

Principes thérapeutiques de la maladie à corps de Lewy (DCL et DMP)

Pr Marc VERNY

Centre de gériatrie, CMRR Paris sud

DHU FAST

Hôpital Pitié-Salpêtrière



Déclaration de liens d'intérêts

Conflit d'intérêt	
Intérêts financiers dans une entreprise	Néant
Propriétaire, dirigeant, employé, participation à un organe décisionnel d'une entreprise	Néant
Autres activités régulières dans une entreprise	Néant
Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude	PHRC ConfuRiv (Ttt et placebo fournis par Novartis) Investigateur Etude REFLEX Novartis
Interventions ponctuelles : rapports d'expertise	Néant
Interventions ponctuelles : activités de conseil	Board démence Novartis; Board démence Eisai; Réalisation d'un diaporama femmes et MA (MSD)
Conférences : invitations en qualité d'intervenant	NDEG Novartis janv 2010, janv 2012, oct 2013 EUGMS Formation « jeunes pousses » Janssen, AMGEN 2012, 23 ^{ème} Atelier Français de Transplantation Sanofi mai 2016
Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise)	CIFGG Nice oct 2010 (Novartis), JASFGG nov 2014 (Sanofi)
Versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable	Néant
Proches parents salariés dans les entreprises visées ci-dessous	Néant
Autres (à préciser)	Remboursement de frais de déplacement EPU Besançon Laboratoire LUNDBECK

Quels objectifs ?

Connaitre les principes de mise en oeuvre d'un **plan de soins** au cours de la DCL

Savoir quels traitements proposer pour les tbles, cognitifs, psycho-comportementaux, moteurs, du sommeil et dysautonomiques

Savoir ce qui relève de l'EBM

Maladie à corps de Lewy avec troubles neurocognitifs majeurs : le traitement selon la médecine basée sur les preuves et en pratique

Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2019 ; 17 (2) : 189-97

M Verny et F Blanc



New evidence on the management of Lewy body dementia

John-Paul Taylor, Ian G McKeith, David J Burn, Brad F Boeve, Daniel Weintraub, Claire Bamford, Louise M Allan, Alan J Thomas, John T O'Brien

www.thelancet.com/neurology Published online September 10, 2019

Principes généraux

Traiter et équilibrer les **patho associées**

En cas d'aggravation tjs penser à
rechercher un/des **facteurs aggravants**

Révision ordonnances obligatoire

Tjs **non médicamenteux « first »** :
stimulation cog et motrice +++ même si
très peu d'essais contrôlés

Ne traiter que les symptômes gênants !

Cognition: traitements médicamenteux

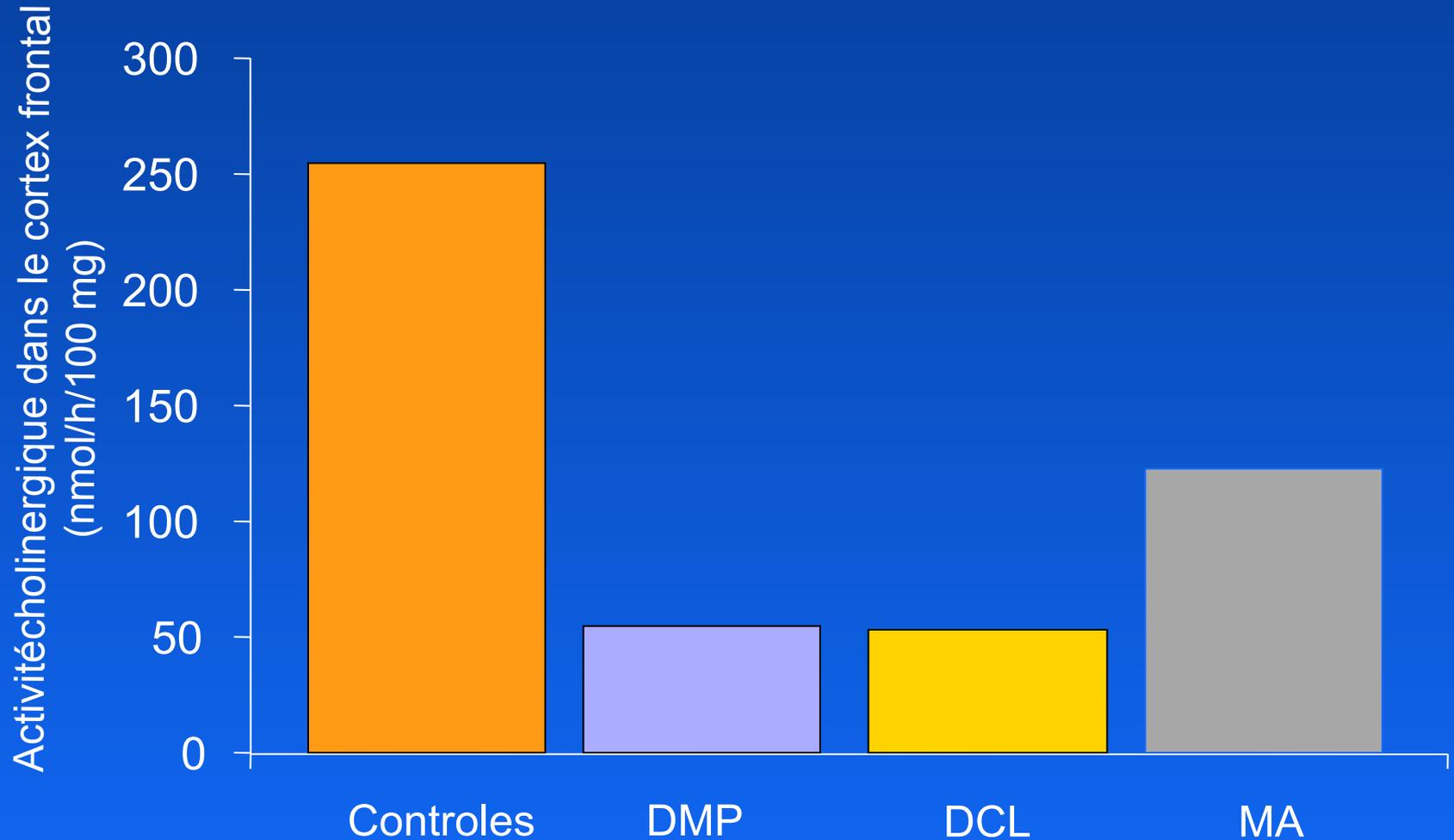
Cible : Fluctuations attentionnelles, troubles mnésiques et exécutifs

Pas de traitement « disease modifier »

Utilité testée des IAChE et de la mémantine ds qq études (plus sur DMdP que DCL)

Quelques **méta-analyses en faveur de l'effet des IAChE** (Donepezil et Rivastigmine) plus que la memantine (uniquement global) plus ds DMP que ds DCL

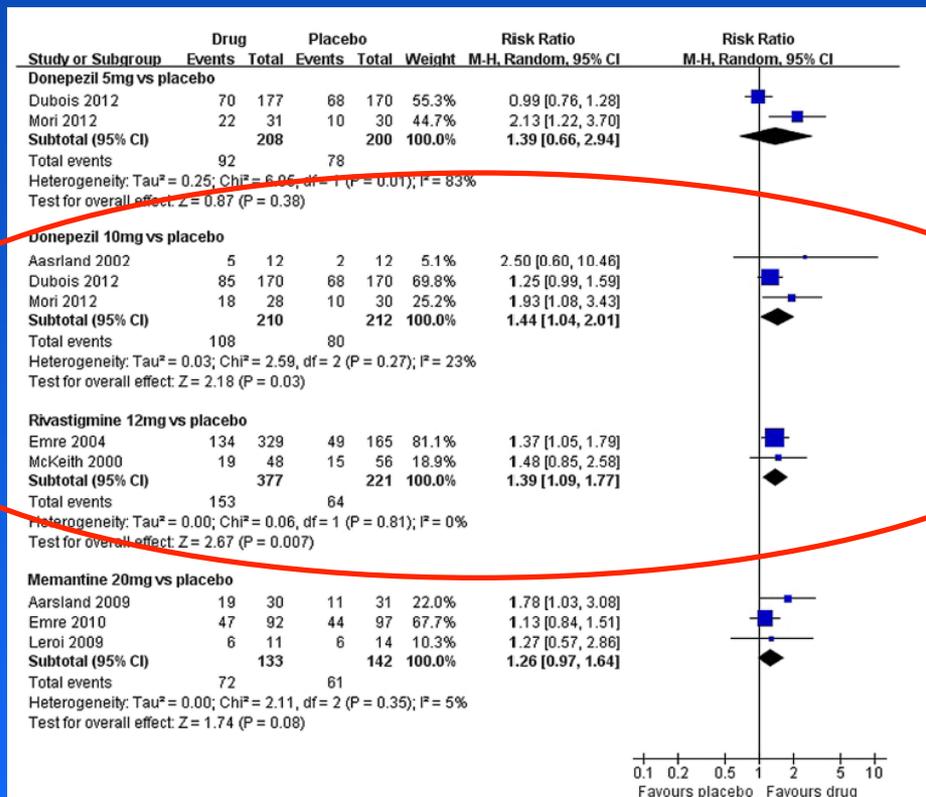
Déficits cholinergiques et DMP, DCL, MA



Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

Hui-Fu Wang,¹ Jin-Tai Yu,^{1,2,3} Shao-Wen Tang,⁴ Teng Jiang,¹ Chen-Chen Tan,² Xiang-Fei Meng,² Chong Wang,² Meng-Shan Tan,³ Lan Tan^{1,2,3}

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;**86**:135–143



Forest plot of global outcomes based on CGIC improvement versus no change or worsening in meta-analysis.

Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study

Ian McKeith, Teodoro Del Ser, PierFranco Spano, Murat Emre, Keith Wesnes, Ravi Anand, Ana Cicin-Sain, Roberto Ferrara, René Spiegel

Lancet 2000; 356: 2031–36

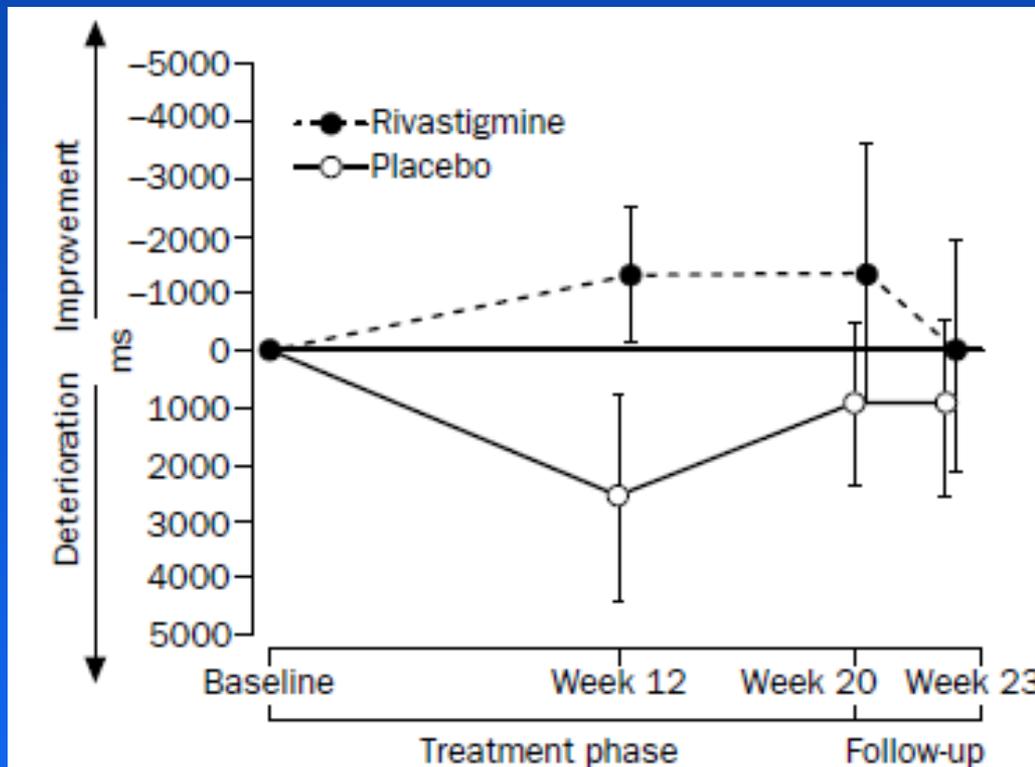


Figure 2: Computerised cognitive assessment system speed score: mean change (95% CIs) from baseline

120 patients en
international
multi-centrique

Hallucinations et troubles psychiatriques

Cibles principales :

Hallucinations et délires

Anxiété et dépression

Apathie

Traitements medicamenteux

Hallucinations et délires : IAChE et antipsychotiques

Anxiété et dépression : IRS, benzo ???

Apathie ???

RESEARCH PAPER

Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies

Annachiara Cagnin,^{1,2} Francesca Gnoato,³ Nela Jelcic,² Silvia Favaretto,¹
Giulia Zarantonello,¹ Mario Ermani,¹ Mauro Dam²

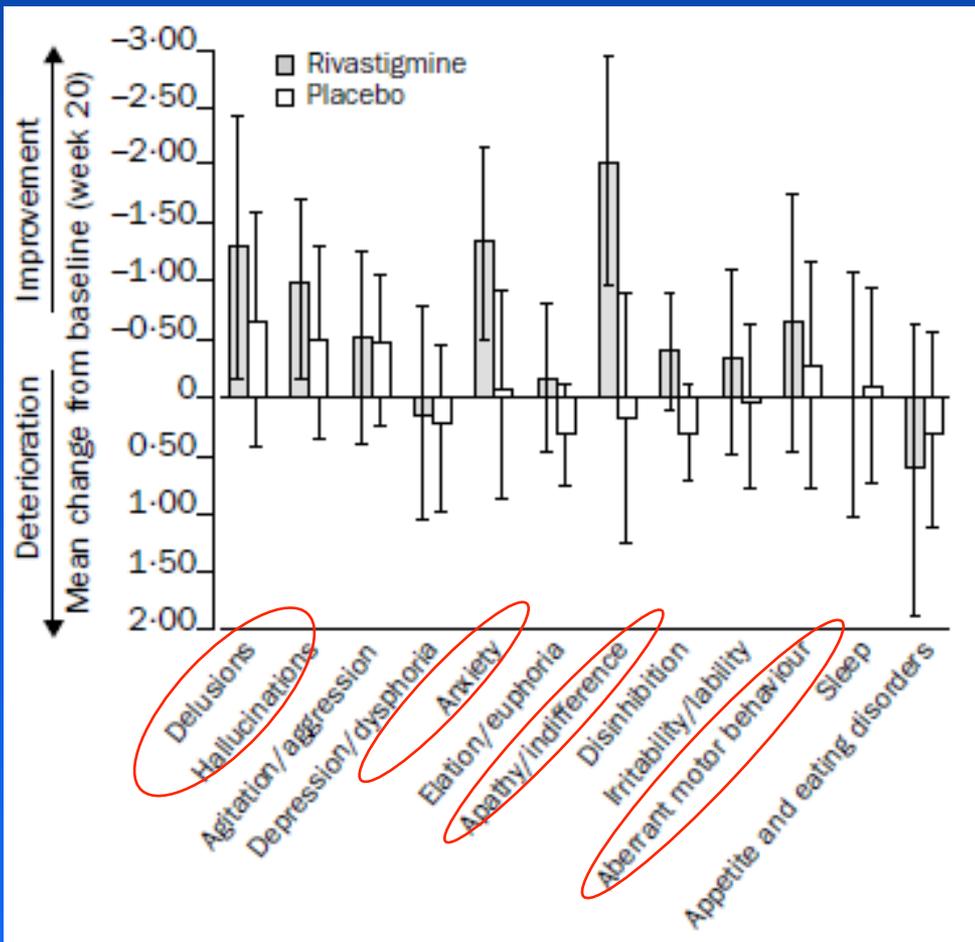
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;**84**:505–510.

Etude comparant 45 DCL H+ vs 36 H-
Altérations des capacités visuelles-spatiales et
perceptives dans la DCL = signature cognitive
Indépendantes de la présence des hallucinations
**Attention visuelle = principal déterminant cognitif
pour la genèse des hallucinations visuelles**

Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study

Ian McKeith, Teodoro Del Ser, PierFranco Spano, Murat Emre, Keith Wesnes, Ravi Anand, Ana Cicin-Sain, Roberto Ferrara, René Spiegel

Lancet 2000; 356: 2031–36



Amélioration
significative > 29%

Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Chris Stinton, Ph.D., Ian McKeith, F.Med.Sci., John-Paul Taylor, Ph.D., Louise Lafortune, Ph.D., Eneida Mioshi, Ph.D., Elijah Mak, M.Sc., Victoria Cambridge, Ph.D., James Mason, D.Phil., Alan Thomas, Ph.D., John T. O'Brien, D.M.

Am J Psychiatry 2015; 172:731–742;

Clozapine : plus haut niveau de preuve ds DMdP, une revue de dossiers (DMdP, n =58; "autre démence," n =58). Scores sur l'échelle Brief Agitation Note et Cohen-Mansfield Agitation Inventory significativement plus faibles après le traitement ; 62,5% patients « beaucoup améliorés ». **Aucune**

étude de clozapine pour DCL

Olanzapine : étude post hoc d'un essai MA où certains patients sont identifiés DCL... Réduction hallu , délire sous 5 mg/j, mais dans une autre étude sur DMdP tbles vigilance même à 2,5mg/j

Quetiapine : une étude de cas DCL et DMdP et un essai Mldie à CL; pas d'évidence de bénéfice et mvse tolérance

Risperdal : ds DCL 1 essai DCL avec mvse tolérance ++

Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Chris Stinton, Ph.D., Ian McKeith, F.Med.Sci., John-Paul Taylor, Ph.D., Louise Lafortune, Ph.D., Eneida Mioshi, Ph.D.,
Elijah Mak, M.Sc., Victoria Cambridge, Ph.D., James Mason, D.Phil., Alan Thomas, Ph.D., John T. O'Brien, D.M.

Am J Psychiatry 2015; 172:731–742;

Citalopram / escitalopram, la duloxétine, et trazodone : un essai randomisé citalopram dans la DCL et essai de la duloxétine, l'escitalopram, et trazodone non publiés pour DMdP.

Citalopram pas efficace ni bien toléré dans la DCL, avec sortie d'essai 10 des 14 participants (71,4%)...

Duloxétine ds pop DMdP : score Depression Rating Scale réduit pour patients traités.

Pour escitalopram et trazodone : réductions des symptômes de dépression, mais les scores non fournis...

Motricité : Ttt médicamenteux

Lévodopa : 4 essais non contrôlés DCL et DMdP avec amélioration motrice et réduction des tremblements pour les particuliers avec DLB et PDD.

Effets bénéfiques (>10% d'amélioration score mot UPDRS) **plus fréquents DMdP** (65% -70%) que dans DCL (32% -50%)

Attention env 1/3 des cas avec bénéfice moteur aggravent symptômes psychotiques...

Tbles moteurs

Taylor et al. Lancet Neurol 2019

Essai de phase 2 : 158 patients DCL avec **amélioration motrice** statistiquement significative avec du **zonisamide** (25-50 mg)/placebo en traitement **adjuvant de la lévodopa**

Tbles non moteurs : Ttt médicamenteux

Cibles :

Tbles comportements en SP (penser aménagement environnement...)

Tbles de vigilance

Constipation

Hypotension orthostatique...

Troubles du sommeil

Médicaments qui réduisent le TCSP

Produit	Dose	Risque	Répondeurs	Niveau	Référence
Clonazepam (Rivotril)	0.5-2 mg N=300	Apnée, sommolence, cognition	73%	C	Schenck, Sleep 2002
Zopiclone (Imovane)	7,5 mg N=11	Apnée	73%	C	Anderson, JCSM 2009
Mélatonine	3-12 mg N=50	Aucun	80%	B	Kuntz JSR 2010
Donepezil (Aricept)	10-15 mg N=6	Diarrhée, nausée insomnie, céphalée	66%	D	Ringman, Neurology 2000
Rivastigmine (Exelon)	4,5-6 mg N=10		« mieux »	D	McLean, Int Psychogeriat 2001

Troubles de vigilance

Armodafinil / modafinil : 1 essai non contrôlé et une série de cas dans la DCL + 1 série de cas dans DMdP

Résultats pour DCL (N=17) armodafinil associé à **vigilance accrue**. Données d'auto-rapports des patients et des tâches de réaction sur ordinateur (N=7) suggèrent des **améliorations de vigilance et attention**

Dans 1 étude rétrospective avec modafinil ou armodafinil (DCL, N=2; DMdP, N=4), 50% jugés peu amélioré par les cliniciens et 17% pas améliorés

Tbles dysautonomiques

HypoTA orthostatique

Constipation, tbles de déglutition

HypoTAO

	Dosing	Adverse effects
Midodrine	A 2.5–10 mg dose taken up to three times daily; avoid evening doses of midodrine; last dose should be taken at least 4 h before bed; monitor hepatic and renal function	Risk of supine hypertension
Fludrocortisone	50–300 µg/day; titrate slowly and monitor electrolytes	Electrolyte disturbances, hypertension (especially supine), and oedema
Droxidopa	100–600 mg three times daily	Risk of supine hypertension, worsening heart disease or heart failure, and arrhythmias

Tbles gastro-intestinaux

Les 2 plus problématiques : constipation, tbles déglutition

Constipation opiniâtre (<3 selles/sem)

env 60% des patients

prodromale ou à des stades plus tardifs

L dopa peu efficace

Mesures non spécifiques : fibres, hydratation, exercice, laxatifs (lactulose, suppo glyc...)

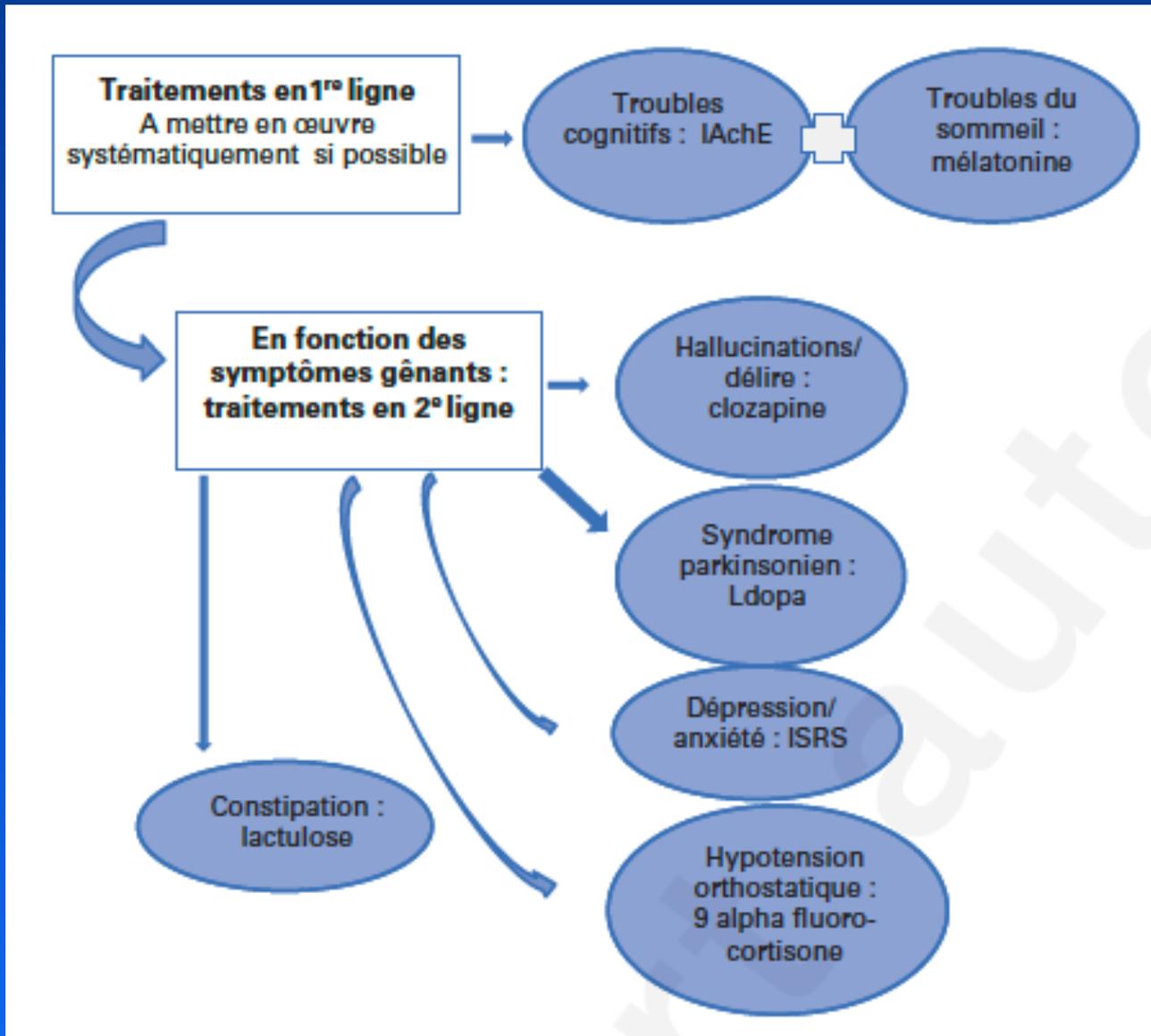
Troubles de déglutition

Svt aggravation à l'occasion de pathologies aiguës

Place **Apokinon** avant les repas ???

Etude randomisée 711 patients MdP ou DMP (70 %) : 3 tech de prévention; évaluation par vidéofluorographie avec **franche supériorité de boissons épaissies avec du miel**. Aucune évaluation clinique !

M Verny et F Blanc GPNV 2019



Conclusions

Possibilités de Ttt symptomatiques assez large pour MCL

Très **peu d'essais contrôlés** spécifiques des DCL mais des data ds les DMP...

Traitements médicamenteux tjs « **low and slow** »

IAchE : bénéfice cognitif et comportemental

IRS si anxiété ??? Attention TCSP...

Si besoin : **Clozapine, Melatonine, L dopa**...

Penser « **nettoyage d'ordonnances** » et **patho intercurrentes** (décompensations +++)

Et parmi d'autres solutions potentielles...

