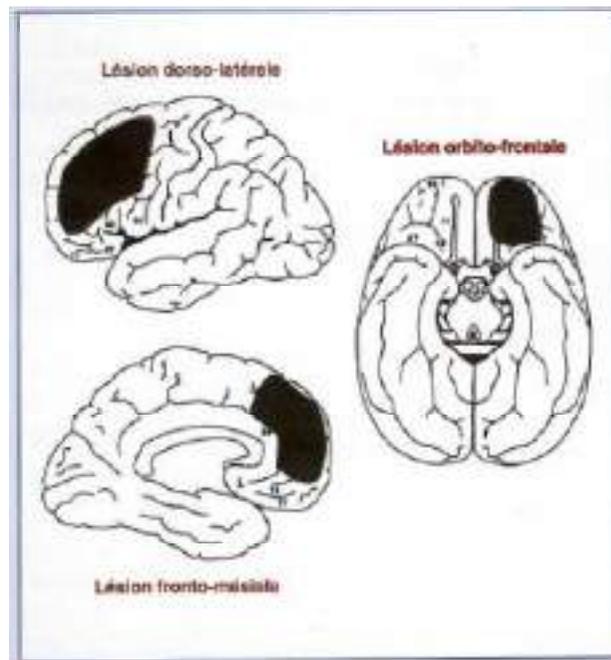


0	No lesions (including symmetrical, well-defined caps or bands)
1	Focal lesions
2	Beginning confluence of lesions
3	Diffuse involvement of the entire region with or without involvement of U fibres

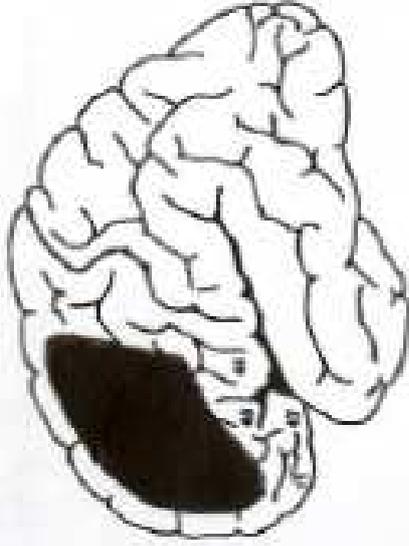
Syndrome frontal possible dans
toute pathologie
neurocognitive, donc à
connaître

Syndrome frontal: 3 grandes atteintes

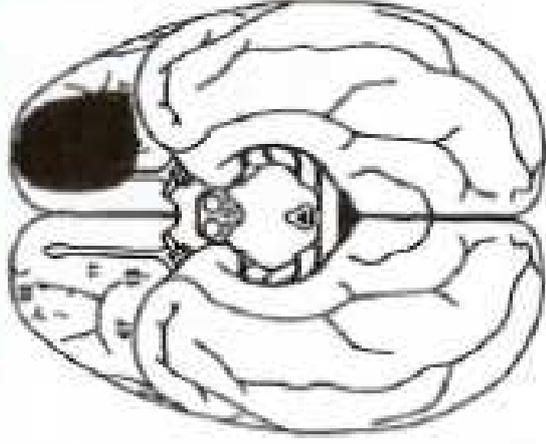
- Syndrome préfrontal dorso-latéral
- Syndrome cingulaire antérieur
- Syndrome orbito-frontal latéral



Lésion dorso-latérale

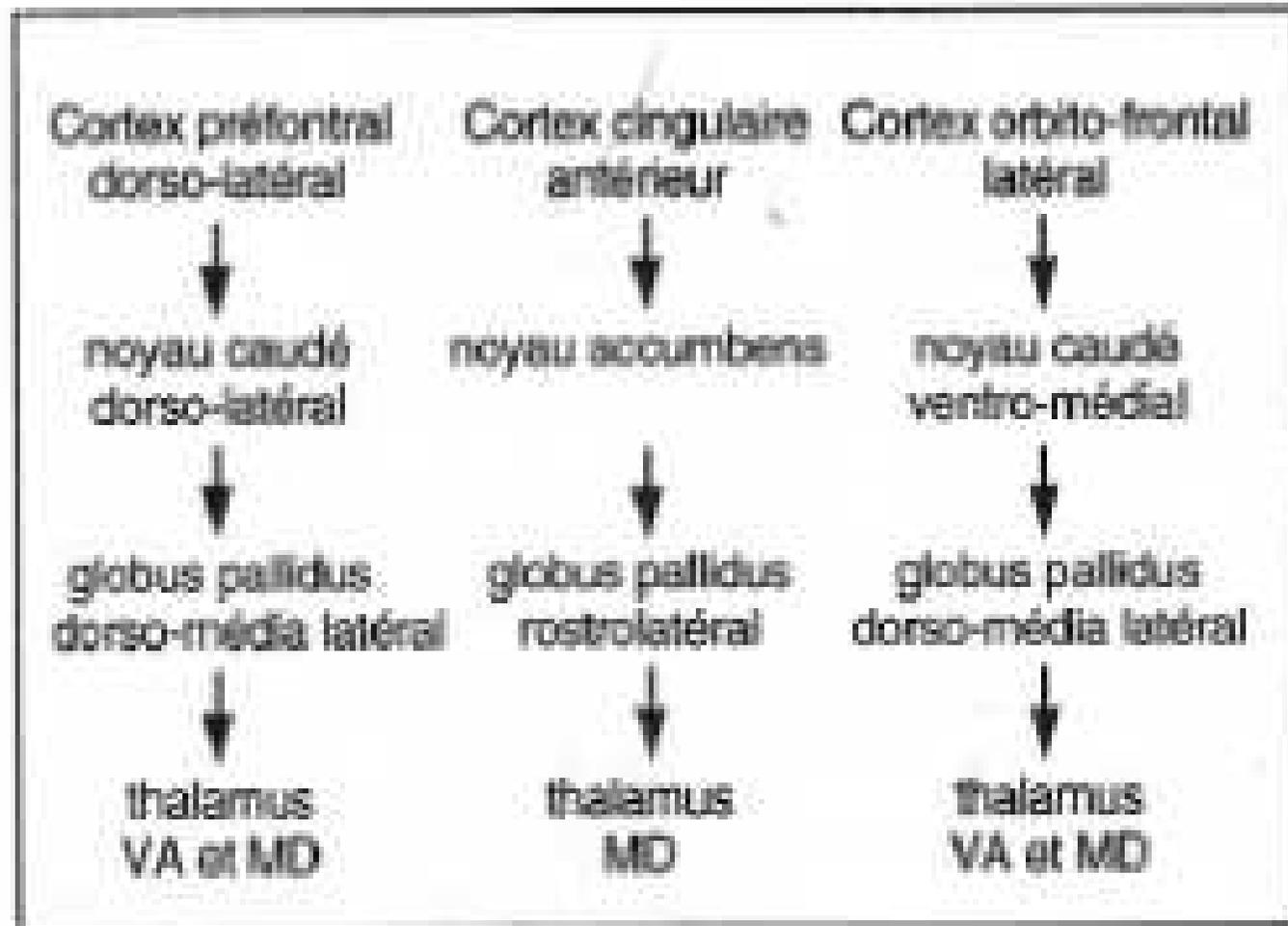


Lésion orbito-frontale



Lésion fronto-mésiale





Syndr. Préfrontal D-L Syndr. cingulaire antérieur Syndr. Orbito-frontal

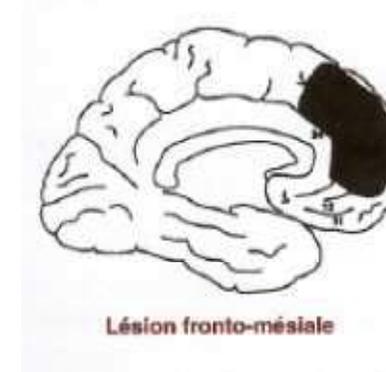
Syndrome orbito-frontal

- Cortex orbito-frontal : Aires 11 et 12 : Comportement contrôlé:
 - Analyse de la pertinence de la réponse
 - Inhibition comportementale
 - Intégration de l'information émotionnelle dans la réponse comportementale
- Syndrome orbito-frontal :
 - Désinhibition comportementale, impulsivité, sociopathie
 - Labilité émotionnelle
 - Troubles des conduites sociales
 - Irritabilité
 - Colères ou jovialité inappropriée
 - Etat maniaque, déambulation



Syndrome cingulaire antérieur

- Cortex cingulaire antérieur : surtout l'aire 24.
- Principale fonction: l'activation, nécessaire pour un comportement motivé.
- Syndrome cingulaire antérieur:
 - Apathie, inertie, absence d'initiative.
 - Aboulie
 - Indifférence
 - Insouciance (unconcern)
 - Akinésie avec mimique pauvre, voir un mutisme akinétique si lésion bilatérale.
 - « Pseudo-dépression »



Syndrome préfrontal dorso-latéral

- Lésion du cortex préfrontal dorsolatéral
- Aires 9 et 10
- Fonction principale = le comportement organisé.
- Syndrome préfrontal dorsolatéral:
 - Troubles de l'organisation dynamique des actes moteurs, persévérations.
 - Echopraxie (reproduction d'un geste) ou écholalie (répétition stéréotypée de paroles).
 - Syndrome dysexécutif ++++
- Syndrome dysexécutif: Déficit des fonctions de contrôle avec atteinte de:
 - La planification
 - La mémoire
 - La flexibilité mentale de la résolution de problèmes.



Université

de Strasbourg

Traitement de la maladie d'Alzheimer, maladie à corps de Lewy et troubles cognitifs vasculaires

Frédéric Blanc

f.blanc@unistra.fr

CM2R, hôpital de jour de Gériatrie, pôle de Gériatrie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

et

ICube, équipe IMIS, Université de Strasbourg et CNRS

FMC, 30 novembre 2019, Strasbourg

Prise en soins non pharmacologique

Commune à la maladie d'Alzheimer, maladie à corps de Lewy et
l'atteinte vasculaire

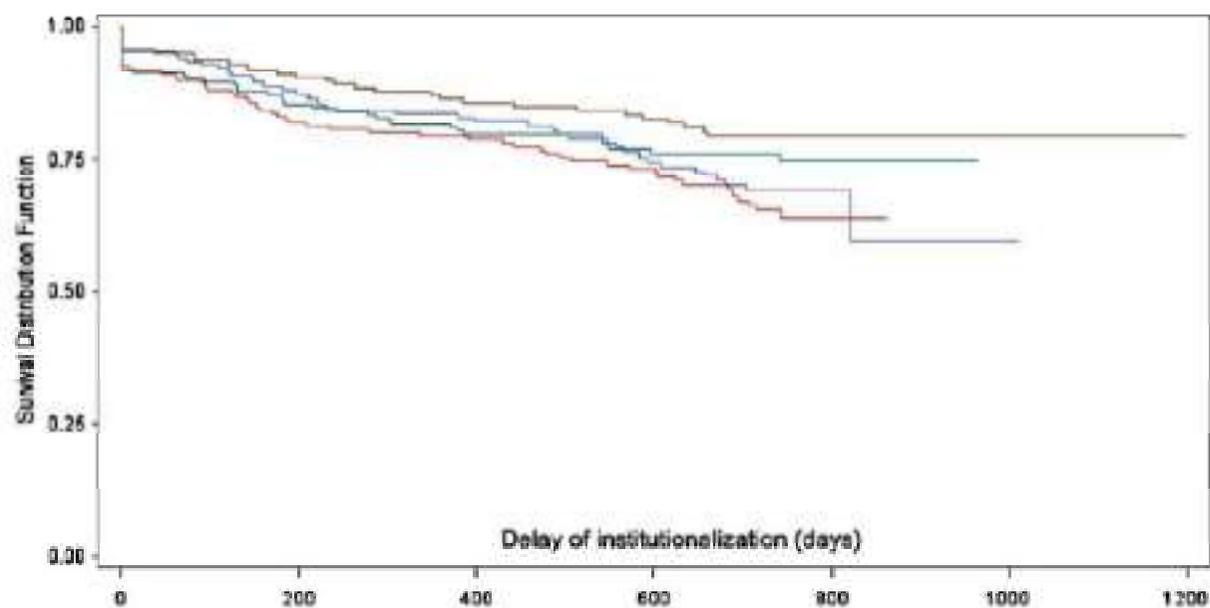
Prise en soins (1)

- Au stade de troubles cognitifs légers:
 - Suivi médical régulier (Neurologue, Gériatre), en parallèle avec le médecin généraliste.
 - Suivi psychologique si nécessaire après l'annonce du diagnostic et au cours de la maladie (patient et/ou famille).
 - **Remédiation cognitive: orthophonie** (remboursé) ou neuropsychologue (non remboursé)
- Au stade de démence légère:
 - **Suivi médical régulier.**
 - Suivi **psychologique** si nécessaire après l'annonce du diagnostic (patient et/ou famille).
 - **Information sur les aides** possibles via assistante sociale: services à la personne.
 - **Remédiation cognitive: orthophonie** (remboursé) ou neuropsychologue (non remboursé)
 - Possibilité ESA: **Equipe Spécialisée Alzheimer** (le PHARE sur Strasbourg) : quinze séances à domicile
 - **Kinésithérapie**
 - Contact avec les associations de patients (type Alsace Alzheimer) pour des activités.

Prise en soins (2)

- Au stade de démence modérée:
 - **Continuer orthophonie et/ou ESA. Continuer Kiné**
 - Mise en place **aides à domicile** (Services de Soins Infirmiers à Domicile = SSIAD).
 - **Bip tranquille.**
 - **Portage de repas** à domicile.
 - **Passages la nuit**= services itinérants de nuit: passage courts pour coucher la personne, ou la sécuriser (ex: Sélénée sur Strasbourg).
 - Hôpital de jour SSR ou **Accueil de jour**
 - **UCC (unité cognitivo-comportementale) si troubles du comportement**
- Au stade démence sévère:
 - Augmenter les aides citées avant.
 - Une institutionnalisation est souvent nécessaire:
 - **EHPAD** pour les patients sans trouble du comportement.
 - Unités de vie protégée (**UVP**) pour les patients déambulants.
 - PASA (Pôles d'activité et de soins adaptés) en journée pour des activités , dans des locaux adaptés pour des patients avec des troubles modérés du comportement. Pour les patients des EHPAD.
 - UHR (Unité d'Hébergement renforcées)

La remédiation cognitive individuelle est supérieure aux autres... donc penser à l'orthophonie et l'ESA ++++



P=0.01

- Legend:
- Usual care group
 - Cognitive training group
 - Reminiscence therapy group
 - Individualized cognitive rehabilitation therapy group

Activité physique journalière:
min 30 min par jour

Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer

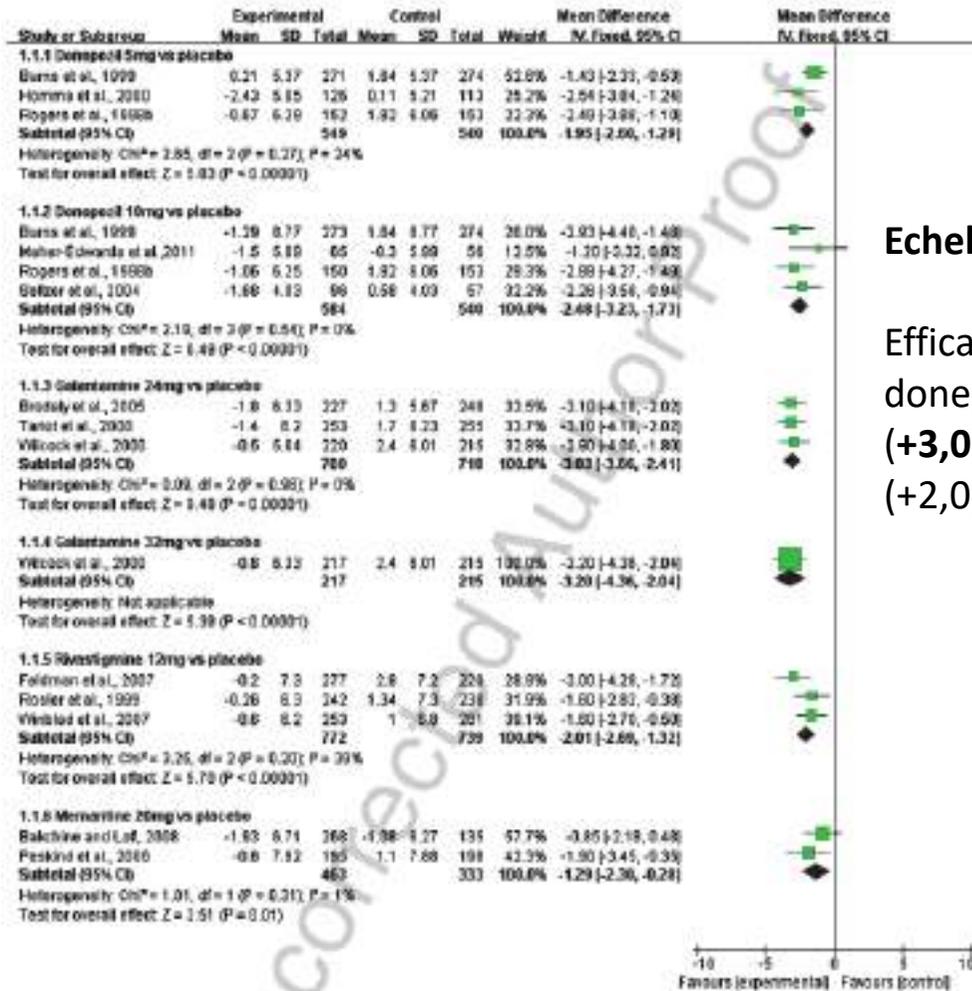
Traitements médicamenteux: uniquement symptomatiques

- Inhibiteurs de la cholinestérase :
 - Donepezil (Aricept), Exelon (Rivastigmine), Réminyl (Galantamine),
 - Traitement symptomatique
 - Effet dépendant de la dose
 - Effets indésirables : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, troubles de la conduction.
- Antagoniste des récepteurs NMDA du Glutamate : Ebixa
 - Efficacité modeste
 - Effets secondaires plus neurologiques (vertiges, insomnie, céphalées, hallucinations)

Précautions lors de la prescription anticholinestérasiques (IAChE)

- Pas d'IAChE si :
 - Bradycardie
 - Cardiopathie avec trouble de la conduction
- Faire un **ECG avant** la prescription si:
 - **Antécédent cardiaque**
 - **Bradycardie <60/min**
 - **Médicament** bradycardisant: betabloquant, digoxine, cordarone, verapamil, diltiazem...
 - **Au moindre doute**
- **Arrêt** des IAChE si:
 - Bradycardie <50/min
 - Anomalies ECG (BAV 2 ou 3, bloc sino-auriculaire)
 - Syncope
 - Troubles digestifs
 - Aggravation du patient

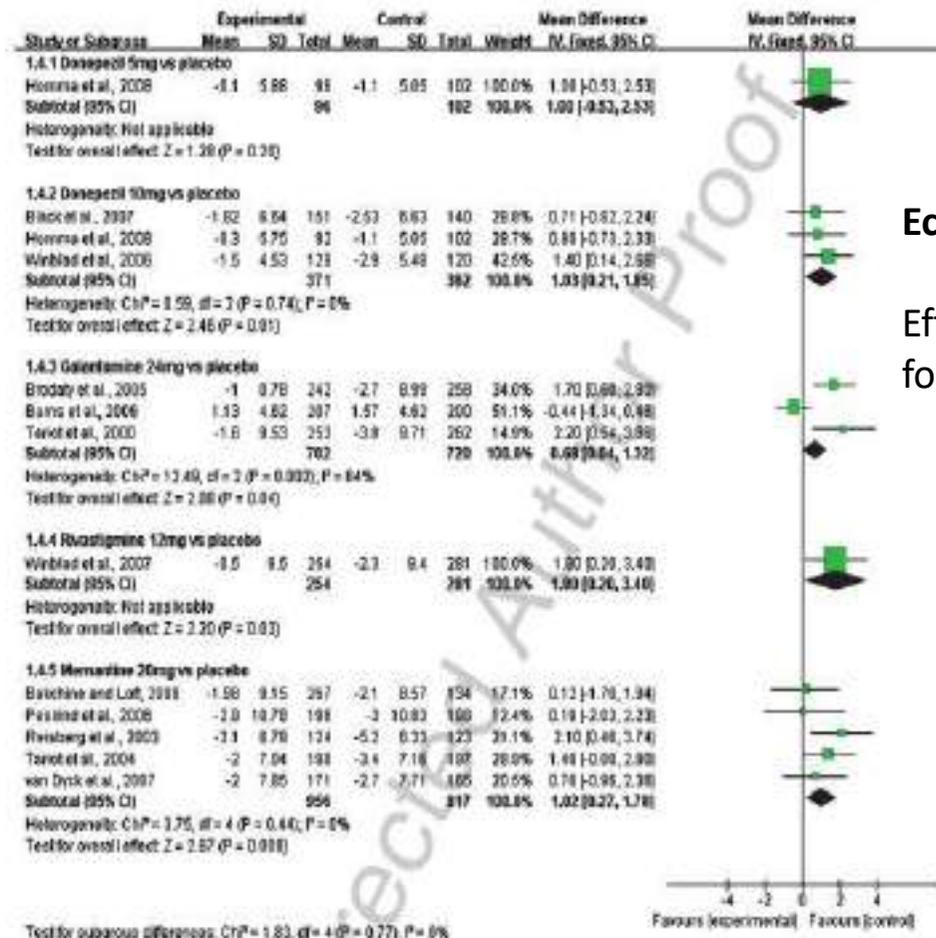
Traitements spécifiques: effet cognitif



Echelle = ADAS-cog (score/70)

Efficacité semble supérieure pour le donepezil (+2,5) et la galantamine (+3,0) et moindre pour la rivastigmine (+2,0) et la memantine (+1,3).

Traitements spécifiques: effet fonctionnel



Echelle = ADCS-ADL (score/54)

Efficacité uniquement pour les doses fortes d'environ un point.

Traitements médicamenteux non spécifiques

- Traitement des troubles psychotiques et de l'agressivité:
 - Antipsychotiques (Risperidone mais pas les autres, efficacité sur l'agressivité)
 - Antiépileptiques (carbamazépine mais pas les autres)
 - Antidépresseurs (Sertraline, Trazodone mais moins efficaces)
- Traitement de l'anxiété :
 - IRS
 - moins volontiers des benzodiazépines
- Traitement de la dépression:
 - IRS (Sertraline, Citalopram mais pas fluoxétine)

Antipsy. Ballard et al., 2013, Curr Op Psy
Antiép. Yeh et al., 2012, Kao J Med Sci
Antidép. Seitz et al., 2011, Cochrane

Traitement pharmacologique de la maladie à corps de Lewy

Traitement des hallucinations et délires

- Pour les **hallucinations**:
 - Si les hallucinations sont critiquées ou non envahissantes:
 - **Pas de traitement**
 - Diminuer ou arrêter les agonistes dopaminergiques (si démence park.)
 - Augmenter la **luminosité** en particuliers en soirée
 - Si les hallucinations ne sont **pas critiquées, un peu envahissantes** mais sans délire: **Rivastigmine ou Donepezil**
 - Si les hallucination ne sont **pas critiquées avec délire**:
 - **S'il vous plait, pas d'antipsychotiques, sauf la Clozapine**
 - **CLOZAPINE 25mg ¼ de comprimé**, à augmenter progressivement par ¼ en fonction de la tolérance et de l'efficacité (surveillance NFS 1x/sem 18 sem, puis 1x/mois)

Pourquoi pas d'antipsychotiques dans la maladie à corps de Lewy (mais aussi dans la démence parkinsonienne)?

- **80% des patients MCL ont une sensibilité aux antipsychotiques, avec des conséquences graves:**
 - Augmentation du syndrome parkinsonien: **akinésie, rigidité**
 - **Chutes**
 - **Augmentation des troubles cognitifs**
 - Sédation brutale
 - **Confusion**, délire ou augmentation de la confusion
 - Syndrome **malin** des neuroleptiques (fièvre, rigidité généralisée, ↑CPK)
 - **Décès**

Essai thérapeutique avec la Risperidone

TABLE 3. Primary and Secondary Outcome Measures in Participants With Dementia With Lewy Bodies Treated With Citalopram or Risperidone

	Citalopram	Risperidone	Stat, df, <i>P</i>
N	14	17	
	N (%)	N (%)	
Dropouts (all causes)	10 (71.4)	11 (64.7)	$\chi^2 = 0.001, 1, 0.98$
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Change in UKU total score	-1.43 (4.8)	3.63 (7.22)	$t = -2.22, 28, 0.03$
Change in UKU neurologic score	0.00 (1.9)	0.19 (2.4)	$t = -0.24, 28, 0.82$
Change in UKU autonomic score	-0.29 (1.7)	0.81 (3.3)	$t = -1.17, 22.9, 0.25$
Change in NPI total score	2.71 (25.1)	17.31 (41.1)	$t = -1.15, 28, 0.26$
Change in E-BEHAVE-AD total score	-0.14 (4.8)	-1.27 (7.9)	$t = -0.46, 27, 0.65$
Change in E-BEHAVE-AD global score	-0.14 (0.5)	0.00 (1.0)	$t = -0.51, 23.9, 0.62$
CGIC	0.79 (1.4)	0.87 (1.7)	$t = -0.14, 27, 0.89$
Change in MMSE	-1.14 (2.3)	-2.25 (2.9)	$t = 0.80, 13, 0.44$
Change in SIB	3.60 (13.5)	2.00 (6.2)	$t = 0.24, 8, 0.82$

E-BEHAVE-AD indicates Empirical Behavioral Pathology in Alzheimer Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; NPI, Neuropsychiatric inventory; SIB, Severe impairment battery; UKU, Udvælg for Kliniske Undersøgelser.

En 12 semaines, avec en Moyenne 1 mg de Risperidone.....
 Perte de 2.25 points du MMSE et gain de 17.31 du NPI.....
Pas bien supporté du tout.....

Donc avant de commencer tout antipsychotique, le minimum est de regarder au minimum l'existence ou pas d'un syndrome parkinsonien subtile +++



Manœuvre de Froment



Camptocormie

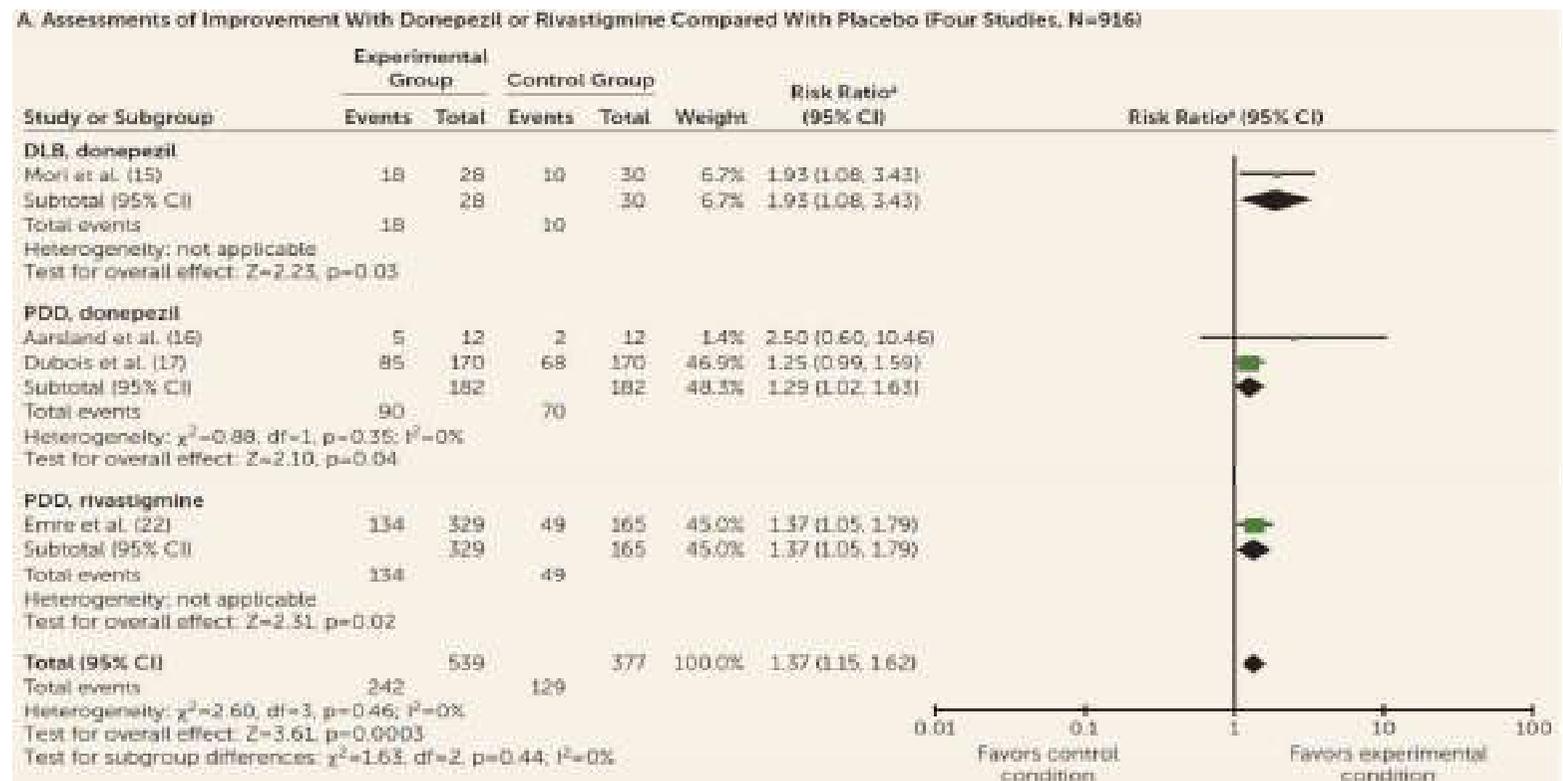
Si vous n'avez pas le choix que d'utiliser un antipsychotique autre que la Clozapine, utilisez le pour une période très très limitée

Pour les troubles cognitifs et les fluctuations de vigilance

- Bien penser au syndrome d'apnée du sommeil (SAS)
- 35 à 60% des MCL ont un SAS

Pour les troubles cognitifs et les fluctuations

- Inhibiteurs de la cholinestérase: seulement Rivastigmine et Donepezil
- Pas la galantamine



Effets Donepezil/Rivastigmine sur le MMSE

Meta-Analyses of the Diagnostic Subgroups

At 3 months, the pooled effect estimate was 0.97 MMSE points (95% CI 0.85-1.10) in the AD/VaD subgroup and 1.99 MMSE points (1.18-2.81) in the PDD/DLB subgroup. At 6 months, the effect was 0.91 MMSE points (0.77-1.05) in the AD/VaD subgroup and 2.11 MMSE points (0.61-3.61) in the PDD/DLB subgroup. All 4 trials providing an effect estimate at 12 months were in the AD/VaD subgroup. The memantine trials provided too few estimates for meta-regression to be conducted; however, at both 6 and 12 months, the effects in the PDD/DLB subgroup were significantly higher (1.90 points at 6 months and 1.80 points at 12 months) than those in the AD/VaD subgroup (0.36 points at 6 months and 0.31 points at 12 months).

MCL/DP: gain de 2,11 points

MA/vasculaire: gain de 0,91 point

Pour les troubles du comportement en sommeil paradoxal

- **Mélatonine en préparation magistrale 3mg** une heure avant le coucher, et si nécessaire 6mg après une semaine (maximum 12mg)
- Pas la mélatonine à libération prolongée (inefficace, possiblement à cause du pic de dose moins important)
- Eviter le Clonazepam (Rivotril) mais parfois nécessaire et bien toléré (**mais commencer par une goutte**)

Pour le syndrome parkinsonien

- **Levodopa or L-Dopa**: en general 62,5 une fois, puis 2 fois, puis plus mais pas forcément de fortes doses pour la MCL
- Effet positif (c'est à dire 10% ou plus d'amélioration au score moteur UPDRS) dans la MCL (32 % -50 %) et dans la DP (65% -70%)
- Mais dans un tiers des cas, augmentation des symptômes psychotiques (hallucinations, délire...)
- Aucun essai clinique avec des **agonistes** dopaminergiques : mais risque de troubles du comportement. **En pratique, ne pas utiliser**

Pour la dépression (très fréquente dans la MCL et la DP)

Neurogénèse hippocampale significativement plus importante chez les MCL/DP sous IRS, et baisse cognitive semble moins importante (mais peu de patients)

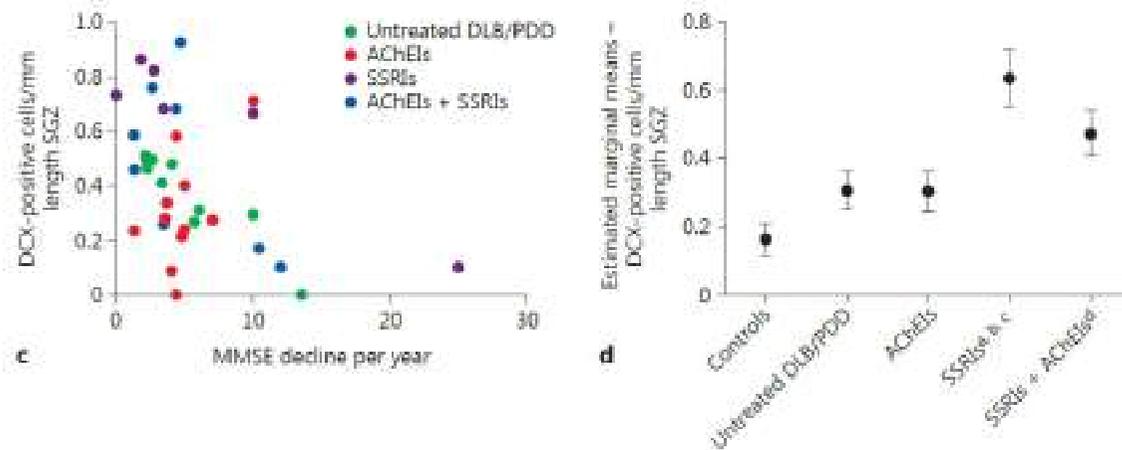


Fig. 2. **a** Scatter plot of doublecortin (DCX) levels in the SGZ in control and DLB/PDD patients. ^a Mann-Whitney U test, $W = 240.0$, $Z = -3.47$, $p = 0.001$. **b** Partial correlation plot between MMSE scores closest to death and DCX levels in the SGZ in DLB/PDD patients. **c** Partial correlation plot between annual decline of MMSE points per year of dementia and DCX levels in the SGZ of DLB/PDD patients. **d** Scatter plot of the estimated marginal means calculated by ANCOVA of DCX levels in the SGZ in DLB/PDD patients in different treatment groups. ^a SSRIs compared to controls $p \leq 0.001$. ^b SSRIs compared to untreated DLB/PDD $p = 0.001$. ^c SSRIs compared to AChEIs, $p = 0.002$. ^d AChEIs compared to controls $p < 0.001$. DCX, doublecortin; SGZ, subgranular zone; DLB, dementia with Lewy bodies; PDD, Parkinson disease with dementia; MMSE, Mini-Mental State

Quel traitement antidépresseur? Pas de réponse dans la littérature

- **Pas le Seropram** (Citalopram): arrêt de l'essai pour 10 patients/14 du fait d'effets secondaires
- Duloxetine (Cymbalta) = IRSNA, semble intéressant.
- En pratique, j'utilise volontiers la sertraline (Zoloft), les IRSNA (Venlafaxine, Duloxetine...), les tétracycliques (Mianserine, Mirtazapine...) mais pas les tricycliques.
- Les régulateurs de l'humeur sont probablement intéressants: j'utilise volontiers la Lamotrigine (Lamictal)
- **Eviter** quand cela est possible **les benzodiazépines**, ou privilégier les demi-vies courtes (Oxazepam, Alprazolam...).

Message clef: un traitement médicamenteux pour chaque symptôme

- **Rivastigmine ou donepezil** pour troubles cognitifs et hallucinations.
- **Clozapine (à petites doses= ¼ cp 25 mg)** si nécessaire pour délire, agitation ou hallucinations envahissantes
- **Levodopa (à petites doses 1x à 3x 62,5)** pour le syndrome parkinsonien
- **Mélatonine (3 mg à 12mg)** pour les TCSP

McKeith et al., Lancet, 2000
Stinton et al., Am J Psy, 2015
Taylor et al., Lancet Neurol, 2019
Verny et Blanc, GPNV, 2019

QCM Maladie d'Alzheimer et maladie à corps de Lewy

Avant formation

Pr. Frédéric Blanc

Un patient atteint de troubles cognitifs est considéré comme dément si...

1. Il est agressif avec son entourage
2. Il a des hallucinations
3. Il n'est plus capable de gérer ses papiers et finances
4. Il n'est plus capable de gérer ses médicaments
5. Il n'est plus capable de faire sa toilette

La maladie d'Alzheimer comporte les symptômes suivants

1. Un syndrome pyramidal
2. Un syndrome parkinsonien
3. Des hallucinations visuelles
4. Des fluctuations de la vigilance
5. Des troubles de la mémoire

La maladie à corps de Lewy comporte les symptômes suivants

1. Des hallucinations surtout visuelles
2. Des hallucinations surtout auditives
3. un syndrome parkinsonien systématique
4. Des fluctuations de la vigilance
5. Des fluctuations cognitives

Quels sont les éléments prodromaux en faveur d'une MCL?

1. Hypotension orthostatique
2. Constipation
3. Anosmie, hyposmie
4. Hypersalivation
5. Transpiration

Quelle est la proportion de maladie à corps de Lewy non diagnostiquée?

1. 19%
2. 33%
3. 46%
4. 55%
5. 68%

Les pathologies suivantes sont fréquemment associées à un trouble du comportement en sommeil paradoxal:

1. Maladie à corps de Lewy
2. Atrophie multi-systématisée
3. Maladie de Parkinson
4. Dégénérescence lobaire fronto-temporale
5. Maladie d'Alzheimer

Quels symptômes sont des fluctuations de la maladie à corps de Lewy?

1. Endormissements diurnes.
2. Episodes de confusion.
3. Episodes de désorganisation du langage.
4. Baisses de la vigilance.
5. Episodes de baisses de l'attention.

Parmi ces traitements lesquels peuvent être utiles dans la maladie à corps de Lewy?

1. Risperidone
2. Mélatonine
3. Rivastigmine
4. Dopamine
5. Clozapine

Parmi ces traitements, lesquels peuvent être utiles dans la maladie d'Alzheimer?

1. Risperidone
2. Mélatonine
3. Rivastigmine
4. Dopamine
5. Clozapine

Quels sont les traitements contre-indiqués dans la maladie à corps de Lewy?

1. Haloperidol (Haldol)
2. Loxapine (Loxapac)
3. Risperidone (Risperdal)
4. Clozapine (Leponex)
5. Ropinirole (Requip)
6. Sertraline (Zoloft)
7. Levodopa (Modopar)
8. Amitriptyline (Laroxyl)

Réponses....

Un patient atteint de troubles cognitifs est considéré comme dément si...

1. Il est agressif avec son entourage
2. Il a des hallucinations
3. Il n'est plus capable de gérer ses papiers et finances
4. Il n'est plus capable de gérer ses médicaments
5. Il n'est plus capable de faire sa toilette

Un patient atteint de troubles cognitifs est considéré comme dément si...

1. Il est agressif avec son entourage
2. Il a des hallucinations
3. Il n'est plus capable de gérer ses papiers et finances
4. Il n'est plus capable de gérer ses médicaments
5. Il n'est plus capable de faire sa toilette

La maladie d'Alzheimer comporte les symptômes suivants

1. Un syndrome pyramidal
2. Un syndrome parkinsonien
3. Des hallucinations visuelles
4. Des fluctuations de la vigilance
5. Des troubles de la mémoire

La maladie d'Alzheimer comporte les symptômes suivants

1. Un syndrome pyramidal
2. Un syndrome parkinsonien
3. Des hallucinations visuelles
4. Des fluctuations de la vigilance
5. Des troubles de la mémoire

La maladie à corps de Lewy comporte les symptômes suivants

1. Des hallucinations surtout visuelles
2. Des hallucinations surtout auditives
3. un syndrome parkinsonien systématique
4. Des fluctuations de la vigilance
5. Des fluctuations cognitives

La maladie à corps de Lewy comporte les symptômes suivants

1. Des hallucinations surtout visuelles
2. Des hallucinations surtout auditives
3. un syndrome parkinsonien systématique
4. Des fluctuations de la vigilance
5. Des fluctuations cognitives

Quels sont les éléments prodromaux en faveur d'une MCL?

1. Hypotension orthostatique
2. Constipation
3. Anosmie, hyposmie
4. Hypersalivation
5. Transpiration

Quels sont les éléments prodromaux en faveur d'une MCL?

1. Hypotension orthostatique
2. Constipation
3. Anosmie, hyposmie
4. Hypersalivation
5. Transpiration

Quelle est la proportion de maladie à corps de Lewy non diagnostiquée?

1. 19%
2. 33%
3. 46%
4. 55%
5. 68%

Quelle est la proportion de maladie à corps de Lewy non diagnostiquée?

1. 19%
2. 33%
3. 46%
4. 55%
5. 68%

Les pathologies suivantes sont fréquemment associées à un trouble du comportement en sommeil paradoxal:

1. Maladie à corps de Lewy
2. Atrophie multi-systématisée
3. Maladie de Parkinson
4. Dégénérescence lobaire fronto-temporale
5. Maladie d'Alzheimer

Les pathologies suivantes sont fréquemment associées à un trouble du comportement en sommeil paradoxal:

1. Maladie à corps de Lewy

2. Atrophie multi-systématisée

3. Maladie de Parkinson

4. Dégénérescence lobaire fronto-temporale

5. Maladie d'Alzheimer

Quels symptômes sont des fluctuations de la maladie à corps de Lewy?

1. Endormissements diurnes.
2. Episodes de confusion.
3. Episodes de désorganisation du langage.
4. Baisses de la vigilance.
5. Episodes de baisses de l'attention.

Quels symptômes sont des fluctuations de la maladie à corps de Lewy?

1. Endormissements diurnes.
2. Episodes de confusion.
3. Episodes de désorganisation du langage.
4. Baisses de la vigilance.
5. Episodes de baisses de l'attention.

Parmi ces traitements lesquels peuvent être utiles dans la maladie à corps de Lewy?

1. Risperidone
2. Mélatonine
3. Rivastigmine
4. Dopamine
5. Clozapine

Parmi ces traitements lesquels peuvent être utiles dans la maladie à corps de Lewy?

1. Risperidone
2. Mélatonine
3. Rivastigmine
4. Dopamine
5. Clozapine

Parmi ces traitements, lesquels peuvent être utiles dans la maladie d'Alzheimer?

1. Risperidone
2. Mélatonine
3. Rivastigmine
4. Dopamine
5. Clozapine

Parmi ces traitements, lesquels peuvent être utiles dans la maladie d'Alzheimer?

1. Risperidone

2. Mélatonine

3. Rivastigmine

4. Dopamine

5. Clozapine

Quels sont les traitements contre-indiqués dans la maladie à corps de Lewy?

1. Haloperidol (Haldol)
2. Loxapine (Loxapac)
3. Risperidone (Risperdal)
4. Clozapine (Leponex)
5. Ropinirole (Requip)
6. Sertraline (Zoloft)
7. Levodopa (Modopar)
8. Amitriptyline (Laroxyl)

Quels sont les traitements contre-indiqués dans la maladie à corps de Lewy?

1. Haloperidol (Haldol)
2. Loxapine (Loxapac)
3. Risperidone (Risperdal)
4. Clozapine (Leponex)
5. Ropinirole (Requip)
6. Sertraline (Zoloft)
7. Levodopa (Modopar)
8. Amitriptyline (Laroxyl)