

# Les formes prodromales de maladie à corps de Lewy existent-elles?

Pr. Frédéric Blanc

[f.blanc@unistra.fr](mailto:f.blanc@unistra.fr)

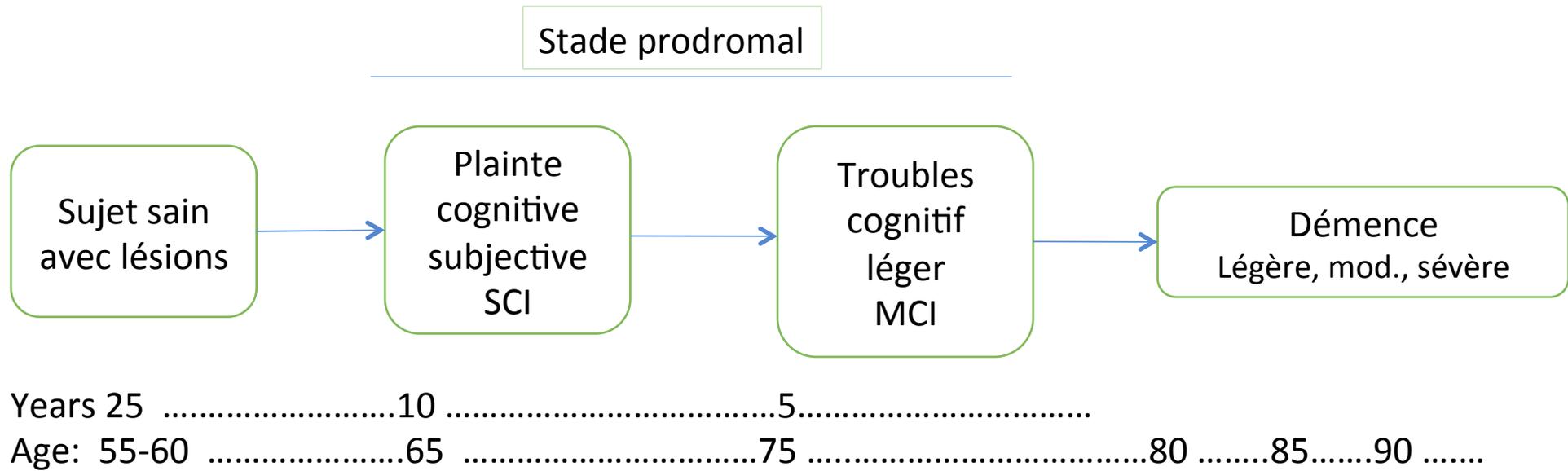
ICube, équipe IMIS, Université de Strasbourg et CNRS

Et

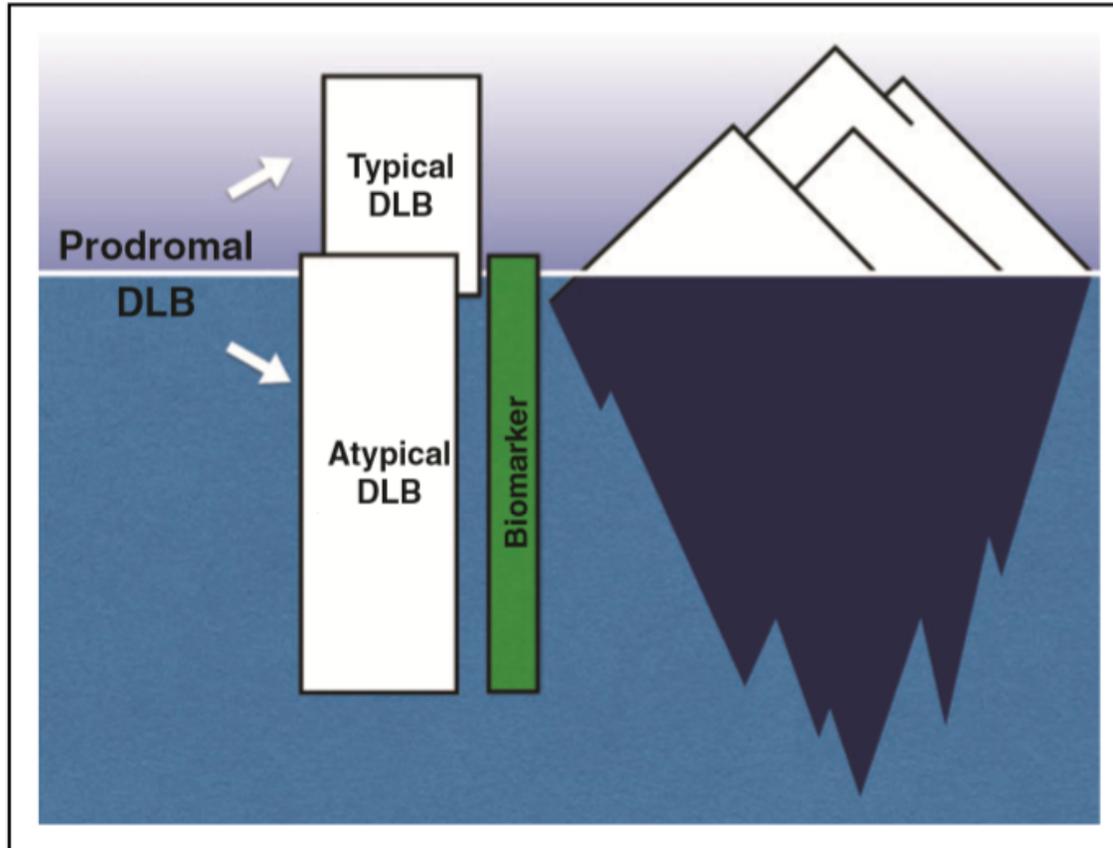
CM2R, hôpital de jour de Gériatrie , pôle de Gériatrie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

# Maladie à corps de Lewy



# Proposition équipe de Newcastle



**Figure 1.** Schematic of the relationships between the prodromal and dementia stages of DLB.

Forme typique:

- Le trouble cognitif léger

Forme atypique:

- Début pas une confusion
- Début psychiatrique

# Confusion post-opératoire

**Table** Demographic characteristics of patients with and without postoperative delirium<sup>a</sup>

	Without postoperative delirium	With postoperative delirium	<i>p</i>
No. of patients	16	16	
Age, y	71.7 ± 7.8	72 ± 7.7	0.867
Female	3 (18.8)	4 (25.0)	1.000
Operation time, min	202.4 ± 51.0	214.7 ± 65.9	0.564
Intensive care unit admission	1 (6.3)	7 (43.8)	0.037
Normal α-synuclein	2 (12.5)	9 (56.3)	0.023
Phosphorylated α-synuclein	1 (6.3)	7 (43.8)	0.037

<sup>a</sup>Data are expressed as mean ± SD or n (%).

# Critères principaux ou de base Maladie à corps de Lewy

- **Troubles cognitifs légers**
- 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.

# Fluctuations: questionnaire de fluctuations de la Mayo Clinic

	Participant		Accompagnant	
Êtes-vous (est-il ou est-elle) souvent fatigué(e) ou léthargique pendant la journée, alors que vous avez (il ou elle a) suffisamment dormi la nuit d'avant ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui
Dormez-vous (dort-il) plus de 2 heures pendant la journée (avant 19 heures du soir) ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui
Vous arrive-t-il (lui arrive-t-il ou-elle) d'avoir le regard fixe pendant de longues périodes ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui
Avez-vous (a-t-il ou elle) des épisodes pendant la journée où le flot de vos (ses) idées est désorganisé, pas clair ou bien illogique ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui

En faveur de la MCL prodromale si score  $\geq 2/4$

Ferman et al., Neurology, 2004

Blanc et Verny, Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2017

# Hallucinations visuelles

- 70-80% des patients MCL ont des hallucinations visuelles (**donc 20-30% n'en ont pas**)
- Les sensations de passage, de présence, ou illusions visuelles sont plus fréquentes au stade prodromal

# Questions à poser

- Sensation de passage:
  - Avez-vous eu la sensation de voir un animal ou une personne passer brièvement sur le côté, alors qu'il n'y avait rien ?
- Sensation de présence:
  - Avez-vous eu la sensation d'une forte présence, que quelqu'un était là, alors qu'il n'y avait en réalité personne ?
- Illusions:
  - Vous est-il arrivé de voir autre chose à la place d'un objet réel, par exemple un insecte à la place d'une tache sur le sol ?
- Hallucinations visuelles:
  - Vous est-il arrivé de voir des personnes, des animaux, des objets, des ombres ou des lumières?

# 27% sensation passage, 24% sensation présence, 17% hallucinations visuelles

	NS group (N=469)	1S group (N=275)	Prodromal DLB group (N=148)
RBD	0%	56.7%	75.0%
Moves during sleep	0%	49.8%	56.2%
Nightmares, restless nights	0%	20.1%	45.2%
Hallucinations	0%	13.8%	63.5%
Passage hallucination	0%	3.6%	26.7%
Présence hallucination	0%	4.0%	24.3%
Visual hallucinations	0%	2.5%	17.6%
Auditory hallucinations	0%	2.5%	12.8%
Olfactory/taste hall.	0%	3.6%	12.8%
Visual illusion	0%	2.5%	12.3%
Delusion	0%	1.1%	12.8%
Parkinsonism <sup>c</sup>	0%	24.4%	55.4%
Facial expression (0/1/2/3/4)	100/0/0/0/0	88.8/10.9/0.4/0/0	62.8/31.7/3.4/2.1
Rigidity	100/0/0/0/0	91.7/7.1/1.1/0/0	77.9/17.2/4.1/0.7/0
Akinesia	100/0/0/0/0	87.2/12.8/0/0/0	71.0/23.4/4.1/0.7/0.7
Falls	1.5%	3.3%	9.6%
Fluctuations	0%	5.1%	42.6%
Drowsy/lethargic	10%	22.9%	53.4%
Sleep>2hours	0.6%	3.6%	20.3%
Staring into space	0.4%	4.7%	18.4%
Disorganized speech	2.1%	5.8%	32.0%

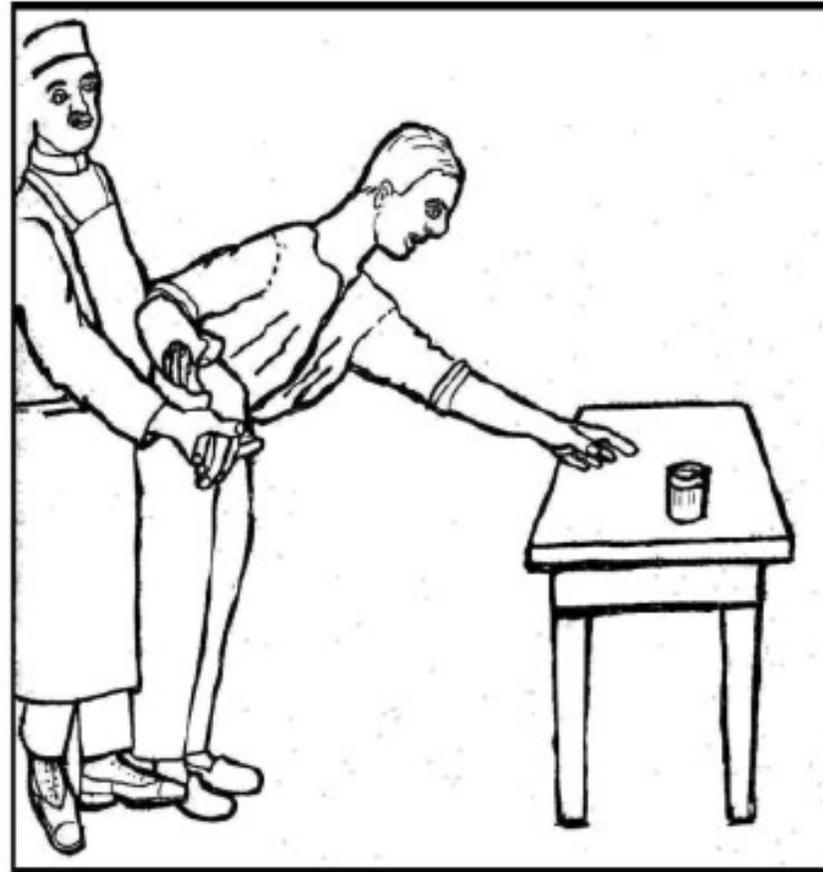
# Comportement: anxiété, dépression, apathie

	<b>NS group (N=469)</b>	<b>1S group (N=275)</b>	<b>Prodromal DLB group (N=148)</b>	<b>P</b>
<b>NPI-C ≥1 depression, N (%)</b>	32.5%	36.9%	49.2%	<b>.0032*</b>
<b>MINI 500 Depression, N (%)</b>	6.7%	11.1%	26.2%	<b>&lt;.0001*</b>
<b>NPI-C ≥1 anxiety, N (%)</b>	43.9%	45.8%	61.0%	<b>.0033*</b>
<b>NPI-C ≥1 apathy, N (%)</b>	17.8%	25.1%	36.1%	<b>&lt;.0001*</b>

# Syndrome parkinsonien

- 86% des patients, donc **14% n'ont pas de syndrome parkinsonien y compris en pré-mortem.**
- Pour les critères de 2017, élargissement de la notion de syndrome parkinsonien:
  - Akinésie et/ou
  - Rigidité et/ou
  - Tremblement
- Donc un symptôme du syndrome parkinsonien suffit.
- Si doute, DAT-scan (mais il ne faut pas douter....).

# Syndrome parkinsonien: la manœuvre de Froment, surtout au stade prodormal



Broussolle et al., MD, 2007

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

# Troubles du comportement en sommeil paradoxal

- Peuvent apparaître 5 à 20 ans avant les premiers symptômes cognitifs....
- Parfois après le début des troubles cognitifs
- Plaintes du patient: **cauchemars, rêves vivaces...**
- Plaintes du conjoint: bouge, **semble vivre ses rêves...**

# Une seule question pour détecter les TCSP !

- Ne vous a-t-on jamais dit, ou avez-vous vous-même suspecté, que vous sembliez « **vivre vos rêves** » lorsque vous dormiez (par exemple donner des coups de poing, bouger vos bras en l'air, mouvements de course...)? Oui/ Non
- Etude sur plus de 480 sujets dont la moitié sains
- Sensibilité = 94%, spécificité = 87%

# Dépression et maladie à corps de Lewy

	Témoins	MA sans Ad/Dep	MA + Ad/Dep	MCL sans Ad/Dep	MCL + Ad + Dep	MCL + Ad	MCL + Dep
<b>N</b>	23	36	20	24	21	27	13
<b>Sexe (M/F)</b>	10/ 13	15/ 21	9/ 11	13/ 11	11/ 10	8/ 19	7/ 6
<b>Age*^</b>	67 ± 9	75 ± 8	73,9 ± 7	71 ± 11	66 ± 8	70 ± 9	74 ± 9
<b>MMSE*o^</b>	29,2 ± 0,87	23,6 ± 4,4	23,3 ± 4,3	26,2 ± 3,3	24,8 ± 4,2	26,3 ± 3,9	25,1 ± 3,7
<b>TIV</b>	1483 ± 138	1443 ± 120	1480 ± 127	1508 ± 139	1459 ± 177	1410 ± 154	1497 ± 155
<b>Score moyen dépression<sup>o^</sup></b>	0	0,03	2,2	0,08	6,24	0,11	5,3
<b>items %</b>							
<b>souffrance morale</b>			40,0		71,4		61,5
<b>anhédonie, apathie</b>			35,0		85,7		76,9
<b>troubles de l'alimentation</b>			25,0		47,6		38,5
<b>troubles de sommeil</b>			10,0		71,4		53,8
<b>lenteur et/ou agitation</b>			10,0		90,5		53,8
<b>fatigue, perte d'énergie</b>			35,0		85,7		69,2
<b>culpabilité</b>			20,0		57,1		15,4
<b>attention, aboulie</b>			35,0		61,9		84,6
<b>idée noire ou de suicide</b>			10,0		52,4		76,9

- **MCL : 57.7% ont des antécédents de dépression, 40% ont une dépression actuelle**
- **MA : 25% ont des antécédents de dépression ; 16% ont une dépression actuelle**

# Troubles neurovégétatifs et neurosensoriels dans la MCL aux stades précoces

Camille Heitz, Frédéric Blanc

DLB Meeting

# Méthodes

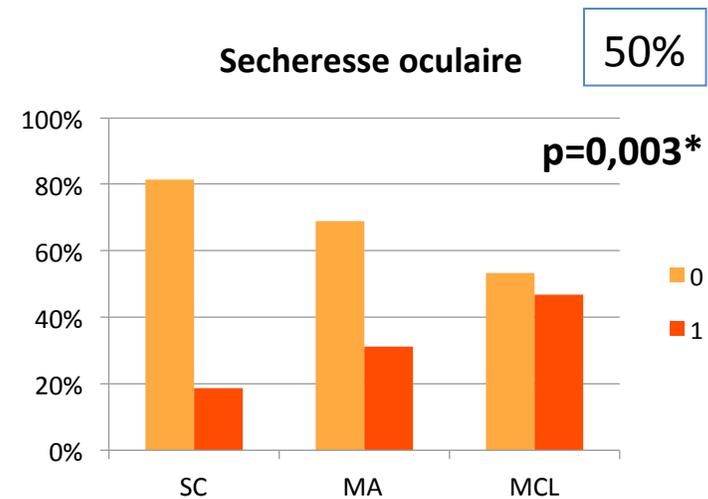
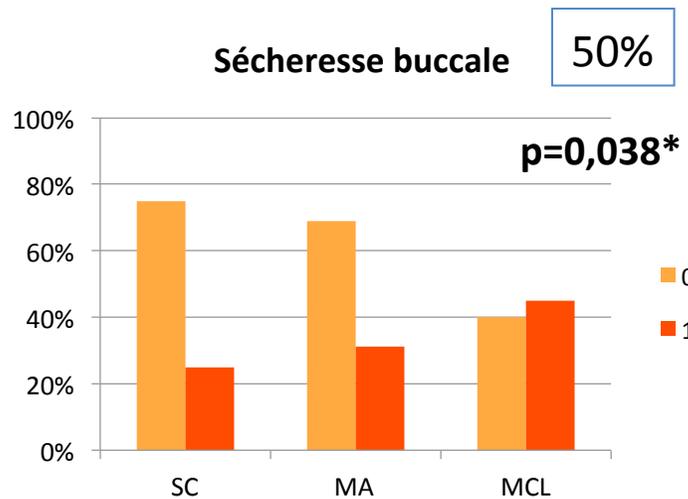
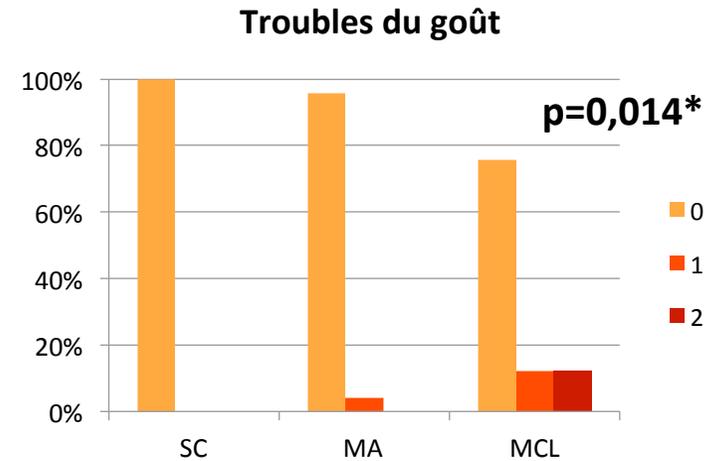
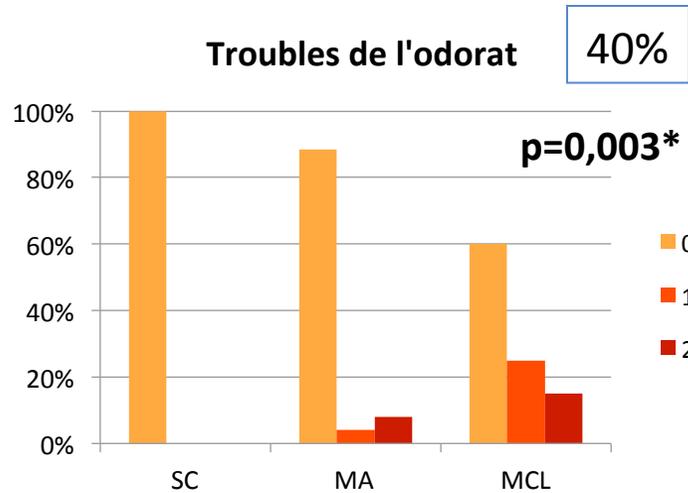
- Etude prospective, monocentrique, entre Juin 2012 et Juin 2015
- Inclusion de :
  - 41 patients avec une MCL au stade MCI ou démence légère (critères de McKeith)
  - 25 patients avec une MA au stade de MCI ou démence légère (critères de Dubois)
  - 15 sujets sains âgés
- Exclusion des patients si :
  - Doute diagnostique
  - Association MCL et MA
  - Autre pathologie neurologique ou psychiatrique associée
  - Pathologie associée entraînant des troubles dysautonomiques (diabète)

# Résultats

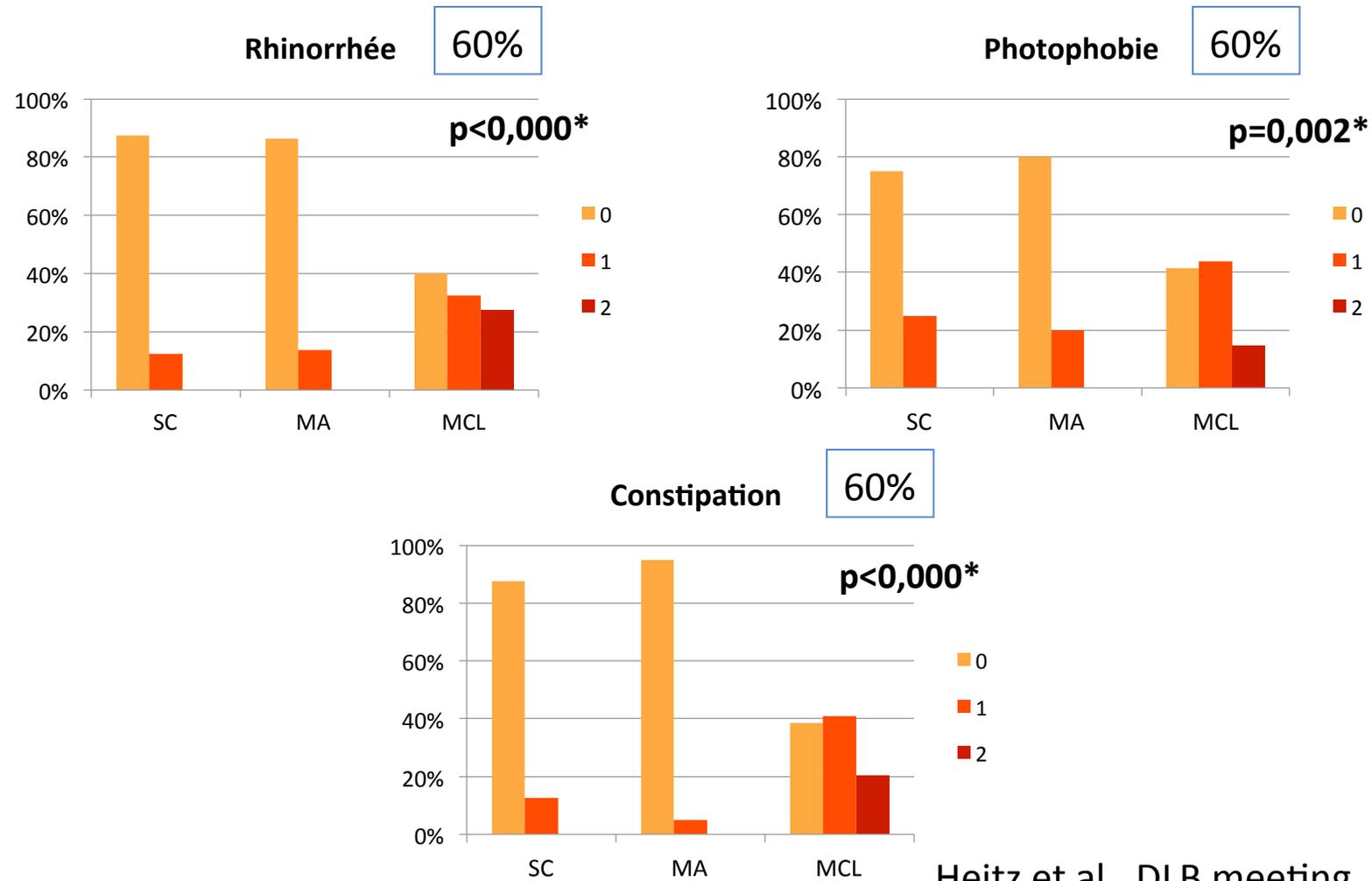
## Caractéristiques de la population

	SC (N=16)	MCL (N=41)	MA (N=25)	p
<b>Sexe (H/F)</b>	7/9	18/23	11/14	p=1
<b>Age, années</b>	63,8 (10,5)	69,2 (9,2)	72,3 (9,9)	p=0,317
<b>Education, années</b>	11,5 (4)	10,9 (3,9)	11,5 (3,4)	p=0,696
<b>Durée de la maladie, années</b>	/	5,8 (4,4)	4,1 (2,7)	p=0,140
<b>MMSE (/30)</b>	29,3 (0,9)	26,2 (3)	23,4 (4,5)	p<0,000
<b>BREF (/18)</b>	17,3 (1,2)	14,7 (3)	13,6 (3,4)	p<0,000
<b>IADL (/8)</b>	7,8 (0,4)	7 (1,6)	6,1 (1,7)	p=0,002
<b>Biomarqueurs du LCR (N/A)</b>	/	30/0	0/16	p<0,000
<b>Traitements</b>				
Anticholinestérasiques	0%	30%	41%	p=0,043
Dopaminergiques	6%	33%	6%	p=0,038
Neuroleptiques	0%	18%	6%	p=0,166

# Troubles neurovégétatifs et sensoriels dans la maladie à corps de Lewy (prodromal et démence légère)



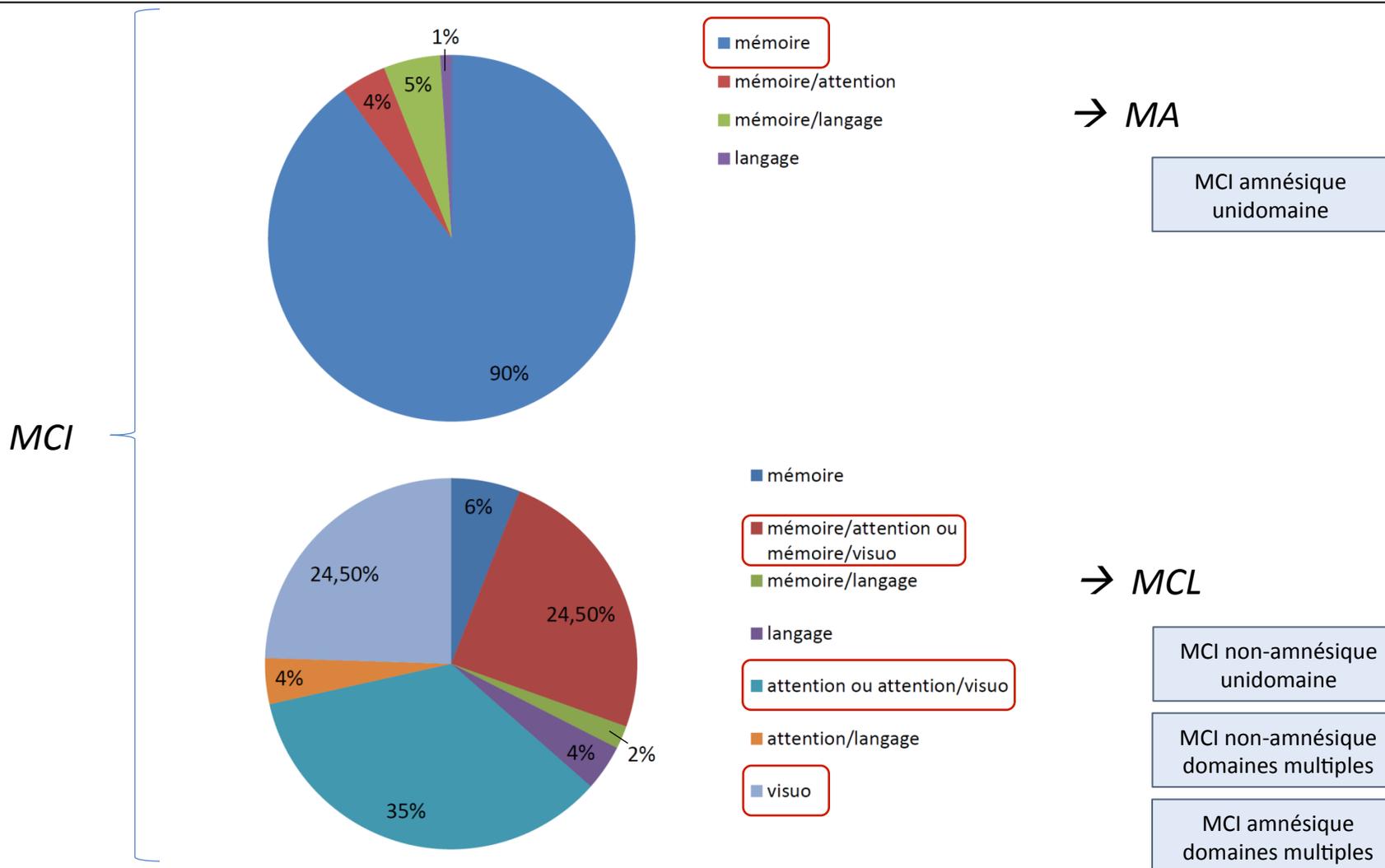
# Troubles neurovégétatifs et sensoriels dans la maladie à corps de Lewy



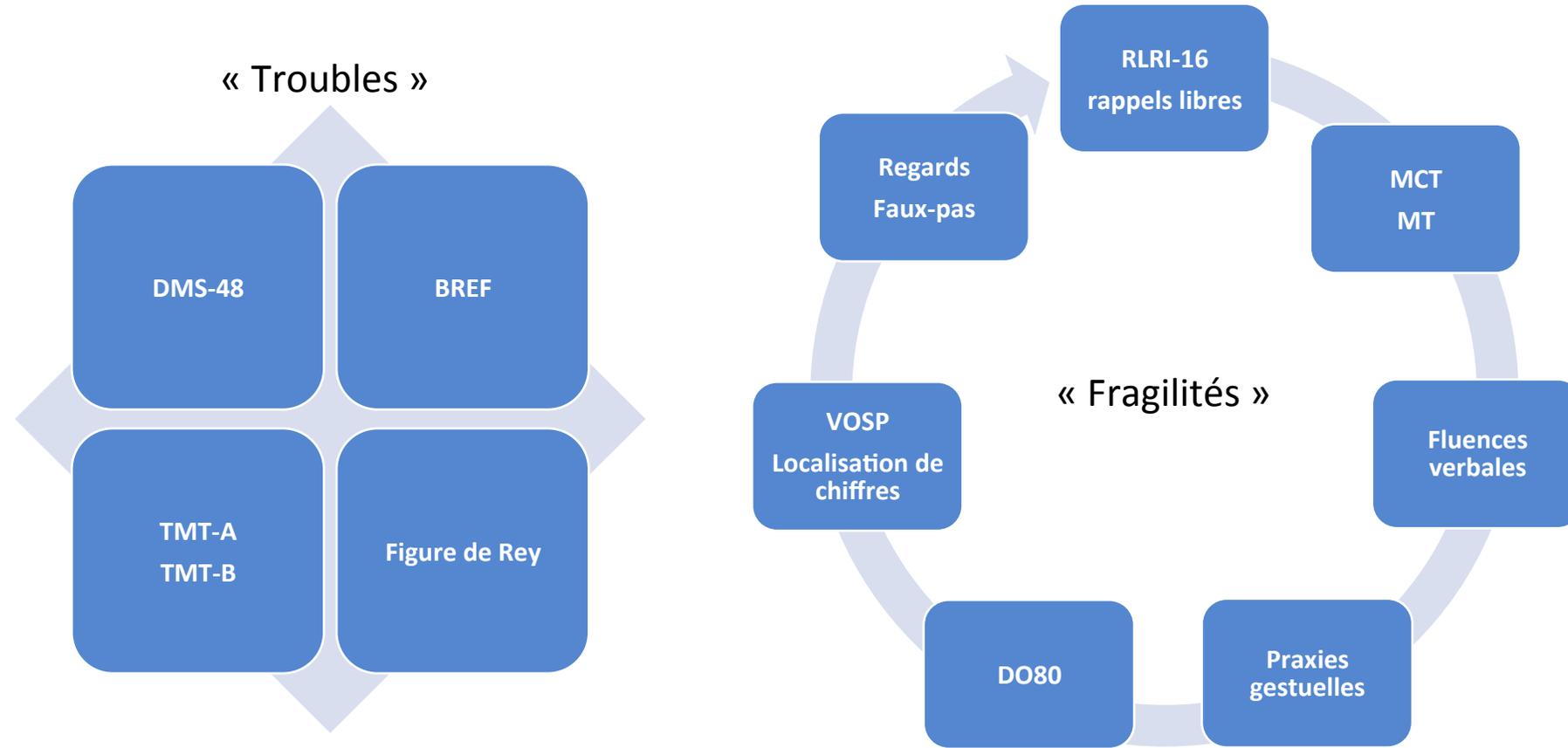
# Troubles neurovégétatifs et neurosensoriels: sècheresse, constipation, photophobie, rhinorrhée

	NS group (N=469)		1S group (N=275)		Prodromal DLB group (N=148)		P
<b>Dry mouth, N (%)</b>	84	(18.5)	80	(29.3)	64	(43.8)	<.0001*
<b>Eye dryness, N (%)</b>	54	(11.9)	62	(22.7)	35	(24.0)	<.0001*
<b>Nasal dryness, N (%)</b>	26	(5.8)	31	(11.4)	27	(18.5)	<.0001*
<b>Hypersalivation, N (%)</b>	.		.		.		<.0001*
Occasional hypersalivation	11	(2.4)	16	(6.0)	20	(13.8)	.
Daily hypersalivation	4	(0.9)	1	(0.4)	4	(2.8)	.
<b>Lacrimation, N (%)</b>	.		.		.		<.0001*
Occasional lacrimation	35	(7.6)	41	(15.4)	26	(18.2)	.
Daily lacrimation	3	(0.7)	3	(1.1)	7	(4.9)	.
<b>Rhinorrhea, N (%)</b>	.		.		.		<.0001*
Occasional Rhinorrhea	38	(8.3)	28	(10.3)	29	(19.7)	.
Daily rhinorrhea	9	(2.0)	8	(3.0)	12	(8.2)	.
<b>Photophobia, N (%)</b>	.		.		.		<.0001*
Occasional photophobia or with certain lights	61	(13.2)	58	(21.3)	44	(30.1)	.
Permanent photophobia or with all types of light	7	(1.5)	5	(1.8)	9	(6.2)	.
<b>Constipation, N (%)</b>	.		.		.		<.0001*
Occasional constipation but not requiring treatment	47	(10.2)	46	(16.9)	26	(17.7)	.
Frequent constipation requiring the use of laxatives	22	(4.8)	11	(4.0)	25	(17.0)	.
<b>Sexual dysfunctions, N (%)</b>	.		.		.		<.0001*
Slightly modified	52	(11.6)	27	(10.5)	20	(14.6)	.
Severely modified	21	(4.7)	31	(12.1)	25	(18.2)	.
<b>SBP mmHg, (Q1-Q3) <sup>a</sup></b>	133.5	(122.3; 147.0)	130.5	(118.7; 144.7)	135.3	(119.3; 149.3)	.144
<b>DBP mmHg, (Q1-Q3) <sup>a</sup></b>	77.2	(69.3; 84.0)	76	(69.0; 84.0)	77.3	(69.7; 86.0)	.50
<b>HR bpm, (Q1-Q3) <sup>a</sup></b>	70.7	(64.7; 79.3)	70.7	(64.3; 79.7)	72	(66.0; 80.0)	.49
<b>Systolic hypotension N (%)</b>	39	(9.4)	36	(14.5)	20	(16.0)	.052
<b>Diastolic hypotension N (%)</b>	29	(7.0)	26	(10.4)	13	(10.4)	.24
<b>Variation in HR at orthostatism in bpm, (Q1-Q3) <sup>a</sup></b>	7	(3.0; 12.0)	7	(4.0; 12.0)	8	(5.0; 12.0)	.134

# Troubles cognitifs au stade prodromal



# Tests neuropsychologiques impactés dans la maladie à corps de Lewy prodromale



# Stade prodromal MCI

- *Au stade de MCI (prodromal)*
  - *Troubles fonctions exécutives (BREF, TMTB)*
  - *Vitesse/visuospatial (TMTA, VOSP)*
  - *Visuo-construction (Figure de Rey)*
  - *Mémoire visuelle en reconnaissance (DMS 48)*
  
- *Ne pas oublier les **fluctuations** détectables lors des tests neuropsychologiques*

# Profil cognitif

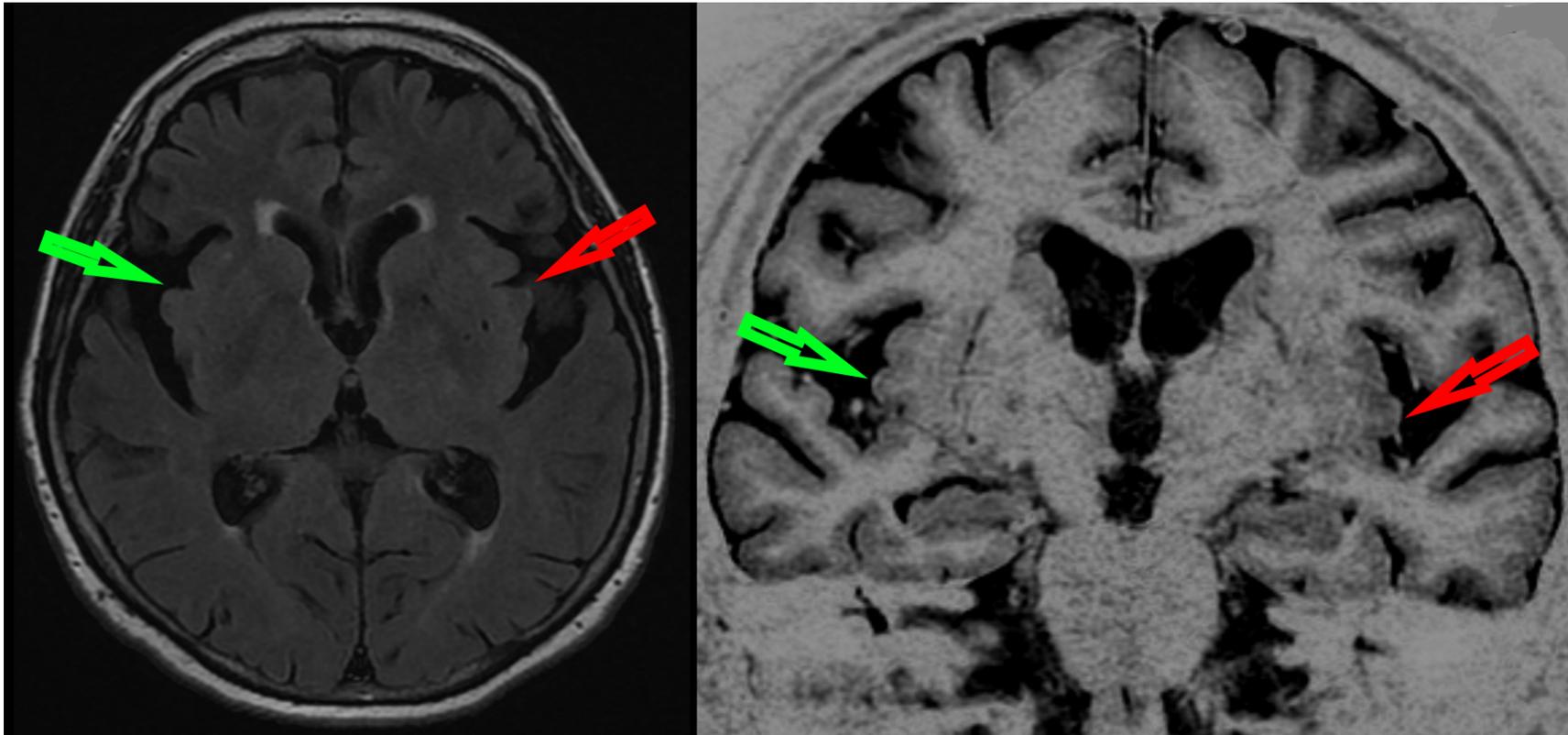
- Au stade de trouble cognitif léger (prodromal):
  - **Syndrome sous-cortico-frontal**  
(fonctions exécutives, attention, vitesse)
  - Visuo-construction (Figure de Rey)
  - **Mémoire visuelle en reconnaissance (DMS 48)**
- Au stade de démence:
  - Aggravation du **syndrome sous-cortico-frontal**
  - Aggravation des **troubles neurovisuels**

Calderon et al., JNNP, 2001

Dujardin et Defebvre, 2007

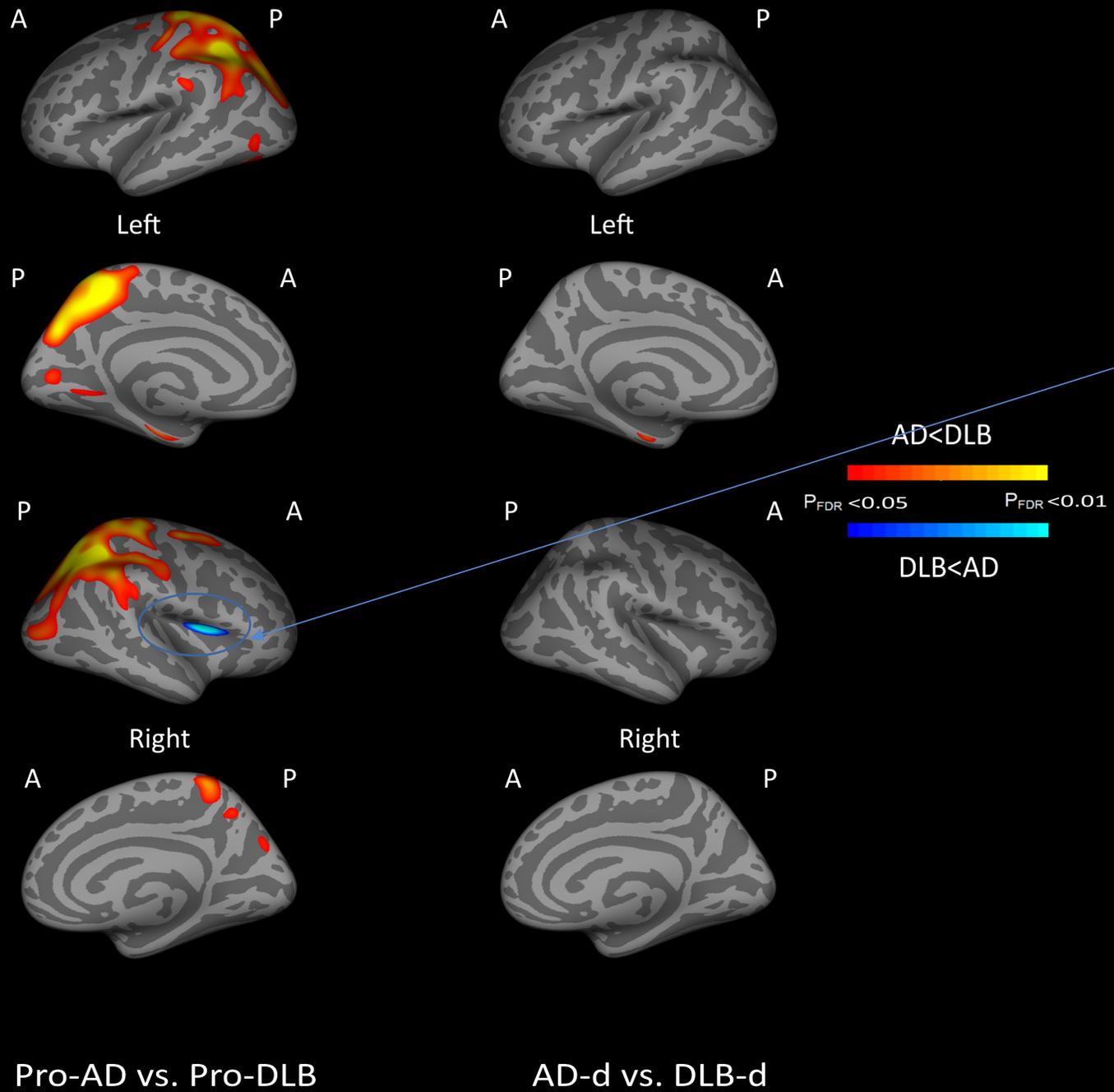
Kemp et al., Alz Res Ther,  
2017

# MCL prodromale: atrophie insula



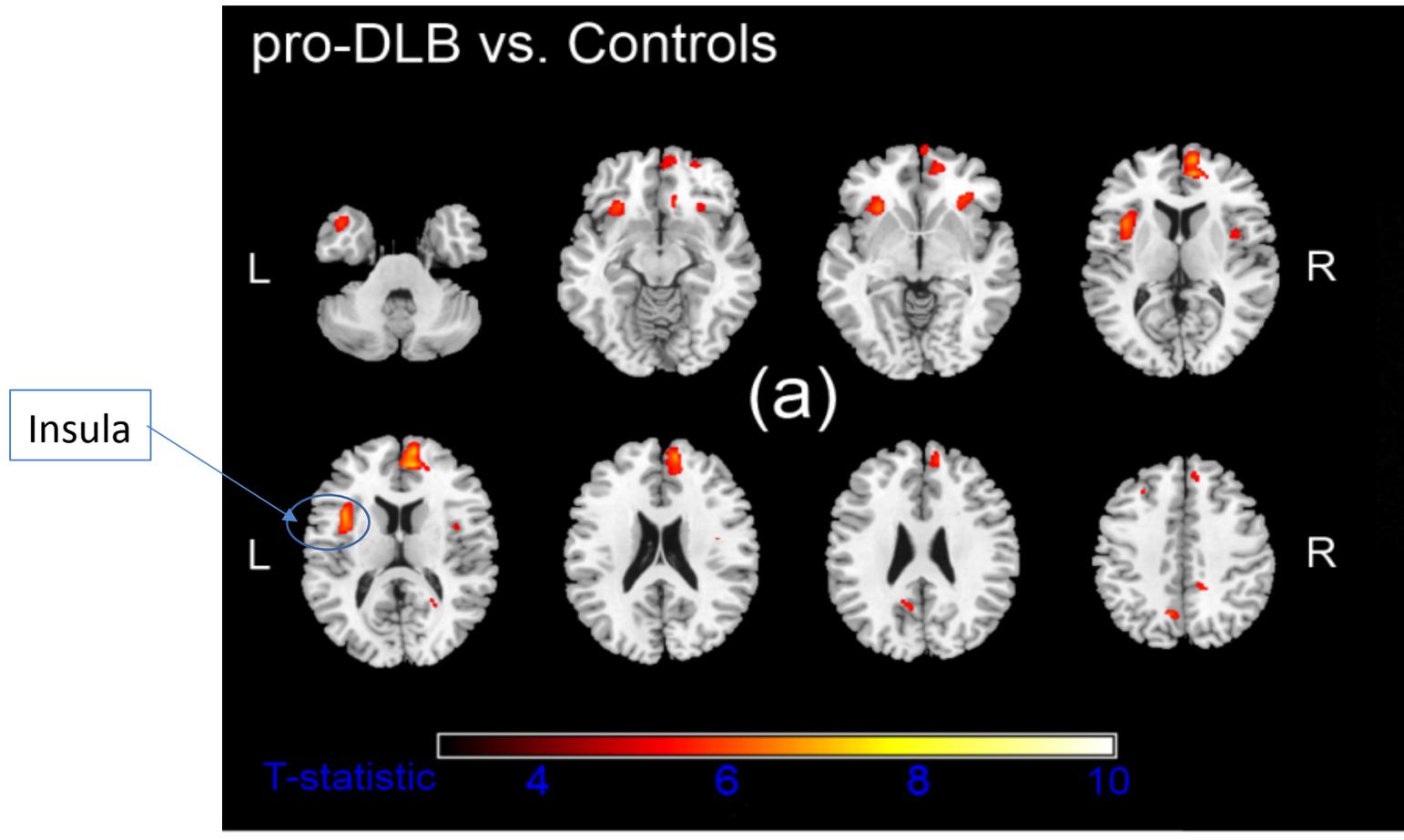
# Analyse en épaisseur cortical

Insula



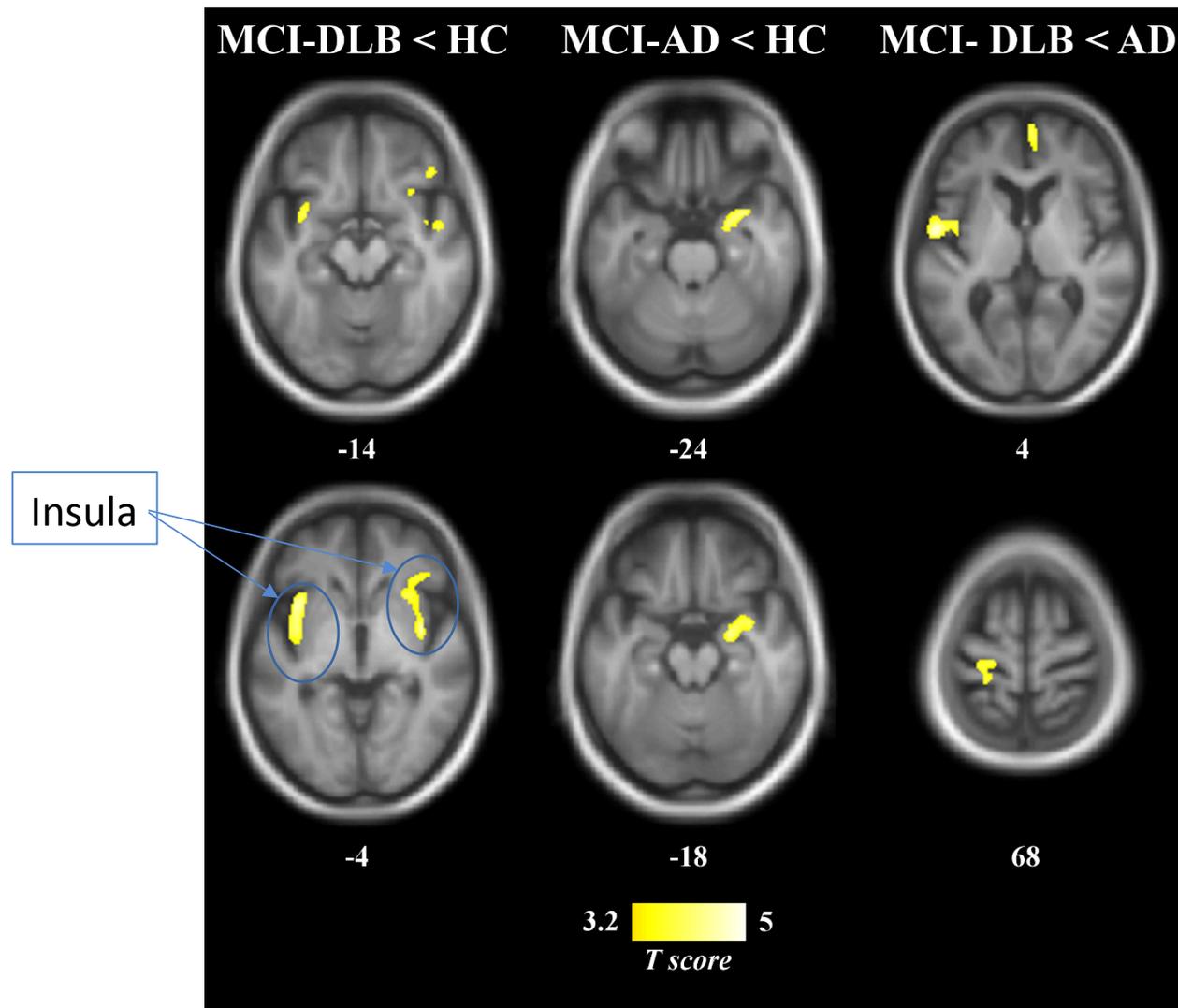
Blanc et al., Plos One, 2015

# Les mêmes patients en utilisant la volumétrie (VBM)



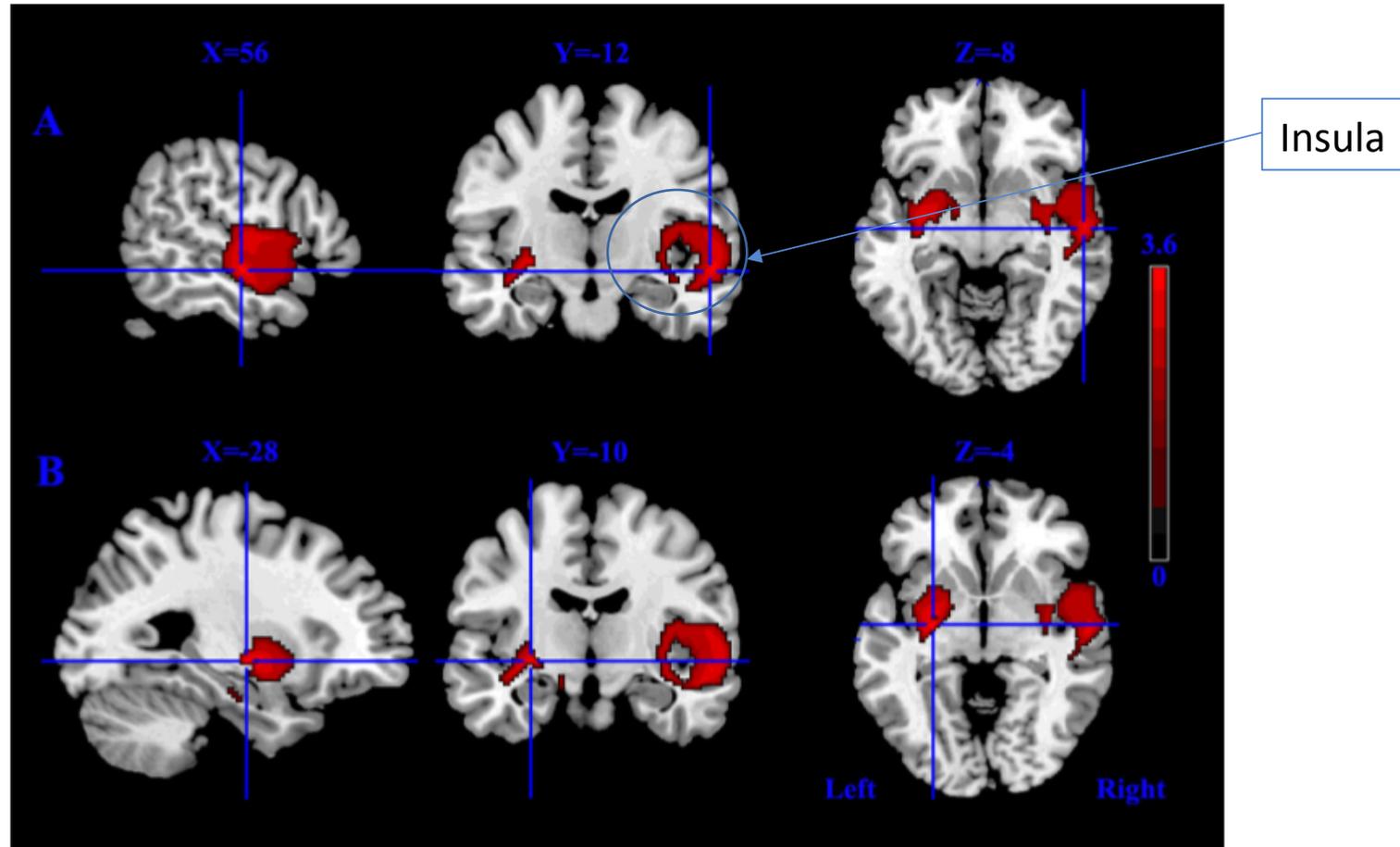
$P < 0.05$ , FWE corrected

# Etude monocentrique avec plus de patients prodromaux



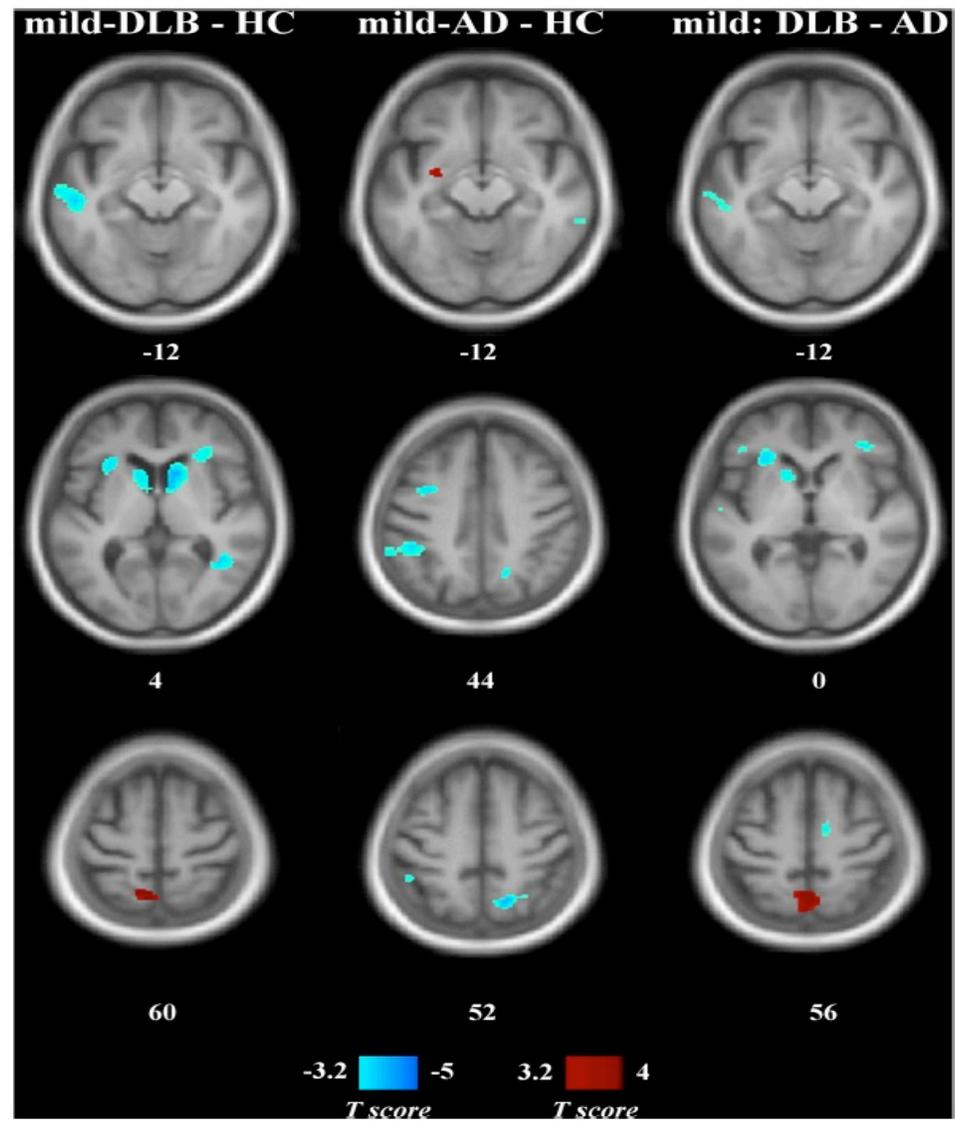
Roquet et al., Sci Rep, 2017

# Métanalyse dans la démence à corps de Lewy en VBM



# Perfusion cérébrale en utilisant l'Asl (arterial spin labelling)

Insula and caudate

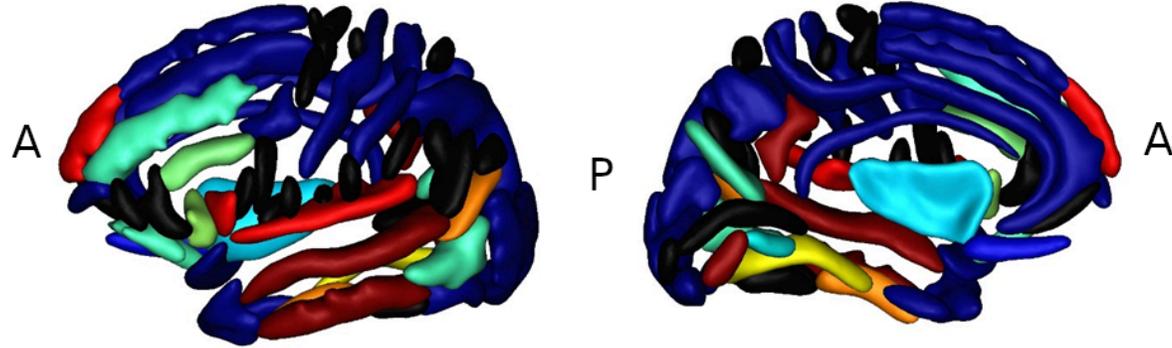


Roquet et al., Alz Res Ther, 2016

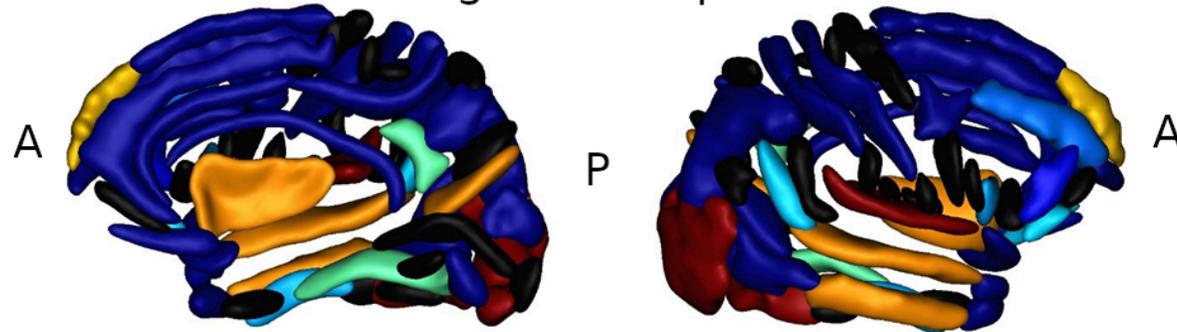
# IRM: élargissement des sillons cérébraux dans la maladie à corps de Lewy prodromale

Fronto-insular, temporal, occipital, olfactory bulbs widening of sulci

Left hemisphere



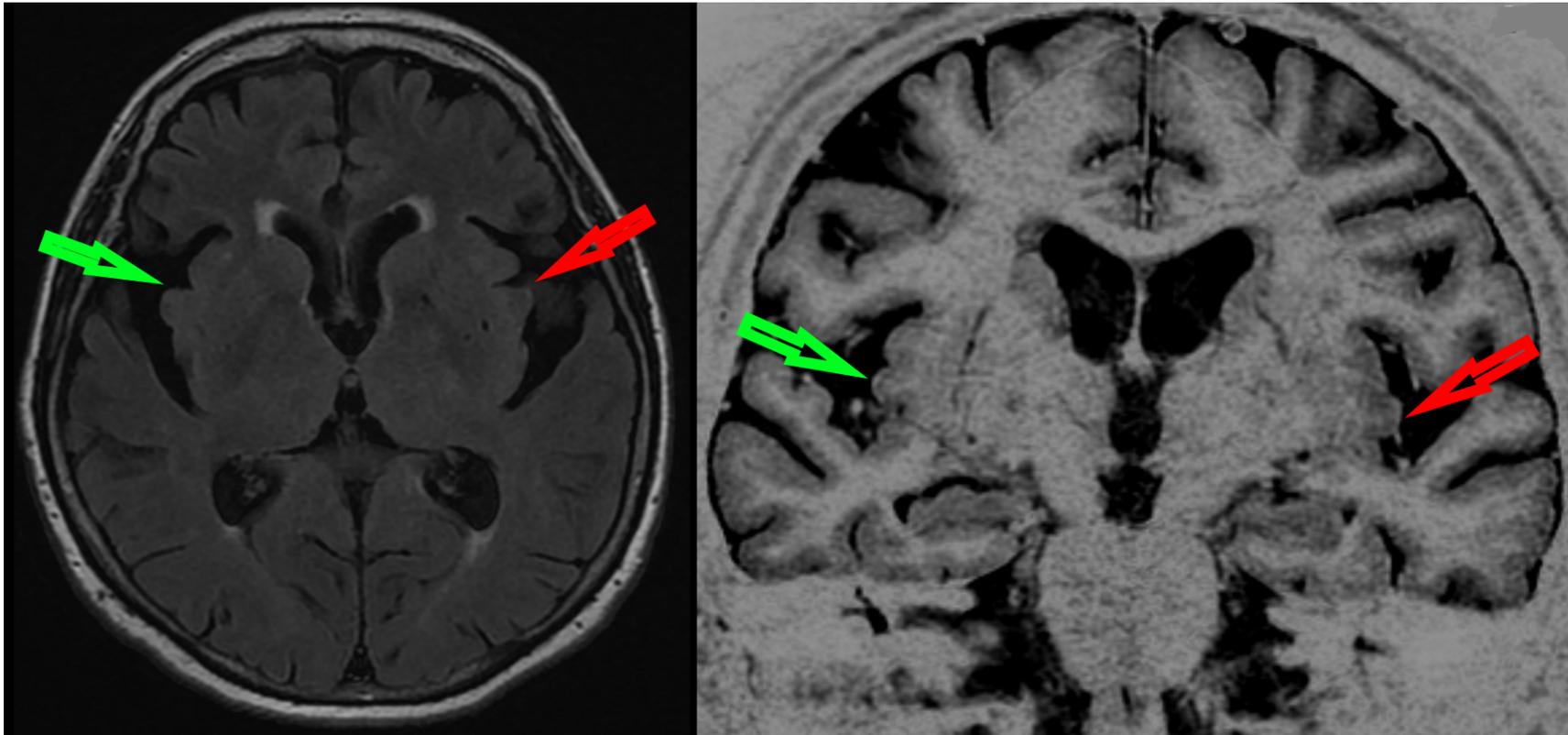
Right hemisphere



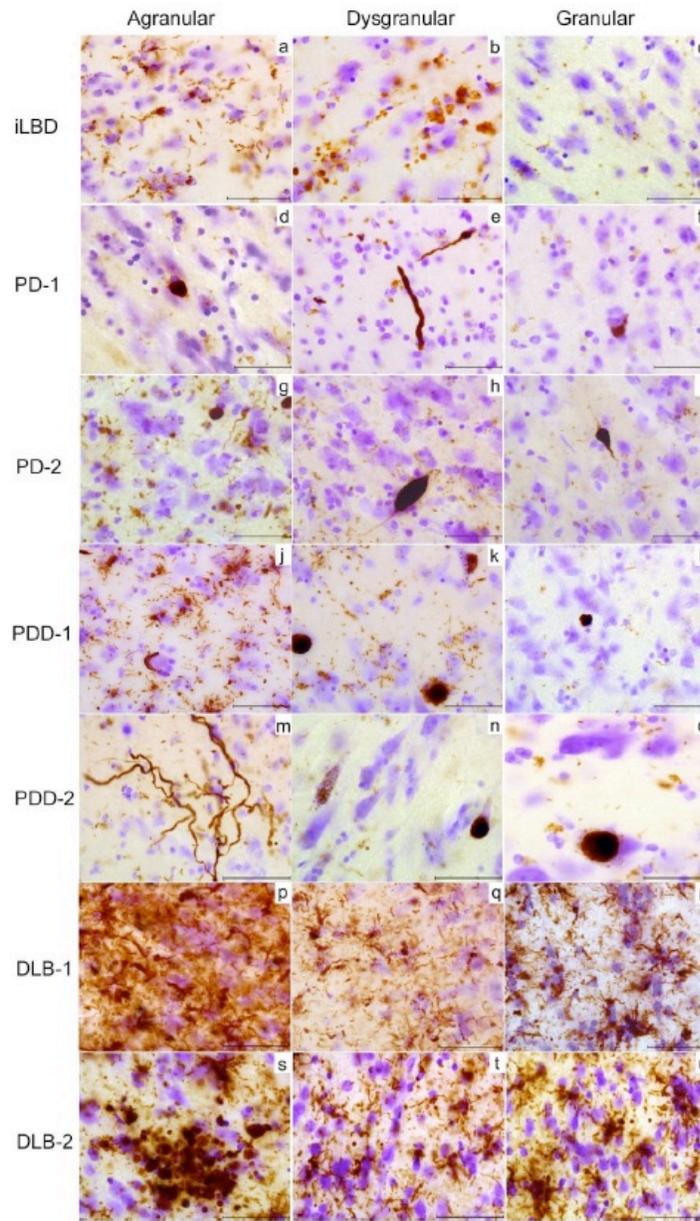
$P > .05$   $P_{FDR} < .05$

$P_{FDR} = .02$

# MCL prodromale: atrophie insula

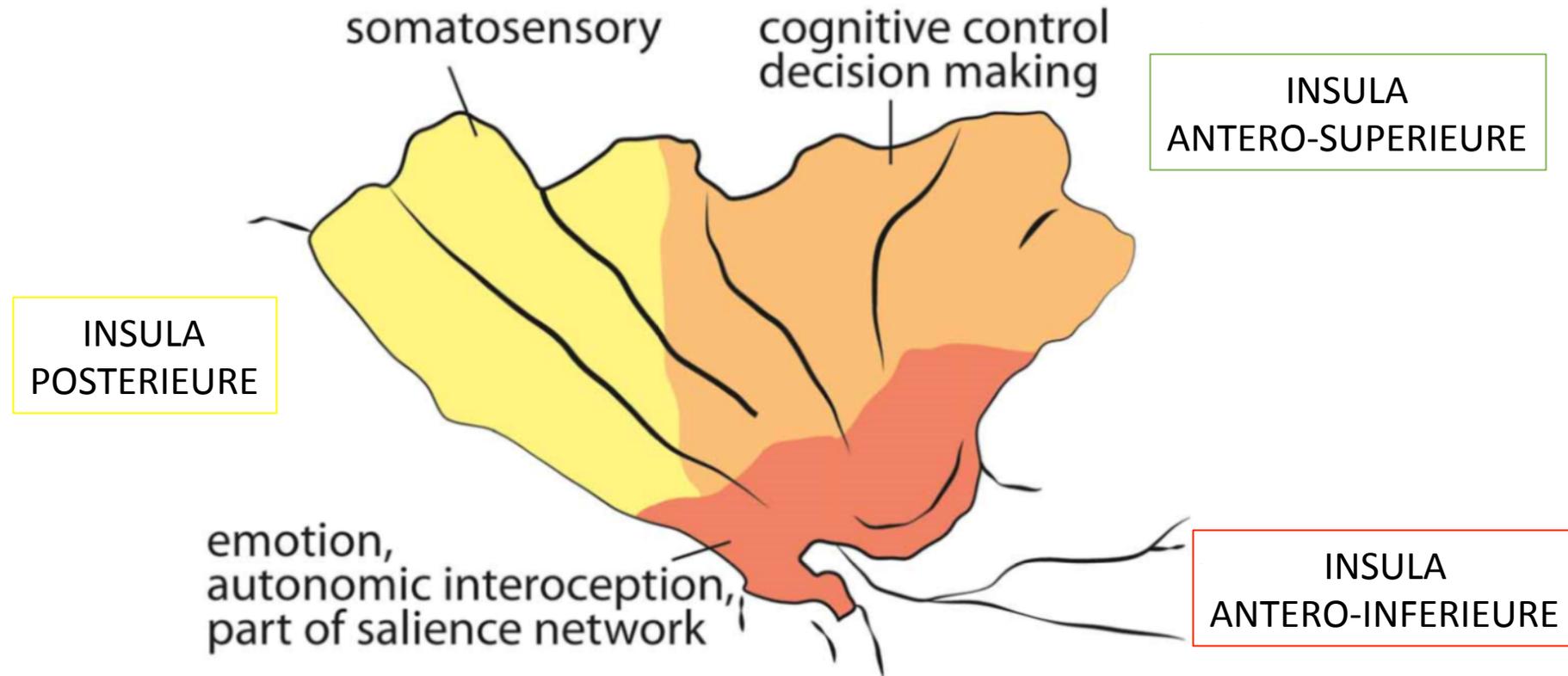


Inclusions abondantes de synucléine dans l'Insula  
chez les patients MCL



Fathy et al., 2018 Neuropathol A N

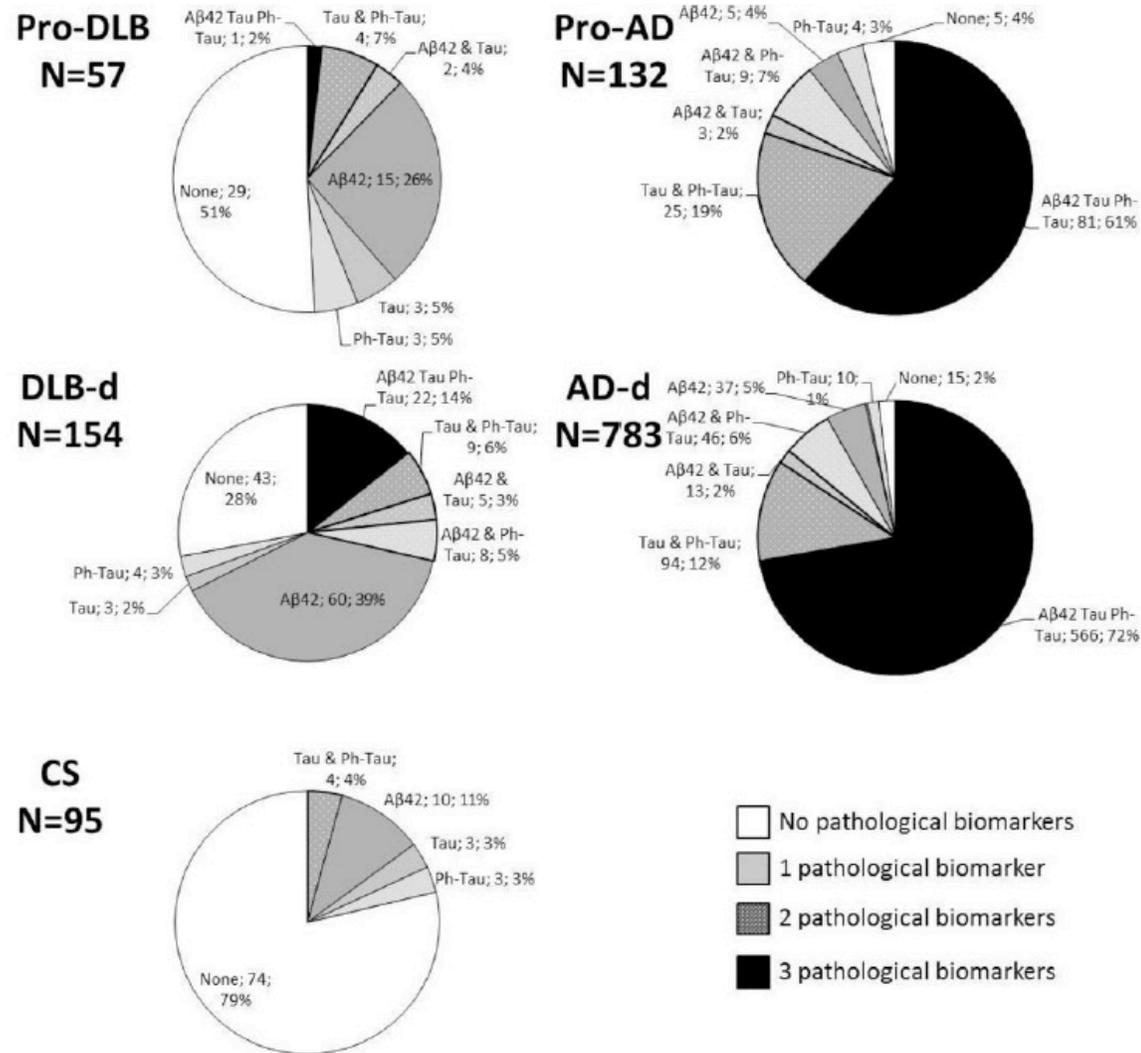
# L'insula: trois zones fonctionnelles cohérentes avec les symptômes prodromaux de MCL



# Autres examens paracliniques au stade prodromal

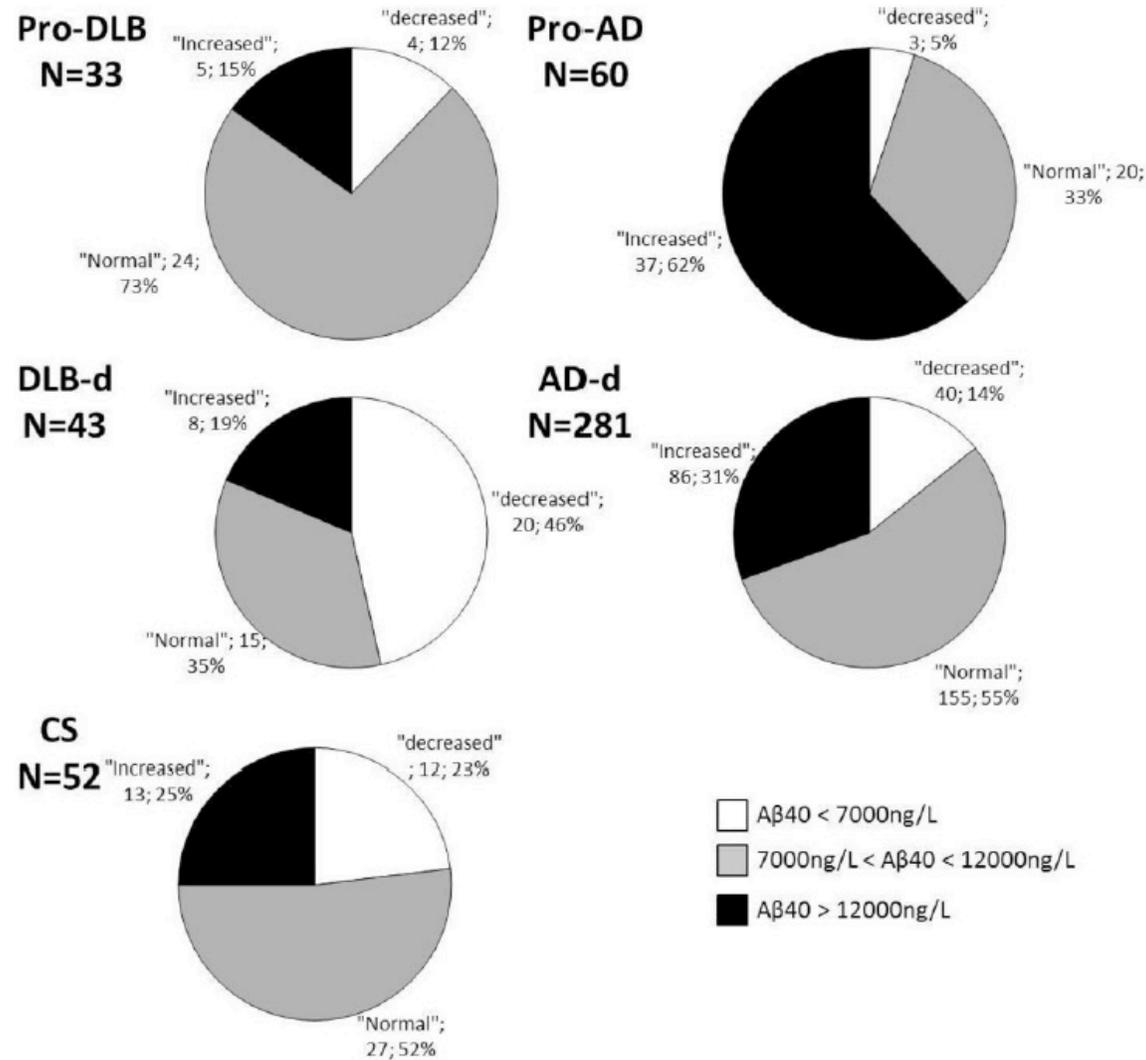
- **EEG le plus souvent normal** (démence: anomalies lentes en occipital et en temporal dans plus de 80%)
- **DAT-scan anormal dans 54% des cas (démence: anormal dans 78% des cas)**
- Ponction lombaire: Abeta42 diminuée dans 32% des cas (démence: diminution Abeta42 61% des cas)

# Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien: baisse Abeta42 dans 32% des cas



Bousiges et al., 2018  
J Neurol Neurosurg Psych

# Résultats des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien: Abeta 40

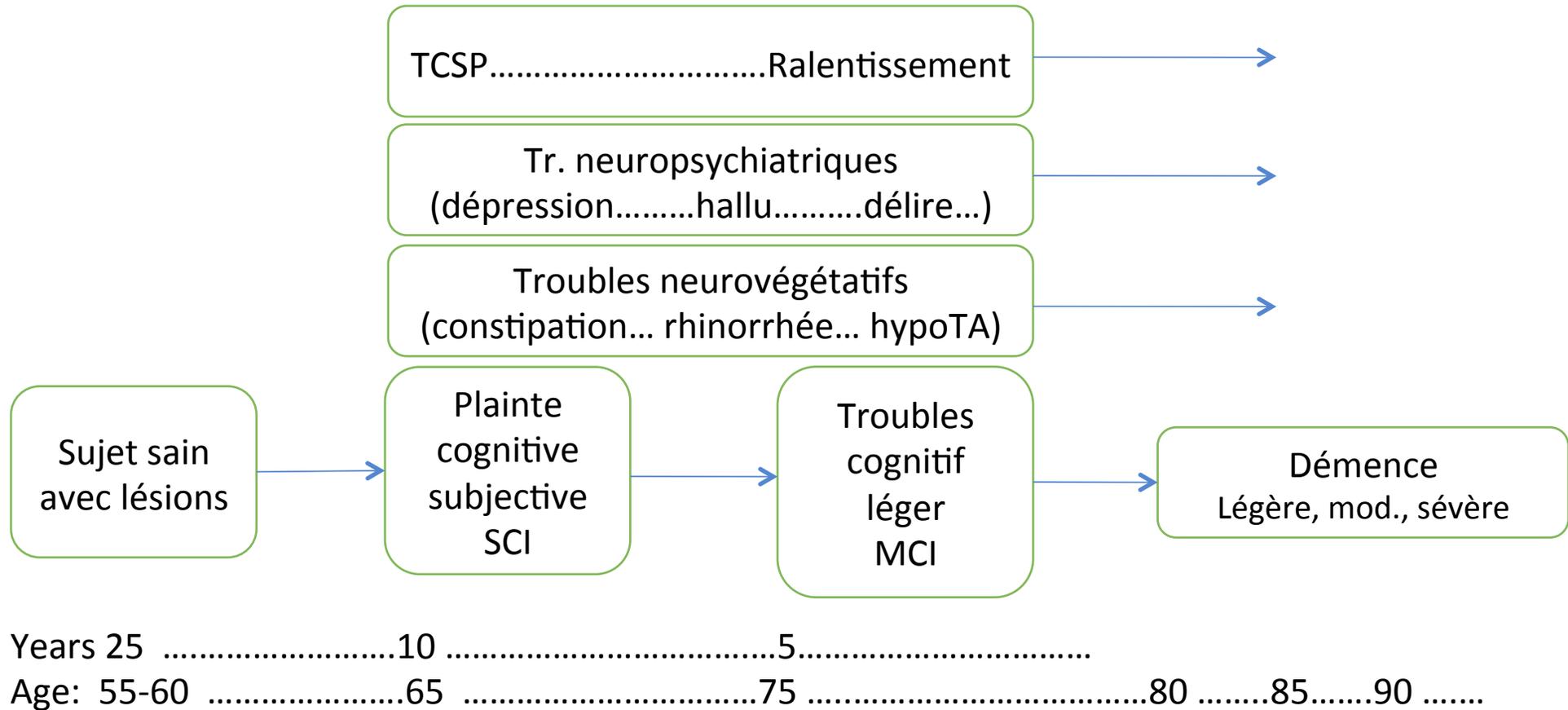


Bousiges et al., 2018  
J Neurol Neurosurg Psych

# MCL prodromale: un diagnostic clinique

- Troubles cognitifs variés: souvent sous-cortico-frontal + DMS48
- **A chercher systématiquement- devant un trouble cognitif léger:**
  - **Fluctuations** de vigilance et/ou cognitives
  - **Hallucinations**, illusions ou **sensation passage, présence**
  - **Trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)**
  - **Syndrome parkinsonien**, à chercher: **Froment...**
- Tr. neurovégétatifs (**rhinorrhée, constipation, hypotension...**)
- Troubles sensoriels: **trouble odorat, photophobie**
- **Dépression**
- Apathie, confusion, délire possible

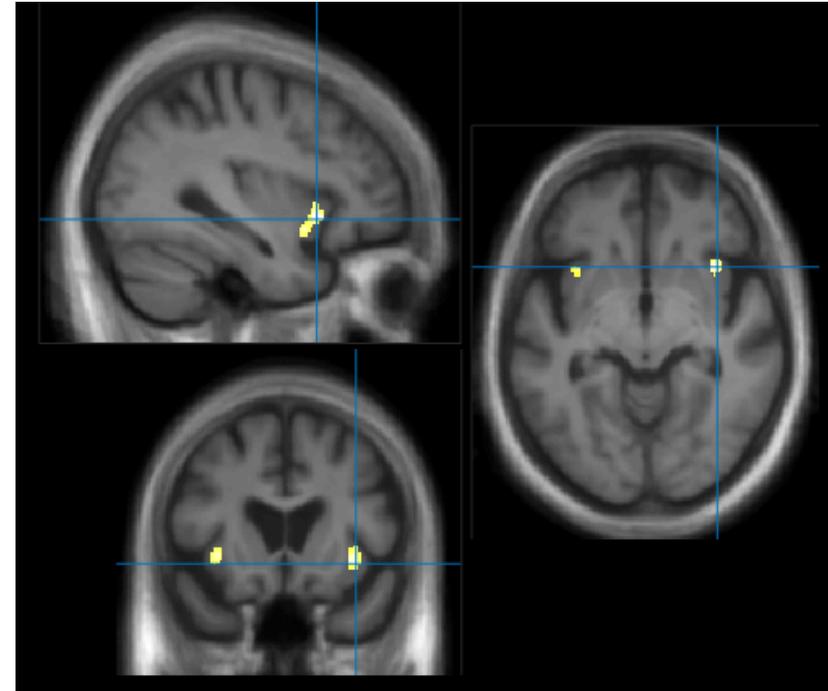
# Maladie à corps de Lewy



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

# Changements de goût dans la maladie à corps de Lewy

Taste changes	DLB (n = 23)	CS (n = 20)	t-Student test
Total	8.5 (5.6)	4.3 (4.5)	p = 0.006
Non-food	4.4 (3.1)	2.7 (2.9)	p = 0.03



VBM analyses for changes of tastes in the DLB group. GM volumes within bilateral insular cortices negatively correlated with the total score on the questionnaire of tastes changes, using a threshold of  $p = 0.001$  uncorrected, including age and TGM as nuisance covariates,  $k = 50$ .

# Conclusion stade prodromal Lewy

- La maladie à corps de Lewy au début:
  - Troubles cognitifs: **lenteur (TMTA), tr. mémoire visuelle, tr. fonctions exécutives**, tr. neurovisuels
  - **Fluctuations plus subtiles, hallucinations plus discrètes, TCSP**
  - Troubles neurovégétatifs (**rhinorrhée, constipation, syndrome sec...**), troubles neurosensoriels (troubles du goût, photophobie...)
  - **Dépression**
- La suite:
  - Mieux comprendre le début de la maladie
  - En particulier mieux comprendre les troubles de l'humeur et les troubles neurovégétatifs
  - utiliser la rTMS pour moduler l'activité de l'Insula, afin de prévenir l'évolution de la maladie?

# Merci beaucoup à....

## CMRR



- Catherine Demuynck
- Catherine Martin-Hunyadi
- Benjamin Cretin
- Nathalie Philippi
- Anne Botzung
- Pierre Anthony
- Camille Heitz
- Gabrielle Huck
- Mélanie Stackfleth
- Olivier Bousiges
- Thomas Lavaux
- Jennifer Kemp
- Clélie Philips
- Catherine Kleitz
- Laure Di Bitonto
- Lucie Rauch
- Timothée Albasser
- Emmanuelle Ehrhardt
- Laetitia Monjoin

## Institute of Ageing

- John-Paul Taylor
- Sean Colloby
- Ian McKeith
- Alan Thomas
- John O'Brien
- Michael Firbank
- Heather Dowey



## ICube

- Michel de Mathelin
- Jean-Paul Armspach
- Paulo Loureiro de Sousa
- Julien Lamy
- Vincent Noblet
- Daniel Roquet
- Alix Bouchon
- Corinne Marrer
- Jack Foucher
- Luc Marlier
- Frédérique Ostre
- Fabrice Hubele
- Izzie Namer
- Arnaud Agin
- Stéphane Kremer
- Line Pfaff
- Daniel Gounot
- Laura Harsan



Merci à l'ensemble des consultations mémoire

Merci aux patients et à leurs proches