



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Maladie à corps de Lewy vs maladie d'Alzheimer

Diagnostic différentiel précoce
et impact sur les prises en soin

Mercredi 2 octobre 2024



Dr Hélène MOLLION

Neurologue
CMRR CHU de Lyon



CMRR
Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

LYON



Sommaire

- 01 **Pathologies neurocognitives:
Evolution des concepts**
- 02 **Maladie d'Alzheimer**
- 03 **Maladie à corps de Lewy**
- 04 **Implications pratiques**

INTRODUCTION

- Les pathologies neurocognitives se caractérisent par :
- des manifestations cliniques polymorphes :
 - Troubles cognitifs (mémoire, fonctions exécutives, langage, fonctions visuo-perceptives, raisonnement, orientation...)
 - Troubles psychiatriques et comportementaux
 - Troubles du sommeil
 - Troubles moteurs
- une évolution progressive: la présentation clinique est différente selon le stade évolutif, et le diagnostic est d'autant plus difficile que précoce
- des lésions neuropathologiques spécifiques dans certaines régions cérébrales,
- mais l'absence de correspondance parfaite entre les manifestations cliniques et le processus neuropathologique

➔ **Retard diagnostic et erreurs fréquents (25 à 30 %)**

INTRODUCTION

- L'évolution des connaissances et le développement de nouveaux outils (biomarqueurs) permet d'approcher les processus physiopathologiques sous tendant les manifestations cliniques des pathologies neurodégénératives
- ➔ Le diagnostic devient possible
 - ⇒ Quelle que soit la présentation clinique
 - ⇒ Quel que soit le stade (stade précoce +++)
 - ⇒ Quel que soit l'âge
 - ➔ Evolution vers de nouveaux concepts
 - ➔ Elaboration de nouveaux critères

Applications pratiques et impacts sur la prise en charge ?



Partie 1

Pathologies neurocognitives: Evolution des concepts

Pathologies neurocognitives : évolution des concepts

01

De la démence au trouble neuro cognitif

02

**D'une définition clinique à une définition clinico-biologique:
avènement des biomarqueurs**

DE LA DÉMENCE AU TROUBLE NEURO-COGNITIF

Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV 1994,2000

- A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :
1. **un déficit de la mémoire** (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises) ;
 2. **une (ou plusieurs) des perturbations cognitives** suivantes :
 - a. **aphasie** (perturbation du langage)
 - b. **apraxie** (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. **agnosie** (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. **perturbation des fonctions exécutives** (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)
- B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une **altération significative du fonctionnement social ou professionnel** et représentent un **déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur**.
- C. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 **ne sont pas dus à une des causes suivantes** :
1. autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p.ex. : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
 2. affections générales pouvant entraîner une démence (p.ex. hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH ;
 3. affections induites par une prise de substance.
- D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium
- E. La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie

Démence =
Troubles mnésique
Associés à d'autres troubles cognitifs
entraînant une perte d'autonomie
Nombreuses étiologies exclues

DE LA DÉMENCE AU TROUBLE NEURO-COGNITIF

Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV 1994,2000

- A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :
1. un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises) ;
 2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)
- B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- C. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus à une des causes suivantes :
1. autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p.ex. : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
 2. affections générales pouvant entraîner une démence (p.ex. hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH ;
 3. affections induites par une prise de substance.
- D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium
- E. La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie

DSM-5 2013

8

Troubles neurocognitifs (TNC)

Légers/mineurs

Déclin cognitif

1 seul domaine

Pas de trouble de l'autonomie

Majeurs

Déclin cognitif

Atteinte significative touchant un ou plusieurs domaines (le plus souvent)

Perte de l'autonomie

**TNC légers ou majeurs
dus à la MA, fronto-temporaux,
corps de Lewy...
infection VIH, substances,
médicaments...**

D'UNE DÉFINITION CLINIQUE À UNE DÉFINITION CLINICO-BIOLOGIQUE: AVÈNEMENT DES BIOMARQUEURS

- Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

≠ biologique

« ... caractéristique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique » (NIH)

Différentes catégories

- Clinique
- Imagerie
- Electrophysiologie
- Biologiques (sang, urine, LCS, salive...)....
- Anatomopathologiques



Accessibles du vivant du patient

Objectif : refléter les lésions neuropathologiques

DU DIAGNOSTIC CLINIQUE AU DIAGNOSTIC CLINICO-BIOLOGIQUE

Imagerie:

Morphologique
IRM

Fonctionnelle

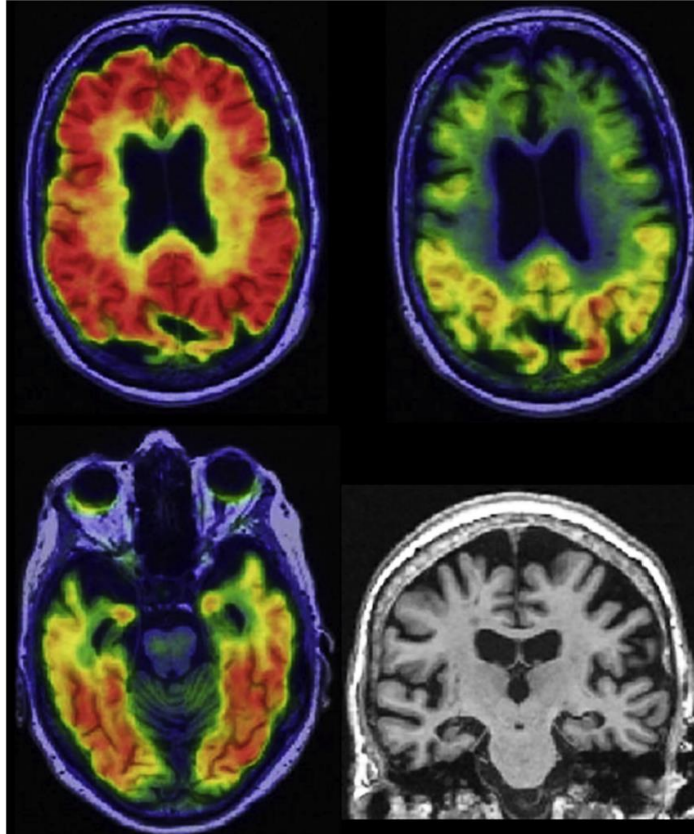
- FDG-PET scan

- PET amyloïde

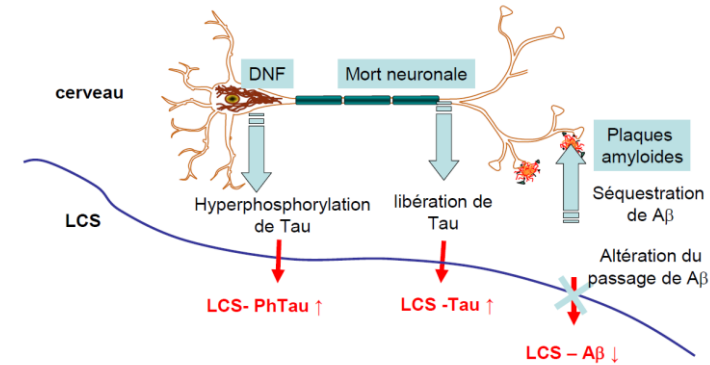
- PET Tau

- Scintigraphie

DAT scan,
MIBG ..



Jack, 2018

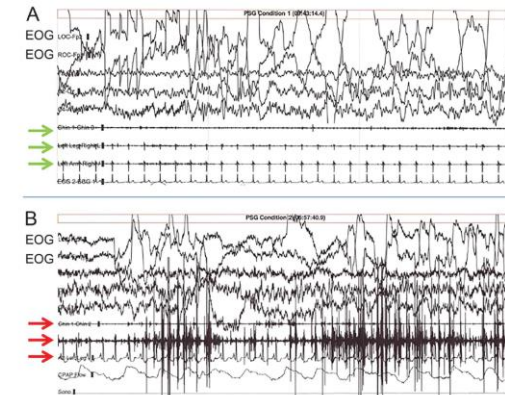


Dr S Schraen, CHRU Lille

Marqueurs LCR :

- Tau Totale
- Phospho Tau
- Aβ 1-42
- A β 1-42/Aβ 1-40
- Sang?
- + NFL

Electrophysiologie



Génétique

- MA
- DLFT



D'UNE DÉFINITION CLINIQUE À UNE DÉFINITION CLINICO-BIOLOGIQUE: AVÈNEMENT DES BIOMARQUEURS

11

- Caractéristiques des biomarqueurs :

Accessibilité

=> utilisable en clinique (caractère invasif / disponibilité des techniques / coût)?

Sensibilité / spécificité / reproductibilité :

validation / processus physiopathologique sous-jacent?

Evolutivité avec la maladie / effets des traitements / facteur pronostique?

Utilisation en pratique :

pour le diagnostic positif, le diagnostic différentiel, le suivi?

Biomarqueur positif \neq cause unique et certaine des troubles cliniques

D'UNE DÉFINITION CLINIQUE À UNE DÉFINITION CLINICO-BIOLOGIQUE AVÈNEMENT DES BIOMARQUEURS

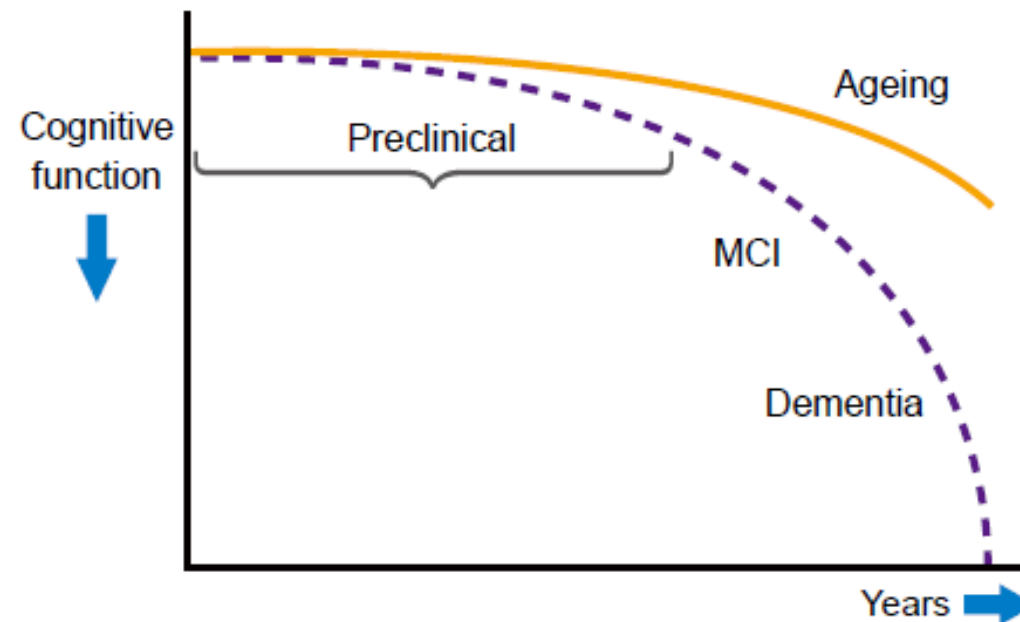
12

- Les processus physiopathologiques évoluent pendant plusieurs années avant l'apparition des 1ers signes cliniques
- Signes cliniques seulement à partir d'un certain degré d'atteinte, de perte neuronale/synaptique

➔ phase préclinique/présymptomatique

- Biomarqueurs peuvent être présents plusieurs années avant les manifestations cliniques et/ou dès les 1ers signes :
détection possible

➔ Diagnostic +/- traitement



Sperling et al., 2011

D'UNE DÉFINITION CLINIQUE À UNE DÉFINITION CLINICO-BIOLOGIQUE AVÈNEMENT DES BIOMARQUEURS ➡ NOUVEAUX CRITÈRES

13

Critères :

- Issus de consensus
- Mises à jour/ revisions en fonction de l'évolution des connaissances
- Inclusion des biomarqueurs
- Couvrant les différents stades de la maladie
- Améliorer la précision du diagnostic
- Harmonisation des pratiques en Clinique
- Détection et diagnostic en particulier diagnostic précoce
- Nécessaires dans le cadre de la recherche : épidémiologique, développement d'outils diagnostiques et de suivi, essais thérapeutiques
- Obligation réglementaire



Partie 2

Maladie d'Alzheimer

Maladie d'Alzheimer

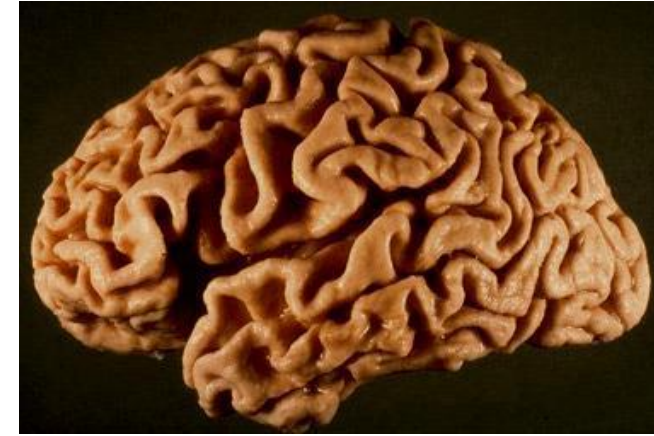
01

Description initiale

02

Nouveaux critères

MALADIE D'ALZHEIMER DESCRIPTION INITIALE

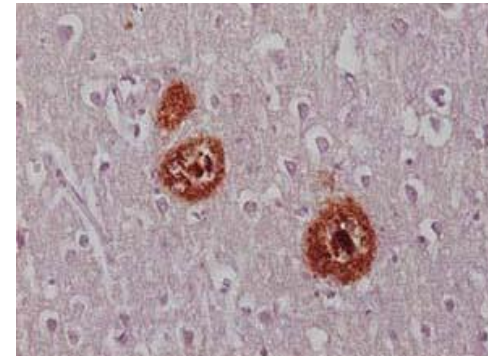


Perte neuronale
Atrophie cérébrale

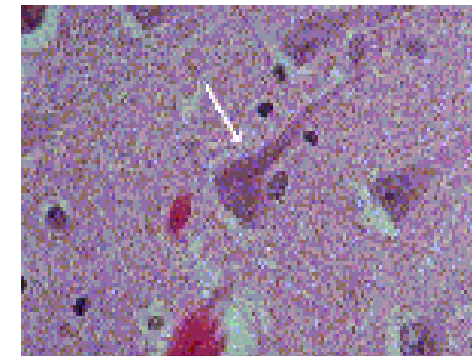
+ caractéristiques neuropathologiques



Clinique :
Troubles cognitifs et
comportementaux



Plaques séniles
= Plaques amyloïde



Dégénérescences
neuro-fibrillaires

MALADIE D'ALZHEIMER

1ERS CRITÈRES DIAGNOSTIQUES EN 1984 :

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association McKhann GM, et al. Neurology 1984;34:939-944 ;

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien
 - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

MALADIE D'ALZHEIMER

1ERS CRITÈRES DIAGNOSTIQUES EN 1984 :

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association McKhann GM, et al. Neurology 1984;34:939-944 ;

18

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

MALADIE D'ALZHEIMER

1ERS CRITÈRES DIAGNOSTIQUES EN 1984 :

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association McKhann GM, et al. Neurology 1984;34:939-944 ;

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Diagnostic au stade de Démence
= troubles cognitifs dont
troubles de mémoire
+ perte d'autonomie

Critères cliniques

Diagnostic d'exclusion d'autres causes

Seul diagnostic de certitude = neuropathologie

MALADIE D'ALZHEIMER: NOUVEAUX CRITÈRES

Lancet Neurol. 2021 June ; 20(6): 484–496. doi:10.1016/S1474-4422(21)00066-1.

Alzheimers Dement. 2011 May ; 7(3): 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.

The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Guy M. McKhann^{a,b,*}, David S. Knopman^c, Howard Chertkow^{d,e}, Bradley T. Hyman^f, Clifford R. Jack Jr.^g, Claudia H. Kawas^{h,i,j}, William E. Klunk^k, Walter J. Koroshetz^l, Jennifer J. Manly^{m,n,o}, Richard Mayeux^{m,n,o}, Richard C. Mohs^p, John C. Morris^q, Martin N. Rossor^r, Philip Scheltens^s, Maria C. Carrillo^t, Bill Thies^l, Sandra Weintraub^{u,v}, and Creighton H. Phelps^w

The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Marilyn S. Albert^{a,*}, Steven T. DeKosky^{b,c}, Dennis Dickson^d, Bruno Dubois^e, Howard H. Feldman^f, Nick C. Fox^g, Anthony Gamst^h, David M. Holtzman^{i,j}, William J. Jagust^k, Ronald C. Petersen^l, Peter J. Snyder^{m,n}, Maria C. Carrillo^o, Bill Thies^o, and Creighton H. Phelps^p

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Reisa A. Sperling^{a,*}, Paul S. Aisen^b, Laurel A. Beckett^c, David A. Bennett^d, Suzanne Craft^e, Anne M. Fagan^f, Takeshi Iwatsubo^g, Clifford R. Jack Jr.^h, Jeffrey Kayeⁱ, Thomas J. Montine^j, Denise C. Park^k, Eric M. Reiman^l, Christopher C. Rowe^m, Eric Siemersⁿ, Yaakov Stern^o, Kristine Yaffe^p, Maria C. Carrillo^q, Bill Thies^q, Marcelle Morrison-Bogorad^r, Molly V. Wagster^r, and Creighton H. Phelps^r

Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria

Bruno Dubois, Howard H Feldman, Claudia Jacova, Harald Hampel, José Luis Molinuevo, Kaj Blennow, Steven T DeKosky, Serge Gauthier, Dennis Selkoe, Randall Bateman, Stefano Cappa, Sebastian Crutch, Sebastiaan Engelborghs, Giovanni B Frisoni, Nick C Fox, Douglas Galaska, Marie-Odile Habert, Gregory A Jicha, Agneta Nordberg, Florence Pasquier, Gil Rabinovici, Philippe Robert, Christopher Rowe, Stephen Salloway, Marie Sarazin, Stéphane Epelbaum, Leonardo C de Souza, Bruno Vellas, Pieter J Visser, Lon Schneider, Yaakov Stern, Philip Scheltens, Jeffrey L Cummings

Lancet Neurol 2014; 13: 614-29

Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group

Bruno Dubois, MD*

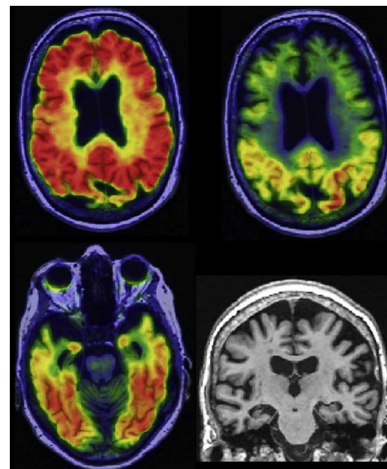
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) Department of Neurology, Institut du Cerveau

Nicolas Villain, MD*

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) Department of Neurology, Institut du Cerveau

Giovanni B Frisoni, MD,

Alzheimers Dement. 2018 April ; 14(4): 535–562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.

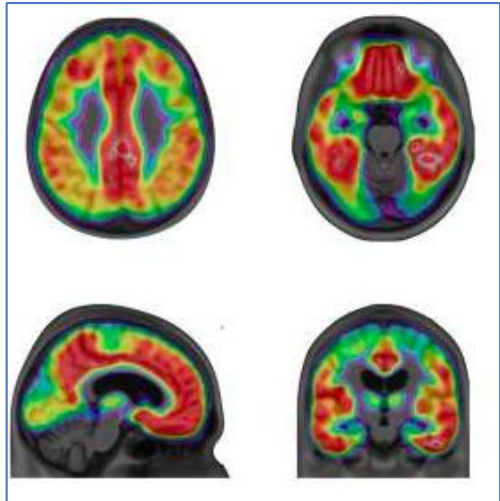
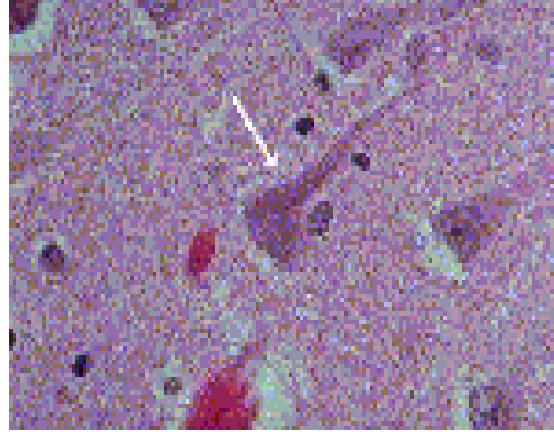
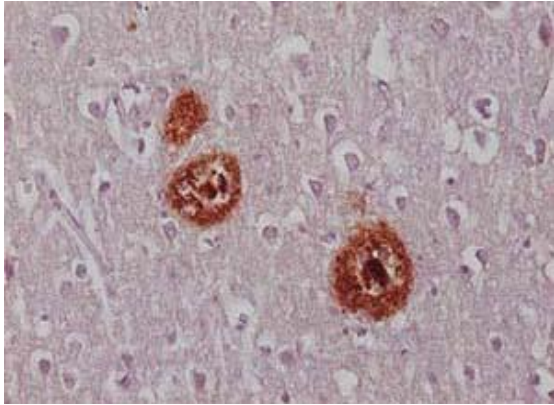


NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

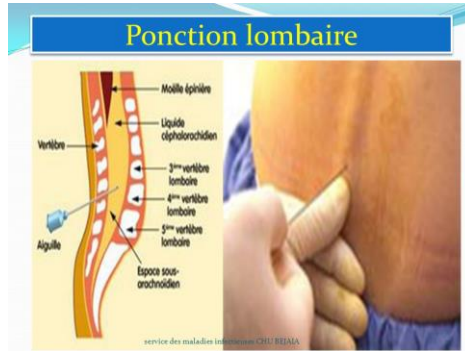
Clifford R. Jack Jr.^{a,*}, David A. Bennett^b, Kaj Blennow^c, Maria C. Carrillo^d, Billy Dunn^e, Samantha Budd Haeberlein^f, David M. Holtzman^g, William Jagust^h, Frank Jessenⁱ, Jason Karlawish^j, Enchi Liu^k, Jose Luis Molinuevo^l, Thomas Montine^m, Creighton Phelpsⁿ, Katherine P. Rankin^o, Christopher C. Rowe^p, Philip Scheltens^q, Eric Siemers^r, Heather M. Snyder^d, and Reisa Sperling^s

Biomarker Profile	Cognitive stage		
	Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
A ⁺ T (N)	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI(Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
A ⁺ T ⁺ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
A ⁻ T ⁺ (W) ⁺			

BIOMARQUEURS DES LÉSIONS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER



*TEP Amyloïde
(validé, autorisé)*

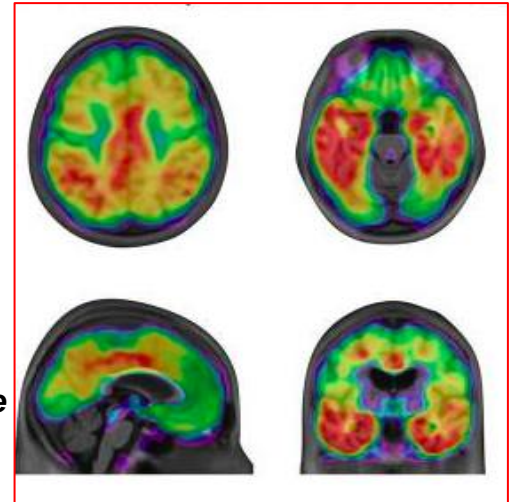


Dminution du Peptide A β
(validé depuis plus de 15 ans)



LCS

Augmentation de la protéine Tau et Tau phosphorylée
(Validé depuis plus de 15 ans)



*TEP Tau
(non encore autorisé)*

MALADIE D'ALZHEIMER: NOUVEAUX CRITÈRES

ÉLARGISSEMENT AU NIVEAU TEMPOREL + SÉMIOLOGIQUE

	NINCDS-ADRDA (1984) ²	IWG (2007) ³	IWG (2010) ⁴	NIA-AA (2011) ^{5,6}	IWG (2014) ⁷	IWG-AA (2016) ⁸	NIA-AA (2018) ¹	IWG (2021)
Applicable settings	Research and clinical	Research	Research	Research and clinical	Research	Research	Research	Research and clinical
Clinical requirements	Dementia (memory changes and another cognitive impairment)	Amnestic syndrome of a hippocampal type	Amnestic syndrome of a hippocampal type, posterior cortical variant, logopenic variant, or behavioural-frontal variant	Mild cognitive impairment (amnestic or non-amnestic) or dementia	Amnestic syndrome of a hippocampal type posterior cortical variant, logopenic variant, or behavioural-frontal variant	None	None	Amnestic variant, posterior cortical atrophy, logopenic variant primary progressive aphasia, behavioural or dysexecutive frontal variant, corticobasal syndrome, semantic and nonfluent variants of primary progressive aphasia*
Biological requirements	None	CSF biomarkers, MRI atrophy, ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose PET hypometabolism, amyloid PET positive, or Alzheimer's disease autosomal dominant mutation	Pathophysiological markers: CSF changes (low CSF Aβ42, high phosphorylated tau, or high total tau) or amyloid PET positive	Amyloid β marker (CSF or PET) or marker of degeneration (CSF tau, phosphorylated tau, ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose-PET, and T1-weighted MRI)	CSF amyloid β and tau or amyloid PET positive	Amyloid β marker (CSF or PET) and tau marker (CSF or PET)	Amyloid β marker (CSF or PET) and tau marker (CSF or PET)	Amyloid β marker (CSF or PET) and tau marker (CSF or PET)

ADRDA=Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (now the Alzheimer's Association) Work Group. IWG=International Working Group criteria. IWG-AA=International Working Group and Alzheimer's Association joint criteria. NIA-AA=US National Institute on Aging and Alzheimer's Association joint criteria. NINCDS=US National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke criteria.

MALADIE D'ALZHEIMER: NOUVEAUX CRITÈRES ÉLARGISSEMENT AU NIVEAU SÉMIOLOGIQUE

Formes typiques amnésiques restent les plus fréquentes : 1/2 à 2/3 des patients

Formes atypiques/focales

Visuelles : Atrophie Corticale Postérieure (ACP)
Langagières: Aphasie Primaire Progressive (APP)
Dysexécutives et comportementales
Motrices

+ fréquentes chez patients jeunes
1/3 avant 65 ans / 6% des patients âgés

Retard diagnostic et sous diagnostic

Retentissement rapide sur autonomie

Nécessité de prise en charge spécifique



Panel 1: Clinical features of atypical phenotypes and common scenarios regarding delay or misdiagnosis

Posterior cortical atrophy Alzheimer's disease

Clinical features

- Space or object perception difficulties
- Simultanagnosia (the inability to perceive more than one object at a time), optic ataxia, and oculomotor apraxia
- Dyscalculia, dysgraphia, left-right confusion, finger agnosia
- Constructional, dressing, or limb apraxia
- Environmental agnosia
- Reading difficulties
- Face perception difficulties
- Visual field defect
- Relatively spared anterograde memory, speech, non-visual language, executive function, and behaviour

Diagnostic red flags

- Repeated appointments with eye specialists
- Repeatedly changing prescription of glasses
- Diagnosed incorrectly with an ocular condition
- Might undergo unnecessary surgeries (eg, cataract removal)
- Might be diagnosed as functional

Logopenic variant primary progressive aphasia

Clinical features

- Impaired single-word retrieval
- Impaired sentence repetition
- Phonological errors
- Spared single-word comprehension
- Spared motor speech
- Absence of frank agrammatism

Diagnostic red flags

- Due to aphasia, might be misdiagnosed as having a stroke, even in the absence of neuroimaging changes
- Might be misdiagnosed as another form of primary progressive aphasia

Behavioural Alzheimer's disease

Clinical features

- Progressive deterioration of behaviour and cognition
- Features of behavioural variant frontotemporal dementia (apathy, disinhibition, loss of empathy, and less commonly, perseverative or compulsive behaviour, hyperorality, and dietary changes)
- Executive deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions

Diagnostic red flags

- Might be misdiagnosed as behavioural variant frontotemporal dementia
- Might receive a psychiatric diagnosis

Dysexecutive Alzheimer's disease

Clinical features

- Predominant decline in core executive cognitive function: working memory, cognitive flexibility, inhibition in the absence of predominant behavioural features

Diagnostic red flags

- Might receive a psychiatric diagnosis
- Mimics dysexecutive problems seen in vascular dementia with coexisting Alzheimer's disease

Corticobasal syndrome Alzheimer's disease

Clinical features

- Parkinsonism
- Myoclonus
- Apraxia
- Cortical sensory deficit
- Alien limb
- Executive, visuospatial, and language dysfunction

Diagnostic red flags

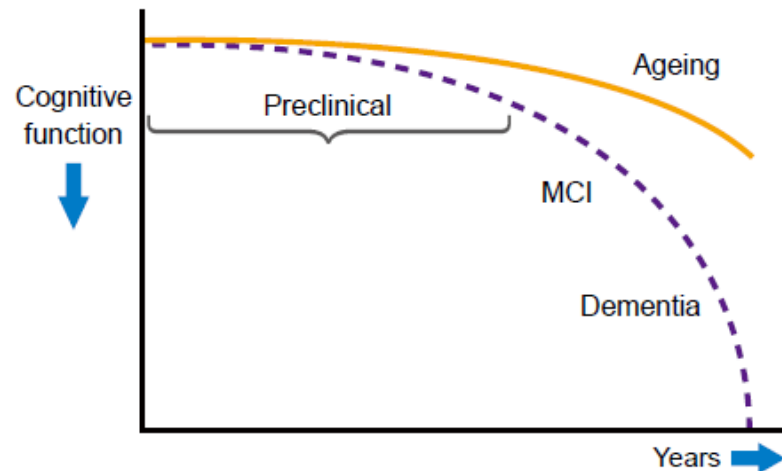
- Might be misdiagnosed as Parkinson's disease or other parkinsonian disorder

MALADIE D'ALZHEIMER: NOUVEAUX CRITÈRES ÉLARGISSEMENT AU NIVEAU TEMPOREL + SÉMIOLOGIQUE

Alzheimers Dement. 2011 May ; 7(3): 263–269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.

The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Marilyn S. Albert^{a,*}, Steven T. DeKosky^{b,c}, Dennis Dickson^d, Bruno Dubois^e, Howard H. Feldman^f, Nick C. Fox^g, Anthony Gamst^h, David M. Holtzman^{i,j}, William J. Jagust^k, Ronald C. Petersen^l, Peter J. Snyder^{m,n}, Maria C. Carrillo^o, Bill Thies^o, and Creighton H. Phelps^p



The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

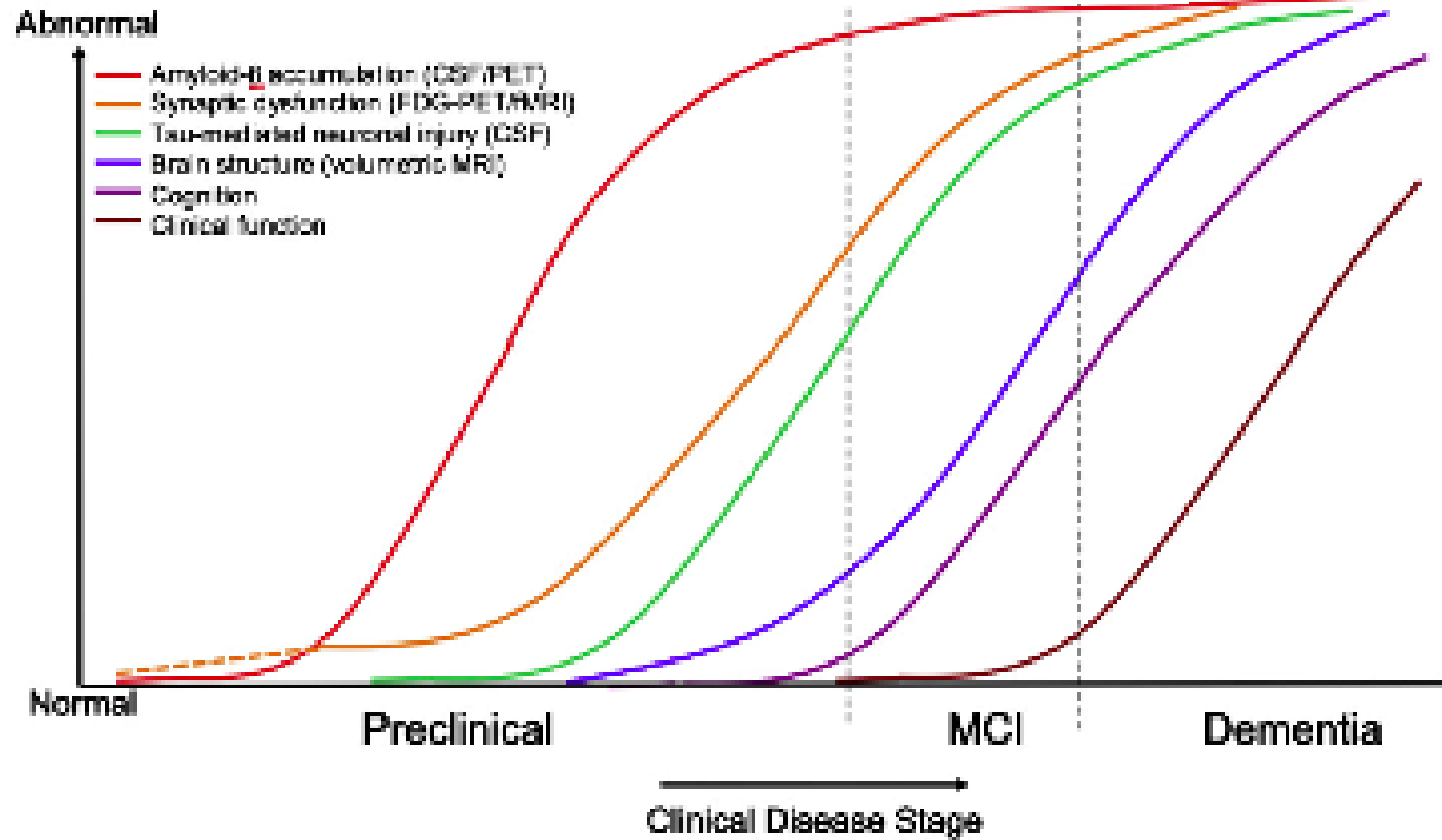
Larry R. M. McKhann^{a,b,*}, David S. Knopman^c, Howard Chertkow^{d,e}, Bradley T. Hyman^f, Clifford R. Jack Jr.^g, Claudia H. Kawas^{h,i,j}, William E. Klunk^k, Walter J. Koroshetz^l, Jennifer J. Manly^{m,n,o}, Richard Mayeux^{m,n,o}, Richard C. Mohs^p, John C. Morris^q, Martin N. Rossor^r, Philip Scheltens^s, Maria C. Carrillo^t, Bill Thies^t, Sandra Weintraub^{u,v}, and Creighton H. Phelps^w

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Reisa A. Sperling^{a,*}, Paul S. Aisen^b, Laurel A. Beckett^c, David A. Bennett^d, Suzanne Craft^e, Anne M. Fagan^f, Takeshi Iwatsubo^g, Clifford R. Jack Jr.^h, Jeffrey Kayeⁱ, Thomas J. Montine^j, Denise C. Park^k, Eric M. Reiman^l, Christopher C. Rowe^m, Eric Siemersⁿ, Yaakov Stern^o, Kristine Yaffe^p, Maria C. Carrillo^q, Bill Thies^q, Marcelle Morrison-Bogorad^r, Molly V. Wagster^r, and Creighton H. Phelps^r



Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease:
 Recommendations from the National Institute on Aging and the
 Alzheimer's Association workgroup



Sperling et al., 2011



Association Alzheimer. *Alzheimers Dement.* 2021;17:327-406.

EN PRATIQUE :

- **Troubles de mémoire progressifs**
- **Associés à d'autres troubles cognitifs**
- **Perte d'autonomie**
- **anosognosie**
- **Sujet âgé**

EN PRATIQUE :

- Troubles de mémoire progressifs
- Associés à d'autres troubles cognitifs
- Perte d'autonomie
- anosognosie
- Sujet âgé

+ Troubles du langage, Troubles visuels et gestuels, Troubles moteurs, Troubles exécutifs, Troubles comportementaux, Tableau psychiatrique

Peuvent être isolés

Autonomie préservée

Possible conscience des troubles

+ Sujet < 65 ans



Partie 3

Maladie à corps de Lewy

Maladie à corps de Lewy

01

Description initiale

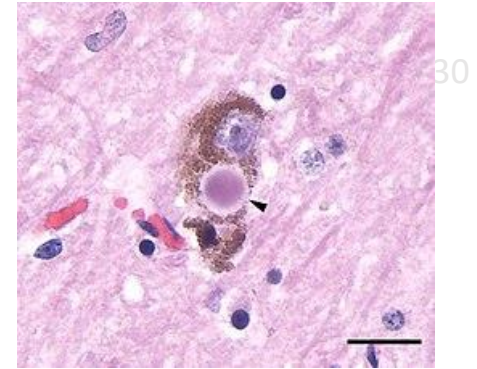
02

Nouveaux critères

MALADIE À CORPS DE LEWY

DESCRIPTION INITIALE ET BIOMARQUEURS

- 1^{ere} description en 1961 (*Okazaki & al*)
mais reconnaissance récente comme cause fréquente de syndrome démentiel
- 2^{ième} cause de troubles cognitifs neurodégénératifs : 15 à 20 %
mais reste sous-diagnostiquée
- Fait à la fois partie des maladies apparentée à la maladie d'Alzheimer
et des syndromes parkinsoniens atypiques
- Fait partie des synucléinopathies
Maladie de Parkinson
Maladie de Parkinson avec démence
Atrophie Multi-systématisée
mais localisations et structure 3D différentes



} Diagnostic différentiel

MALADIE À CORPS DE LEWY

DESCRIPTION INITIALE

- 1ers Critères en 1996
 - ↳ révision en 2005
 - ↳ Révision en 2017
 - ↳ + critères pour MCL prodromale / pro –MCL 2020
- critères cliniques:
 - Troubles cognitifs entraînant une perte d'autonomie ne touchant pas forcément la mémoire au premier plan, mais concernant **les fonctions exécutives, l'attention, les fonctions visio-spatiales**
 - Fluctuations (cognition, vigilance, attention...)
 - Hallucinations visuelles (typiquement élaborées)
 - Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité ++, symétriques)
Règle des « 1 an »

MALADIE À CORPS DE LEWY

- Troubles du sommeil : fréquents dans maladie à corps de Lewy

- **Troubles du comportement en sommeil paradoxal**

(facteur de risque d'évolution vers MCL ou MP : 19,5 % à 5 ans, 32 % à 10,5 ans, démence dans 70 à 90 % à 15 ans
19,5 % à 5 ans, 32% à 10,5 ans)

- + mauvaise qualité du sommeil, insomnie (37 %), Somnolence diurne (jusqu'à 90 %), Syndrome d'apnées du sommeil (34%),
Syndrome des Jambes Sans Repos (

- **Hypersensibilité aux antipsychotiques**

Aggravation des troubles moteurs, dégradation cognitive, troubles de conscience, risque de syndrome malin aux neuroleptiques, augmentation de la mortalité...

- **Troubles dysautonomiques:**

90 % des patients, hypotension orthostatique, troubles urinaires, érectiles, constipation, gastroparésie, hyperséborrhée, hypersalivation

- **Hallucinations autres que visuelles (35%) / Illusions**

- **Troubles neuropsychiatriques** : apathie (>50%), anxiété (27%), dépression (28%)

BIOMARQUEURS DES LÉSIONS DE LA MALADIE A CORPS DE LEWY IMAGERIE

- **IRM:**

Atrophie moins diffuse et relative préservation du lobe temporal mesial en comparaison avec MA
modifications légères au niveau pariétal postérieur dans maladie à corps de Lewy (correspondant plus à une perte de fonction synaptique qu'à une perte neuronale)

Swallow tail sign (SI)

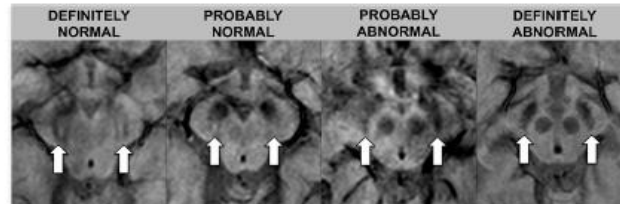


FIG 1. Rating scale for the swallow tail sign. The rating scale for the swallow tail sign is detailed in this figure; arrows indicate the normal/abnormal swallow tail signs on SWI sequences.

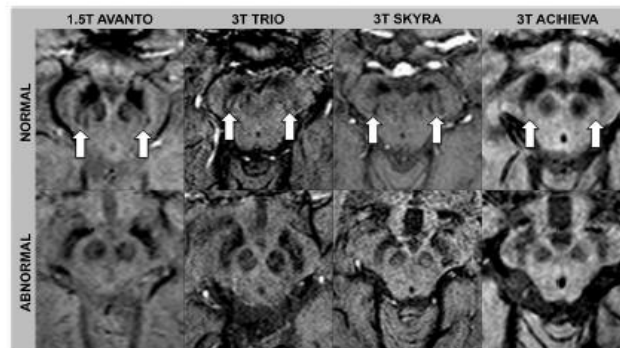
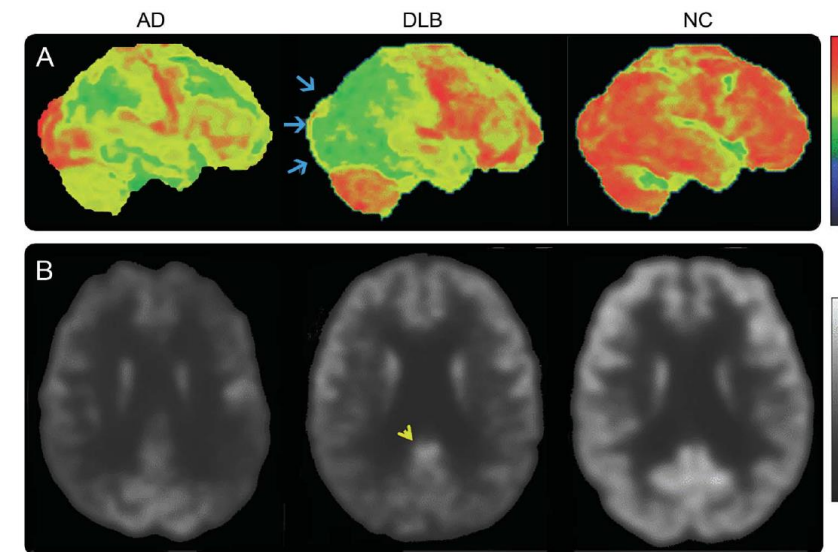


FIG 2. Normal and abnormal swallow tail signs across scanners. Arrows indicate the normal swallow tail signs on SWI sequences.

- **FDG PET:**

hypométabolismes occipital + aires visuoassociatives et pariétales postérieures
préservation au niveau du cortex cingulaire post = signe de l'îlot cingulaire



BIOMARQUEURS DES LÉSIONS DE LA MALADIE A CORPS DE LEWY

IMAGERIE

- **DAT scan :**

Dysfonction dopaminergique:

Intéressant pour diagnostic différentiel avec maladie d'Alzheimer,
moins avec maladie de Parkinson

Faux négatifs possibles

- **Scintigraphie au MIBG:**

dégénérescence sympathique post ganglionnaire

Faux positif si diabète, pathologie cardiaque, certains traitements

- **PET amyloïde:**

Positif chez 68 % des patients DLB *metaanalyses Edison, 2007 ; Rowe, 2007*

+fréquent que dans maladie de Parkinson avec démence

- **Pas de marqueur PET d' α synucléine**

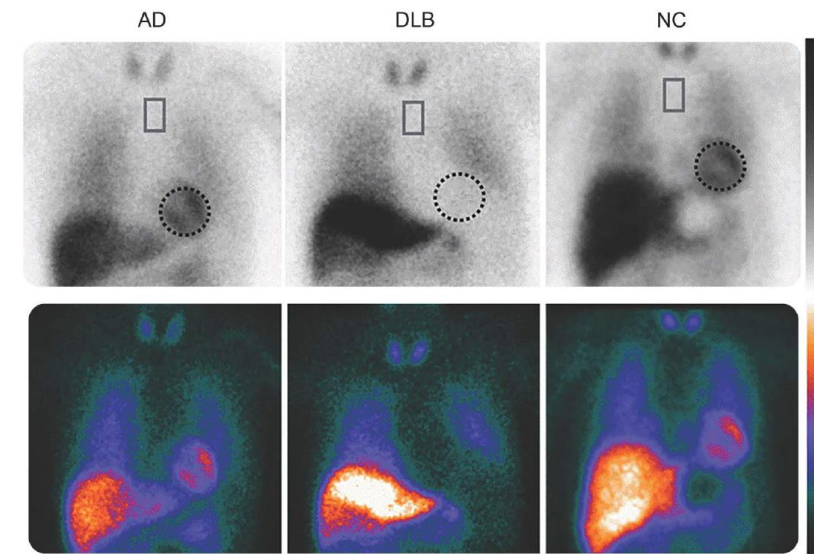
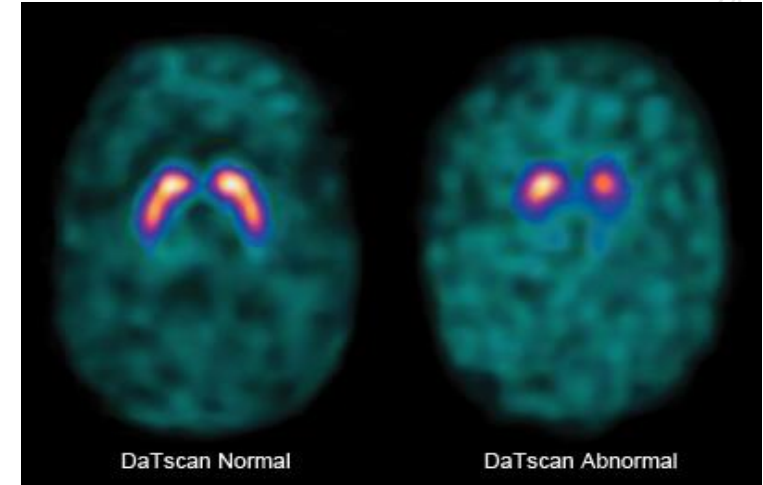


Table 1 Neuroimaging modalities assessing DLB in the clinical setting

Imaging modality	Application	Main findings
FP-CIT SPECT	Differentiating from AD and HC	Decreased dopamine transporter uptake in the basal ganglia
FDG-PET	Supportive of diagnosis	Reduced glucose metabolism in occipital lobes
CT	Excluding secondary causes of dementia	Intact brain structure
MRI	Differentiating from AD	Relative preservation of medial temporal lobe structures
MIBG	Differentiating from AD	Low uptake

Table 2. Neuroimaging and diagnosis of dementia with Lewy bodies. *D'après O Bousiges et F Blanc, 2022*

	Prodromal DLB	Validity	DLB dementia	Validity
Brain MRI T1	Insular atrophy	Not demonstrated	No or mild hippocampal atrophy	Sensitivity = 64% Specificity = 68% (compared to AD)
Brain MRI SWI	Loss of the swallow tail sign	Not demonstrated	Loss of the swallow tail sign	Sensitivity = 63% Specificity = 75% (compared to AD)
FP-CIT SPECT (DAT-scan)	Presynaptic striatal dopaminergic decrease	Sensitivity = 54.2% Specificity = 89.0% (compared to prodromal AD)	Presynaptic striatal dopaminergic decrease	Sensitivity = 77.7% Specificity = 90.4% (compared to AD)
Perfusion SPECT	Occipital hypoperfusion	Not demonstrated	Occipital hypoperfusion	Sensitivity = 74.0% Specificity = 82.0% (compared to AD)
FDG-PET	Occipital hypometabolism and Cingulate Island Sign	Not demonstrated	Occipital hypometabolism and Cingulate Island Sign	Sensitivity = 77.0% Specificity = 80.0% (compared to AD)
Synuclein-PET	Cortical and basal ganglia accumulation?	Not existing	Cortical and basal ganglia accumulation?	Not existing
MIBG scintigraphy	Decrease cardiac sympathetic activity	Sensitivity = 46.2% Specificity = 88.0% (compared to prodromal AD)	Decrease cardiac sympathetic activity	Sensitivity = 68.9% Specificity = 87.0% (compared to AD)

BIOMARQUEURS DES LÉSIONS DE LA MALADIE A CORPS DE LEWY

MARQUEURS BIOLOGIQUES

- LCS :

Marqueurs non spécifiques
(inflammation, perte neuronale,
dysfonction synaptique...)

Biomarqueurs de maladie d'Alzheimer:
normaux ou anomalie isolée de la
protéine amyloïde

Marqueurs spécifiques :
 α Synucléine

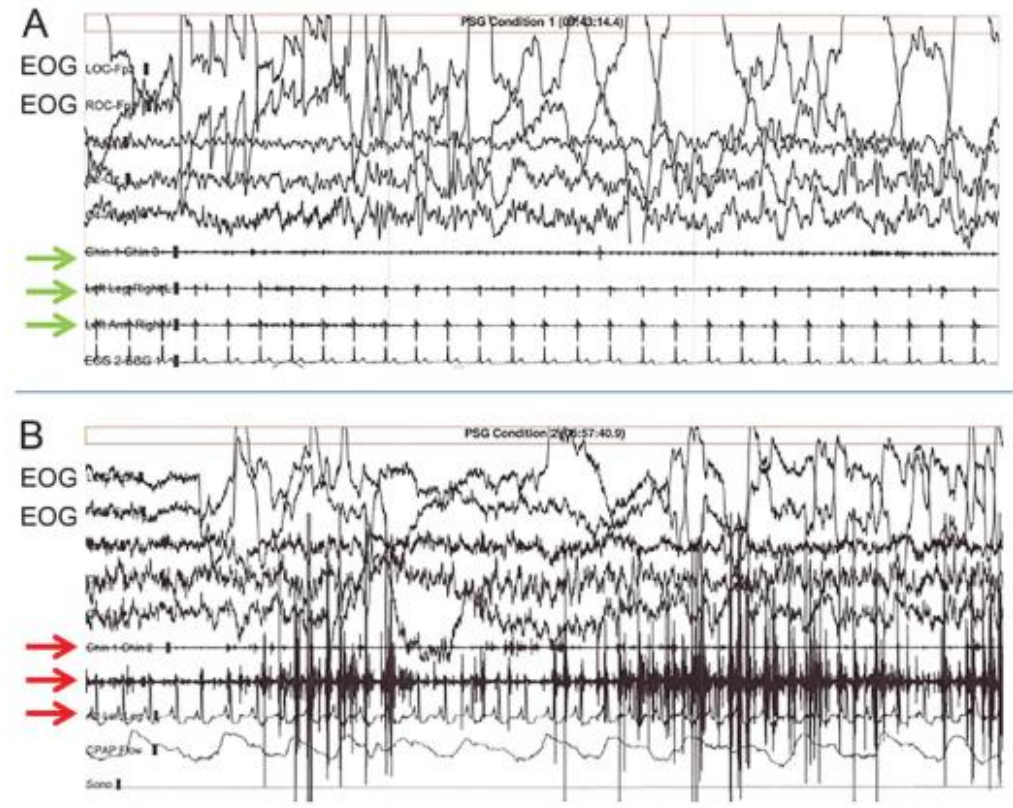
- Sang



Biomarkers	AD	DLB
YKL-40	↗	-
neurogranin	↗	-
VILIP-1	↗	-
Magnesium, calcium, copper	-	↗
Neurosin	-	↘
Il-6	-	↘
CART	-	↘
Chromogranin A	↗	↗
Asparagine, glycine	?	↗
HVA, 5-HIAA et MHPG		↘ compared to AD
NPTX2, VGF, SCG2,	↘	↘(↘)
PDYN		↘
RT-QuIC	-	↗

BIOMARQUEURS DES LÉSIONS DE LA MALADIE A CORPS DE LEWY ELECTROPHYSIOLOGIE:

- EEG
Anomalies (ralentissement) à
prédominance postérieure)
+ fluctuations du rythme pre α/θ
- Polysomnographie

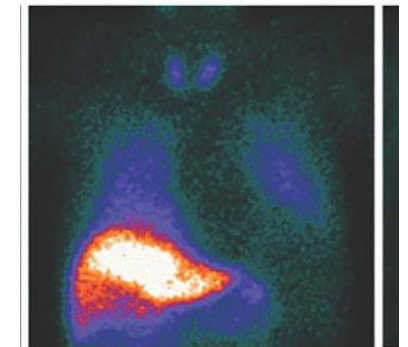
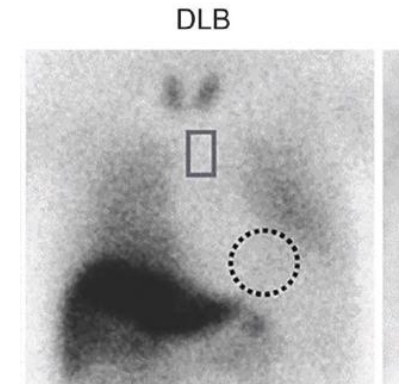
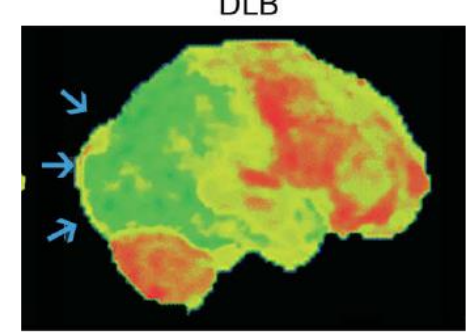


MALADIE A CORPS DE LEWY: BIOMARQUEURS ET NOUVEAUX CRITERES

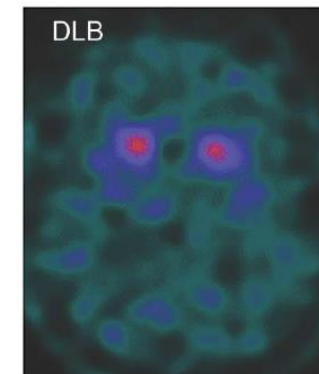
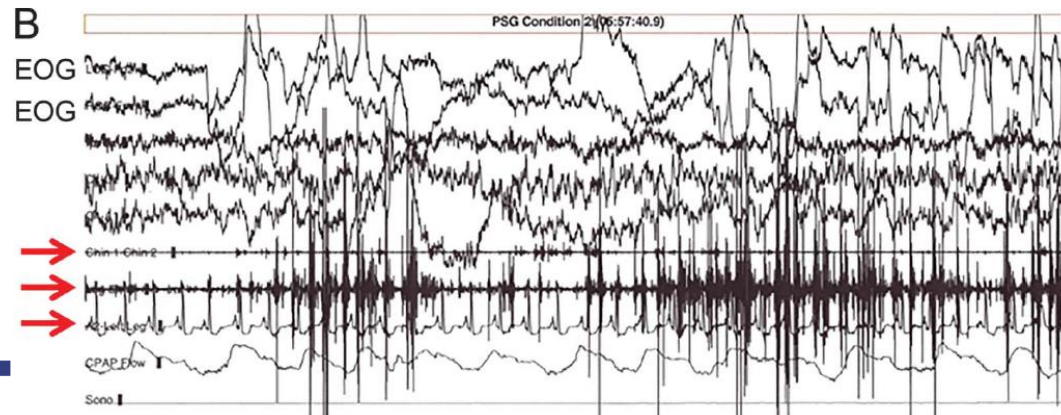
Table 1
Imaging in Lewy Body Dementia (LBD).

D'après Prasad & al, 2023

Imaging Modality	Findings in LBD	Comments
Indicative Criteria		
SPECT/PET	Decreased dopamine transporter uptake in basal ganglia	Differentiates between AD and LBD
¹²³ I-MIBG scintigraphy	Decreased uptake in myocardium	Specific for LBD. Differentiates between AD and LBD
Polysomnography	REM sleep without atonia	Highly specific for LBD
Supportive Criteria		
CT/MRI	No to minimal medial temporal lobe atrophy	Most consistent finding. Differentiates between AD, PDD, and LBD
FDG-PET	Hypometabolism in medial temporal lobes	Differentiates between AD and LBD
EEG	Cingulate island sign Prominent posterior slow-wave activity with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range	Highly sensitive and specific.



1.34
H/M ratio



MALADIE A CORPS DE LEWY: NOUVEAUX CRITERES

Mc Keith, 2018

Table 1 Revised^{1,2} criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)

Essential for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuo-perceptual ability may be especially prominent and occur early.

Core clinical features (*The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.*)

- Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.
- Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.
- REM sleep behavior disorder, which may precede cognitive decline.
- One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.

Supportive clinical features

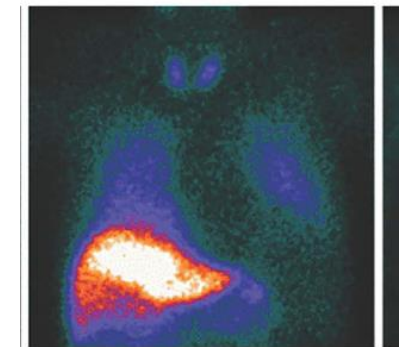
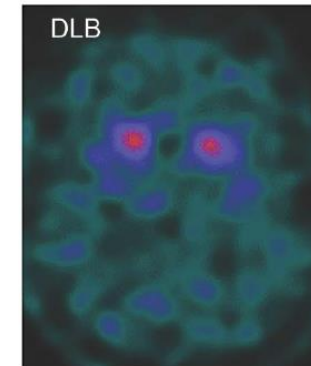
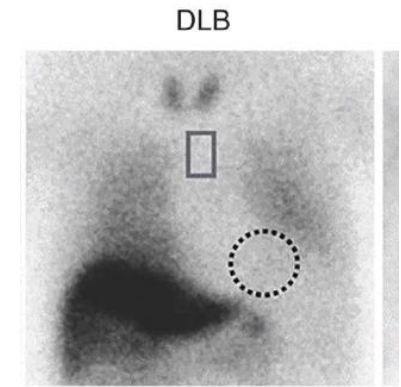
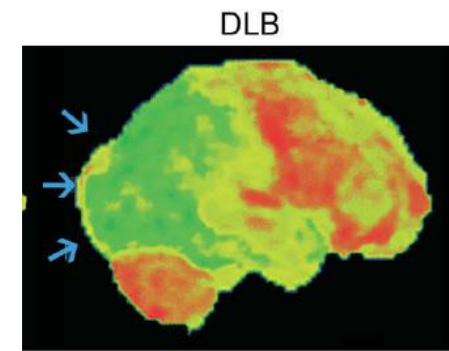
Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.

Indicative biomarkers

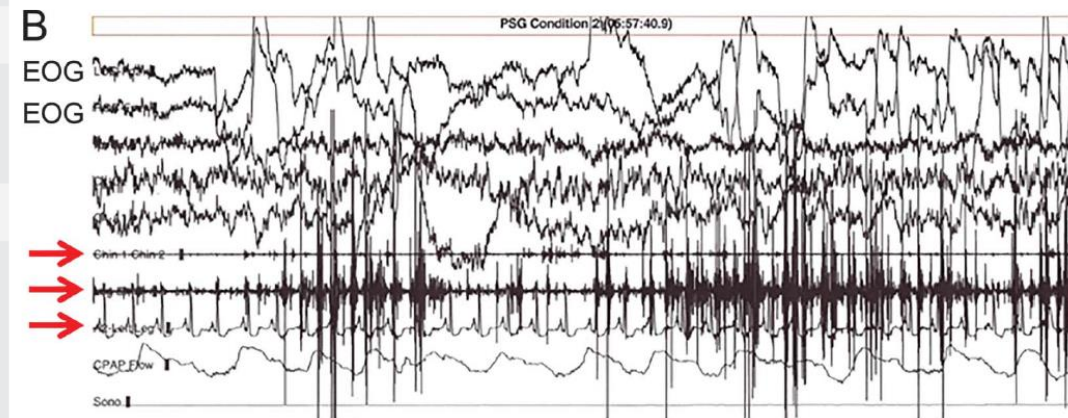
- Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.
- Abnormal (low uptake) ¹²³Iodine-MIBG myocardial scintigraphy.
- Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

Supportive biomarkers

- Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.
- Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity ± the cingulate island sign on FDG-PET imaging.
- Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.



1.34
H/M ratio



Annexe 8. Proposition de traduction pour les critères révisés pour le diagnostic clinique de la démence à corps de Lewy (DCL) 2005

1. Manifestation centrale (essentielle pour le diagnostic d'une probable ou possible DCL)

- Déclin cognitif progressif dont la sévérité entraîne un retentissement sur l'autonomie et les relations sociales ou professionnelles.
- Une altération mnésique, au premier plan ou persistante, n'est pas nécessairement présente pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution.
- Des déficits observés aux tests d'attention et des fonctions exécutives et l'atteinte des capacités visuo-spatiales peuvent être au premier plan.

2. Signes cardinaux (deux signes sont suffisants pour le diagnostic d'une DCL probable, un pour une DCL possible)

- Fluctuations cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance
- Hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites
- Caractéristiques motrices spontanées d'un syndrome parkinsonien.

3. Manifestations évoquant une DCL (la présence d'au moins une de ces manifestations en plus d'au moins un signe cardinal est suffisante pour le diagnostic de DCL probable, et en l'absence de signe cardinal pour le diagnostic de DCL possible)

- Troubles du sommeil paradoxal (qui peuvent précéder la démence de plusieurs années)
- Hypersensibilité aux neuroleptiques
- Anomalie (réduction) de fixation du transporteur de dopamine dans le striatum en tomographie d'émission monophotonique ou du MIBG (Méta-iodo-benzyl-guanidine) en scintigraphie myocardique.

4. Symptômes en faveur d'une DCL (souvent présents mais manquant de spécificité)

- Chutes répétées et syncopes
- Pertes de connaissance brèves et inexplicables
- Dysautonomie sévère pouvant survenir tôt dans la maladie telle qu'une hypotension orthostatique, une incontinence urinaire, etc.
- Hallucinations autres que visuelles
- Idées délirantes systématisées
- Dépression
- Préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou au scanner
- Diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec réduction de l'activité occipitale
- Ondes lentes sur l'EEG avec activité pointue transitoire dans les régions temporales

5. Le diagnostic de DCL est moins probable en présence :

- d'une maladie cérébro-vasculaire se manifestant par des signes neurologiques focaux ou sur l'imagerie cérébrale
- d'une affection physique ou de toute autre affection cérébrale suffisante pour expliquer en partie ou en totalité le tableau clinique.

2018

Une **manifestation essentielle pour le diagnostic d'une Maladie à Corps de Lewy (MCL)** est un déclin cognitif progressif dont la sévérité entraîne un retentissement sur l'autonomie et les relations sociales ou professionnelles ou encore sur les activités quotidiennes.

Une altération mnésique, au premier plan ou persistante, n'est pas nécessairement présente pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution. Des déficits observés aux tests d'attention et des fonctions exécutives et l'atteinte des capacités visuospatiales peuvent être au premier plan et apparaître très tôt.

Signes cardinaux (les trois premiers signes peuvent apparaître très tôt et persister pendant l'évolution)

- Fluctuations cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance
- Hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites
- **Troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), qui peuvent précéder le déclin cognitif**
- Un ou plusieurs signes cardinaux spontanés du syndrome parkinsonien : ceux-ci sont la bradykinésie (définie comme la lenteur du mouvement et la diminution de son amplitude ou de sa vitesse), le tremblement de repos, ou la rigidité.

Symptômes en faveur d'une MCL

- **Hypersensibilité aux neuroleptiques,**
- Instabilité posturale,
- Chutes répétées,
- Syncopes ou brèves pertes de connaissances,
- Dysautonomie sévère par exemple constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire,
- **Hypersomnie**
- **Hyposmie,**
- Hallucinations autres que visuelles,
- Idées délirantes systématisées,
- **Apathie,**
- **Anxiété**
- Dépression.

Biomarqueurs indicatifs

- Anomalie (réduction) de fixation du transporteur de dopamine dans le striatum en tomographie d'émission monophotonique (DAT-scan)
- Anomalie en scintigraphie myocardique (MIBG (Méta-iodo-benzyl-guanidine)).
- Polysomnographie d'un sommeil paradoxal sans atonie.

Biomarqueurs évocateurs

- Préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou au scanner cérébral
- Diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec réduction de l'activité occipitale
- Ondes lentes sur l'EEG avec activité pointue transitoire dans les régions temporales

Le diagnostic de MCL est probable si :

- a) Deux (ou plus) signes cardinaux sont présents avec ou sans la présence de biomarqueur indicatif ou :
- b) Un seul signe cardinal est présent, mais avec au moins un biomarqueur indicatif.

Une MCL probable ne doit pas être diagnostiquée sur la base des seuls biomarqueurs.

Le diagnostic de MCL est possible si :

- a) Un seul signe cardinal est présent, sans biomarqueur indicatif ou :
- b) Un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs sont présents, mais il n'y a pas de signe cardinal.

MALADIE A CORPS DE LEWY: NOUVEAUX CRITERES: STADE PRODROMAL

- DSM V
- Forme cognitive : troubles cognitifs à prédominance attentionnelle/dysexécutive +/- visiospatiale mais autonomie peu ou pas altérée
- Forme de début aigu délirante épisode(s) de délire/ Sd confusionnel, parfois à répétition, chez patients sans trouble cognitif identifié (rapporté par 43 % des aidants)
- Forme de présentation psychiatrique dépression majeure ou psychose de début tardif
- Autres signes prodromaux:
Troubles dysautonomiques: 25 à 50 % des patients constipation, dysurie, troubles érectiles, signes d'hypotension orthostatique, hyper salivation, hyper sudation évolution dans 34 % des cas à 6 ans vers MCL (52%), MP (24%) ou AMS (24%)

Hyposmie



Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies

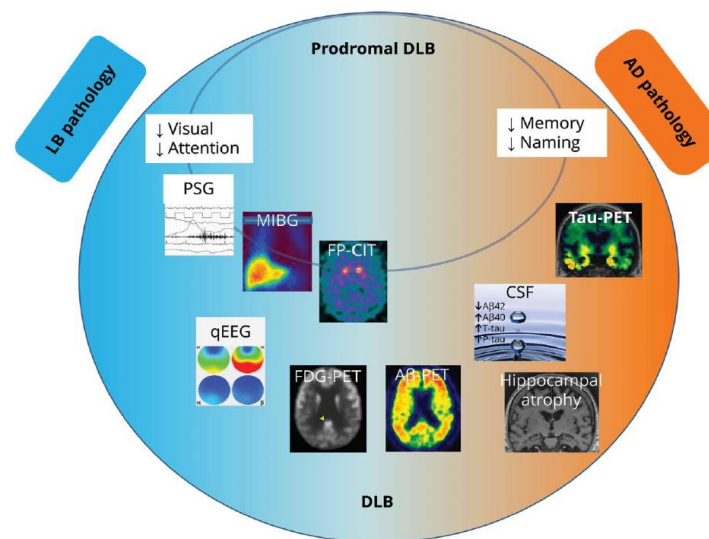
Ian G. McKeith, F Med Sci, MD, Tanis J. Ferman, PhD, Alan J. Thomas, PhD, Frédéric Blanc, MD, Bradley F. Boeve, MD, Hiroshige Fujishiro, MD, Kejal Kantarci, MD, MS, Cristina Muscio, PhD, John T. O'Brien, F Med Sci, DM, Ronald B. Postuma, MD, MSc, Dag Aarsland, PhD, Clive Ballard, MD, Laura Bonanni, MD, PhD, Paul Donaghy, PhD, Murat Emre, MD, James E. Galvin, MD, MPH, Douglas Galasko, MD, Jennifer G. Goldman, MD, MS, Stephen N. Gomperts, MD, PhD, Lawrence S. Honig, MD, PhD, Manabu Ikeda, MD, PhD, James B. Leverenz, MD, Simon J.G. Lewis, MD, Karen S. Marder, MD, MPH, Mario Masellis, MD, PhD, David P. Salmon, PhD, John Paul Taylor, MB, BS, PhD, Debby W. Tsuang, MD, Zuzana Walker, MD, and Pietro Tiraboschi, MD, for the prodromal DLB Diagnostic Study Group

Neurology® 2020;94:743-755. doi:10.1212/WNL.0000000000009323

Correspondence

Dr. McKeith
i.g.mckeith@ncl.ac.uk

Figure Multimodal biomarkers for prodromal DLB



Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET; PSG-confirmed REM sleep without atonia and MIBIG myocardial scintigraphy are proposed as biomarkers of prodromal DLB. Multimodality biomarkers are also important in characterizing patients with prodromal DLB, in whom the pathologic mechanisms of cognitive impairment include both LB and AD pathologies and who may have abnormalities associated with both. Medial temporal lobe uptake on tau PET, medial temporal lobe atrophy on MRI, and high levels of uptake on amyloid PET and positive CSF biomarkers of AD-related pathology may characterize patients with prodromal DLB with significant AD pathology. It is expected that biomarker abnormalities detected in the earliest stages will remain abnormal as disease progresses, with additional biomarkers showing changes later during the progression from prodromal to dementia phase DLB. DLB = dementia with Lewy bodies; MIBIG = meta-iodobenzylguanidine.



Partie 4

Implications pratiques

Implications pratiques

01

Diagnostic positif et diagnostic différentiel

Clinique

Apport et utilisation pratique des biomarqueurs

Attention aux copathologies

02

Traitements et prise en charge

Traitements médicamenteux

Prise en charge non médicamenteuse

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL CLINIQUE +++

- **Y-a-t-il une plainte?**
Du sujet ? De l'entourage ? D'un professionnel de santé?
- **Nature de la plainte :**
Mémoire? Langage ? Orientation? Comportement ? Organisation?
 - Retentissement sur l'autonomie?
 - Mode d'apparition et d'évolution ?
- **Contexte : antécédents neurologiques / psychiatriques / somatiques**
 - personnels + familiaux
 - Traitements concomitants

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL CLINIQUE +++

Plainte initiale *Auning & al, 2011*

Maladie d'Alzheimer

- Cognition:
 - Mémoire (99%)
 - Difficultés de raisonnement /résolution des problèmes (28%)
- Dépression (24%)

Maladie à corps de Lewy

- Cognition :
 - Mémoire (57%)
 - Difficultés de raisonnement /résolution de problèmes (33%)
- Hallucinations visuelles (44%)
- Dépression (34%)
- Troubles moteurs :
 - marche (28%), Tremblements et faiblesse (25%)

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

CLINIQUE +++

- **Y-a-t-il une plainte?**

Du sujet ? De l'entourage ? D'un professionnel de santé?

- **Nature de la plainte :**

Mémoire? Langage ? Orientation? Comportement ? Organisation?

- Retentissement sur l'autonomie?
- Mode d'apparition et d'évolution ?

- **Contexte : antécédents neurologiques / psychiatriques / somatiques**

personnels + familiaux

- Traitements concomittants

- **Signes associés?**

- Fluctuations
De vigilance, cognitives...
- Hallucinations
Modalités, circonstances de survenue, conséquences
- Troubles moteurs, chutes
- Symptômes de dysautonomie ?
- Troubles du sommeil
- Troubles de l'humeur, anxiété

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL CLINIQUE +++

- **Y-a-t-il une plainte?**

Du sujet ? De l'entourage ? D'un professionnel de santé?

- **Nature de la plainte :**

Mémoire? Langage ? Orientation? Comportement ? Organisation?

- Retentissement sur l'autonomie?
- Mode d'apparition et d'évolution ?

- **Contexte : antécédents neurologiques / psychiatriques / somatiques**

personnels + familiaux

- Traitements concomittants

- **Signes associés?**

- Fluctuations
De vigilance, cognitives...
- Hallucinations
Modalités, circonstances de survenue, conséquences
- Troubles moteurs, chutes
- Symptômes de dysautonomie ?
- Troubles du sommeil
- Troubles de l'humeur, anxiété

Objectivation d'un trouble sous-jacent + caractérisation du/des trouble(s)

- Tests de débrouillage : MMS / MOCA +/- tests des 5 mots, horloge, fluences...
- Bilan neuropsychologique +++

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL CLINIQUE + BIOMARQUEURS

- Y-a-t-il une plainte?
Du sujet ? De l'entourage ? D'un professionnel de santé?
- Nature de la plainte :
Mémoire? Langage ? Orientation? Comportement ? Organisation?
- Retentissement sur l'autonomie?
- Mode d'apparition et d'évolution ?

- Contexte : antécédents neurologiques / psychiatriques /
somatiques
personnels + familiaux
- Traitements concomittants

- Signes associés?
- Fluctuations
De vigilance, cognitives...
- Hallucinations
Modalités, circonstances de survenue,
conséquences
- Troubles moteurs, chutes
- Symptômes de dysautonomie ?
- Troubles du sommeil
- Troubles de l'humeur, anxiété

Objectivation d'un trouble sous-jacent + caractérisation du/des trouble(s)

- Tests de débrouillage : MMS / MOCA +/- tests des 5 mots, horloge, fluences...
- Bilan neuropsychologique +++

Recherche étiologique : Biomarqueurs

Imagerie : IRM et FDG PET

Ponction Lombaire / PET Amyloïde

+/- DAT Scan, MIBG, Polysomnographie...

CAS PARTICULIER DE L'ATROPHIE CORTICALE POSTERIEURE

51

= variant visuel/postérieur de MA/syndrome de Benson (1988)

- Rare , Fréquence exacte?
- Patient jeune < 65 ans / F = H
- Délai diagnostic moyen : 4 ans
- Plaintes visuelles progressives
- Conscience des troubles
- Peu ou pas de troubles mémoire et langage
- Parfois discret troubles de l'équilibre à l'examen / **autres signes si maladie à corps de Lewy**
- **MA biologique 75-100%**
- **+ Maladie à corps de Lewy**
- **Autres : dégénérescence cortico basale, maladie de Creutzfeld Jacob**

Alzheimers Dement. 2017 August ; 13(8): 870–884. doi:10.1016/j.jalz.2017.01.014.

Consensus classification of posterior cortical atrophy

Sebastian J. Crutch^{a,*}, Jonathan M. Schott^a, Gil D. Rabinovici^b, Melissa Murray^c, Julie S. Snowden^{d,e}, Wiesje M. van der Flier^{f,g}, Bradford C. Dickerson^h, Rik Vandenbergheⁱ, Samrah Ahmed^j, Thomas H. Bak^k, Bradley F. Boeve^l, Christopher Butler^j, Stefano F. Cappa^m, Mathieu Ceccaldiⁿ, Leonardo Cruz de Souza^o, Bruno Dubois^p, Olivier Felician^{q,r}, Douglas Galasko^s, Jonathan Graff-Radford^l, Neill R. Graff-Radford^l, Patrick R. Hof^{u,v}, Pierre Krolak-Salmon^w, Manja Lehmann^{a,b}, Eloi Magnin^x, Mario F. Mendez^y, Peter J. Nestor^z, Chiadi U. Onyike^{aa}, Victoria S. Pelak^{bb,cc}, Yolande Pijnenburg^{f,g}, Silvia Primativo^a, Martin N. Rossor^a, Natalie S. Ryan^a, Philip Scheltens^{f,g}, Timothy J. Shakespeare^a, Aida Suárez González^{a,dd}, David F. Tang-Wai^{ee}, Keir X. X. Yong^a, Maria Carrillo^{ff}, Nick C. Fox^a, and on behalf of the Alzheimer's Association ISTAART atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area

CAS PARTICULIER DE L'ATROPHIE CORTICALE POSTERIEURE

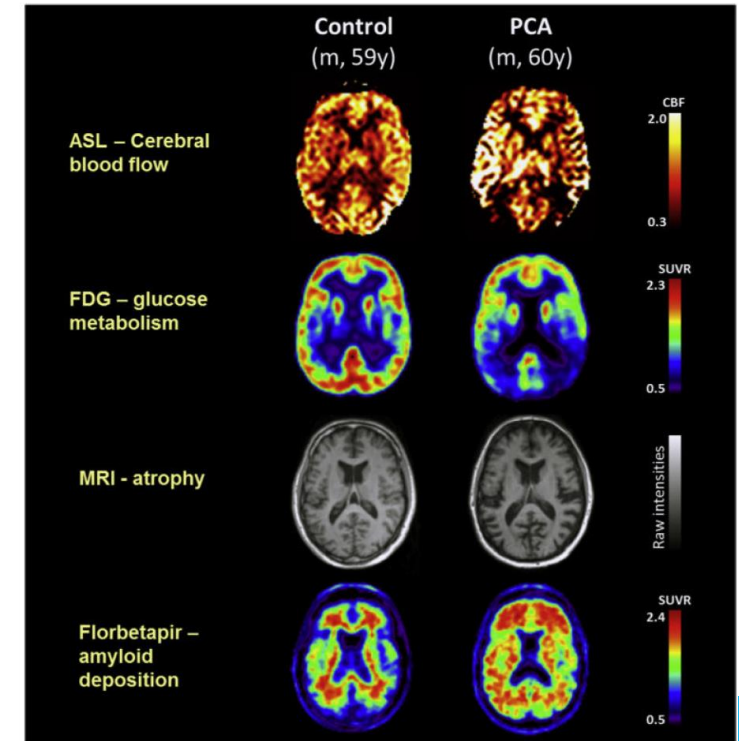
= variant visuel/postérieur de MA/syndrome de Benson (1988)

- Rare , Fréquence exacte?
- Patient jeune < 65 ans / F = H
- Délai diagnostic moyen : 4 ans
- Plaintes visuelles progressives
- Conscience des troubles
- Peu ou pas de troubles mémoire et langage
- Parfois discret troubles de l'équilibre à l'examen
- **autres signes si maladie à corps de Lewy**
- **MA biologique 75-100%**
- **Maladie à corps de Lewy**
- Autres : dégénérescence cortico basale, maladie de Creutzfeld Jacob



Consensus classification of posterior cortical atrophy

Sebastian J. Crutch^{a,*}, Jonathan M. Schott^a, Gil D. Rabinovici^b, Melissa Murray^c, Julie S. Snowden^{d,e}, Wiesje M. van der Flier^{f,g}, Bradford C. Dickerson^h, Rik Vandenbergheⁱ, Samrah Ahmed^j, Thomas H. Bak^k, Bradley F. Boeve^l, Christopher Butlerⁱ, Stefano F. Cappa^m, Mathieu Ceccaldiⁿ, Leonardo Cruz de Souza^o, Bruno Dubois^p, Olivier Felician^{q,r}, Douglas Galasko^s, Jonathan Graff-Radford^l, Neill R. Graff-Radford^l, Patrick R. Hof^{u,v}, Pierre Krolak-Salmon^w, Manja Lehmann^{a,b}, Eloi Magnin^x, Mario F. Mendez^y, Peter J. Nestor^z, Chiadi U. Onyike^{aa}, Victoria S. Pelak^{bb,cc}, Yolande Pijnenburg^{f,g}, Silvia Primativo^a, Martin N. Rossor^a, Natalie S. Ryan^a, Philip Scheltens^{f,g}, Timothy J. Shakespeare^a, Aida Suárez González^{a,dd}, David F. Tang-Wai^{ee}, Keir X. X. Yong^a, Maria Carrillo^{ff}, Nick C. Fox^a, and on behalf of the Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area



COPATHOLOGIES

- Différents types de lésions très souvent retrouvés chez un même (maladie d'Alzheimer + maladie à corps de Lewy + TDP43 + lésions vasculaires ...)
- Plusieurs études soulignent l'association très fréquente entre lésions de Maladie d'Alzheimer et lésions de maladie à corps de Lewy
 - Chez sujets asymptomatiques (20 à 25%)
 - Chez les sujets avec une MA clinique (33 à 66 % selon les études, maladie d'Alzheimer à début tardif et à début précoce + formes génétiques)
 - Chez les patients ayant un diagnostic de DCL, lésions de MA fréquentes (48 à 91 % selon les études) moins fréquent dans la maladie de Parkinson
- Probable synergie entre les 2 types de lésions
- Impact sur présentation clinique: atteinte cognitive «mixte » +/- symptômes moteurs et troubles comportementaux
- + Impact sur évolution : déclin cognitif plus rapide
- A terme: impact sur possibilités thérapeutiques

TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale

Maladie d'Alzheimer :

- Traitements anticholinestérasiques centraux et Mémantine
- Traitements symptomatiques : traitements psychotropes +++

Maladie à corps de Lewy

- Traitements anticholinestérasiques centraux et Mémantine utilisés

Troubles cognitifs, hallucinations, troubles psychocomportementaux

- Signes moteurs : petites doses de L dopa (pas d'agonistes dopaminergiques car risque d'augmentation des hallucination et/ou hypotension orthostatique)
- Troubles du sommeil : Mélatonine
- Hallucinations : Clozapine, Quetiapine, Pimavanserine

Contre-indications des neuroleptiques autres

Table: Pharmacological therapies for dementia with Lewy bodies

		Evidence in dementia with Lewy bodies	Evidence in Parkinson's disease dementia	Remarks
Cognitive Factors	Acetylcholinesterase inhibitors	Donepezil, Rivastigmine proven most effective	Proven effective	Only Rivastigmine is FDA approved. Side effect profile includes gastrointestinal dysfunctions but otherwise well tolerated by majority. Not FDA approved. Gastrointestinal and neurological side effects.
	Memantine	Proven effective	Mixed evidence	
Parkinsonism (bradykinesia, rigidity, gait changes, tremor)	Levodopa preparations	Insufficient studies	Generally effective	Along with pharmacotherapy, following measures are strongly recommended in literature <ul style="list-style-type: none"> • Exercise (High intensity) • Speech therapy • Occupational Therapy
	Amntadine, Rotigotine and selegiline Zonisamide	No studies Identified Relatively more efficacious in DLB, than PDD	Generally effective Variable efficacy	Adjunct therapy to levodopa
Neuropsychiatric symptoms	Psychosis (Antipsychotics) and other neuropsychiatric symptoms (SSRI for anxiety, depression)	Antipsychotics not recommended	Clozapine is the only recommended antipsychotic with proven efficacy in Parkinson disease psychosis	Only pimavanserin amongst the discussed antipsychotics in literature is FDA approved with Cardiovascular (peripheral edema), gastrointestinal (nausea), neurologic (confusional state) dominating the side effects profile
RBD	Melatonin Clonazepam	Variable efficacy	Variable efficacy	Treatment of RBD is not always needed and should begin first with non-pharmacological interventions. Melatonin, when indicated, is well tolerated by majority.

TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE ESSAIS THERAPEUTIQUES

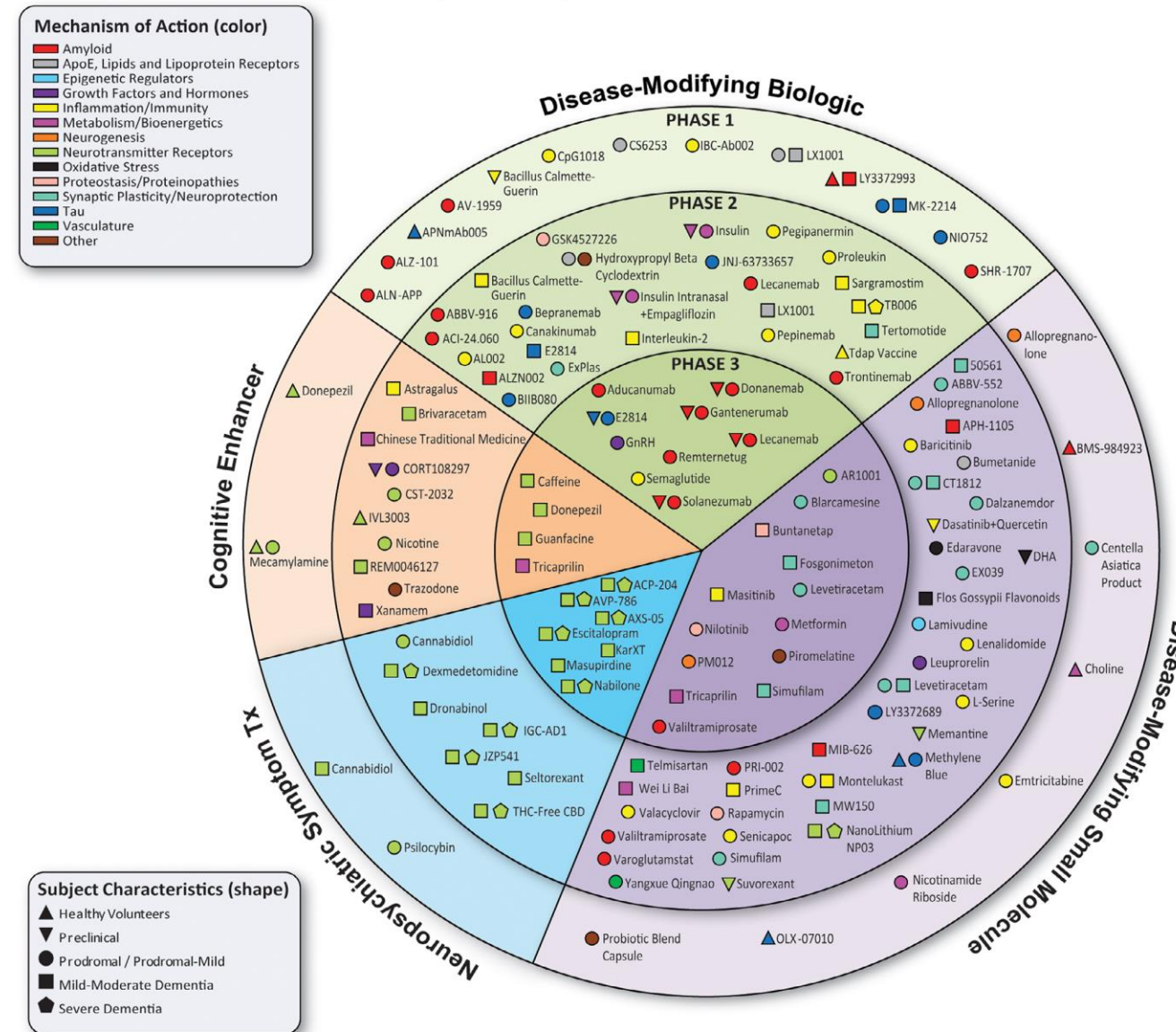
Maladie d'Alzheimer

- 127 molécules dans 164 essais
- 32 en phase 3, 81 en phase 2, 25 en phase 1
- Traitements « disease modifiers »
Versus Traitements symptomatiques
- Plusieurs cibles / plusieurs modes d'action
- Plusieurs stades de la maladie
- Biomarqueurs souvent utilisés dans les critères d'inclusion
- Symptômes évocateurs d'autres pathologies = critères d'exclusion



Cummings & al, 2024

2024 Alzheimer's Drug Development Pipeline



TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE

ESSAIS THERAPEUTIQUES

Maladie d'Alzheimer

- 127 molécules dans 164 essais
32 en phase 3, 81 en phase 2, 25 en phase 1
- Traitements « disease modifiers »
Versus Traitements symptomatiques
- Plusieurs cibles / plusieurs modes d'action
- Plusieurs stades de la maladie
- Biomarqueurs souvent utilisés dans les critères d'inclusion
- Symptômes évocateurs d'autres pathologies = critères d'exclusion

Maladie à corps de Lewy

- 39 études interventionnelles répertoriées dans clinical trials
- Encore de nombreuses incertitudes :
Cible : Rôle pathogène des agrégats d' α synucléine et type le plus pathogène (oligomères?)
Problème des lésions associées (MA++)

Critères diagnostiques ?

- Stade ? (prodromal?)
- Diagnostic différentiel MCL/MP avec démence
- Outils de screening ?
- Biomarqueurs ?

Quel(s) critère(s) d'efficacité?

Problème des fluctuations

Traitements symptomatiques surtout : Ac Choline, Dopamine, NMDA, Norepinephrine, Sérotonine...

TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE

PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE



Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée



Mai 2018



	TNC léger	TNC majeur ¹ stade léger ²	TNC majeur ¹ stade modéré ²	TNC majeur ¹ stade modérément sévère ²	TNC majeur ¹ stade sévère ²
Repères cliniques et score MMSE à titre indicatif	Oublis, anxiété, effets dépressifs, autonomie	Trouble cognitif, perte d'autonomie limitée aux activités complexes et une anxiété majorée MMSE = 21-25	Perte d'autonomie touchant les activités complexes et élémentaires MMSE = 18-20	Début de la dépendance et début des troubles du comportement MMSE = 10-15	Dépendance majeure et troubles du comportement MMSE = 3-10
Stratégie médicale		Maintenir un niveau d'autonomie et de bien-être	Cf. stade léger	Maintenir un niveau d'autonomie et de bien-être, une activité motrice et sensorielle	Éviter le repli psychique et sensoriel Prise en charge de la grande dépendance
Objectifs thérapeutiques patient	Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, relaxation Activité physique et vie sociale	Stimuler..., Programmes de stimulation de l'activité cognitive, physique et sociale personnalisés, répondant au souhait du patient Maintenir ses capacités de communication Traiter la souffrance psychique	Stimuler..., Rassurer, orienter et aider sans assistance Prendre en charge la souffrance psychique Prévenir la perte d'autonomie	Stimuler..., Rassurer, orienter assister, et ritualiser Traiter la souffrance psychique Prendre en charge la dépendance	Stimulation adaptée : basale, sensorielle Éviter les sur-stimulations Prendre en charge la grande dépendance
Objectifs thérapeutiques aidant	Explication des changements Adhésion au programme de prévention	Former et soutenir l'aidant Prévenir et traiter la souffrance psychique ; Prévenir le risque d'épuisement -Inciter et organiser le répit	Cf. stade léger	Cf. stade léger Accompagner l'entourage pour maintenir une communication la plus riche possible	Cf. stade léger
Environnement		Organiser la vie quotidienne, Aide à domicile Conduite à risque (automobile, etc.) Mesures de protection à venir	Cf. stade léger	Réfléchir aux limites du maintien à domicile, à l'indication d'entrée en institution ou à une présence majorée des soignants à domicile, jusqu'à 24h/24h	Environnement adapté et sécurisé Supervision et soutien des soignants à domicile et en institution
Démarche et techniques de soins / foù ?)	Information sur les risques à venir Déstigmatisation Ateliers cognitifs appuyés sur les compétences préservées Soutien psychologique	Formation des aidants non professionnels Prise en charge de la souffrance psychique Éducation thérapeutique (accueil de jour, hôpital de jour, consultation de jour) Éducation thérapeutique	Formation des aidants non professionnels Prise en charge de la souffrance psychique, Éducation thérapeutique : techniques de récupération espécée et de communication adaptées Supervision et soutien des soignants à domicile et en institution (accueil, hôpital de jour, consultation de jour)	Cf. Stade modéré	Techniques comportementales adaptées aux problèmes rencontrés Supervision et soutien des soignants à domicile et en institution (SSIAD EHPAD, etc.)
Ressources et compétences/ (qui ?) Information auprès des CLIC/MSA/ARPA	A : Proches Aidants : Café des aidants, groupe de parole, plateforme de répit Patients : Assistant de vie sociale pour les programmes de stimulation personnalisés, spécialiste d'activité physique adaptée, kinésithérapeute, aide-soignants, aide méco-psychologique, assistant de soins en gérontologie, équipe ESA, infirmier(-ère), aide mécoppsychologique. A et P : ergothérapeute, orthophoniste, psychologue, psychomotricien, kinésithérapeutes, équipe ESA ou des MDPH pour les sujets jeunes, accueil de jour, spécialistes des TNC, gériatres, équipes mobiles, LICC, LHR, PARSA, centre de santé, médecin coordonnateur, équipe de soins des EHPAD.				

TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE

PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE

59

- Former, informer et expliquer ++
- Troubles cognitifs (moyens de compensation..)
- Troubles du comportement (adaptation de l'environnement, musicothérapie..)
- Troubles du sommeil
- Stimulation cognitive
- Intérêt des prises en charge multidomaine
- Aides Sociales
- Soutien aux aidants
- Associations

TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE

PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE

- Former, informer et expliquer ++
- Troubles cognitifs (moyens de compensation..)
- Troubles du comportement (adaptation de l'environnement, musicothérapie..)
- Troubles du sommeil

- Stimulation cognitive
- Intérêt des prises en charge multidomaine

- Aides Sociales

- Soutien aux aidants

- Associations



Maladie à corps de Lewy

- **Former, informer et expliquer ++**

- Troubles cognitifs

Fluctuations (recherche de facteurs favorisants)

Hallucinations

- **Troubles du comportement**

Contre-indications aux neuroleptiques

- **Troubles du sommeil**

- **Troubles moteurs**

- Stimulation cognitive

- Aides Sociales

- Soutien aux aidants

- Associations

POUR CONCURE:

- Des présentations cliniques polymorphes, pas toujours caractéristiques d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie à corps de Lewy : nécessité de rechercher des manifestations cliniques spécifiques de la maladie à corps de Lewy
 - Apport des biomarqueurs pour le diagnostic positif (Maladie d'Alzheimer ++)
et aide pour le diagnostic différentiel
 - Copathologies fréquentes
 - Prise en charge :
 - ⇒ actuelle : symptômes ++
 - ⇒ à l'avenir : traitements dirigés contre pathologies sous jacentes
- ⇒ Nécessité de développer la recherche dans la maladie à corps de Lewy



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

www.a2mcl.org

06 62 63 34 97

contact@a2mcl.org



MERCI DE VOTRE ATTENTION!

CMRR
Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
LYON

