



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque sur la maladie à corps de Lewy

Vendredi 24 novembre Bordeaux

université
de **BORDEAUX**



Module 2

La recherche sur la maladie à corps de Lewy

Module présidé par :

Dr Vincent PLANCHE
Neurologue – Bordeaux



université
de BORDEAUX

Sommaire : la recherche sur la MCL

01

Préambule : la médecine basée sur les preuves

Dr Brice LAURENS – neurologue - Bordeaux

02

Biomarqueurs scintigraphiques

Dr Marie MEYER – médecin nucléaire - Bordeaux

03

Biomarqueurs sanguins

Pr Claire PAQUET – neurologue - Paris

04

Actualité sur la prise en soins des troubles comportementaux

Pr Frédéric BLANC – neuro-gériatre - Strasbourg

05

Actualités et perspectives en matière de recherche

Pr Claire PAQUET – neurologue - Paris



Actualité sur la prise en soins des troubles comportementaux

Pr Frédéric BLANC

Neuro-gériatre - Strasbourg



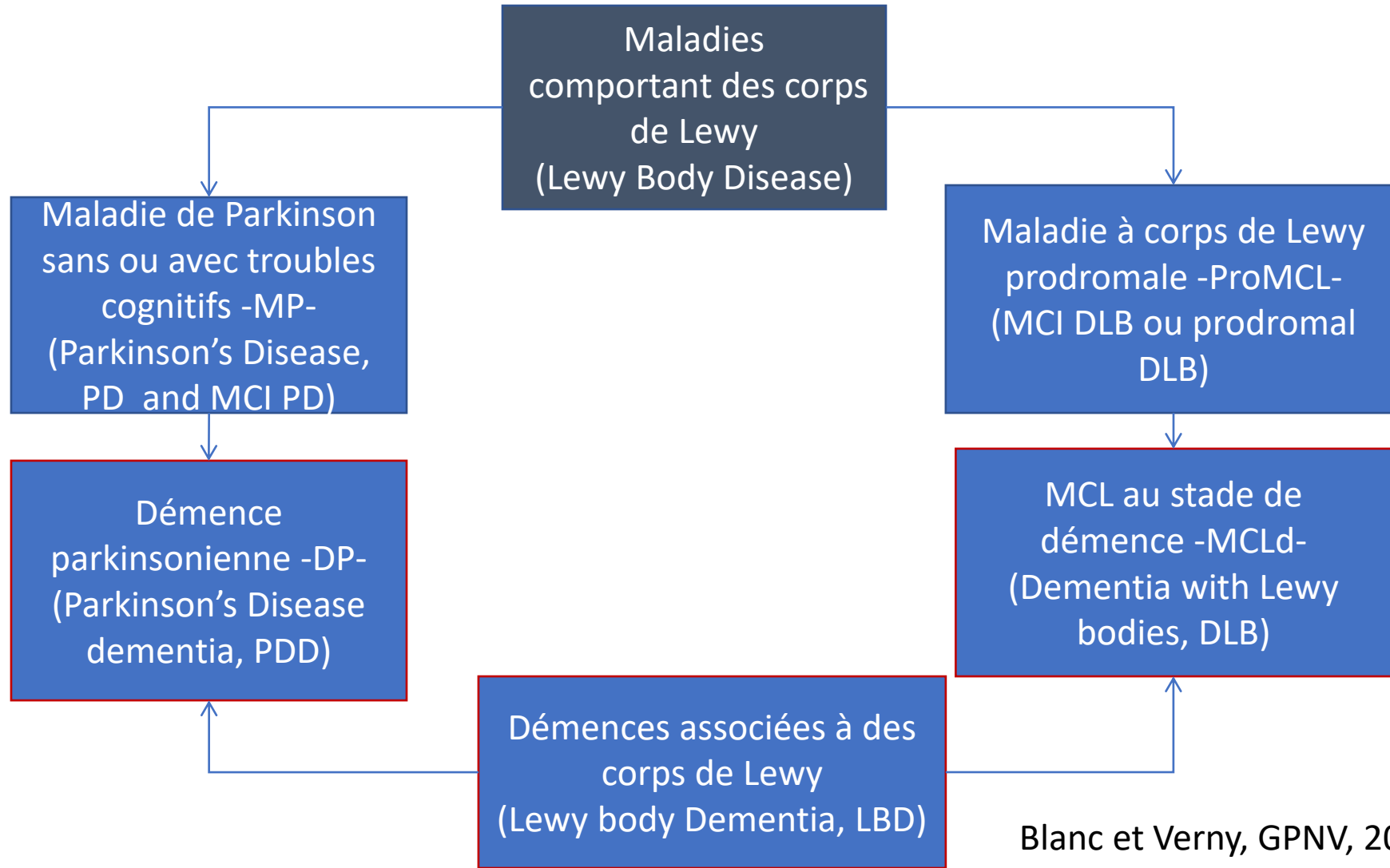
Actualités sur la prise en soins des troubles comportementaux maladie à corps de Lewy et démence parkinsonienne

Frédéric Blanc, Julien Delrieu, Antoine Brangier, Aurélie Mouton, Nathaniel Magnan, Kevin Rabiant, Pauline Auxire, **Benoît Schorr**, Jean Roche, Maria Soto

Déclaration (FB)

- Présentations sur maladie à corps de Lewy et maladie d'Alzheimer: Roche, Biogen, Eisai
- Board Eisai
- Coordonnateur national de plusieurs essais thérapeutiques: Gantenerumab dans la maladie d'Alzheimer (Roche), Delphia/E2027 dans la maladie à corps de Lewy (Eisai), Headway-DLB dans la maladie à corps de Lewy (Axovant)
- Financement recherche : PHRC National, PHRC Inter-régional

Maladie à corps de Lewy (MCL) Démence parkinsonnienne (DP)



Recommandations nationales

- A l'initiative du Pr Maria Soto et la fédération des centres Mémoire (FCM)
- Recommandations nationales sur les troubles du comportement dans les maladies neurocognitives
- Méthodologie:
 - Revue de la littérature via Pubmed.gov et inclusion des articles en anglais et en français de janvier 2009 à septembre 2023.
 - Revue descriptive de la fréquence des troubles psychocomportementaux
 - Revue sur les traitements de ces troubles dans la MCL et la DP, afin de faire émerger des propositions, via méthode Delphi

Hallucinations visuelles et délires

Fréquence des hallucinations (62%) et délire (57%)

- Fréquence hallucinations MCL prodromale: 24,5 à 33% selon le NPI, et 63,5% selon l'échelle de Fénelon (qui comprend les hallucinations mineures comme sensation de passage et de présence)
- Prévalence des hallucinations auditives dans la MCL stade démence (MCLd) : 30,8% ($\pm 23,4$ à 39,3)
- Prévalence des hallucinations visuelles dans la MCLd : 61,8% ($\pm 49,1$ à 73,0)
- Prévalence du **syndrome de Capgras** dans la MCLd: 7,4% (échelle SCOPA-PC) à 20% (interview semi-structuré du DSM IV)
- Prévalence du délire: elle augmente avec l'intensité des troubles cognitifs
 - MCL prodromale: 12,8 (au stade de SCI à MCI) à 24% (au stade de MCI)
 - MCL stade démence 25% (MMS=20) à 57% (MMS=16 à 18); Démence Park. 29%

Essais thérapeutiques hallucinations et délire

- Efficacité du **Donepezil** sur les hallucinations à 3, 5 ou 10mg par jour [Watts et al., AMH, 2022].
- **Rivastigmine** efficace plus globalement sur le comportement [McKeith et al., Lancet, 2000] : le premier critère de jugement principal = au moins 30% d'amélioration sur l'échelle NPI-4 : hallucinations, délire, dépression et apathie. 47,5% avaient cette amélioration dans le groupe avec rivastigmine, contre 27,9% dans le groupe placebo.
- Efficacité de la **clozapine** à faible dose dans les troubles psychotiques de la maladie de Parkinson –majorité de déments- (Pollak et al., JNNP, 2004 et GT, NEJM, 1999)
- **Quétiapine**: 3 essais thérapeutiques MCL (Kyle et Bronstein, PRD, 2020), 1 essai dans MCL, DP et MA (Kurlan et al., Neurology, 2007) et 1 essai dans la MP (Ondo et al., MD, 2005), tous négatifs mais effectifs faibles.
- **Pimavansérine**: Un essai dans la maladie de Parkinson (Cummings et al., Lancet, 2014) et un essai dans la démence (comprenant des patients MCL) (Tariot et al., NEJM, 2021) montre une efficacité mais délais d'action longs

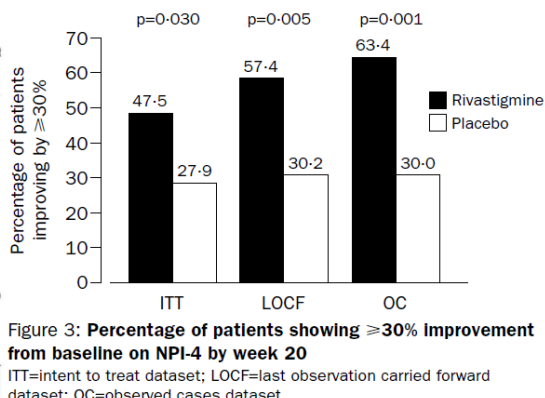
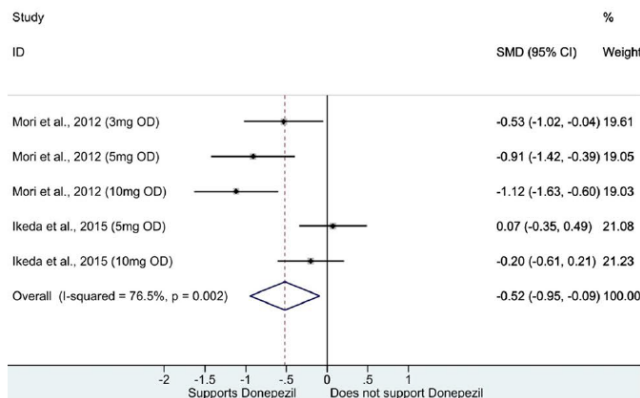
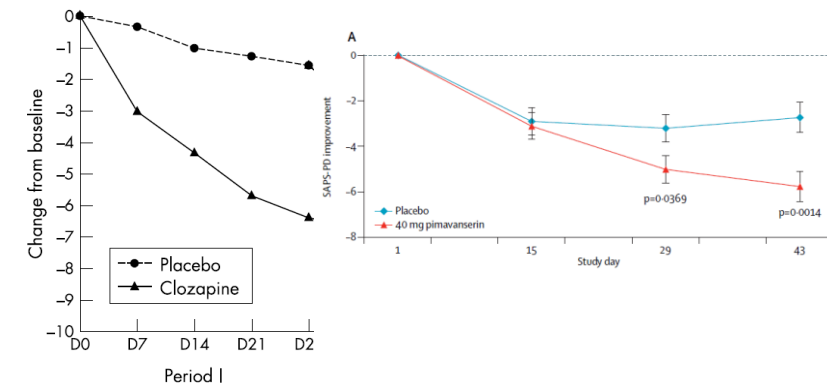


TABLE 4. CHANGES IN PSYCHOSIS SCORES FROM BASE LINE TO FOLLOW-UP, AS MEASURED BY THE CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCALE.*

TREATMENT GROUP	CHANGE IN SCORE					
	-4	-3	-2	-1	0	+1
Placebo	0	1	4	4	16	2
Clozapine	3	4	8	5	6	1

*A decrease in the score indicates improvement. P=0.002 by test for trend.



Contre-indication aux neuroleptiques/antipsychotiques en dehors de la clozapine, quéliapine et pimavansérine

- **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: contre-indication confirmée

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, Udvalg 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.....
 65% des patients sous Risperidone (et 71% sous citalopram) arrêt de
 l'étude du fait d'effets secondaires

Maladie à corps de Lewy (MCL) ou démence parkinsonnienne (DP) avec hallucinations

Hallucinations peu envahissantes et critiquées

Hallucinations envahissantes et critiquées

Hallucinations envahissantes et non critiquées et/ou délire

Explications liens maladie/hallucinations
Pas de traitement pharmacologique
Discuter baisse ou arrêt des agonistes dopa

Explications liens maladie/hallucinations
Arrêt (MCL) ou diminution (DP) des agonistes dopa
Donepezil ou Rivastigmine (si absence contre-indication)

Explications liens maladie/hallucinations
Arrêt (MCL) ou diminution (DP) des agonistes dopa
Clozapine faible dose

Si contre-indication ou si effets secondaires

Stratégie thérapeutique hallucinations et délire

Quétiapine mais niveau de preuve insuffisant

Pimavanserine en ATU mais délai d'action long

Question Delphi 1

- Extension de cet arbre décisionnel aux autres modalités d'hallucinations dont auditives, au syndrome de Capgras et aux troubles psychotiques
- Réponse positive

Troubles du sommeil

Avec Julien Delrieu

Fréquence et traitement des troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)

- **La fréquence** des TCSP
 - Dans la maladie à corps de Lewy : 46,7 à 83%
 - Dans la maladie de Parkinson : 42,3%
- Articles retrouvés avec les mots clefs suivants dans **Pubmed** : « pharmacological treatment » AND « sleeping disorders » AND « Lewy bodies dementia », de janvier 2009 à décembre 2021
 - 6 essais cliniquement uniquement dont 4 essais en ouvert et de très faible effectif (n=17-42) -> Pas de recommandations à faire issues de cette littérature
- Les **recommandations** sont basées donc :
 - Sur des essais cliniques plus anciens évaluant la mélatonine et le clonazépam, et des consensus d'experts
 - Facteur limitant : données des études parfois uniquement dans le TCSP idiopathique

Les essais cliniques dans les TCSP

Pas d'essai dans le TCSP associé à la DP/DCL

MELATONINE

- 3 essais randomisés (idiopathique/MP), faibles effectifs
- Etudes ouvertes (n=2)
- Effets indésirables : céphalées et somnolence matinale, profil de tolérance > clonazépam chez la personne âgée et des causes secondaires de TCSP
- 3-12 mg

CLONAZEPAM

- 1 essai clinique MP, faible effectif
- Etudes ouvertes (n=3, idiopathique/MP/MSA)
- Effets indésirables : confusion, sédation matinale, chutes, déclin cognitif
- 0,5-2 mg

Les recommandations relatives aux TCSP

- **Recommandation 1 : éducation** du patient et de son entourage ainsi que la **limitation des potentielles complications traumatiques** des TCSP
 - Eloigner les objets dangereux du lit, mettre en place des oreillers entre les structures potentiellement traumatiques et le patient, disposer un matelas au sol s'il existe un risque de chute par exemple
- **Recommandation 2 : arrêt prudent (si possible,** en fonction du contexte clinique, attention à la résurgence d'un syndrome dépressif) des traitements médicamenteux aggravant potentiellement les TCSP peut être conseillé notamment les antidépresseurs sérotoninergiques, noradrénergiques et tricycliques ou certains bêtabloquants comme le bisoprolol
- **Recommandation 3 : Mélatonine** à libération immédiate à dose progressivement croissante de 3mg 1 heure avant le coucher, à 12mg en fonction de l'efficacité et de la tolérance
 - Traitement à privilégier au clonazépan car meilleur profil de tolérance dans un contexte de pathologie des voies dopaminergiques
 - Uniquement si risque traumatique +++ et inefficacité des 1ère mesures
 - Clonazépan en seconde intention en cas d'échec

Prise en charge non pharmacologique pour limiter le risque de complications traumatiques

Arrêt des traitements pharmacologiques potentiellement aggravant si possible

Prise en charge médicamenteuse en monothérapie
Mélatonine ou clonazépan en monothérapie : privilégier en première intention la mélatonine, si échec essai du clonazépan

Prise en charge médicamenteuse en association
Après échec des monothérapies par mélatonine et clonazépan

Prise en charge médicamenteuse en fonction de la balance bénéfico-risque et de la situation clinique (hallucinations, syndrome moteur, ...)
Antipsychotique, antiépileptique ou anticholinestérasique, ...

Dépression

Dépression

- Épisode dépressif majeur dans 40% des cas
- 60% des patients MCL ont eu une dépression (Klatka et al., Neurology, 1996)
- La dépression est plus fréquente et plus intense chez les patients MCL par rapport aux patients MA (Fritz et al., IJGP, 2010)
- Dans une population de 167 patients de plus de 50 ans hospitalisés pour une dépression, 14% ont une maladie à corps de Lewy (Takahashi et al., Psychogeriatrics, 2009)
- Dépression volontiers résistante

Traitement de la dépression dans la MCL: pas de réponse claire dans la littérature

- Pas le Seropram (Citalopram): 10 patients/14 ont eu des effets secondaires et arrêt de l'étude (Culo et al., 2010, ADAD)
- En pratique:
 - IRS (Sertraline =Zoloft[®]: 25 à 100mg par jour) ou
 - IRSNA (Venlafaxine=Effexor[®] (150mg ou plus) ou
 - autre en particulier Miansérine si troubles du sommeil

Anxiété

Avec Benoît Schorr

Anxiété ?



Henri Ey (1900-1977)

« Désarroi vécu dans l'attente poignante d'un danger imminent »

➔ Normale, universelle

Anxiété symptôme



Trouble anxieux

Anxiété & MCL : clinique

Les chiffres dans la MCL

- **Anxiété-symptôme**
 - **Le plus fréquent**
 - Stade TNCM : **40 à 67,4%**
 - Stade prodromal : **45 à 60%**
- **Anxiété-trouble**
 - ? Dans la MCL
 - 1/3 chez patients MP



Détresse de l'aidant,
dépression, moindre qualité de
vie et fonctionnement

Plusieurs types d'anxiété :

- **Anxiété panique, épisodique**
 - *Avec sensations de « vibration » interne, peur de mourir, sensation de catastrophe imminente*
- ➔ **Sollicitations médicales/de l'entourage à répétition** → spécifique de MCL ?
- **Anxiété de fond, généralisée**
 - **Anxiété type phobie sociale**

Anxiété & MCL : traitement

- Aucune étude spécifique à la MCL avec anxiété comme objectif primaire
- **Traitements médicamenteux :**
 - Similaires à ceux de la dépression : antidépresseurs ISRS/IRSNA
 - Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase *via* les fluctuations ?
 - *Retour d'expérience : quid des thymorégulateurs ? Lamotrigine ?*
 - **Les neuroleptiques/antipsychotiques NE SONT PAS un traitement de l'anxiété**
- **Traitements non médicamenteux**
 - Aide à l'aidant, éducation thérapeutique
 - Activité physique, hygiène de sommeil
 - Dans la MP : efficacité des thérapies cognitivo-comportementales
 - *Autres INM peu testées : musicothérapie ?*

Syndrome frontal

Avec Aurélie Mouton

Fréquences des symptômes frontaux (AM)

Symptôme	Maladie à Corps de Lewy (236)	Démence Parkinsonienne (122)
Agitation/agressivité	55,4%	52,1% 3
Comportements moteurs aberrants	46,6%	59,5% 1
Irritabilité	45%	52,9% 2
Apathie	28,9%	34,7% 4
Désinhibition	26,3%	22,3% 5
Tb appétit et comportement alimentaire	25,9%	15,7% 6
Euphorie	8,2%	15,7% 7

(Schwertner et al., 2022 : 10 000 résidents en institution avec TNC majeur en Suède)

Traitement des symptômes frontaux

- **Apathie:**
 - MCL : intérêt probable de la rivastigmine (score apathie (1 ECR) et score NPI-4 (1 ECR)) et du donepezil (score NPI-4 : 1 ECR)
NPI-4 : idées délirantes, hallucinations, apathie, et dépression
 - DP : pas d'essai thérapeutique
- **Irritabilité:** pas d'essai thérapeutique
- **Troubles du comportement alimentaire:** memantine ? : 1 ECR positif dans MCL mais 1 ECR négatif sur NPI dans MCL et DP et négatif dans DP
- **Echolalie, échopraxie, persévérations:** pas de données de la littérature

Traitement des symptômes frontaux

- Agitation, agressivité:

- recherche affection intercurrente, arrêt des traitements pouvant la favoriser (tricycliques, etc...), éviter les neuroleptiques en particulier halopéridol et olanzapine
- intérêt de la memantine ? : 1 ECR + dans MCL mais 1 ECR – sur NPI dans MCL et DP et - dans DP

- Désinhibition :

- pas d'ECR. En ouvert dans MCL : memantine, donepezil
Nous proposons l'utilisation des IRS, compte tenu des données dans la DLFT.
Notre expérience nous montre un intérêt de la sertraline, de la paroxétine et de la trazodone

Question Delphi 2

- Traitement du syndrome frontal au sens désinhibition par Sertraline ou Paroxétine en 1ère intention et Trazodone en 2ème intention
- Réponse positive

Catatonie

Avec Benoît Schorr

Catatonie ?

Définition

« Ensemble de signes et symptômes associé à une perturbation de la psychomotricité »

- Nombreux signes (12 à 23+ selon auteurs)
- *Catalepsie, hypertonie, mutisme, stupeur, négativisme...*



Fig. 2. — Catalepsie produite sous l'influence du son (diapason). — Cours de M. Charcot. (Dessiné d'après nature à la Salpêtrière.)

Catatonie ?

Définition

« *Ensemble de signes et symptômes associé à une perturbation de la psychomotricité* »

- Nombreux signes (12 à 23+ selon auteurs)
- *Catalepsie, hypertonie, mutisme, stupeur, négativisme...*
- **Définition peu homogène**
- **Surtout chez la personne âgée**

Dans la MCL

- Prévalence ?
 - 9/21 patients (42,8%) dans MCL prodromale
- Associée à la prise de **neuroleptiques/antipsychotiques** (7/8 cas littérature)
- Pas de recommandations spécifiques de traitement dans la MCL
- *Recherche et arrêt systématique des APA (sauf si sevrage Clozapine)*

Diagnostic

Catatonie

- BFCRS ≥ 2 ou signes DSM-5 ≥ 3

Monitoring

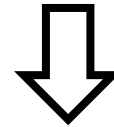
- Cotation **BFCRS** à chaque étape de traitement
- Surveillance **constantes** : repérer **catatonie maligne**

Eliminer iatrogénie

- Arrêt des **APA/NLP**
- Sevrage en **BZD** ?

Diagnostic différentiel

- Examen clinique complet et examens complémentaires selon point d'appel (IRMc, EEG, PL, endocrino, infectio, auto-immun, anti-neurones)



3 axes de traitement parallèles, quelle que soit l'étiologie

Traitement

Traitement étiologique

Acronymes

- Réponse : diminution BFCRS de 50%
- BFCSI : Bush & Francis Catatonia Screening Instrument
- BFCRS : Bush & Francis Catatonia Rating Scale

Traitement symptomatique

- **1^{ère} ligne** : LORAZEPAM 3 mg/jour (1 mg X 3)
- A augmenter jusqu'à réponse si bonne tolérance

Absence de réponse au bout de 5 jours

➤ **2^{ème} ligne** : Electro-convulsivo-thérapie (ECT)

En première ligne si catatonie maligne ou risque vital immédiat

Absence de réponse au bout de 10 séances

➤ **3^{ème} ligne** : appel à un expert

Traitement préventif

Si stupeur, station prolongée

Fonction des besoins :

- Matelas adapté, surveillance cutanée
- Hydratation SC
- Anticoagulation
- Nutrition entérale
- Sonde urinaire

Conclusion

- Ces recommandations vont être utiles pour la prise en soins des troubles du comportement dans la MCL
- Points forts:
 1. Eviter les neuroleptiques et privilégier la clozapine (ou quétiapine, ou pimavansérine) dans le délire
 2. Bien prendre en charge la dépression et l'anxiété
 3. Le syndrome frontal peut se traiter avec sertraline, paroxétine ou trazodone (nécessité meilleur accessibilité à la trazodone et pas en ATU)
 4. Un symptôme sans doute plus fréquent dans la MCL, la catatonie, à traiter avec lorazépam

Merci de votre attention



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

www.a2mcl.org

06 62 63 34 97

contact@a2mcl.org



université
de **BORDEAUX**