Diagnostic précoce et recherche clinique et thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer et la maladie à corps de Lewy

Frédéric Blanc
Frederic.Blanc@chru-strasbourg.fr
CM2R, hôpital de jour de Gériatrie , pôle de Gériatrie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
et
ICube, équipe IMIS-Neurocrypto, Université de Strasbourg et CNRS

Vue d'ensemble

- Généralités sur les maladies neurodégénératives cognitives et du stade des prodromes (« stade prodromal »)

- Maladie d'Alzheimer
  - Stade prodromal
  - Recherche clinique
  - Recherche thérapeutique

- Maladie à corps de Lewy
  - Stade prodromal
  - Recherche clinique
  - Recherche thérapeutique

- Conclusion

Chiffres OMS de la démence

- 2010: 47,5 millions de personnes atteintes
  - 58% dans pays à revenu faible ou intermédiaire
- 2030: 75,6 millions
- 2050: 135,5 millions

- Chaque année 7,7 millions de nouveaux cas dans le monde, soit un nouveau cas toutes les 4 secondes.
- Impact économique: 604 milliards de dollars chaque année.

Selon: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/fr/

Type de maladies cognitives

- Maladie d'Alzheimer (MA): 60-70%, y compris les patients avec MA et lésions vasculaires.
- Maladie à corps de Lewy: 15-20%
- Vasculaire: 20-25%
- Autres maladies: maladie fronto-temporale, maladie cortico-basale, paralysie supra-nucléaire progressive….

Type de Maladies cognitives

Study	Number	Mean age years	Percentage of total autopsy cases of each cohort				
			AD	VaD	Mix	DLB	others
Mizutani and Shimada (1992) [29]	27	(100 – 106)	33.3	18.5	22.0	15.0	12.0
Seno et al. (1999) [30]	122	83.6 ± 8.2	34	35	11	–	20
Akatsu et al. (2002) [31]	158	72 – 91	46	22	2	18	12
Riekse et al. (2004) [32]	270	80.7 ± 5.6	12 (70% F)	7 (30% F)	?	?	?
White et al. (2005) [33]	363	85.5	19	27.5	39.5[1]		14[2]
Jicha et al. (2006) [27]	34	89.0	64.7	11.7	6.0	17.6	0
Bacchetta et al. (2007) [34]	110	90+	23.6	32.7	46.4	–	–
Schneider et al. (2007) [23]	141	86	26	16	86[3]	17	?
Grinberg et al. (2009) [35]	206	75.6	33.6	46.8	22.4	–	–
Jellinger (2008) [36]	1,680	83.3 ± 5.6	46.4/21.0[3]	13.1	4.8	8.5	6.3
Jellinger (2009) [37]	300	90+	41/32	9	12	4	2
Schneider et al. (2009) [22]							
Community cohort	194	89.8 ± 5.5	49.45	39.2	44.3	24.7	1.5
Clinical cohort	280	79.2 ± 10	66.1	17.9	27.5	21.4	6.1
Schneider et al. (2009) [21]	179	89.7 ± 56	57.5	4.5	30.2	1.1	6.2
Brayne et al. (2009) [13]	113	91 (81–101)	67	35	26	5	?
White (2009) [25]	183	72 – 90+	18.6	33.8	14.2	10.9	22.5
Nitrini et al. (2010) [38]	110	79.7 ± 8.9	28.1	31.8	15.5	5.5	19.1[5]
Jellinger and Attems (2010) [2]	1,700	84.3 ± 5.6	45.7/25.0[3]	12.8	5.7	10.7[4]	4.2
Ubhi et al. (2010) [39]	512	84.8	77.7	–	–	19.1	–

Mix = Mixed dementia (AD + cerebrovascular encephalopathy); CVL = cerebrovascular lesions; F = female.
[1] 20.5% AD + CVL, 10% LN, 9% hippocampal sclerosis. [2] No cause of dementia identified. [3] AD + CVL. [4] AD + LB. [5] 10% undefined.

Attems et Jellinger, DGCD, 2011

Prodrome(s)

- Prodrome(s):
  - Le petit Robert: Symptômes qui précèdent une maladie; du latin prodromus, du grec prodromos = « avant-coureur ».
  - Larousse: Symptôme du début d'une maladie annonçant en particuliers une crise; du latin prodromus, du grec prodromos = « précurseur».

Définitions

- SCI (Subjective Cognitive Impairment): Plainte cognitive Subjective sans troubles neurocognitifs aux tests neuropsychologiques.

- MCI (Mild Cognitive Impairment): Trouble Cognitif Léger, c'est-à-dire troubles neurocognitifs objectivés, et ne s'accompagnant pas de conséquences fonctionnelles nettes (continuent à gérer le téléphone, les transports, les papiers, les médicaments…=IADL).
- Deux types de MCI:
  - MCI amnésique: penser à la maladie d'Alzheimer
  - MCI non amnésique: penser à la maladie à corps de Lewy, une origine vasculaire…..

Contexte

- Vieillissement de la population en meilleur santé physique.
- Prise de conscience de la population de l'existence de ces maladies neurocognitives.

- Souhait d'un diagnostic très précoce (plus volontiers chez des patients au haut niveau socio-culturel mais pas seulement), dans le but d'agir sur les facteurs de risque d'évolution, ou bien d'être traité (essai thérapeutique).

- Nous faisons de plus en plus de diagnostics au stade prodromal (MCI) mais aussi au stade de plainte cognitive subjective…ce qui était beaucoup plus rarement le cas avant 2005.

La maladie d’Alzheimer au stade prodromal

MCI du à la maladie d'Alzheimer; Albert et al., uniquement paraclinique…

MCI criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	Aβ (PET or CSF)	Neuronal injury (tau, FDG, sMRI)
MCI–core clinical criteria	Uninformative	Conflicting/indeterminant/untested	Conflicting/indeterminant/untested
MCI due to AD—intermediate likelihood	Intermediate	Positive	Untested
		Untested	Positive
MCI due to AD—high likelihood	Highest	Positive	Positive
MCI—unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; Aβ, amyloid beta peptide; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose; sMRI, structural magnetic resonance imaging.

Albert et al., AD, 2011

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 .

Dubois et al., 2014
Lancet Neurology

MCI du à la maladie d'Alzheimer

Clinical phenotypes
Typical
- Amnestic syndrome of the hippocampal type

Atypical
- Posterior cortical atrophy
- Logopenic variant
- Frontal variant

Preclinical states
Asymptomatic at risk
- No AD phenotype (typical or atypical)

Presymptomatic (autosomal dominant mutation)
- No AD phenotype (typical or atypical)

Required pathophysiological marker
- CSF (low amyloid β_{1-42} and high T-tau or P-tau)

or
- Amyloid PET (high retention of amyloid tracer)

Dubois et al., 2014
Lancet Neurology

Tableau clinique le plus fréquente: atteinte temporale interne

- **Phase pré-clinique** : constitution lente et progressive des lésions, sans signe clinique.
- **Phase pré-démentielle ou prodromale**, correspond au SCI ou MCI (ou « Mild Cognitive Impairment » = MCI): durée 2 à 5 ans

- Troubles de la mémoire (Hippocampe)
- Modifications émotionnelles (Amygdale)
- Autonomie du patient respectée

Atrophie hippocampe

Atrophie amygdale

MCI= Mild Cognitive Impairment = trouble cognitif léger

- Plainte mnésique du patient +++ ou de son entourage
- Patient relativement autonome dans sa vie quotidienne
- Fonctionnement cognitif global satisfaisant (c'est-à-dire MMS normal)

- Troubles mnésiques de type « hippocampique » = MCI amnésique = profil typique du patient avec maladie d'Alzheimer au stade de MCI :
    - Faiblesse du rappel en mémoire à long terme
    - <u>Peu ou pas d'amélioration avec des indices de rappel.</u>
    - <u>Le patient ne stocke pas l'information</u>

Petersen et al., 2001, Arch Neurol; Morris et al., 2001, Arch Neurol; Jicha et al., 2006, Arch Neurol

Test des 5 mots (mieux le RLRI16)

- Musée
- Limonade
- Sauterelle
- Passoire
- Camion

Test des 5 mots

Profil avec troubles attentionnels:
- Mauvais rappel immédiat

Profil hippocampique:
- Mauvais rappel différé libre
- Mauvais rappel différé indicé
- Intrusions (lors de l'indiçage)

Profil frontal (ou anxieux):
- Mauvais rappel différé libre
- Bon rappel différé indicé

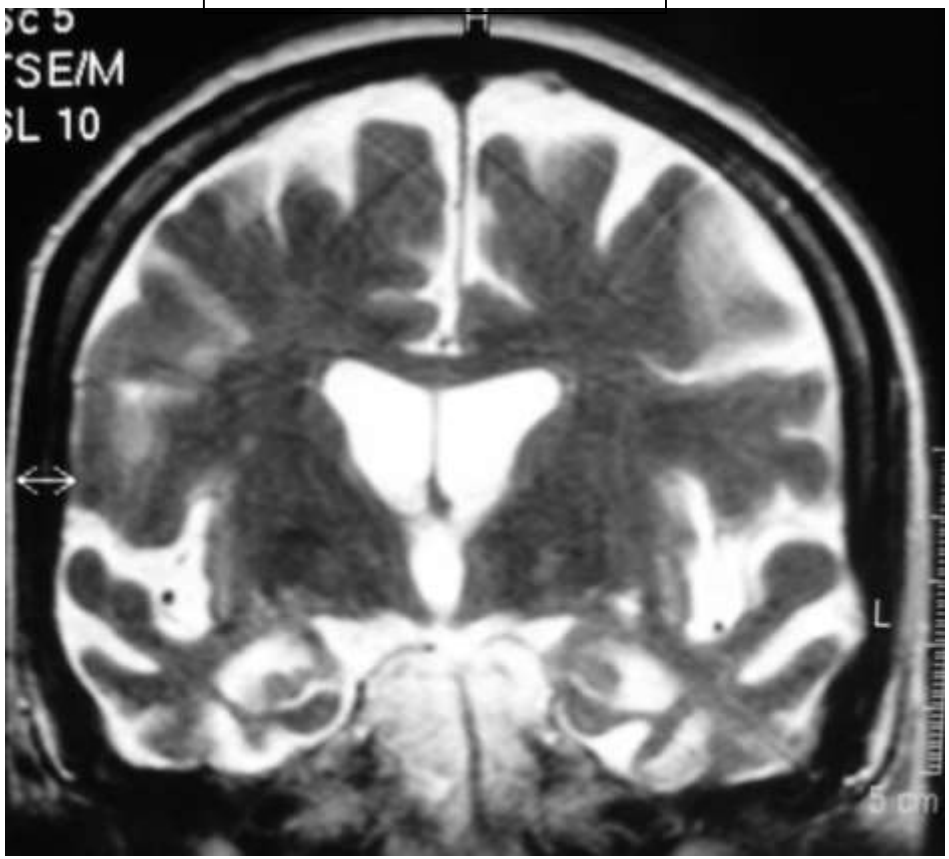
Trouble de la mémoire = trouble du stockage

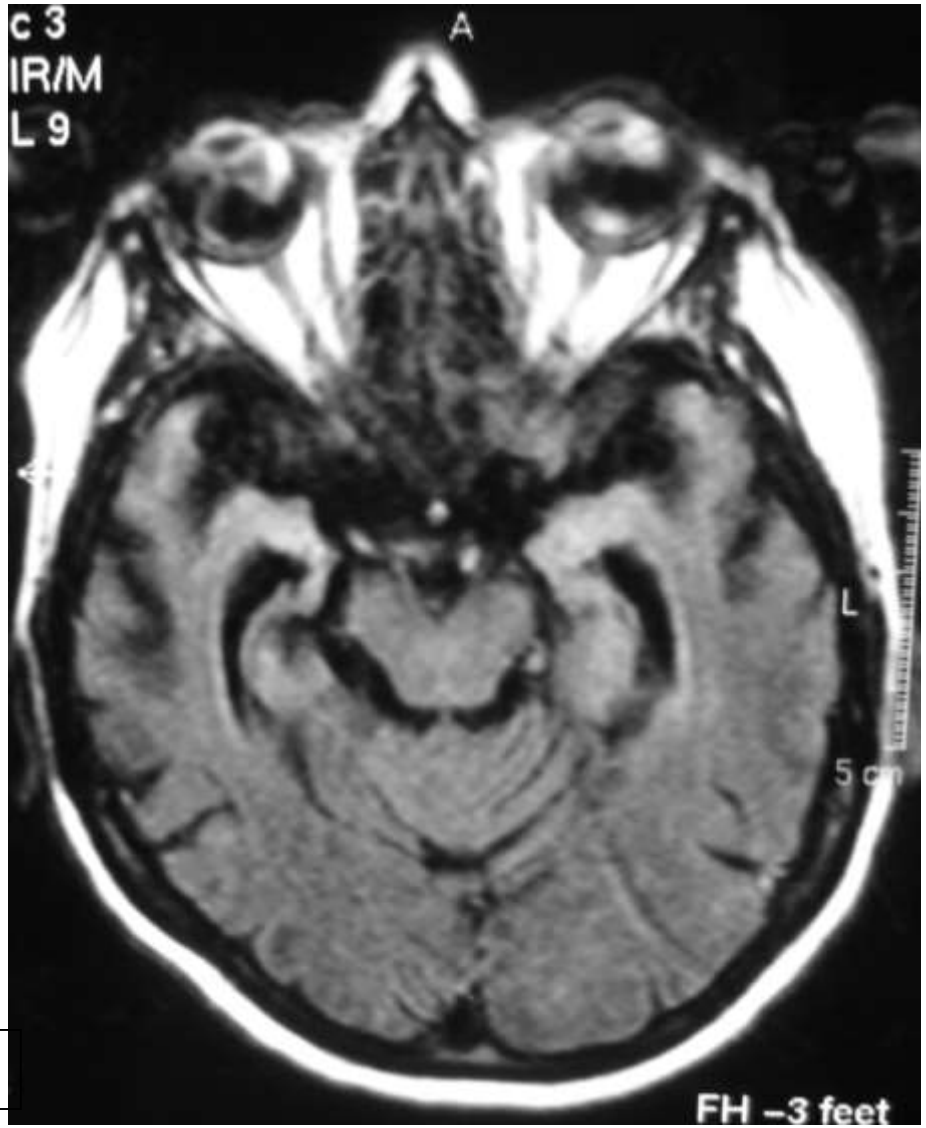
- **Trouble du stockage** = profil hippocampique = absence ou peu d'amélioration avec les indices, le patient ne stocke pas l'information verbale (RLRI16, test des 5 mots…) ou visuelle (DMS48, test des portes…).
- Attention: plus de **50% des Maladies fronto-temporales**, sans doute **100% des scléroses hippocampiques dégénératives**, et **20%patients corps de Lewy** ont aussi de tels troubles: donc non spécifique +++.

Kemp et al., Alz Res Ther, 2017

IRM cérébrale: atrophie des hippocampes

Coupe coronale, T2

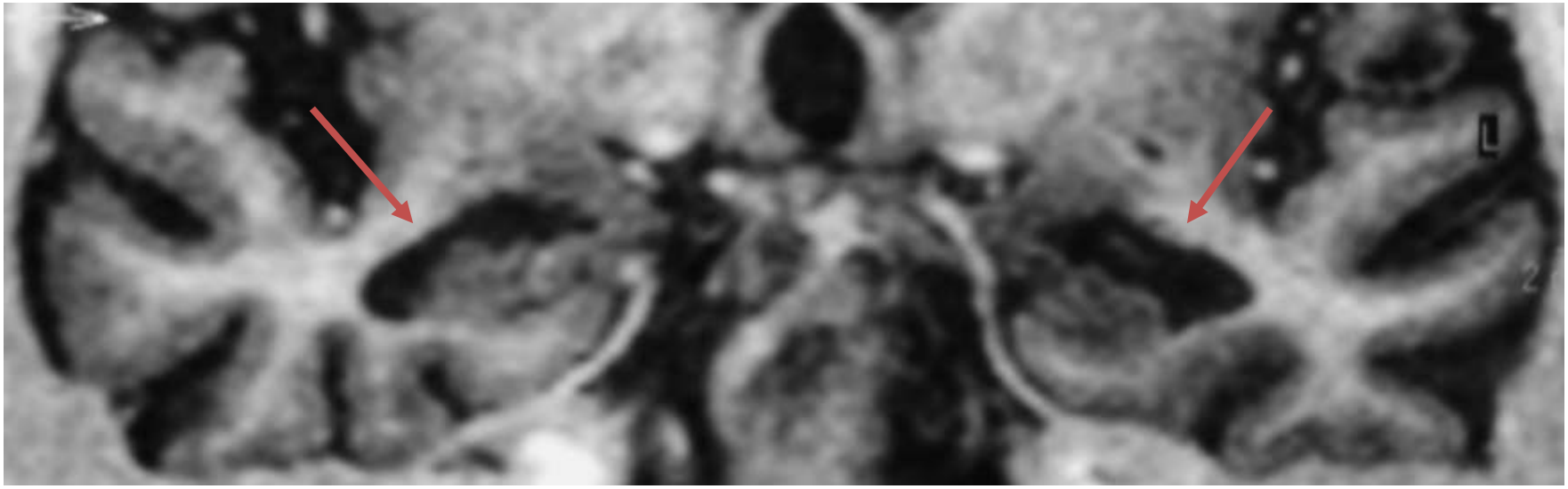


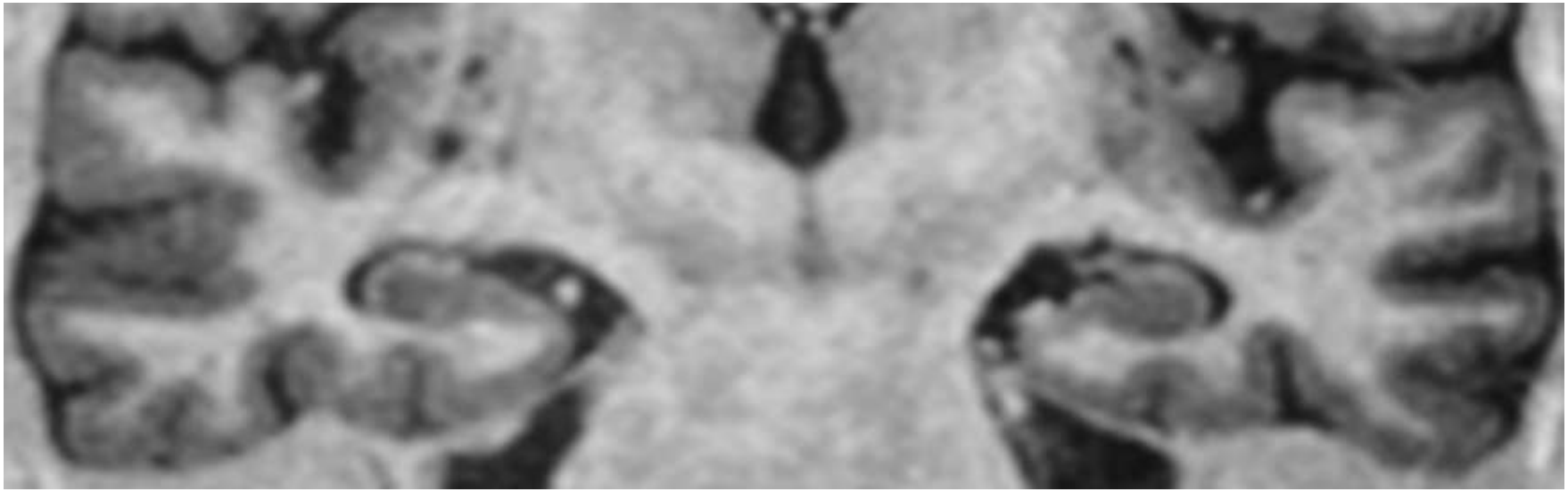


Femme de 57 ans

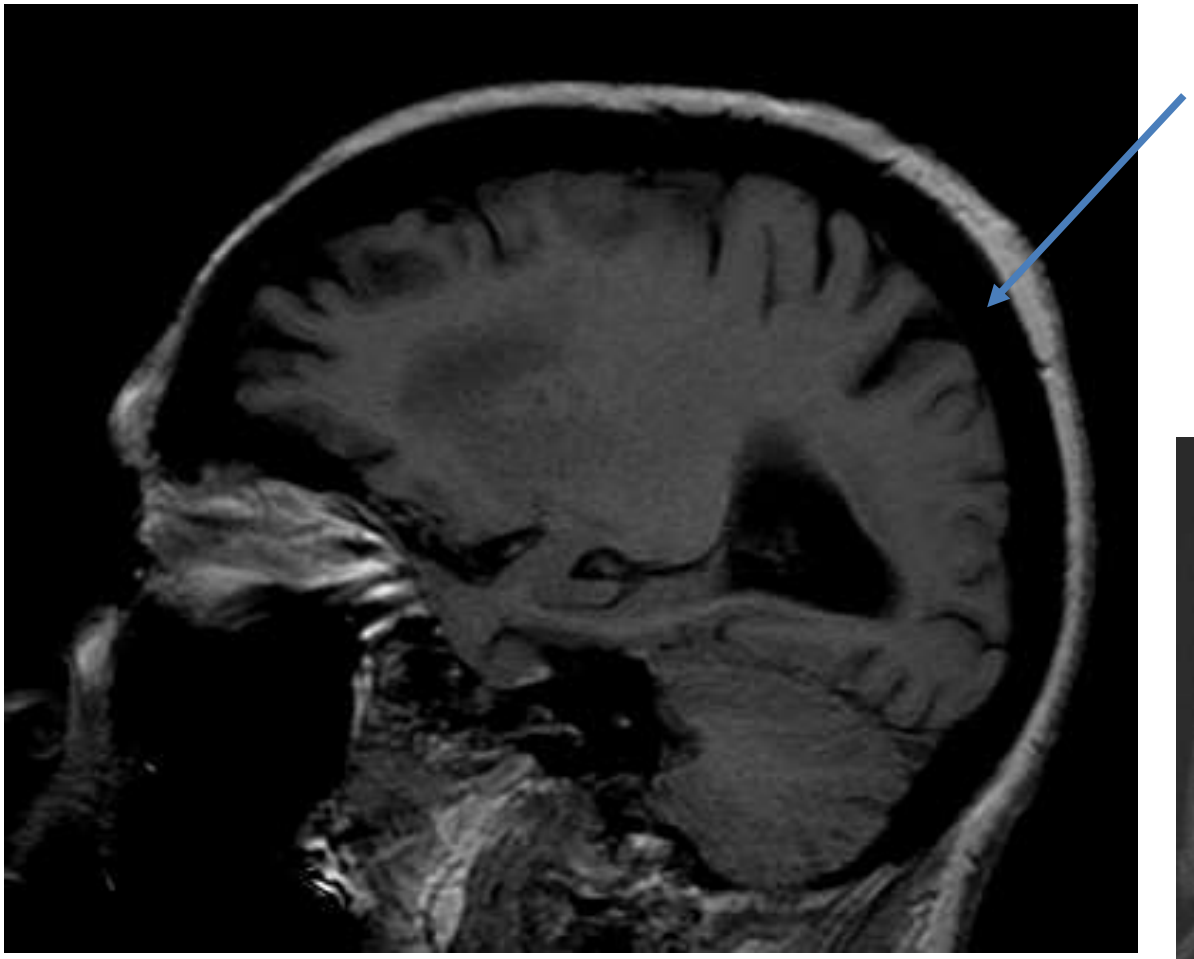
Coupe axiale, FLAIR

Atrophie des hippocampes

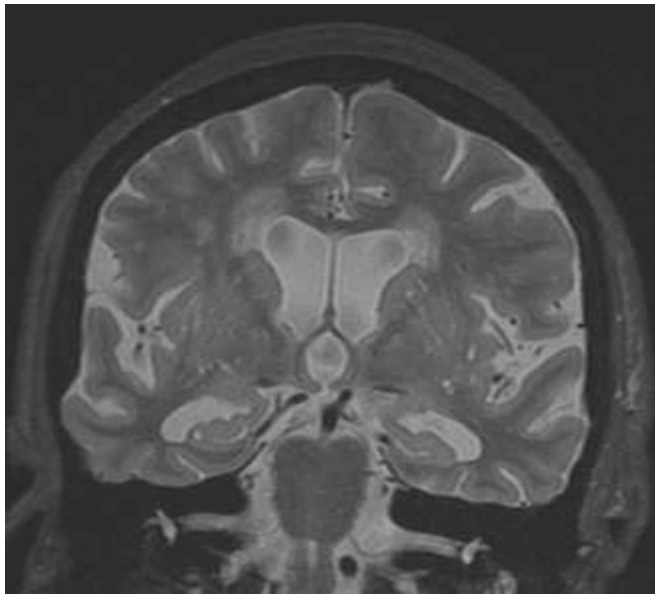




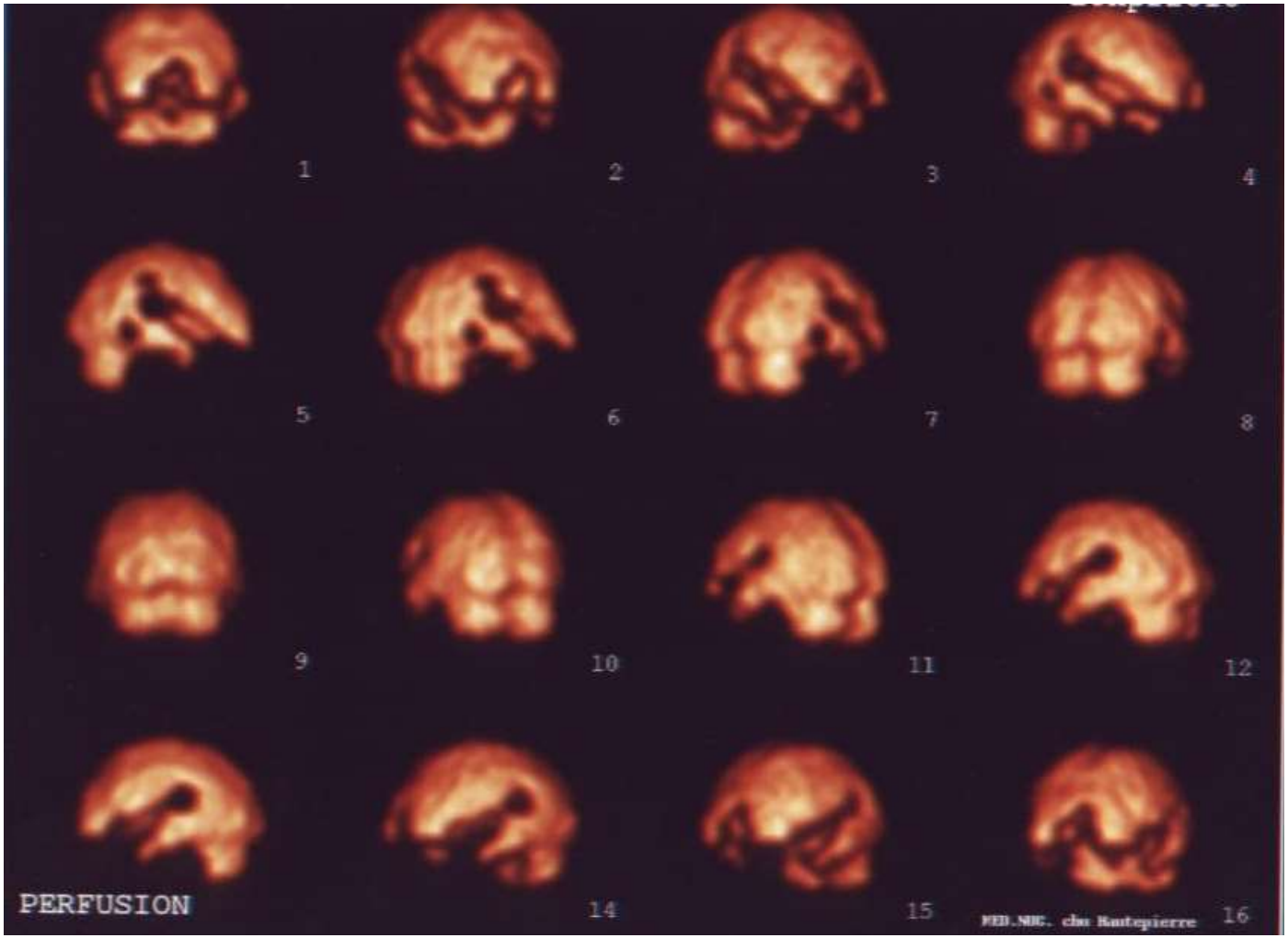
Atrophie pariétale



Hanggi et al., JAD, 2011



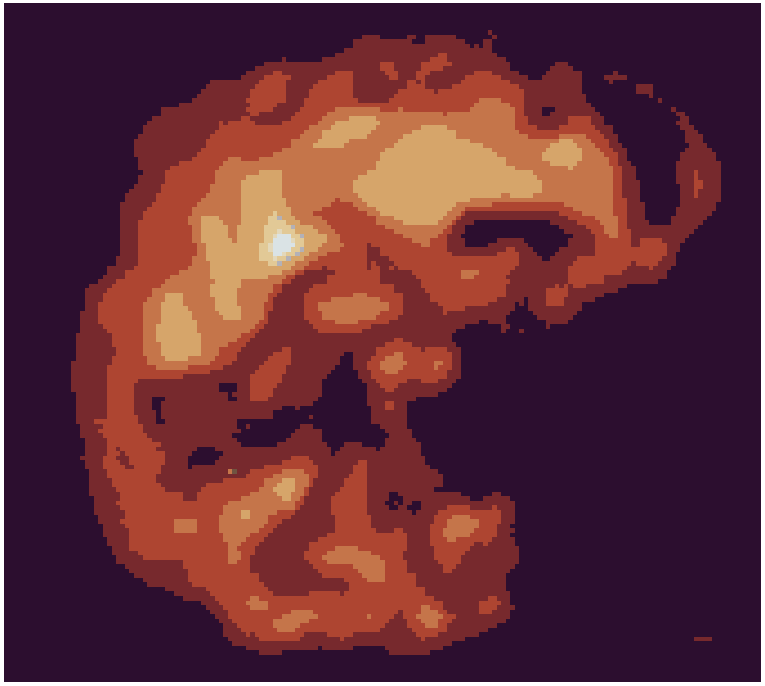
SPECT

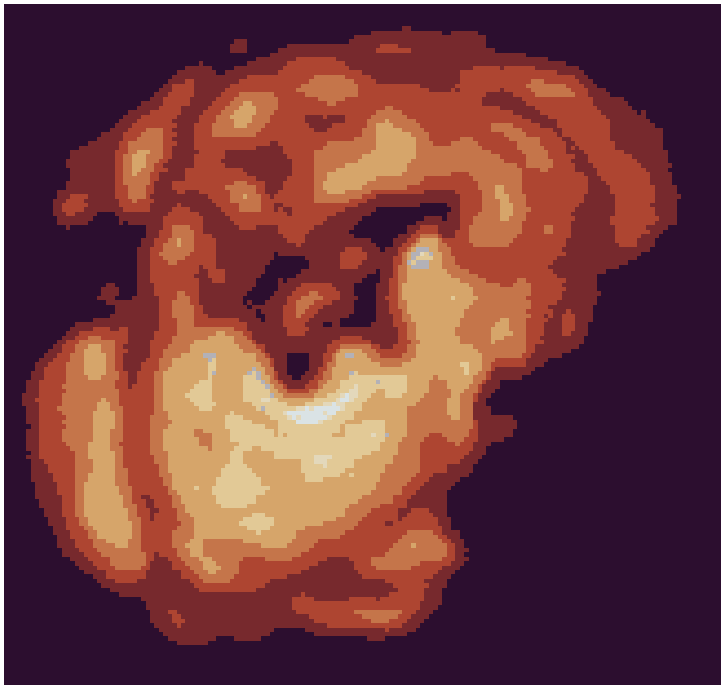


Hypoperfusion temporo-pariétale

PET au FDG

Hypométabolisme





Temporal et Pariétal

Marqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)

	Tau (**Augmentée**)	Phospho-Tau (**Augmentée**)	Aβ 1-42 (**Diminuée**)
Sensibilité	81%	75%	85%
Spécificité	89%	93%	90%

Formichi et al., 2006, JCP.

Les résultats du LCR en pratique

- Plus le nombre de biomarqueurs est anormal, plus la sensibilité et spécificité sont élevées.

- Avec trois biomarqueurs pathologiques (Tau et P-Tau augmentés, Abeta42 diminué)
  - Sensibilité = 95-97%
  - Spécificité = 85-97%

Lehmann et al., 2014, ART
Bousiges et al., 2016, JAD

PET amyloïde

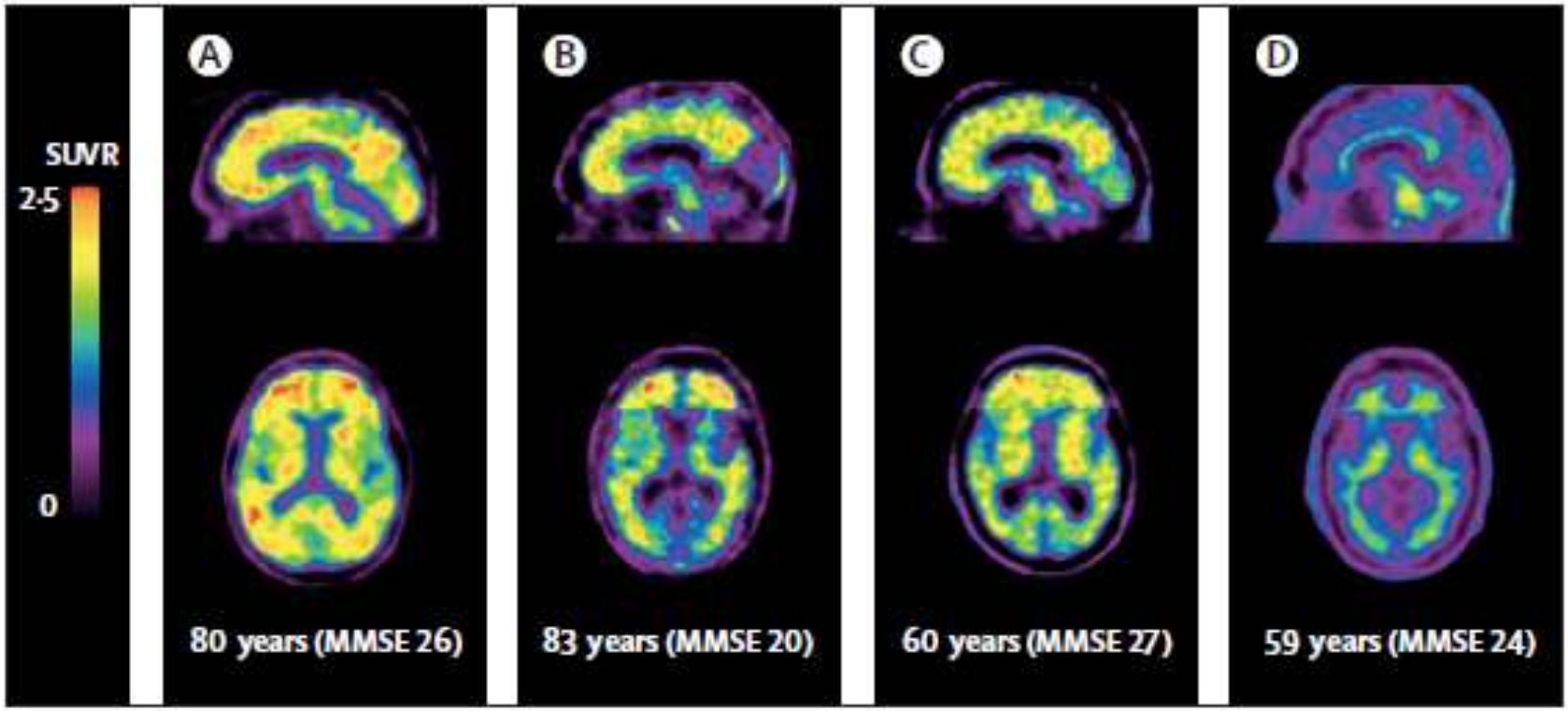
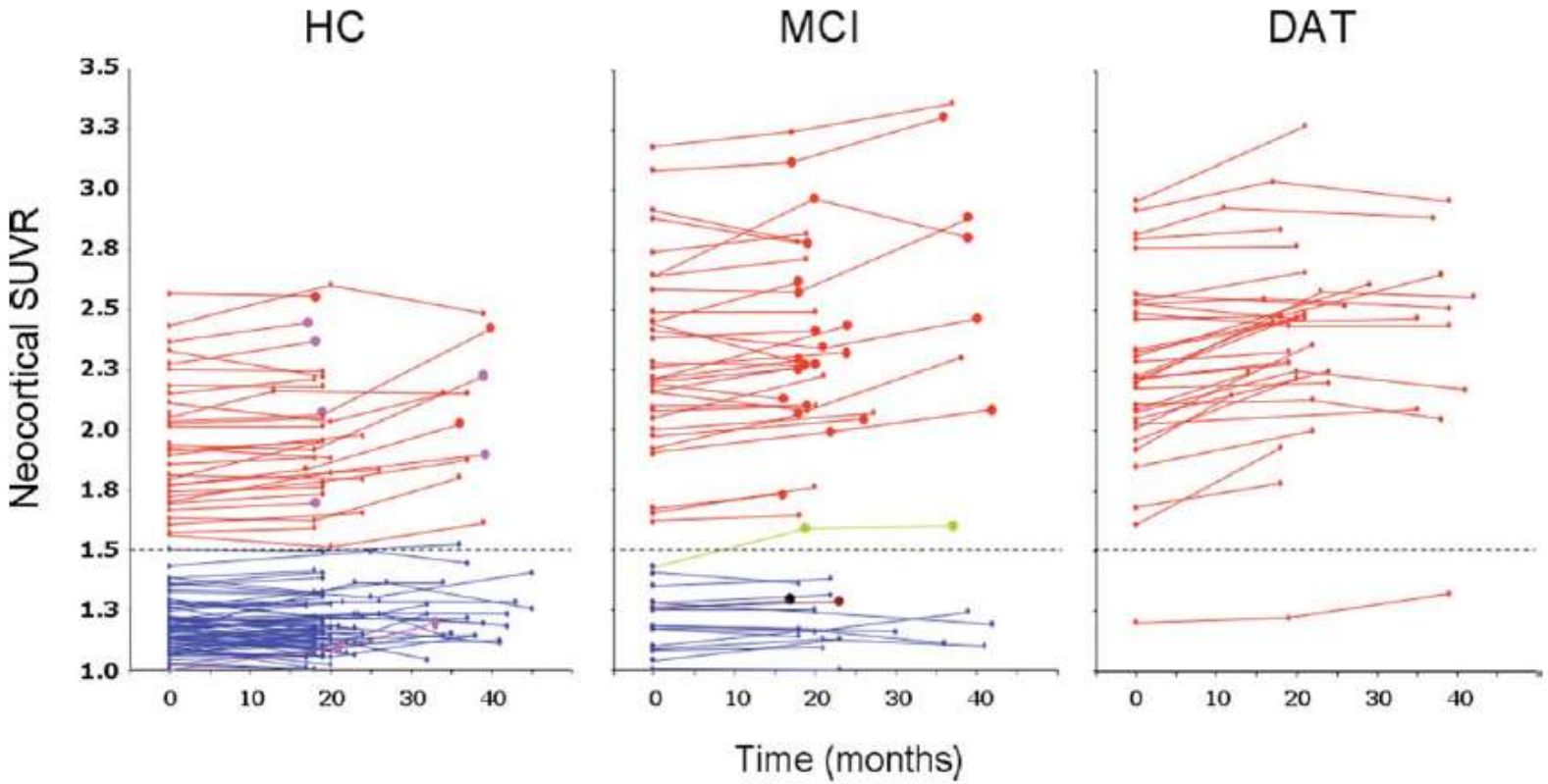


Figure 4: **^{18}F-BAY94-9172 images from three patients with AD and one patient with FTLD**
There is cortical binding in frontal, posterior cingulate/precuneus, and lateral temporal areas with relative sparing of occipital and sensorimotor cortex in AD patients (A–C). By contrast, there is no cortical binding in the FTLD patient (D).

Rowe et al., Lancet Neurol, 2008

Problématique éthique?



31% + chez 106 sujets sains 69% + chez 65 MCI 97% + chez 35 Alzheimer

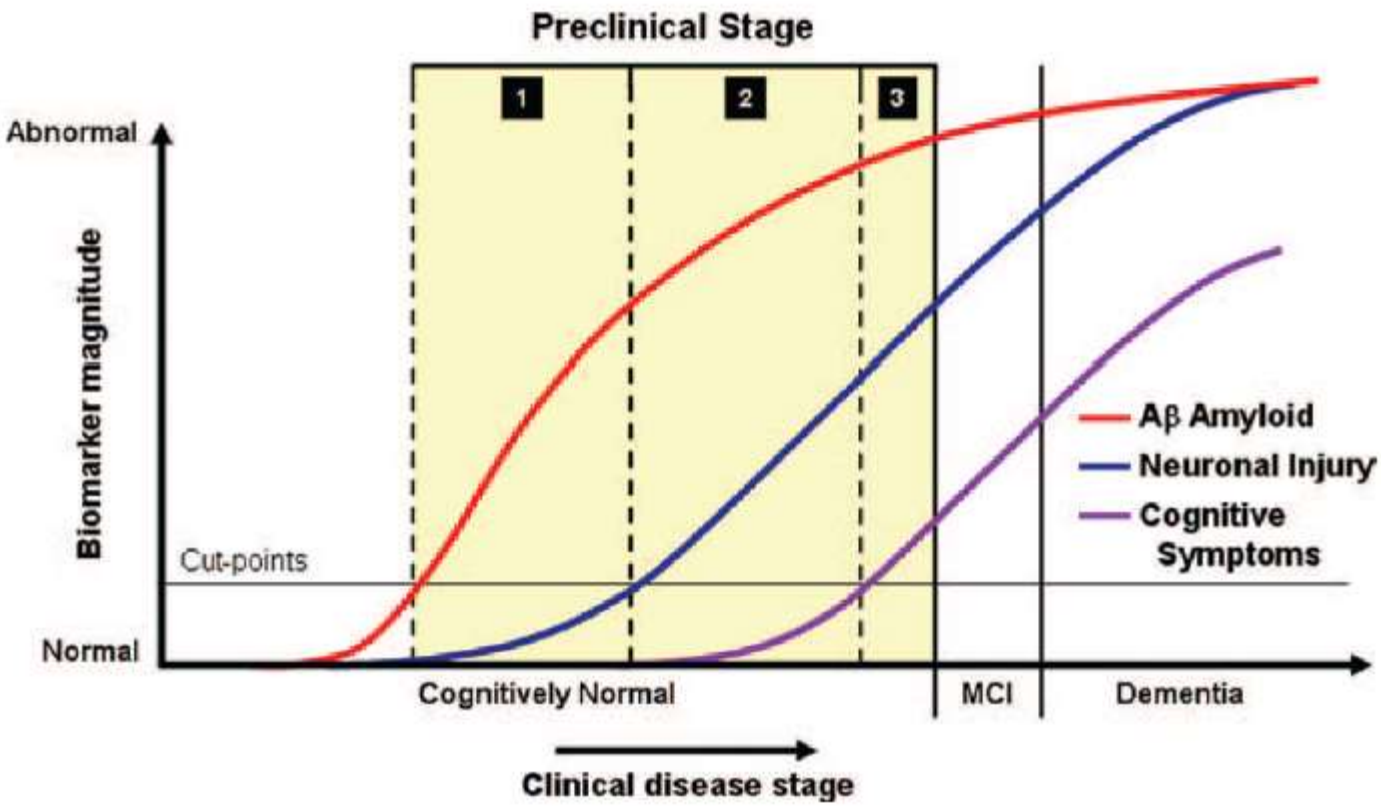
Villemagne et al., Ann Neurol, 2011

Suite….

- Evolution des sujets MCI à 20 mois:
  - Si PIB +++: évolution vers Alzheimer = 67%
  - Si PIB + : évolution vers Alzheimer = 5%
  - Si PIB -: évolution vers Alzheimer= aucun

- Evolution des sujets sains:
  - Si PIB +++: évolution vers Alzheimer ou MCI chez 16% à 20 mois, et 25% à 3 ans.

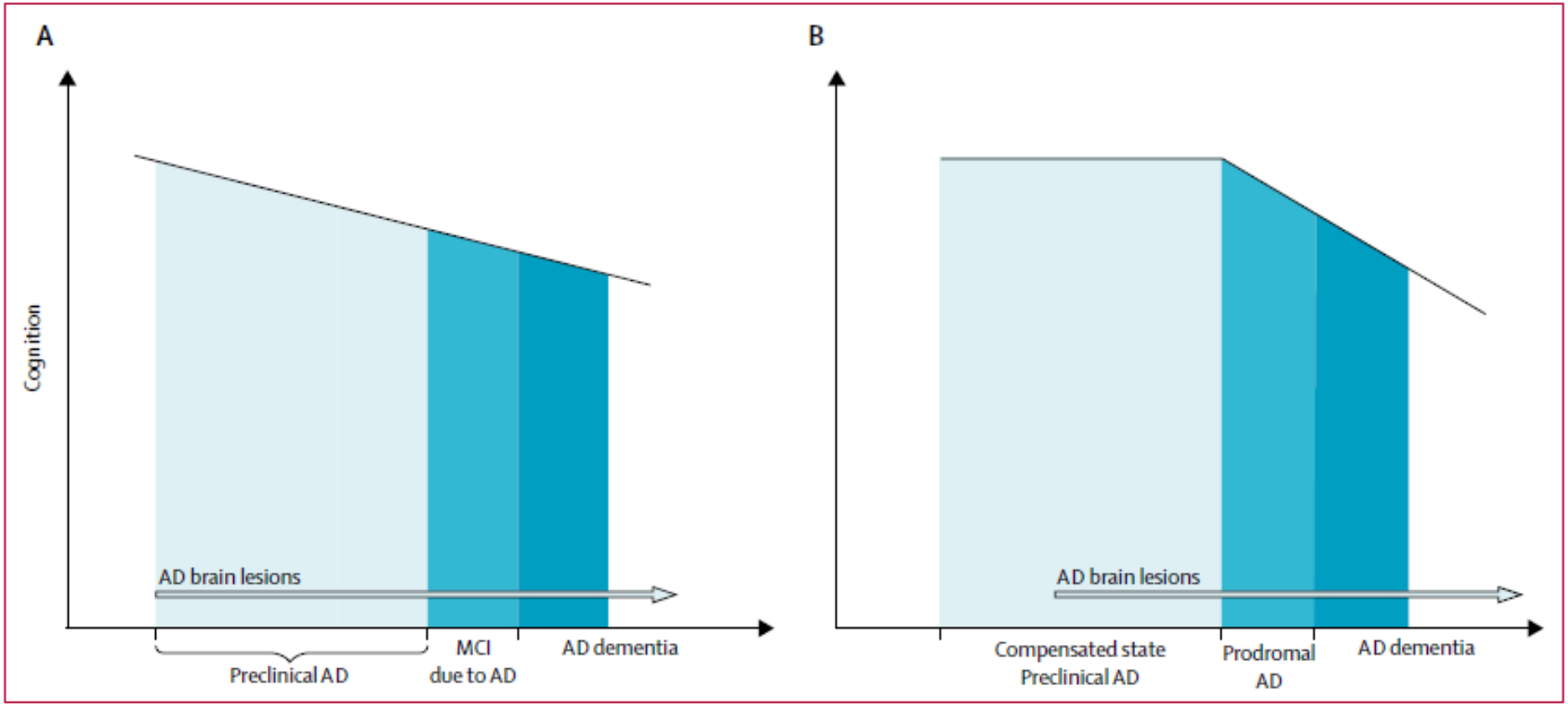
Stade préclinique de la maladie d'Alzheimer?



Abeta amyloid = PET amyloïde positif, ou LCR avec diminution ABeta42
Neuronal injury = PET FDG diminué, atrophie cérébrale IRM, ou augmentation Tau/P-Tau
Cognitive symptoms = anomalies aux tests mais dépend du Z-score….

Jack et al., Ann Neurology, 2012

Deux hypothèses sur l'évolution cognitive du stade précoce



Dubois et al., Lancet Neurol, 2018

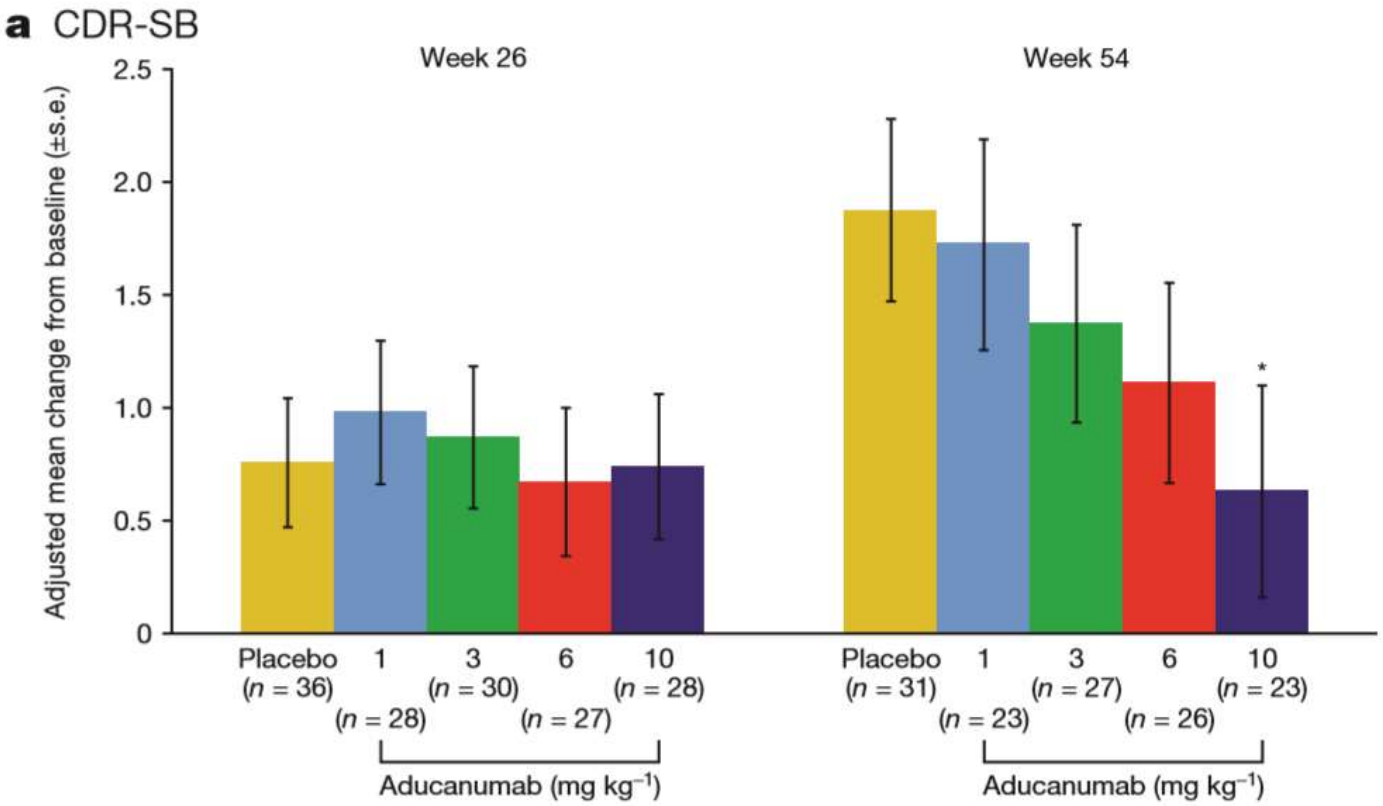
Recherche Thérapeutique dans la maladie d’Alzheimer

Aducanumab

Essai thérapeutique à Strasbourg et Nancy

- Patients à un stade prodomal ou de démence très légère (MMS>24)
- Une perfusion par mois pendant 18 mois.
- Surveillance rapprochée en IRM cérébrale car risque de réaction locale (œdème, microhémorragie).
- Fait en France, en Europe et aux Etats-Unis. Objectif=1500 patients.

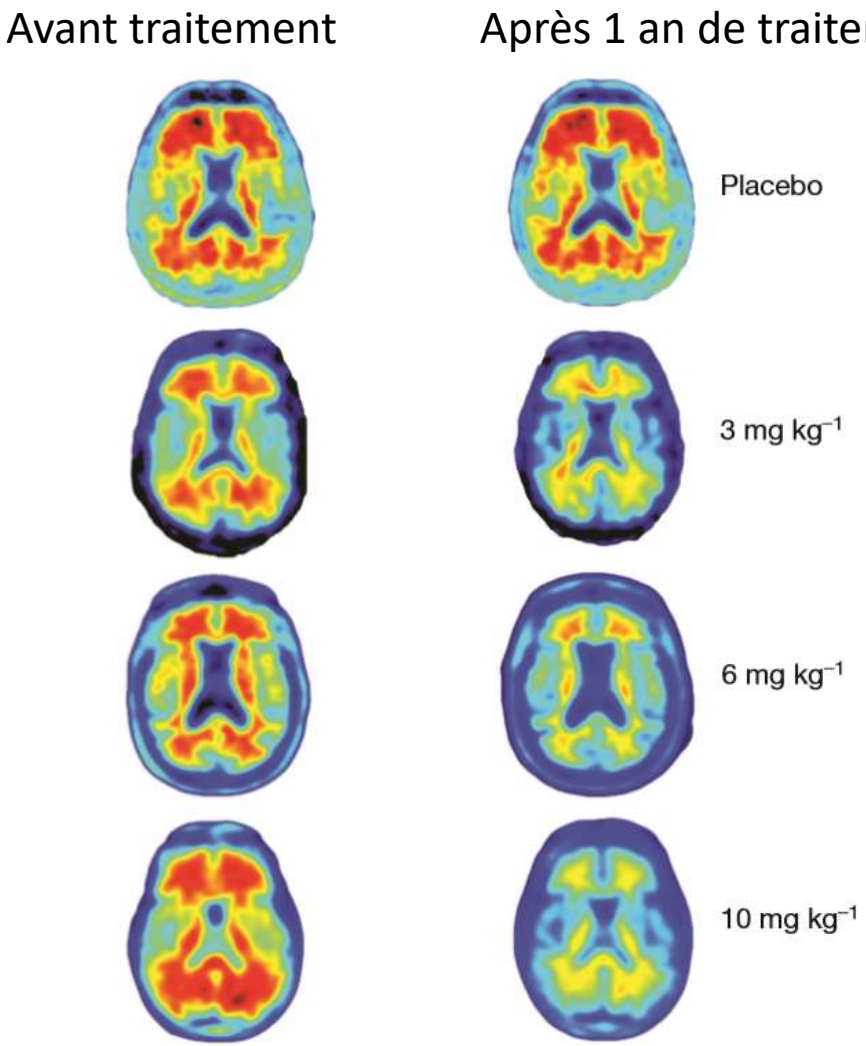
Résultats du premier essai sur 165 patients (Phase 1-2)



Dose-response $P < 0.05$ at week 54 based on a linear contrast test

Sevigny et al., 2016

Aducanumab et maladie d'Alzheimer



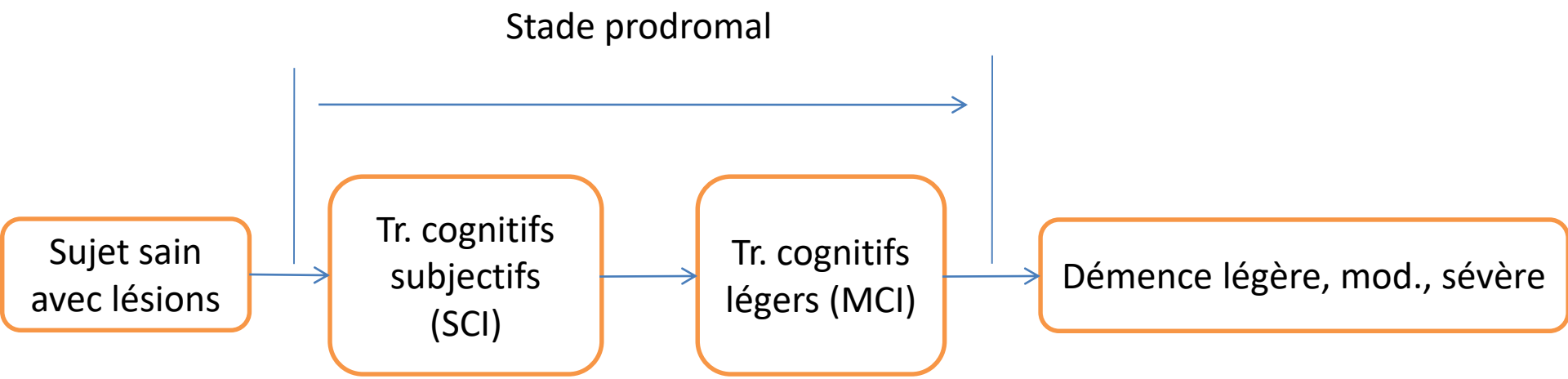
Sevigny et al., 2016

Autres essais thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer

- Laboratoire Lilly: anti-beta-sécrétase (AZET).
- Laboratoire Roche: Anticorps anti-Abeta (Crenezumab, Gantenerumab).
- Laboratoire Biogen et Roche: anticorps anti-Tau.

- Laboratoire Novartis: deux essais à venir en prévention de la maladie d'Alzheimer (vaccin et anti-bétasécrétase).

Maladie d'Alzheimer



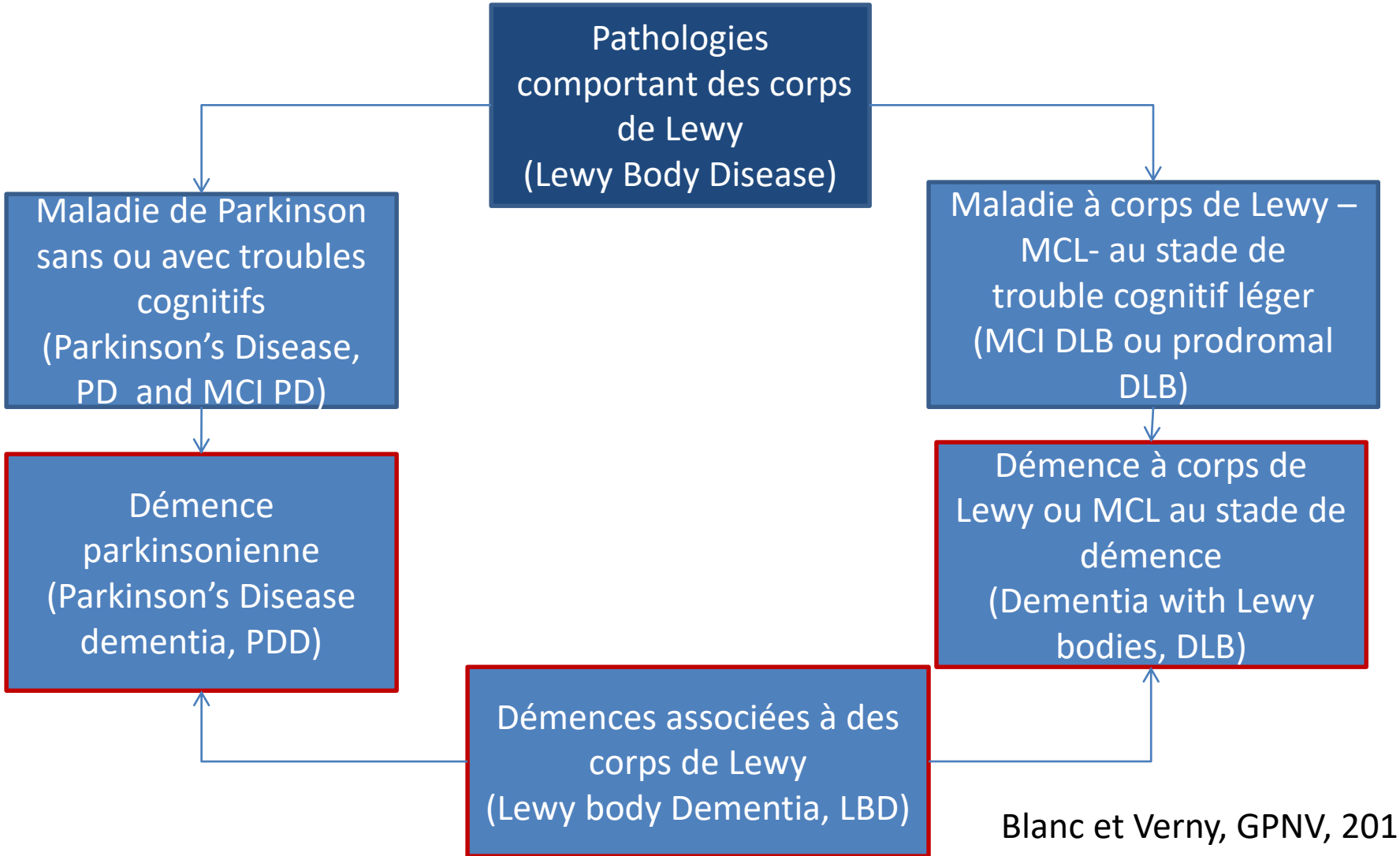
Temps : 20 ans ……10 ans……5ans……0…….+5ans…..+10……+15
Âge: 55-60 ans ……65 ans……75 ans……80 ans……90-95 ans

SCI= Subjective Cognitive Impairment
MCI= Mild Cognitive Impairment

Adapté de Reisberg, AD, 2008

Maladie à corps de Lewy au stade prodromal

Sémantique et nomenclature



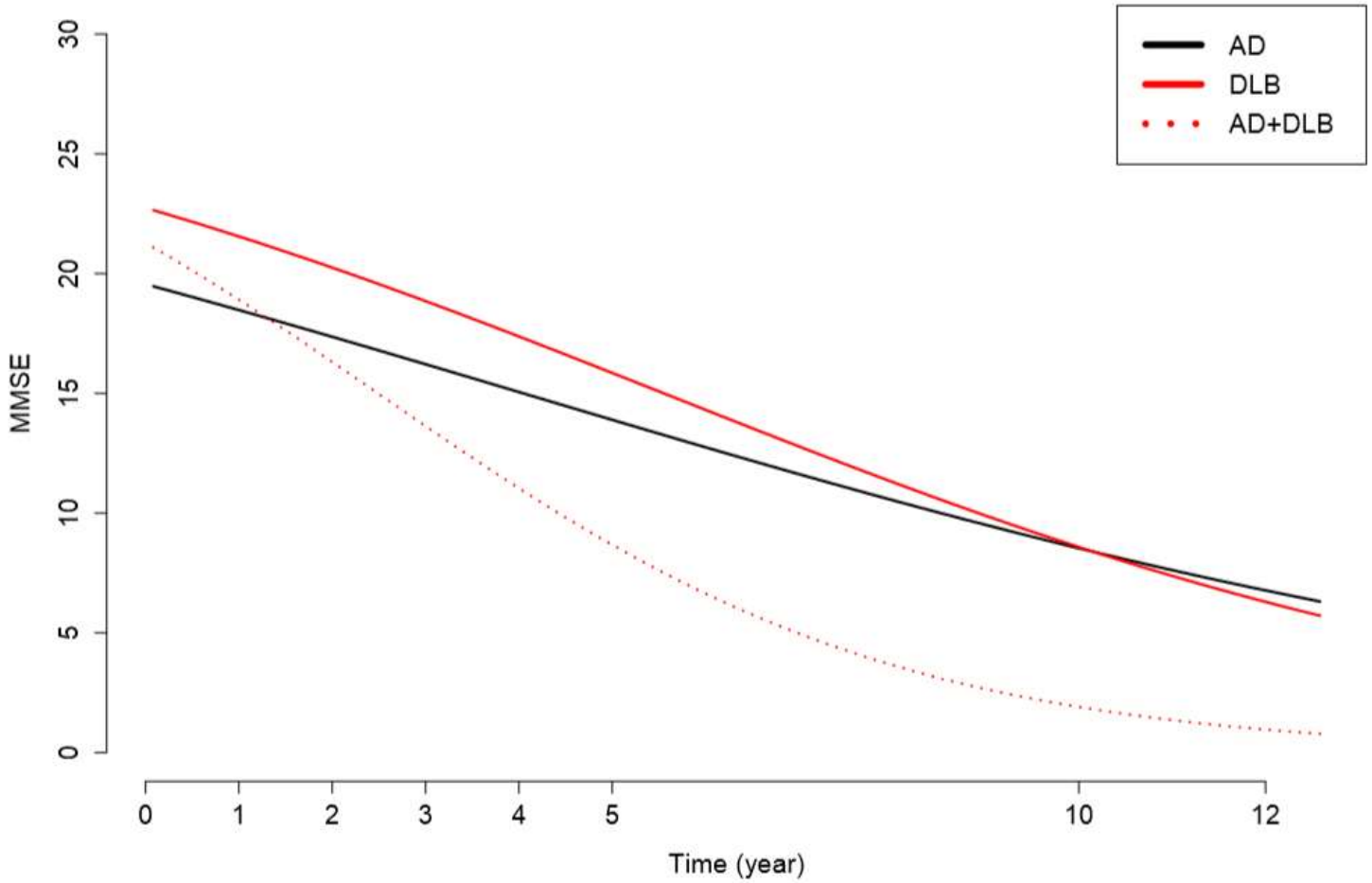
Blanc et Verny, GPNV, 2017

Epidémiologie MCL

- Prévalence dans la population de plus de 65 ans = 0,7%.
- Représente de 15 à 20% des sujets déments.
- Début de survenue de 50 à 110 ans (plus tardif que dans la maladie de Parkinson).
- Mais présent chez 22% des déments de plus de 85 ans.

McKeith et al., Lancet Neurol, 2004
Attems et Jellinger, DGCD, 2011

Evolution: baisse du MMS
1 à 1,5 points par an



Autres études épidémiologiques: 2,5 à 3 points par an… Blanc et al., Alz Res Ther, 2017

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Fourth consensus report of the DLB Consortium

OPEN

Ian G. McKeith, MD, F Med Sci
Bradley F. Boeve, MD
Dennis W. Dickson, MD
Glenda Halliday, PhD
John-Paul Taylor, PhD, MRC Psych
Daniel Weintraub, MD
Dag Aarsland, MD
James Galvin, MD, MPH
Johannes Attems, MD
Clive G. Ballard, MRC Psych, MD
Ashley Bayston, BA, LLB
Thomas G. Beach, MD, PhD
Frédéric Blanc, MD, PhD

ABSTRACT

The Dementia with Lewy Bodies (DLB) Consortium has refined its recommendations about the clinical and pathologic diagnosis of DLB, updating the previous report, which has been in widespread use for the last decade. The revised DLB consensus criteria now distinguish clearly between clinical features and diagnostic biomarkers, and give guidance about optimal methods to establish and interpret these. Substantial new information has been incorporated about previously reported aspects of DLB, with increased diagnostic weighting given to REM sleep behavior disorder and ^{123}iodine-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy. The diagnostic role of other neuroimaging, electrophysiologic, and laboratory investigations is also described. Minor modifications to pathologic methods and criteria are recommended to take account of Alzheimer disease neuropathologic change, to add previously omitted Lewy-related pathology categories, and to include assessments for substantia nigra neuronal loss. Recommendations about clinical management are largely based upon expert opinion since randomized controlled trials in DLB are few. Substantial progress has been made since the previous report in the detection and recognition of DLB as a common and important clinical disorder. During that period it has been incorporated into DSM-5, as major neurocognitive disorder with Lewy bodies. There remains a pressing need to understand the underlying neu-

McKeith et al., 2017, Neurology

Critères principaux ou de base Maladie à corps de Lewy

- **Troubles cognitifs importants**
- Deux des 4 critères suivants = probable
- Un 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.

McKeith et al., Neurology, 2017

Critères cliniques de soutien ou secondaires

- MCL probable si associé à un critère principal.
- Sinon MCL possible quel que soit le nombre de critères secondaires.

- **Sensibilité sévère aux neuroleptiques**
- **Instabilité posturale**
- **Chutes répétées**
- Syncope ou autre épisode transitoire de non réponse
- Trouble dysautonomique sévère: **constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire**
- **Hypersomnie**
- **Hyposmie**
- **Hallucinations autres** (olfactives, auditives…)
- Délire systématisé
- **Apathie**
- **Anxiété**
- **Dépression**

McKeith et al., Neurology, 2017

Eléments clefs du diagnostic de la maladie à corps de Lewy au stade précoce

- Ralentissement physique et psychique
- **Fluctuations** cognitives et de vigilance
- Hallucinations visuelles **mais pas seulement**
- Troubles du comportements en sommeil paradoxal (**TCSP**)

- **Troubles neurovégétatifs et sensoriels**

- **Profil cognitif**

- **IRM cérébrale**

Les hallucinations

- Le plus souvent visuelles, mais peuvent être auditives, olfactives, somesthésiques…

- 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, …)

- Peuvent débuter par
  - une sensation de présence,
  - une sensation de passage,
  - une illusion, exemple confondre une tâche sur le sol avec un insecte

Blanc et Verny, GPNV, 2017

Le syndrome parkinsonien

- Akinésie: difficile chez la personne âgé, très subjectif.
- Amimie +++
- Rigidité +++, avec la manœuvre de Froment

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 devient confus? »
- 4 caractéristiques, échelle de fluctuation de la Mayo Clinic (intéressant si score ≥3/4):
  - Somnolence ou léthargie de jour.
  - Sommeils de plus de 2 heures de jour.
  - Regard fixe pendant de longues périodes.
  - Épisodes où le langage est désorganisé.

Blanc et Verny, GPNV, 2017

Troubles neurovégétatifs et neurosensoriels

- Hypotension orthostatique
- Rhinorrhée
- Salivation
- Constipation…
- Troubles urinaires …

- Photophobie…
- Troubles de l’odorat et troubles du goût.

Chiba et al., DGCD, 2012

Troubles du comportement du sommeil paradoxal

- 40 à 60% des patients MCL ont des TCSP
- Apparaissent en moyenne 4 à 5 ans avant les symptômes plus évidents, mais parfois présents plus de 15 ans avant.
- Symptômes décrits:
  - Cauchemars ou rêves vivaces
  - Bougent nettement pendant leur sommeil

Mahowald et al., Neurology, 2010

Quelle est la modification comportementale précoce la plus fréquente dans la MCL?

1. Hallucinations
2. Apathie
3. Dépression
4. Délire

Quelle est la modification comportementale précoce la plus fréquente dans la MCL?

1. Hallucinations
2. Apathie
3. Dépression
4. Délire

Dépression et MCL

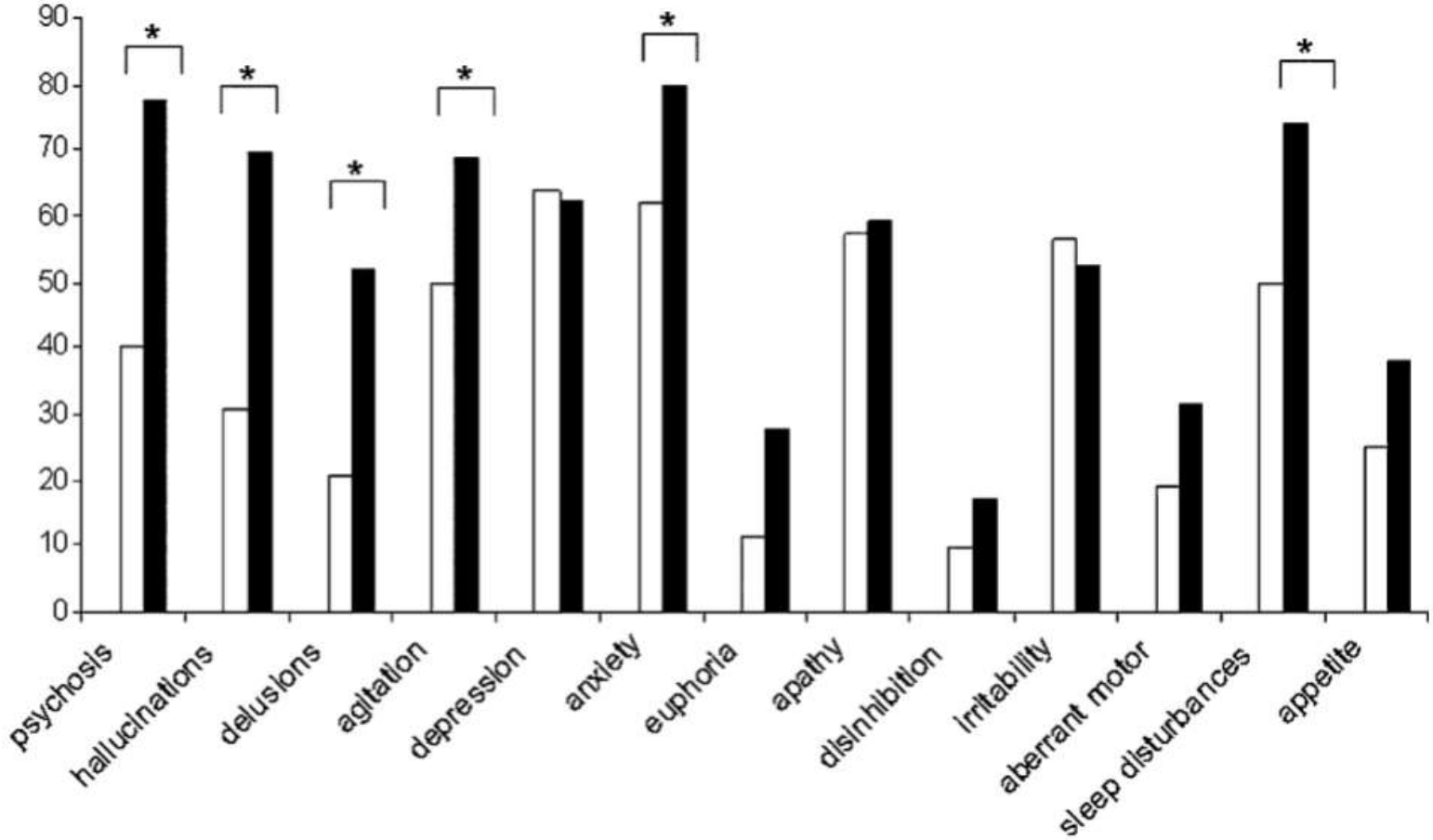


Fig. 1. Occurrence of single each BPSD according to the disease stage. White bars: mild DLB patients; dark bars: moderate–severe DLB patients. $^{*}p < 0.05$.

Borroni et al., AGG, 2008.

Dépression

- Antécédent de dépression dans 43% des cas, en moyenne 11 ans avant le début de la maladie (Jung et al., ADPD, 2013)
- 60% des patients MCL font une dépression au cours de la maladie (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).
- Le traitement par electro-convulsivo-thérapie semble efficace. Intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne?

CEMNIS

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?

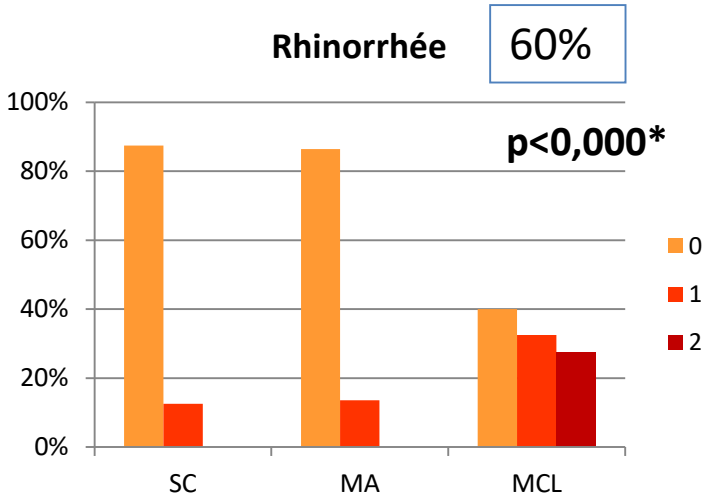
1. Hypotension orthostatique
2. Constipation
3. Anosmie, hyposmie
4. Hypersalivation
5. Transpiration

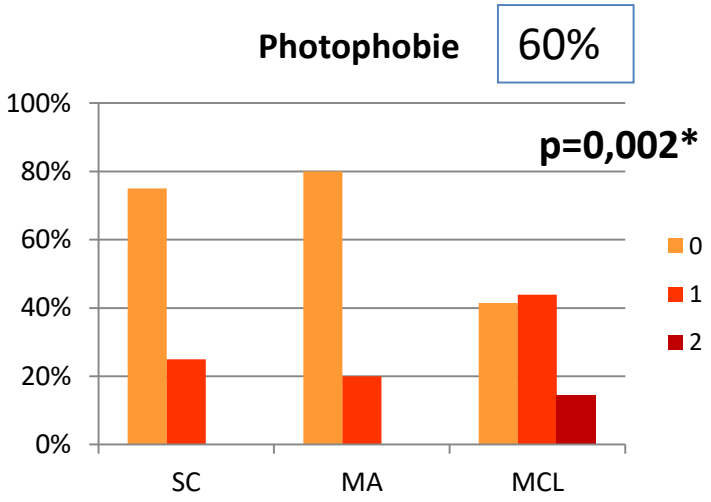
Table 3. Prevalence of non-motor symptoms of PD in subjects

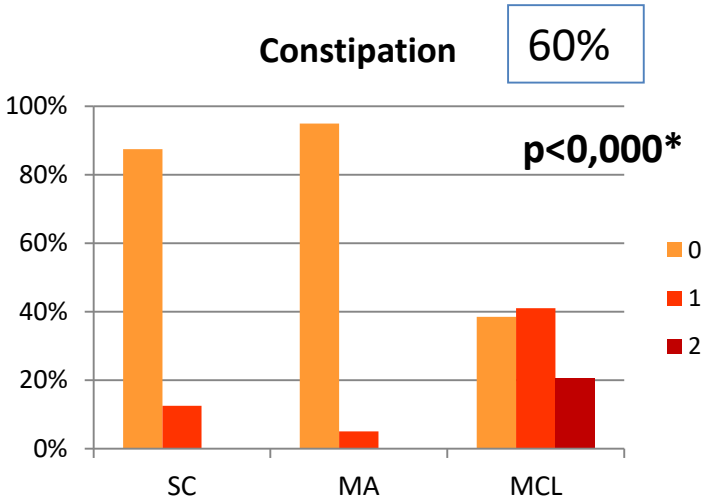
	DLB patients (n = 34)	AD patients (n = 32)	Normal controls (n = 30)
Cognitive impairment			
Memory loss	34 (100)[a]	32 (100.0)[a]	14 (46.7)
Anosmia or hyposmia	14 (41.1)[a, b]	2 (6.2)	2 (6.7)
Autonomic dysfunction			
Constipation	16 (47.1)[a, b]	5 (15.6)	5 (16.7)
Orthostatic dizziness	8 (23.5)[b]	0 (0)	1 (3.3)
Urinary incontinence	9 (26.5)	3 (9.4)	2 (6.7)
Increased sweating	5 (14.7)	1 (3.1)	4 (13.3)
Increased saliva	7 (20.6)[a, b]	0 (0)	0 (0)

Chiba et al., DGCD, 2012

Troubles neurovégétatifs et sensoriels dans la maladie à corps de Lewy







Résultats

Test DysautoLewy

- Proposition d'un test d'évaluation des troubles neurovégétatifs

Test DysautoLewy

- Sécheresse buccale (0 à 1)
- Sécheresse oculaire (0 à 1)
- Troubles du goût (0 à 2)
- Troubles de l'odorat (0 à 2)
- Constipation (0 à 2)
- Rhinorrhée (0 à 2)
- Photophobie (0 à 2)

TOTAL ...../12

- **Score moyen**
  - MCL : 4,77/12
  - MA : 1/12
  - SC : 0,94/12
- **Se = 83,3%, Spe = 82,4%**
  (pour un score ≥3/12)

Heitz et al., DLB meeting, 2015

Résumé symptômes prodromaux

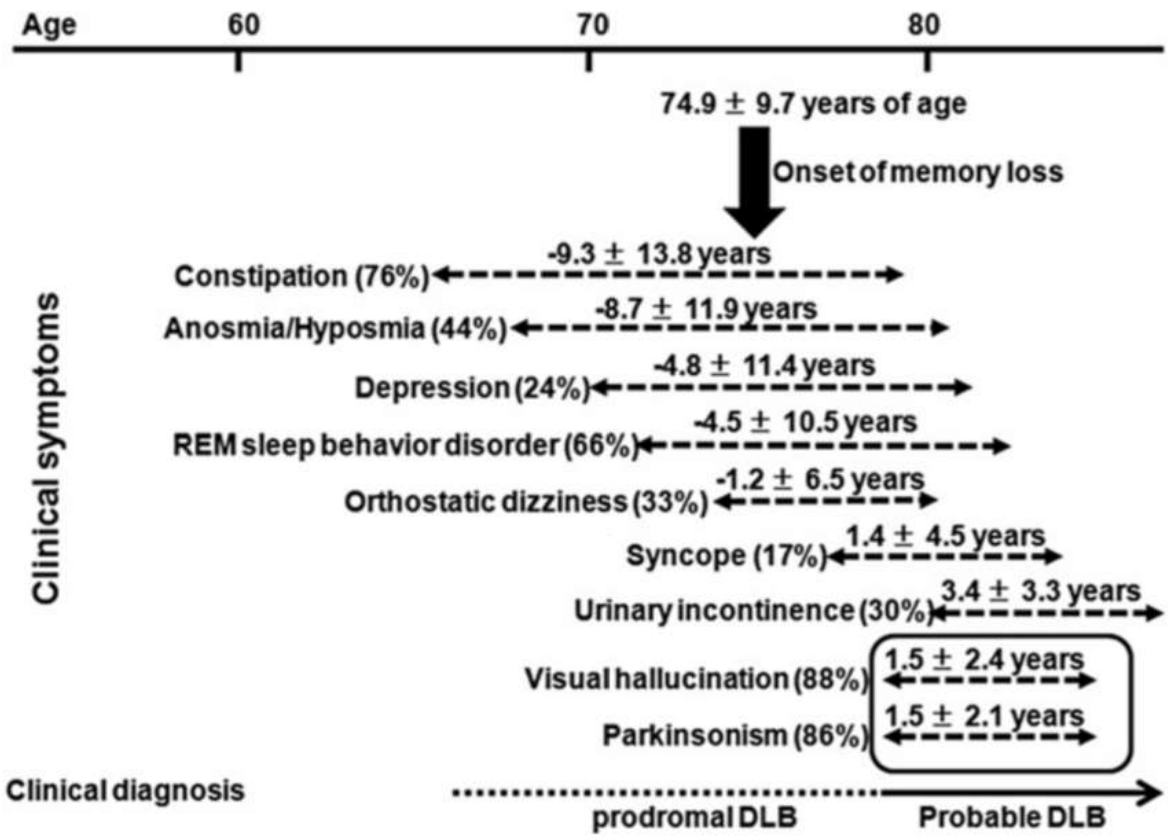


Figure 1 Clinical course of 90 patients with probable DLB relative to onset of memory loss. The prevalence (%) of LB-related symptoms at evaluation is shown. The mean age of memory loss onset

Fujishiro et al., psychogeriatrics, 2013

Neuropsychologie de la maladie à corps de Lewy au stade prodromal

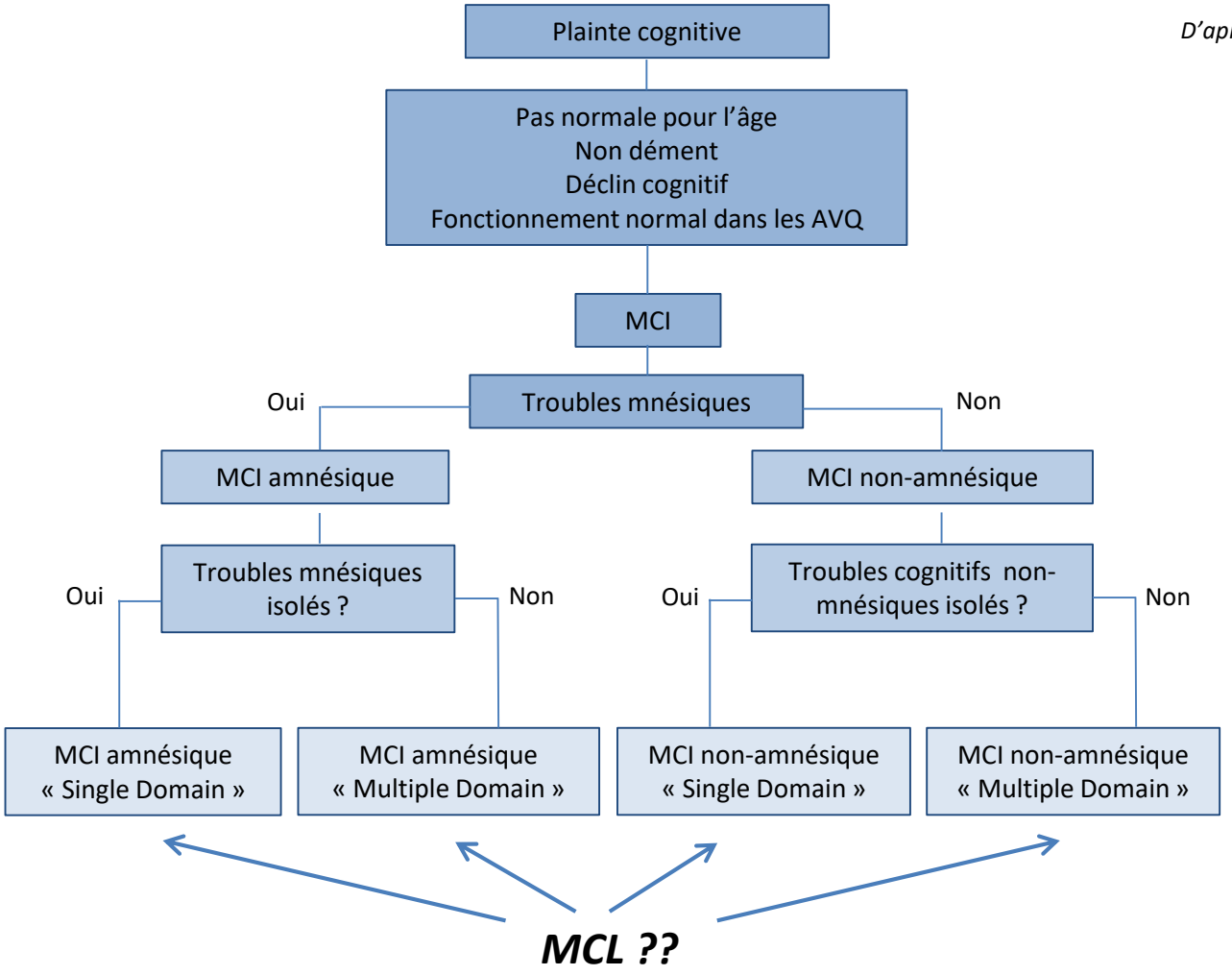
Jennifer KEMP
Neuropsychologue
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Frédéric BLANC
Gériatre, Neurologue
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

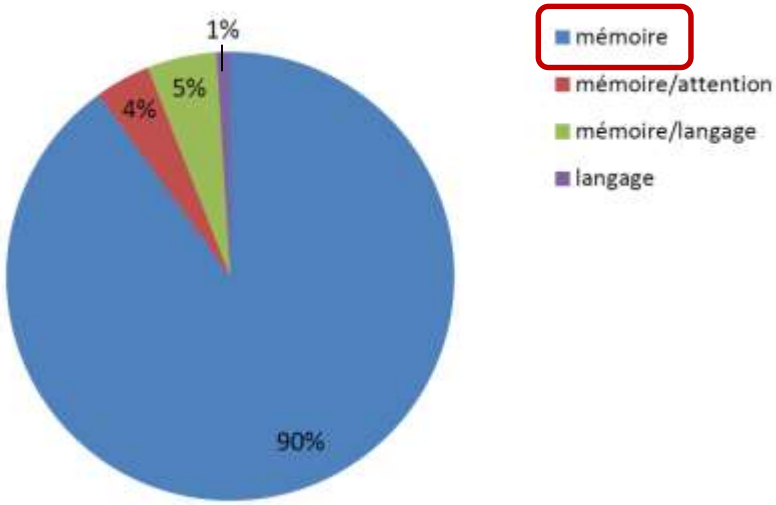
Troubles cognitifs au stade MCI

D'après Petersen et al., 2004



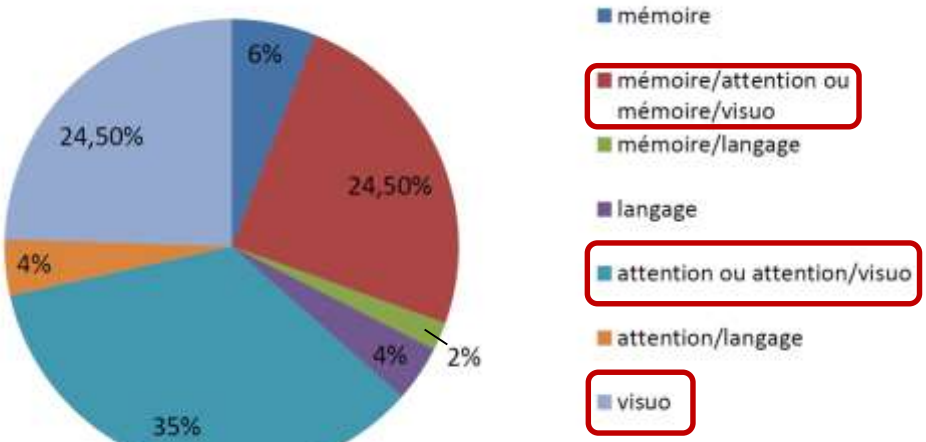
Troubles cognitifs au stade MCI

MCI



→ *MA*

MCI amnésique
« Single Domain »



→ *MCL*

MCI non-amnésique
« Single Domain »

MCI non-amnésique
« Multiple Domain »

MCI amnésique
« Multiple Domain »

D'après Ferman et al., 2013, Neurology

Troubles cognitifs dans la MCL MCI

PHRC Alpha-Lewy-MA

Participants :

- 29 **témoins**, 68.8 ± 7.9 ans
  MMS : 29.00 ± 0.90

- 37 **patients MCL** au stade MCI, 68.6 ± 8.6 ans
  MMS : 27.36 ± 1.97

Evaluation cognitive :

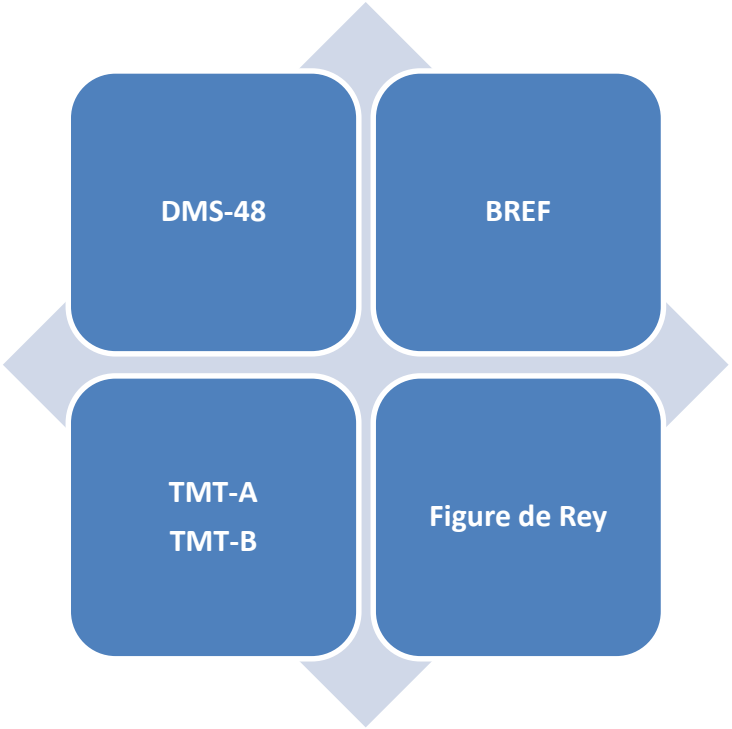
Mémoire, fonctions exécutives, fonctions instrumentales, cognition sociale

→ Déterminer des « *troubles cognitifs* » et des « *fragilités cognitives* »

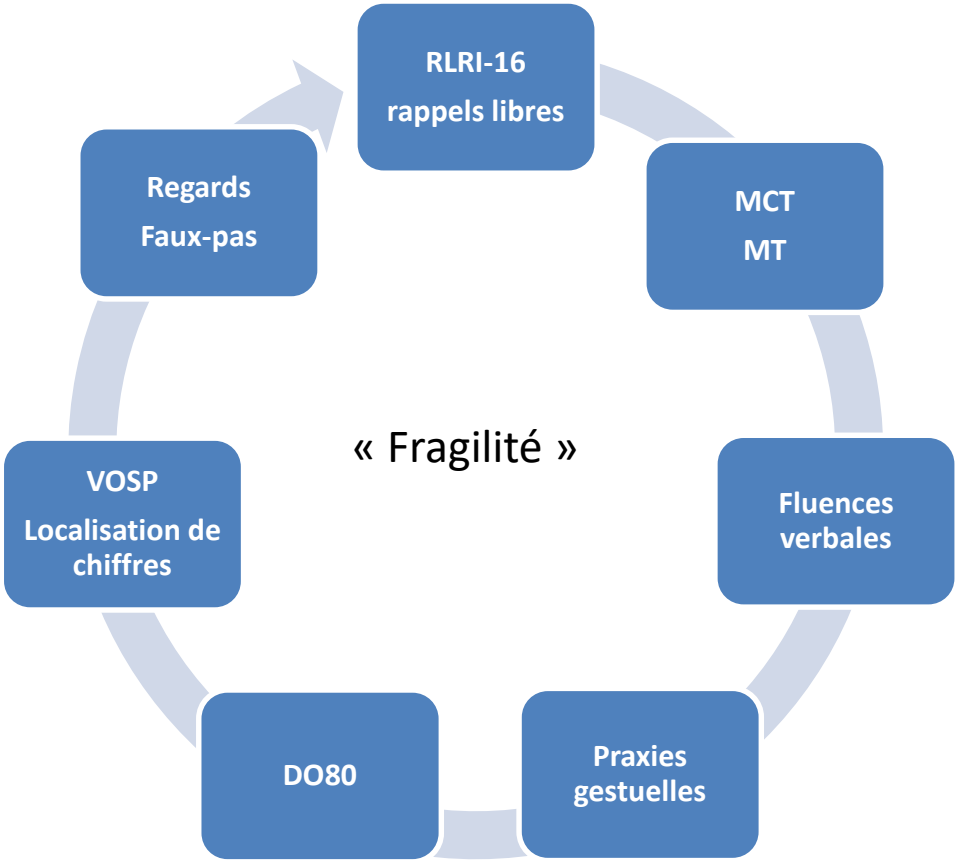
Kemp et al., Alz Res Ther, 2017

En résumé : au niveau des tests

« Trouble »



« Fragilité »



Troubles cognitifs au début

Maladie d'Alzheimer

- Troubles de la mémoire = trouble du stockage

Ou

- Troubles neurovisuels (forme postérieure de maladie d'Alzheimer)
- Troubles du langage (aphasie logopénique)

Maladie à corps de Lewy

- Syndrome sous-cortico-frontal avec:

✓ Troubles de l'attention

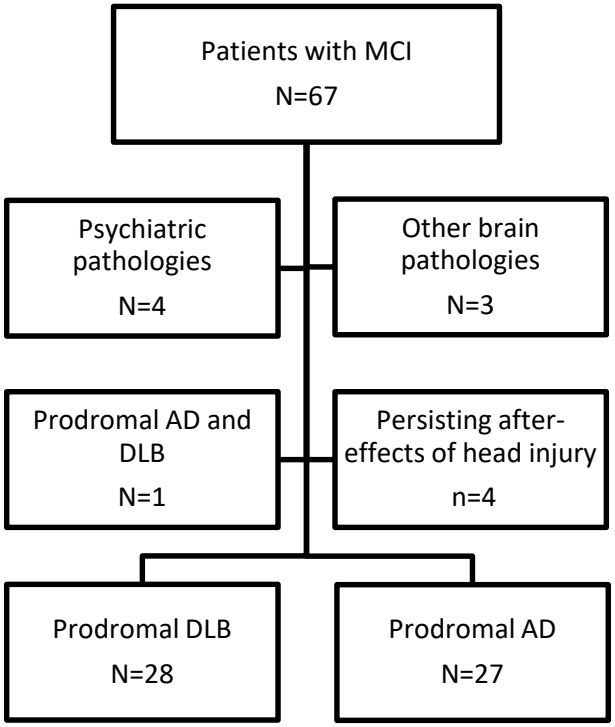
✓ Ralentissement

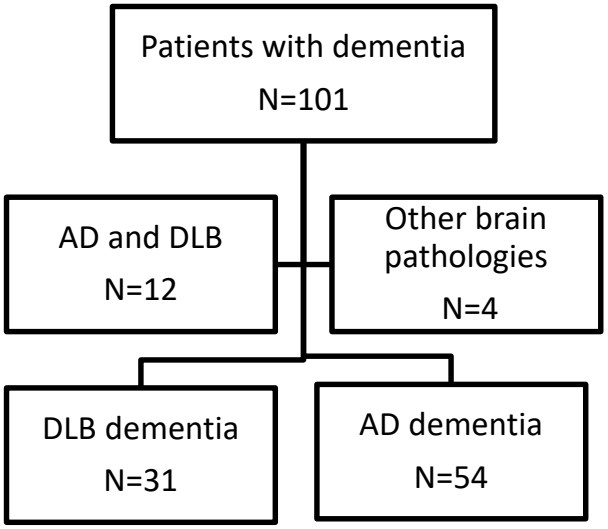
✓ Difficultés de planification, d'organisation (fonctions dites exécutives)

✓ Troubles neurovisuels discrets

IRM cérébrale

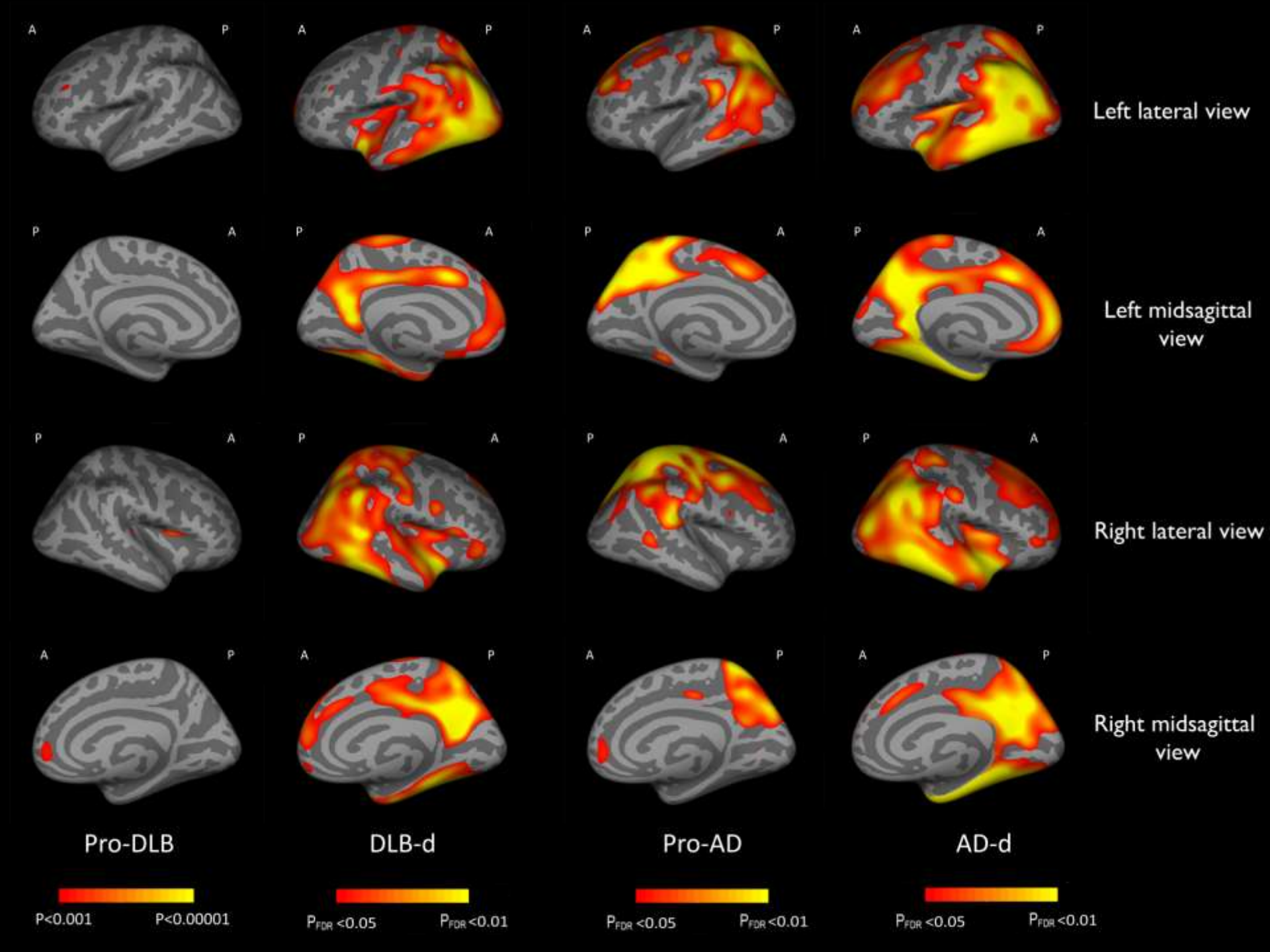
Etude Strasbourg et Newcastle

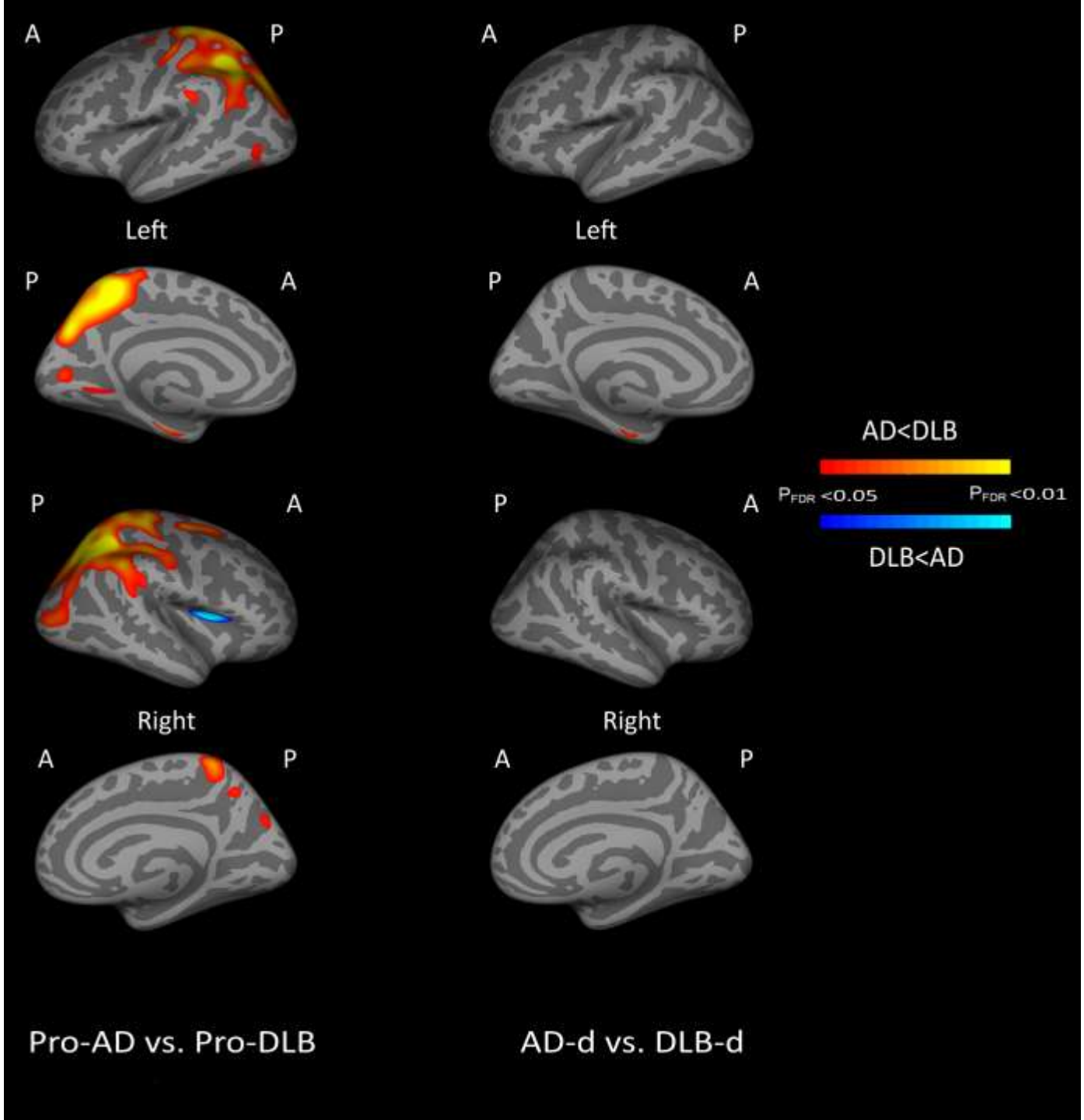




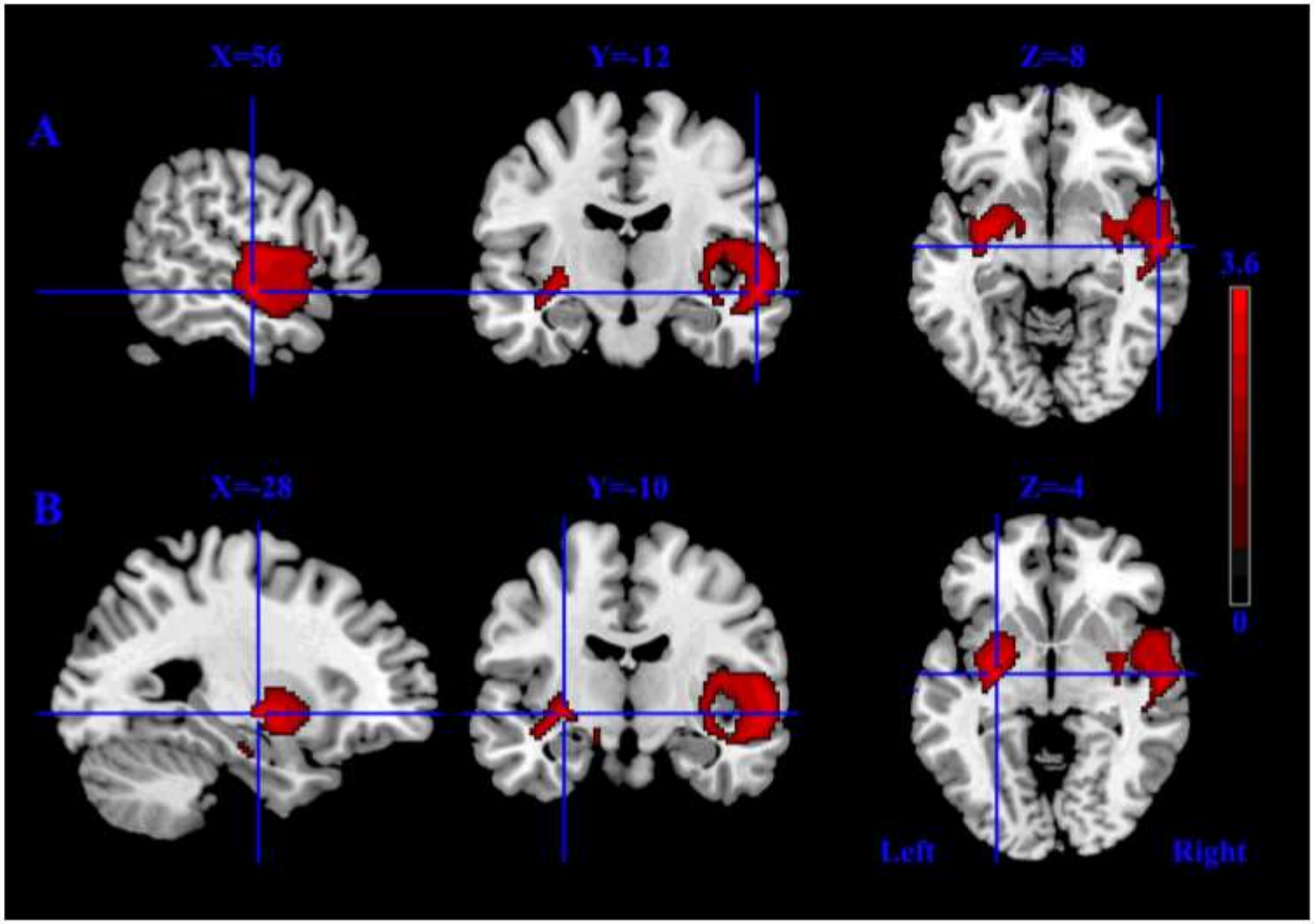
Pathologies psy= 2 patients avec depression, un trouble bipolaire t une personnalité histrionique.
Autres pathologies, pour démence: 1 PDD, 1 DLB avec Sjögren, 1 encéphalite autoimmune chronique, et 1 démence sans évolution depuis 10 ans. Pour les MCI: un SAS, une encéphalopathie avec carence B12, et une mitochondriopathie.

		Pro-DLB N=28	DLB-d N=31	Pro-AD N=27	AD-d N=54	HC N=33	Test statistic,P	Post *hoc*[f]
Age, years[a]		67.5 (9.2)	77.7 (6.9)	69.3 (7.8)	75.7 (9.4)	72.4 (10.4)	F=7.184, P<.0001*	Pro-DLB<DLB-d and AD-d Pro-AD<DLB-d and AD-d
Education[b] 1/2/3		11/4/8	5/10/2	11/3/12	10/26/7	1/14/11	H=7.465, P=.113	
Gender (F/M)		16/12	10/21	7/20	22/32	18/15	χ^2=8.860, P=.065	
Handedness (R/L)		26/2	26/5	24/3	50/4	29/4	χ^2=3.264, P=.515	
MMSE score[a]		27.6 (2.1)	20.5 (4.6)	26.9 (1.9)	20.8 (3.6)	29.4 (0.9)	H=119.397, P<.0001*	HC< AD-d, DLB-d and pro-AD Pro-DLB<AD-d and DLB-d Pro-AD<AD-d and DLB-d
TMTA[c] impaired subjects		60.7%	82.3%	32.0%	43.2%	0%	H=21.791, P<.0001*	HC>DLB-d and pro-DLB Pro-AD>DLB-d
TMTB[c] impaired subjects		71.4%	88.2%	44.0%	72.0%	0%	H=27.536, P<.0001*	HC>DLB-d, AD-d, pro-DLB
CDR sum of box 0/0.5/1/2/3		2/26/0/0/0	0/0/22/8/1	1/26/0/0/0	0/0/42/12/0	33/0/0/0/0	H=157.167, P<.0001*	HC< AD-d, DLB-d, pro-DLB and pro-AD Pro-DLB<AD-d and DLB-d Pro-AD<AD-d and DLB-d
Parkinsonism[e]	Rigidity 0/1/2/3/4	7/20/1/0/0	8/8/8/5/2	23/4/0/0/0	49/5/0/0/0	33/0/0/0/0	H=84.874, P<.0001*	Pro-DLB>HC, pro-AD and AD-d DLB-d>HC, pro-AD and AD-d
	Akinesia 0/1/2/3/4	10/14/3/1/0	3/13/12/3/0	23/4/0/0/0	40/12/2/0/0	31/2/0/0/0	H=73.814, P<.0001*	Pro-DLB>HC, pro-AD and AD-d DLB-d>HC, pro-AD and AD-d
	Tremor at rest 0/1/2/3/4	17/9/2/0/0	11/9/10/1/0	27/0/0/0/0	52/2/0/0/0	33/0/0/0/0	H=63.608, P<.0001*	Pro-DLB>HC, pro-AD and AD-d DLB-d>HC, pro-AD and AD-d
Hallucinations[d]		60.7%	90.3%	0%	1.8%	0%	χ^2=119.071, P<.0001*	
Fluctuations[d]		92.9%	90.3%	0%	22.2%	0%	χ^2=102.417, P<.0001*	
CAF[a]		3.5 (3.6)	6.8 (4.9)	0.0 (0)	1.0 (2.7)	0 (0)	H=81.063, P<.0001*	Pro-DLB>HC, pro-AD and AD-d DLB-d>HC, pro-AD and AD-d
RBD[d]		56.0%	56.6%	7.7%	3.7%	0%	H=65.852, P<.0001*	Pro-DLB>HC, pro-AD and AD-d DLB-d>HC, pro-AD and AD-d
Treatment[d]	ChEI	28.6%	83.8%	48.1%	81.5%	0.0%	χ^2=72.997, P<.0001*	
	Dopa	28.6%	35.5%	0.0%	0.0%	0.0%	χ^2=41.804, P<.0001*	
	NL	10.7%	22.6%	0.0%	1.9%	0.0%	χ^2=20.177, P=.0001*	
CSF[a]	Abeta-42	859.3 (336.7, 23)	796.3 (277.3, 3)	579.0 (287.4, 23)	525.8 (104.0, 11)	-	F=5.194, P=.003*	Pro-DLB>AD-d and pro-AD
	P-Tau	43.6 (13.9, 23)	66.0 (1.7, 3)	93.7 (36.8,23)	99.5 (39.5, 11)	-	F=14.111, P<.0001*	Pro-DLB<AD-d and pro-AD
	Tau	313.0 (286.3, 23)	430.7 (28.6, 3)	660.6 (355.4, 23)	679.0 (246.1, 11)	-	F=6.266, P=.001*	Pro-DLB<AD-d and pro-AD
Hippocampi atrophy[f] 0/1/2/3/4	Left hippocampus	14/10/2/2/0	5/12/9/4/1	5/16/4/2/0	4/18/15/15/2	27/5/1/0/0	H=61.935, P<.0001*	HC<AD-d, DLB-d and pro-AD Pro-DLB<AD-d and DLB-d
	Right Hippocampus	14/10/4/0/0	7/9/11/3/1	5/14/7/1/0	4/16/19/13/2	22/8/2/1/0	H=50.544, P<.0001*	HC<AD-d, DLB-d and pro-AD Pro-DLB<AD-d and DLB-d


A
P
Left lateral view
Left midsagittal view
Right lateral view
Right midsagittal view
Pro-DLB
DLB-d
Pro-AD
AD-d
P<0.001
P<0.00001
P_{FDR} <0.05
P_{FDR} <0.01
P_{FDR} <0.05
P_{FDR} <0.01
P_{FDR} <0.05
P_{FDR} <0.01

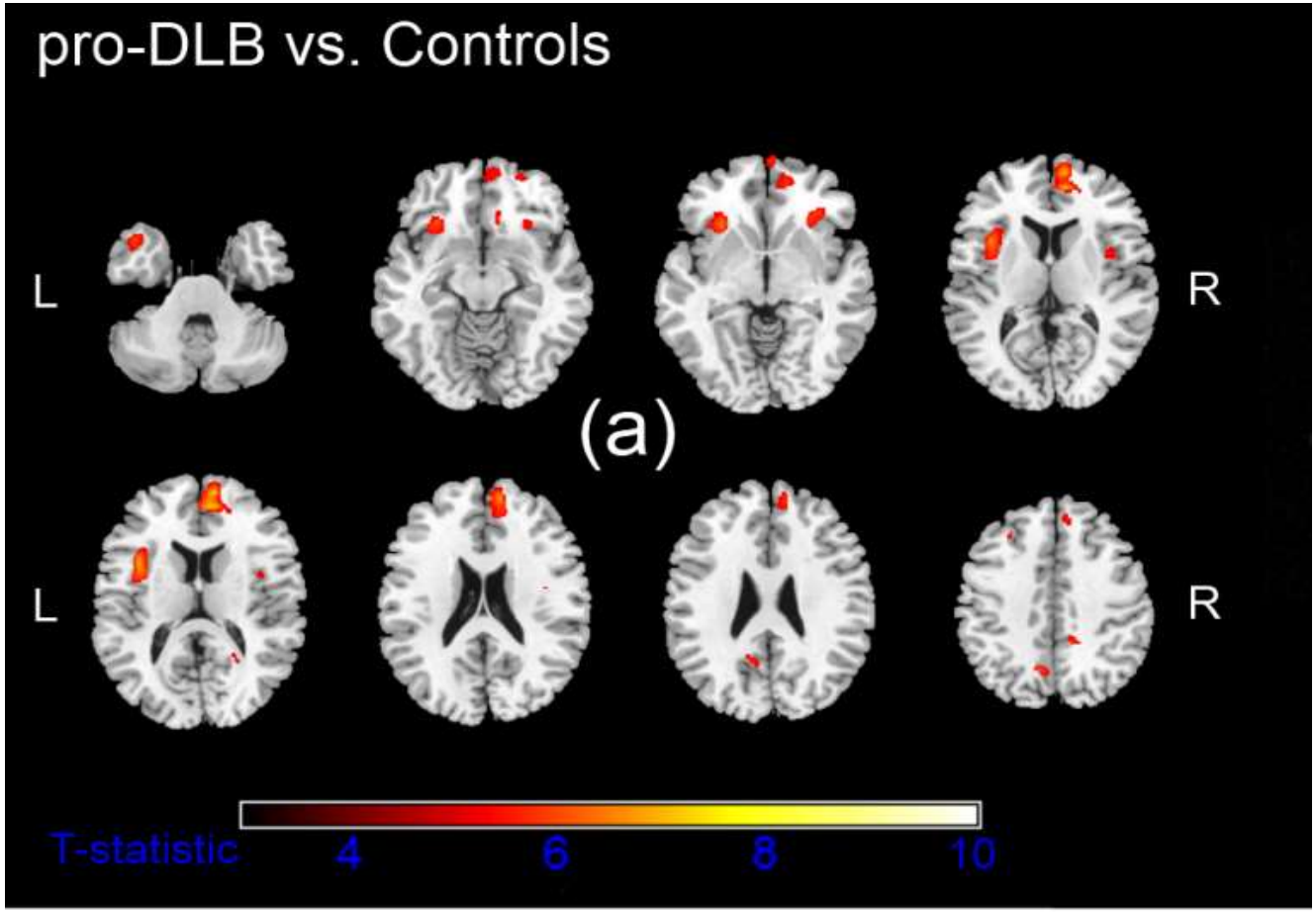

A
P
Left
P
A
P
A
Right
A
P
A
P
Left
P
A
P
A
Right
A
P
AD<DLB
P_{FDR} <0.05
P_{FDR} <0.01
DLB<AD
Pro-AD vs. Pro-DLB
AD-d vs. DLB-d

Meta-analyse VBM
maladie à corps de Lewy



Zhong et al., EJR, 2014

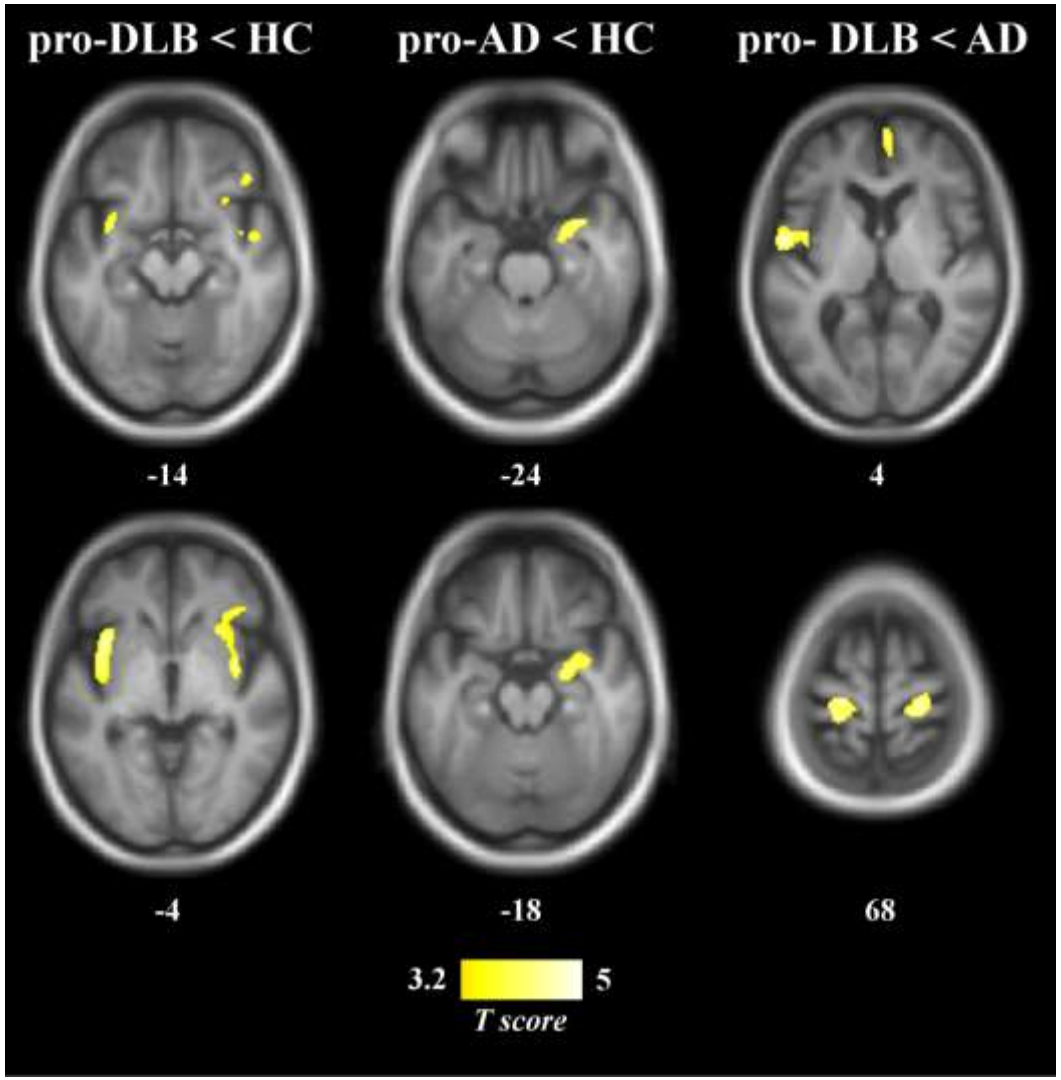
Mêmes patients en utilisant VBM



P<0.05, FWE corrected

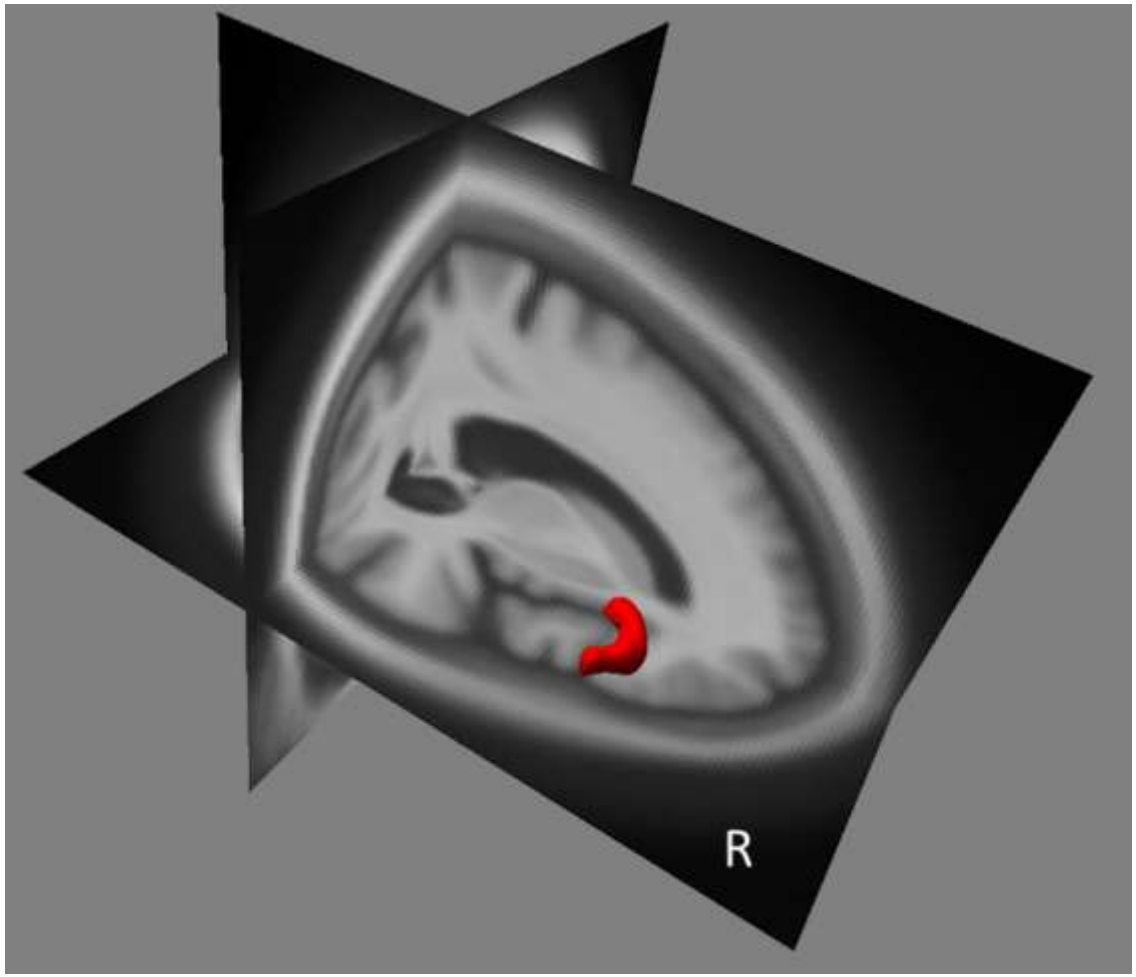
Blanc et al., 2016, ART

Etude monocentrique Strasbourg avec 54 Lewy prodromaux



Roquet et al., Sci Report, 2017

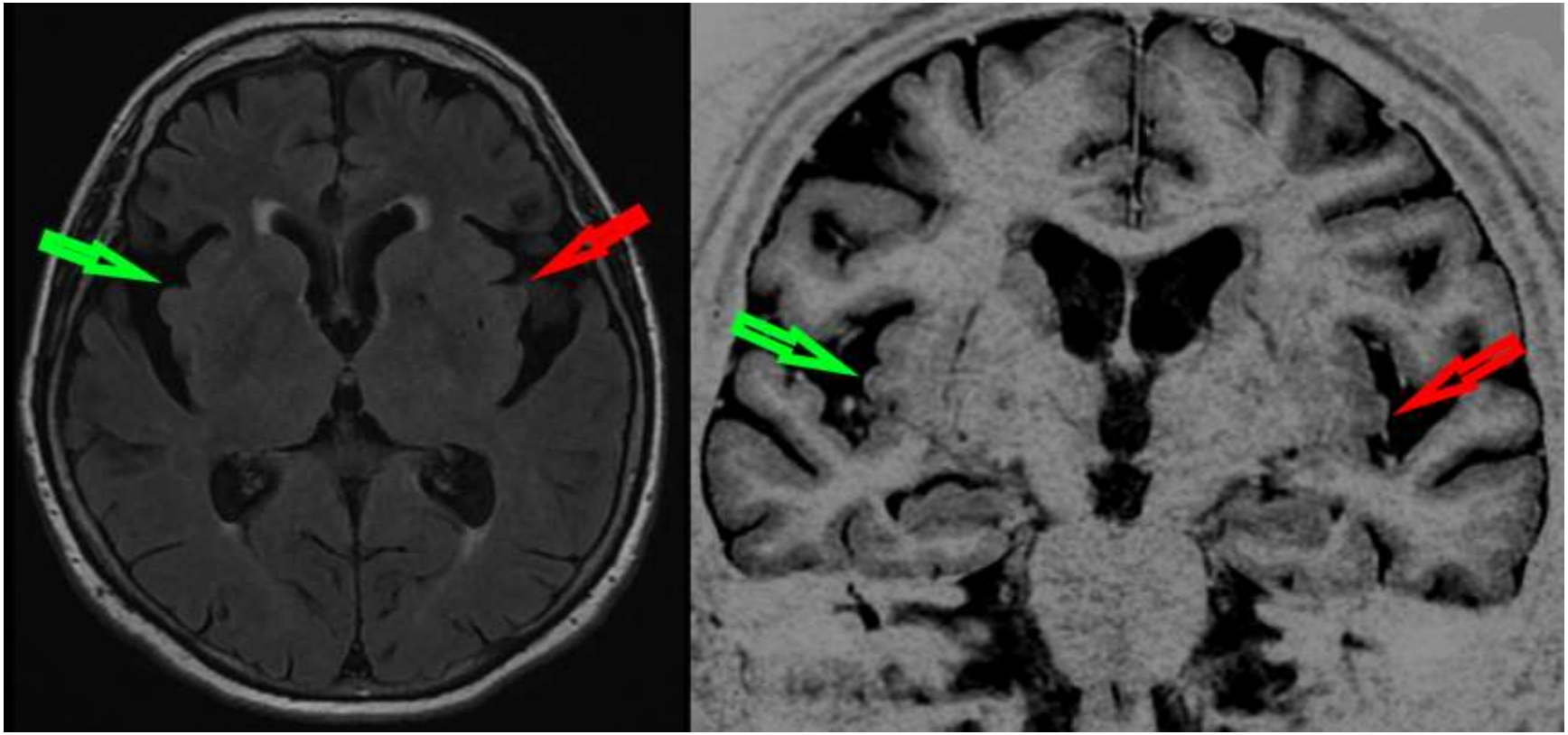
AD-hallu versus AD-c MRI GM, base ADNI: aussi l'Insula



Blanc et al.,
Plos One 2014

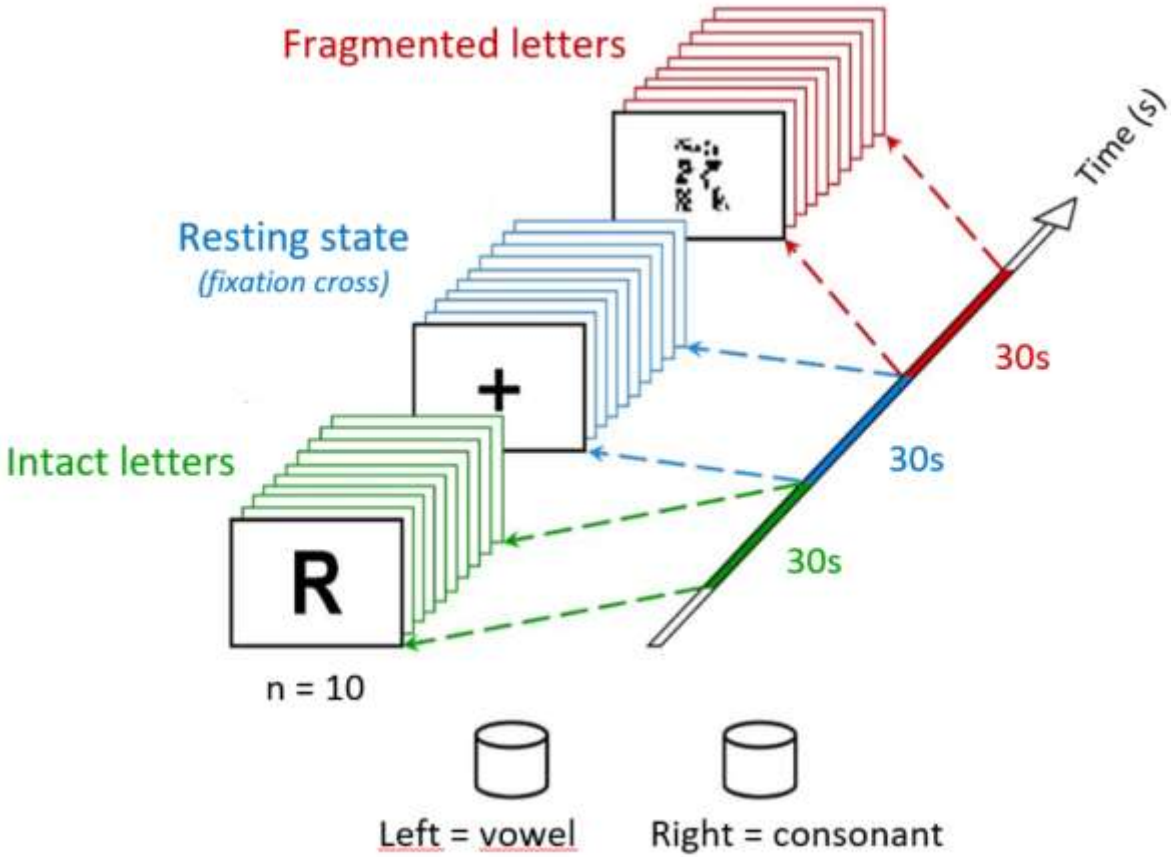
Among 4 patients with neuropathology in the hallucinated group, all had AD+DLB
See Toledo et al., Acta Neuropath, 2013

Patient de 83 ans



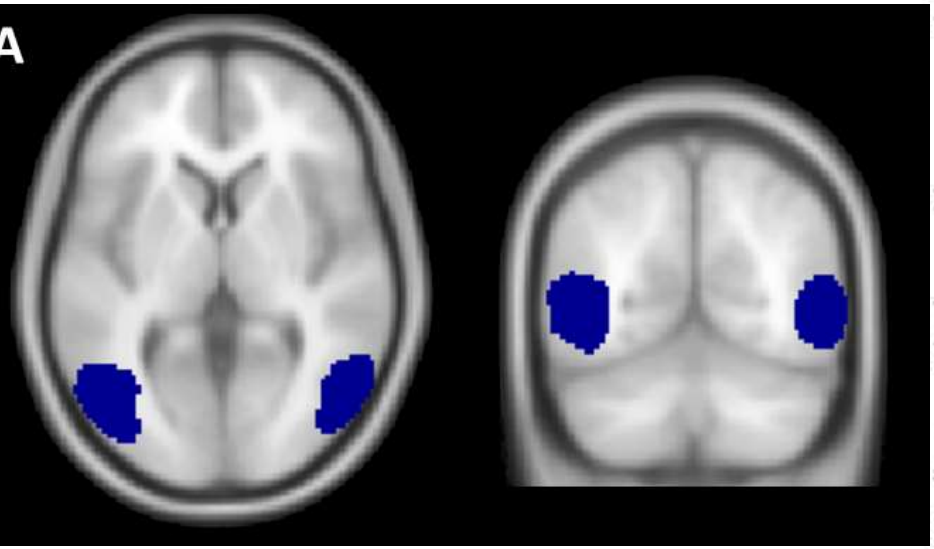
IRM fonctionnelle

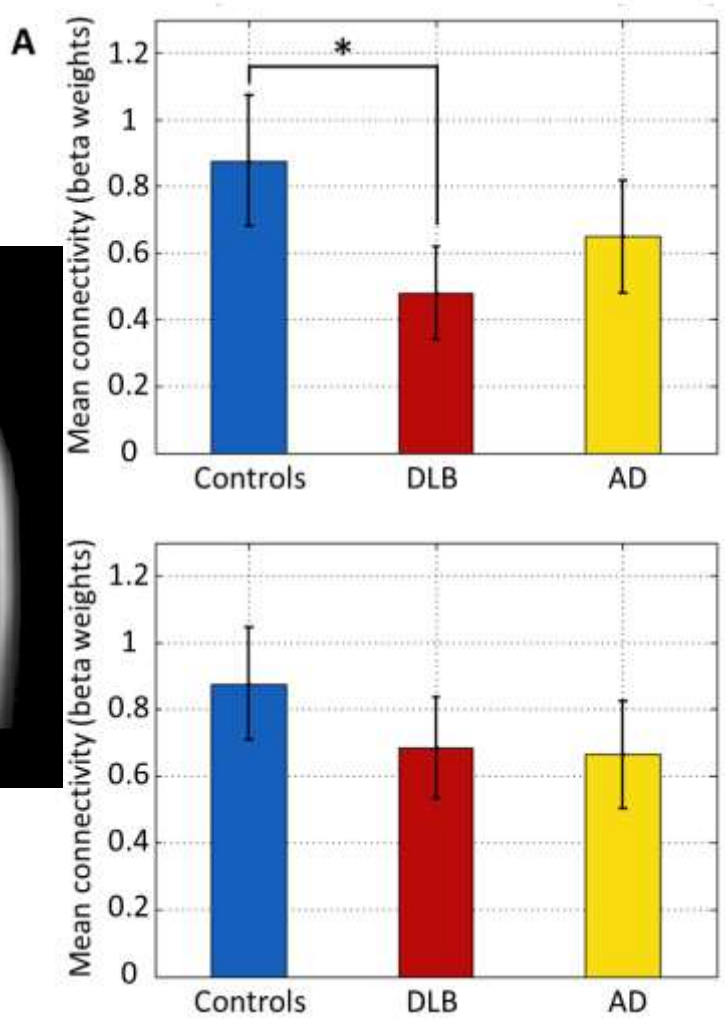
Baisse de connectivité pendant la pause et pas pendant une tâche



Chabran et al., DGCD, 2018

Baisse de connectivité pendant la pause et pas pendant une tâche

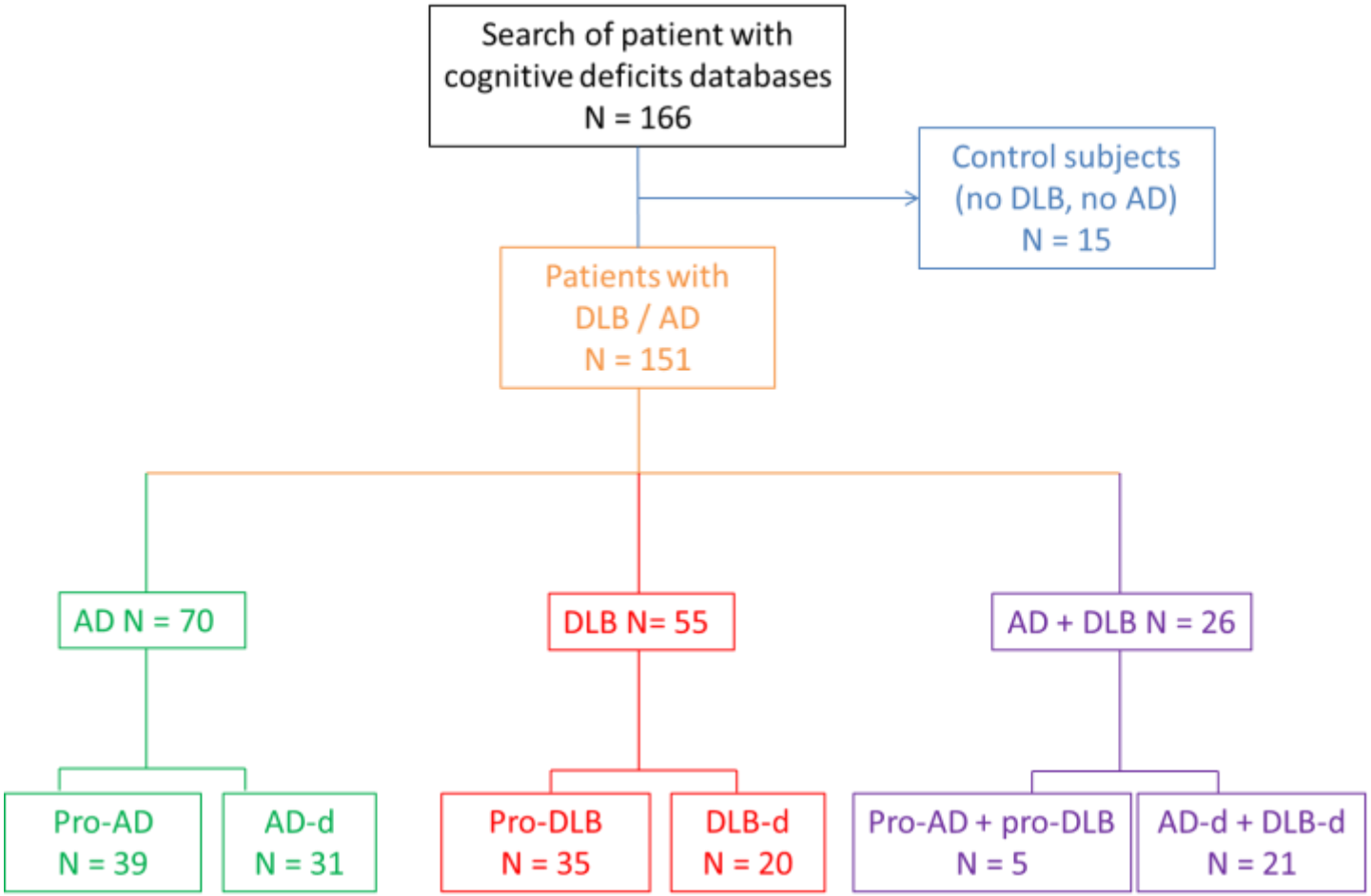




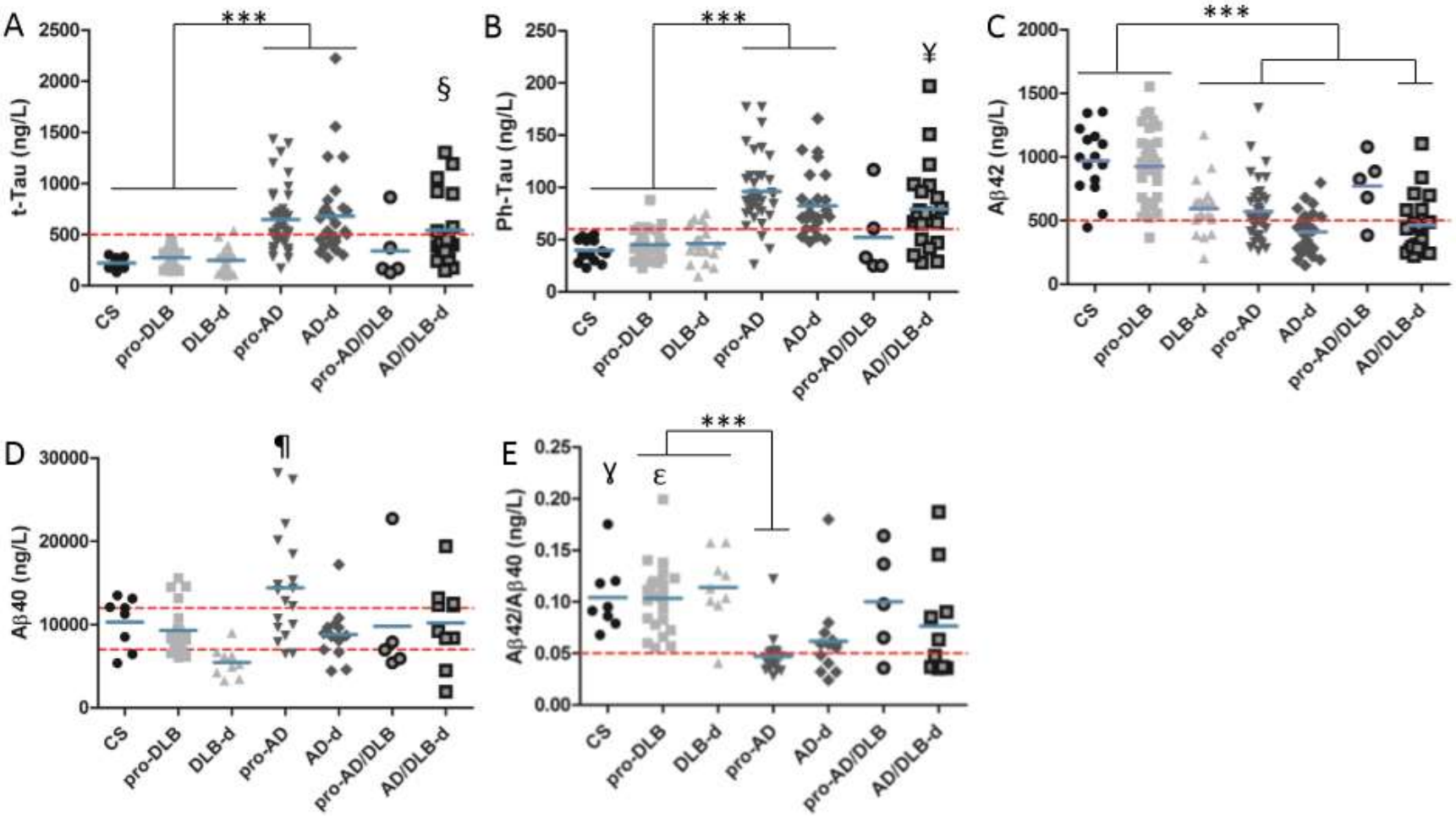
Pause

Tâche visuelle

LCR dans le MCI MCL et MA

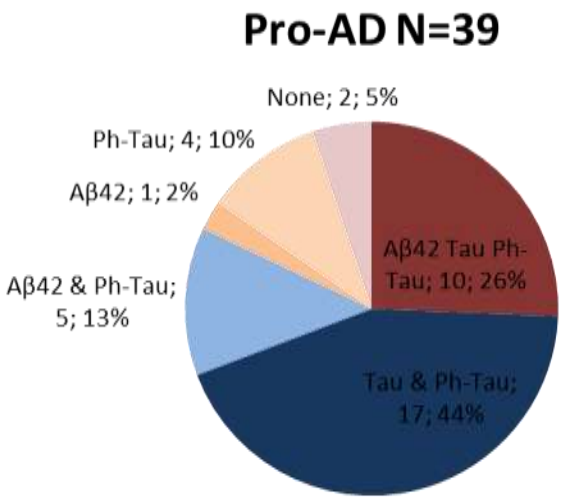


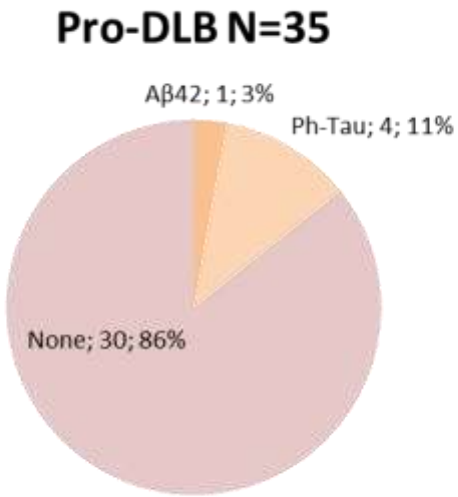
LCR dans le MCI MA et MCL

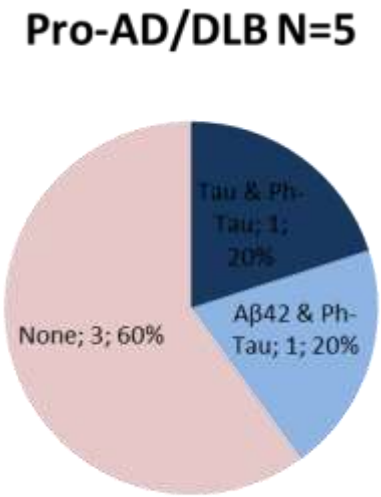


Bousiges et al., JAD 2015

LCR: quelle proportion anormale?







Bousiges et al., JAD 2015
Bousiges et al., JNNP, 2018

Recherche thérapeutique dans la maladie à corps de Lewy

Maladie à corps de Lewy

- Pas d’essai thérapeutique depuis plus de 10 ans dans cette maladie.
- Maladie presque orpheline et désormais la recherche se réveille ++++

RVT-101: laboratoire Axovant

- Médicament symptomatique qui augmentait la quantité de neurotransmetteurs de façon diffuse.
- Etude à 6 mois négative.

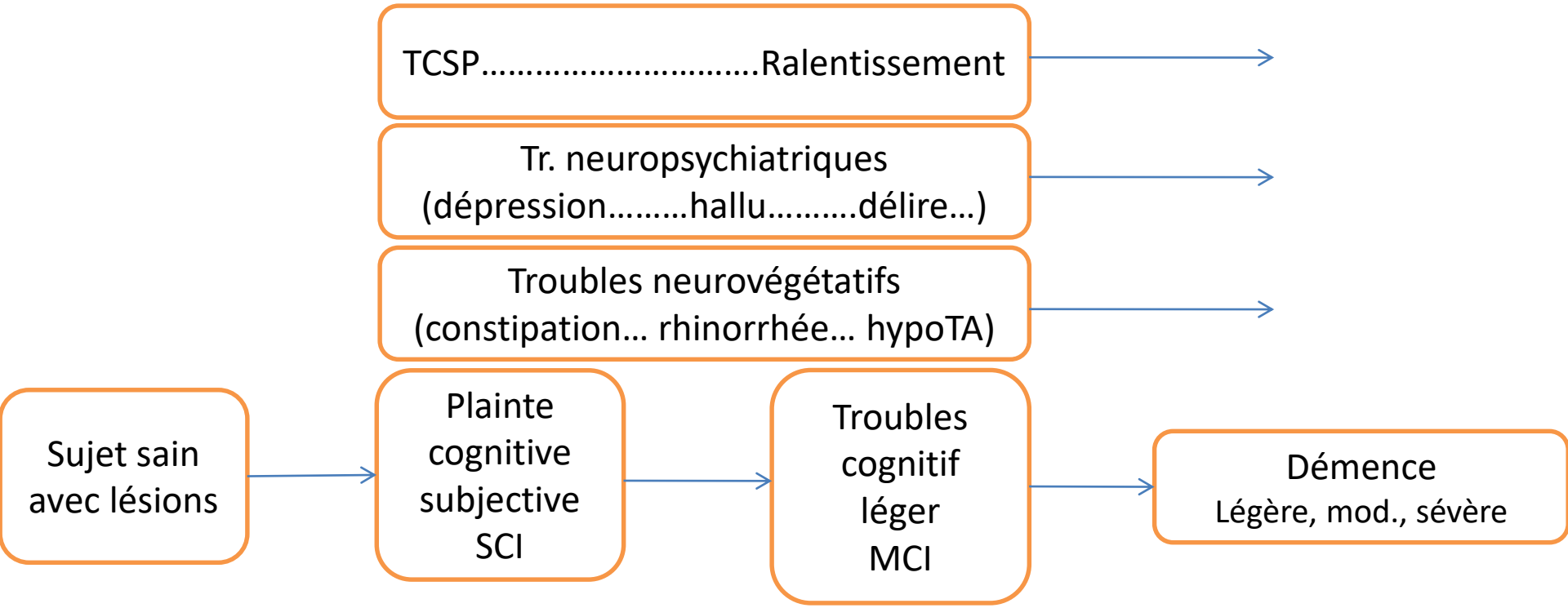
Etude Eisai

- Médicament permettant d'augmenter la GMPc au niveau cérébral.
- Etude prévue pour mi-2018.

- Coordination nationale: Strasbourg; Nancy centre sélectionné.

- Suite: Anticorps anti-synucléine au stade prodromal?

Maladie à corps de Lewy



Years 25 ……10 ……5……

Age: 55-60 ……65 ……75 ……80 ……..85…….90 …….

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

Conclusion

- La maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie à corps de Lewy (MCL) sont deux maladies différentes.
- Elles peuvent s'associer et dans ce cas le pronostic est plus sombre.
- Les troubles cognitifs au début sont différents dans les deux maladies:
  - Troubles de la mémoire dans la MA, avec oublis.
  - Troubles de l'attention, ralentissement et difficultés d'organisation dans la MCL
- L'hippocampe est plus volontiers atteint au début dans la MA
- L'insula semble plus volontiers atteinte dans la MCL
- La ponction lombaire est utile au diagnostic
- Des traitements se développent pour les stades précoces….