

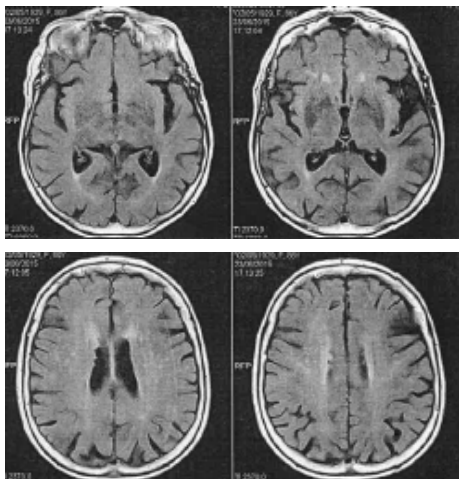
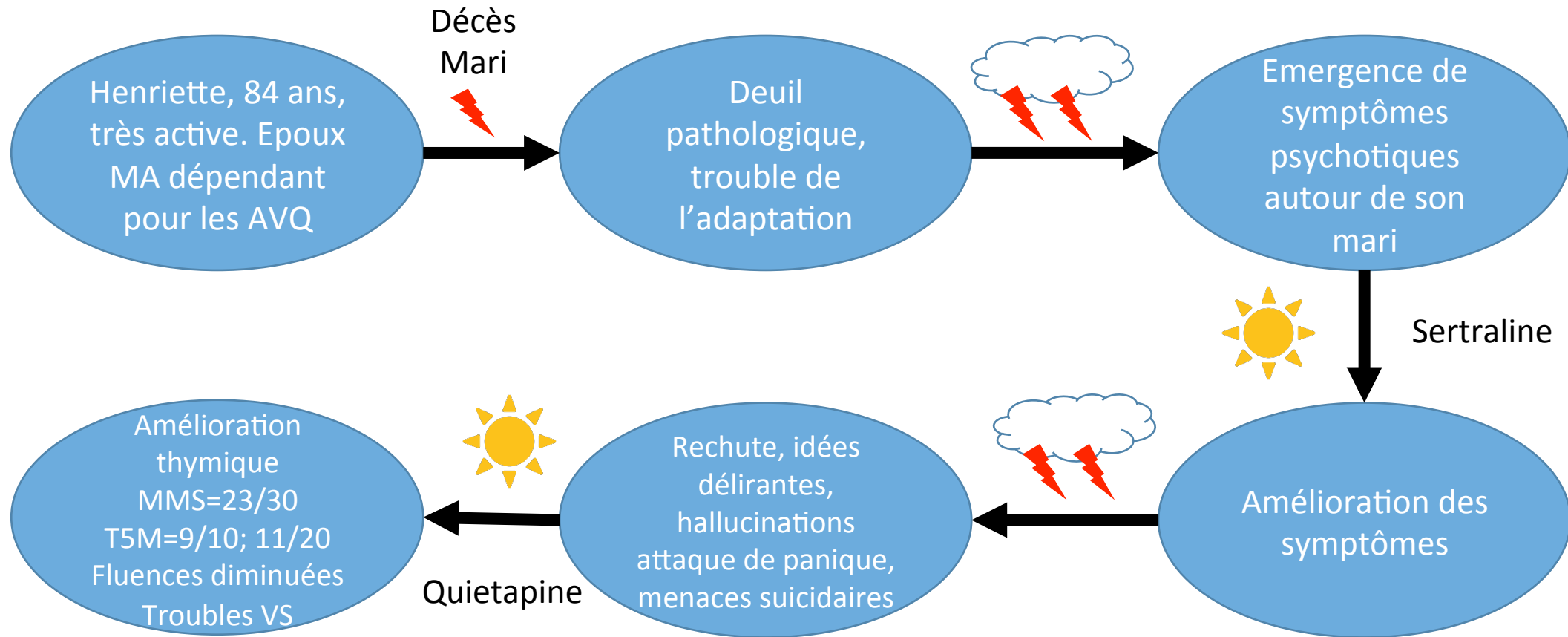
SF3PA, Rouffach, septembre 2019

Les manifestations anxieuses et dépressives de la Maladie à Corps de Lewy

JM Dorey

Pas de conflit d'intérêt en lien avec cette présentation

Vignette clinique



Exploration Datscan en faveur d'une atteinte dopaminergique présynaptique bilatérale prédominant discrètement sur la voie gauche mais sévère et compatible avec une maladie à corps de Lewy.

Retour sur la dépression et les symptômes anxieux du sujet âgé

- **Dépression**

- prévalence
 - 2-3 % EDM - 9% EDM selon critères DSM IV
 - Au moins 15 % de symptômes dépressifs significatifs
- Manifestations polymorphes
 - Formes Hostiles, hypochondriaques, délirantes

- **Troubles anxieux**

- troubles anxieux 9 %, TAG: 3-7%, symptômes anxieux modérés 30 %
- 40 à 90 % des dépressions ont une comorbidité anxieuse

Dépression à début tardif

- Favorisée par des **facteurs psycho-socio-environnementaux**, par le **mauvais état de santé** et la diminution de l'autonomie
- **Participation fréquente de de facteur neurologiques**
 - Immuno-inflammatoires
 - Cérébro-vasculaires (i.e. Dépression vasculaire)
 - Neurodégénératifs
- **Lien étroit en MA et dépression / anxiété**
 - 30 à 60% de dépression dans la MA avérée
 - Dépression: FDR /Prodromes de MA

Dépression et anxiété dans les α -synucléopathies

- **Maladie de Parkinson**

- Phase d'état: prévalence dépression 13 à 50 %
- Mode d'entrée dépressif chez 1/3 des patients (3 à 5 ans avant le diagnostic)
- Dépression = Facteur de risque de la MP ?

- **Démence à corps de Lewy**

- Les critères diagnostic mineurs de (supportive clinical features) incluent dépression et anxiété
- Phase d'état: prévalence dépression / anxiété 40 à 80%
- Phase prodromale : études Cas /Témoins
 - Atcd dépression: **MCL > MA**; MCL > contrôles
 - Atcd anxiété: MCL = MA; MCL > contrôles

MCL: des symptômes dépressifs plus fréquents que dans la MA

[Chiu, 2016]: Comparaison SCPD: MCL (N= 250), MA (N= 500), PDD (N=125)

Prévalence des SCPD:
DCL > MA = PDD

Prévalence dépression:
DCL > MA=PDD

Prévalence Anxiété:
Pas de différence

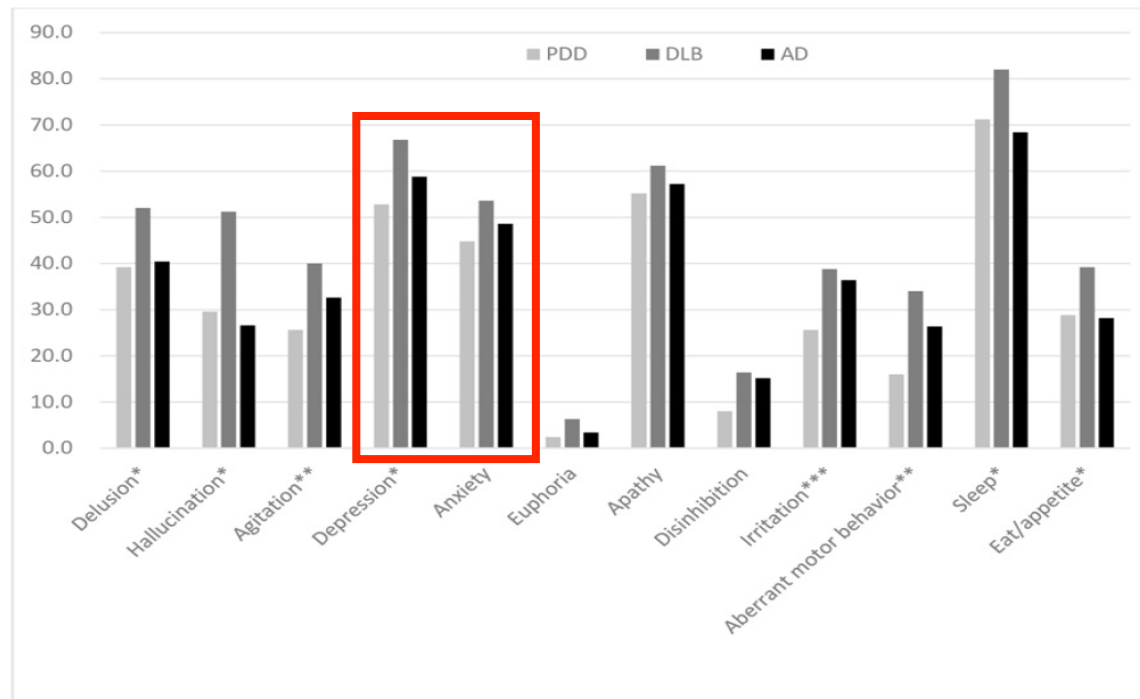


Fig 1. Comparison of the frequency of each item in the NPI among the PDD, DLB and AD groups adjusted for gender and use of antipsychotics.
* PDD = AD < DLB; ** PDD < AD < DLB; *** PDD < AD = DLB.

MCL: des symptômes dépressifs plus sévères que dans la MA

N = 71 MCL (MMS=15, 77 ans)

N = 241 MA (MMS= 17.5, 77 ans)

Critères diagnostics	MCL	MA	p
NIMH-dAD	43.7%	33,2%	p= 0.105
DSM IV dépression majeure	19,7%	8,7%	p= 0.03
DSM IV dépression mineure	31,6%	28,2%	p= 0,5

[CHIU, 2017]

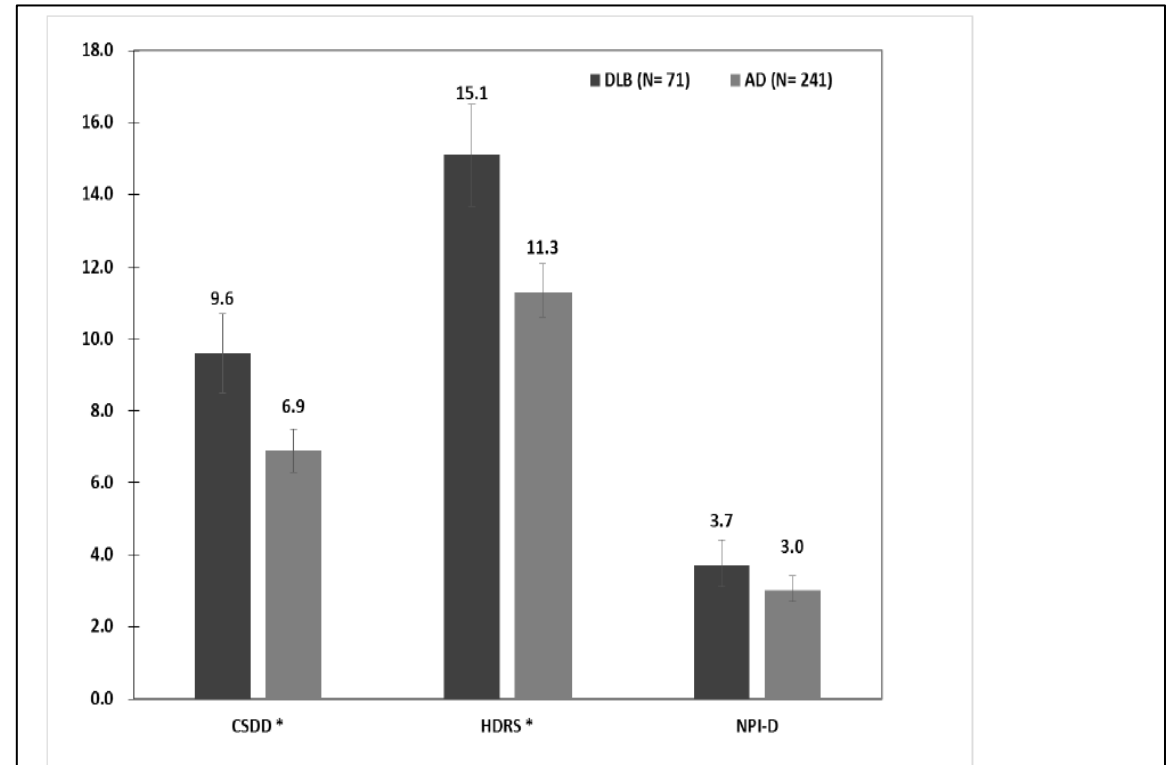


Fig 1. Severity of depression determined with different assessment tools in AD and DLB participants. AD: Alzheimer's disease; DLB: Dementia with Lewy bodies; CSDD: Total score of Cornell Scale for Depression in Dementia; HDRS: Total score of Hamilton Depression Rating Scale; NPI-D: Depression subscore of neuropsychiatric inventory (NPI). * p < 0.005. Error bars represent 95% confidence intervals.

Comparaison de la prévalence et sévérité des SCPD entre MCI-AD et MCI-DLB

	% with each symptom			NPI severity score		
	MCI-AD %	MCI-LB %	<i>p</i>	MCI-AD Median (IQR)	MCI-LB Median (IQR)	<i>p</i>
Delusions	0	15	0.16	0 (0-0)	0 (0-0)	0.07
Hallucinations	26	33	0.59	0 (0-1)	0 (0-1)	0.49
Non-visual hallucinations	5	10	1			–
Agitation/aggression	16	41	0.06	0 (0-0)	0 (0-2)	0.06
Depression/dysphoria	37	54	0.22	0 (0-1)	1 (0-2)	0.24
Anxiety	11	46	0.01	0 (0-0)	0 (0-2)	0.02
Elation/euphoria	0	3	1	0 (0-0)	0 (0-0)	0.49
Apathy/indifference	21	54	0.02	0 (0-0)	1 (0-4)	0.02
Disinhibition	21	21	1	0 (0-0)	0 (0-0)	0.89
Irritability/lability	21	28	0.75	0 (0-0)	0 (0-1)	0.64
Aberrant motor behaviour	5	13	0.65	0 (0-0)	0 (0-0)	0.41
Sleep	26	59	0.02	0 (0-1)	3 (0-4)	0.02
Appetite/eating disorders	32	39	0.61	0 (0-1)	0 (0-4)	0.36

MCI-AD *n* = 19, MCI-LB *n* = 39. Chi-squared/Fisher's Exact tests for symptom rates, Mann-Whitney *U* Test for severity scores

[Donaghi, 2018]

Dépression et pathologie à corps de Lewy: données anatomopathologiques

- Etude anatomopathologique ancillaire de *Cohorte Rush Memory and Aging Project* (N=1533 participants, 550 décès)
- Inclusion de **124 sujets** sans démence au moment du décès; dépression évaluée par la CES-D peu de temps avant
- Objectif: établir un lien entre la localisation et la densité des corps de Lewy avec l'intensité et les caractéristiques cliniques des symptômes dépressifs pré-mortem.

Corrélation significative entre la densité en corps de Lewy dans 3 noyaux du tronc cérébral:

- Locus coeruleus (noradrénergique)
- Noyau dorsal du raphé (Sérotonine)
- Substance noire (Dopamine)

et l'intensité des symptômes dépressifs (symptômes somatiques +++)

Clinique des symptômes anxio-dépressifs dans la DCL

- Impact de la personnalité pré-morbide: risque majoré si haut niveau de névrosisme
- Augmentation de la vulnérabilité au stress: FE et défaut de contrôle émotionnel
- Intrication ++ avec les symptômes anxieux
- Distinguer les **syndromes dépressifs** et les **réactions dépressive** (phase de confusion)
- Problème du diagnostic différentiel avec l'apathie
- **Présentation parfois «très psychiatrique»**
 - Délirante (persécution, jalousie, incapacité; situation de post deuil avec hallucination du défunt)
 - Mélancolique (torpeur confusionnelle)
 - Hypochondriaque
- Les symptômes dépressifs peuvent constituer un mode d'entrée venant masquer les symptômes cognitifs → risque de retard diagnostic et de prescription inappropriée
- **Evolution persistante** chez 75 % des patients

Clinique des anxiétés dans la DCL

- **Réactionnelle** au vécu délirant
- **Angoisse latente** d'évolution fluctuante
 - Angoisse sans objet avec manifestations physiques
 - Sensation de mal être intérieur impossible à verbaliser
 - Instabilité psychique
 - Angoisse d'abandon / Sollicitations répétées entourage
- **Manifestations somatoformes**
- **Angoisse aiguë** avec dérégulation émotionnelle
 - Attaque de panique, détresse émotionnelle
 - Souvent associée à une désorganisation de la pensée
 - Prise de conscience aiguë de la perte de contrôle cognitif ?
 - **Sur-risque suicidaire ? Raptus anxieux dans les phases de confusion ?**

Comportements suicidaires dans les maladie neurodégénératives

- Peu de données sur les comportements suicidaires
- Fréquence des idées de mort (\neq idées suicidaires)
- Risque suicidaire $>$ début de maladie: rôle de impulsivité, défaut d'inhibition ?
- Risque suicidaire $<$ si détérioration cognitive évoluée: trouble de mémoire et de planification ?

Suicide et MCL ?



Robin William

Mr. Williams was given a clinical diagnosis of PD and treated for motor symptoms. The report confirms he experienced depression, anxiety and paranoia, which may occur in either Parkinson's disease or dementia with Lewy bodies.

The autopsy indicated the presence of “diffuse Lewy body dementia” in the brain

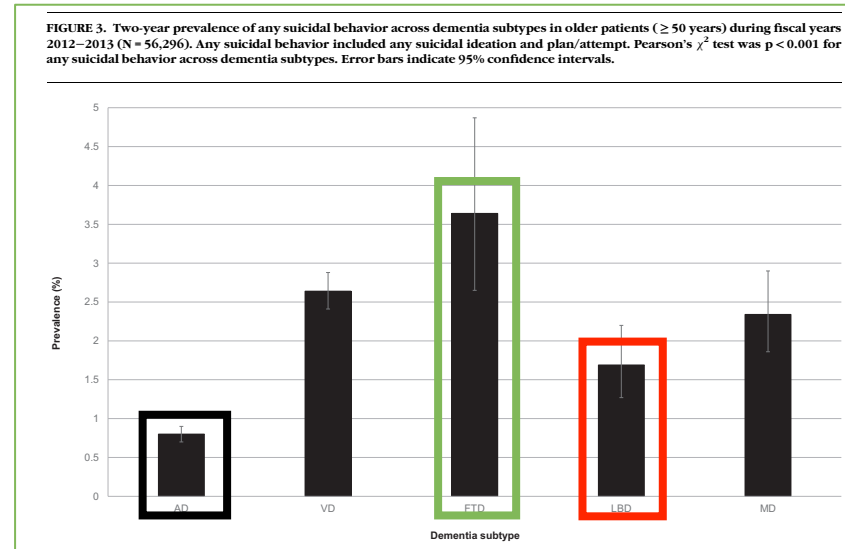
<https://www.lbda.org/go/robin-williams-and-lewy-body-dementia>

Prévalence des comportements suicidaires selon le type de démences

Etude sur registre¹, N= 56 296 sujets
National patient care data-base
National suicide prévention application network

AD= 30 578
VD= 17924
MD= 3419
LBD= 3194
FTD= 1181

Comportement suicidaire =
Idées suicidaires ou planification
suicidaire ou tentative de suicide



DFT > MCL > MA

Suicide dans la MCL = 0,8% de la mortalité totale ²

Risque augmenté au moment de l'introduction / arrêt L-DOPA ou agoniste dopaminergique ? ³

Manifestations affectives prodromales de la DCL ?

Chronologie d'apparition des symptômes dans les pathologie à corps de Lewy (Mckeith, 2016)

Early symptoms (typically 5-15 years pre-dementia)

Decreased sense of smell
REM sleep behavior disorder
– Nightmares
– Crying or shouting during sleep
– Limb movements during sleep
Constipation
Dizziness on standing
Urinary incontinence
Increased saliva
Increased sweating

Intermediate symptoms

Delirium: provoked or unexplained

Late onset psychiatric disorder

- Psychosis
- Depression



DLB-psychiatric onset
DLB-psych

Later symptoms

Cognitive impairment (nonamnesic mild cognitive impairment)
Visual hallucinations, illusions, and misconceptions
Parkinsonism

Abbreviations: LB, Lewy body; REM, rapid eye movement.

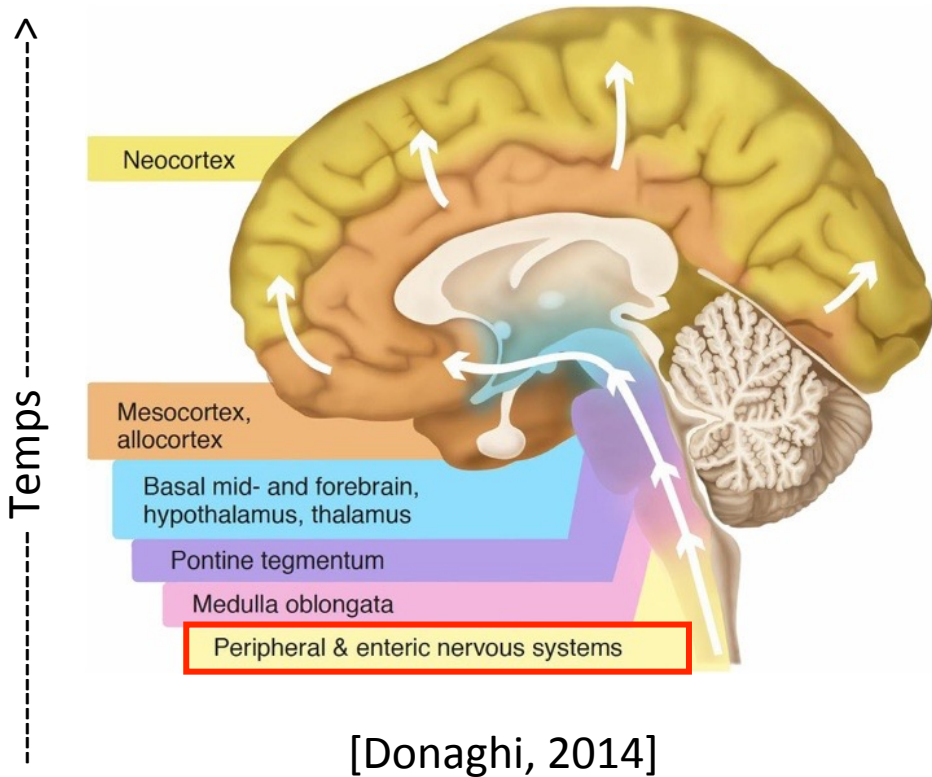
Pure Psychiatric Presentation

(Kobayashi, 2014)

- MCL sans symptôme cognitif ou moteur
- Anomalies à la scintigraphie cardiaque MIBG
- Phénotype dépressif / halluciné / délirant

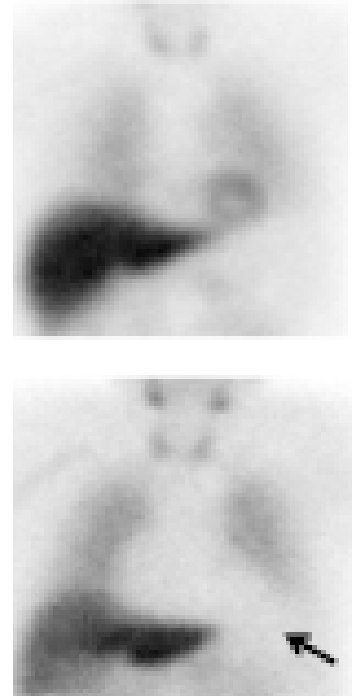
Scintigraphie MIBG: biomarqueur précoce ?

Progression des lésions dans la MCL



Scintigraphie cardiaque MIBG

- Permet d'évaluer l'innervation sympathique cardiaque post synaptique
- Recapture du MIBG perturbée dans les pathologies à corps de Lewy (MCL / MP)
- **Marqueur précoce** de l'atteinte nerveuse périphérique
- Faux positifs: diabète / insuffisance cardiaque
- Sensibilité 77%; Spécificité 94%

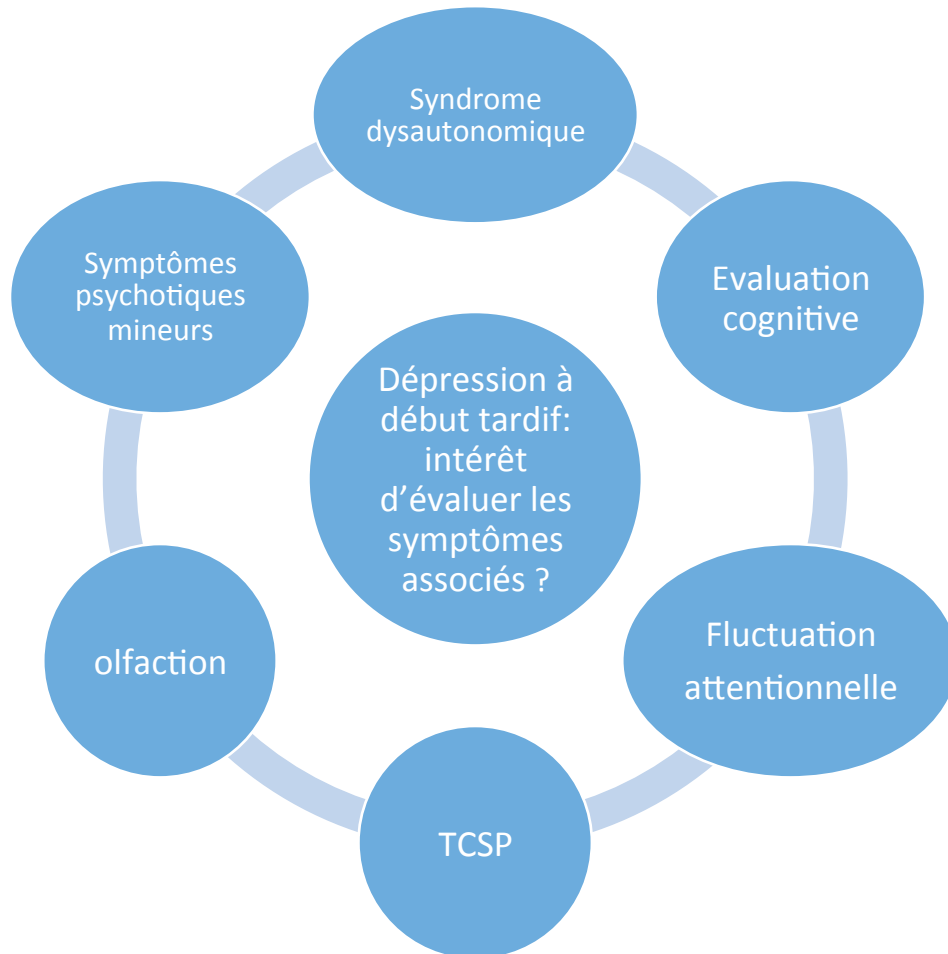


[Komatsu, 2018]

Caractéristiques cliniques des dépressions tardives avec scintigraphie au MIBG positive

- Série de 81 patients > 60 ans hospitalisé en psychiatrie pour un EDM à début tardif (Critère CIM X, HDRS >20), sans diagnostic antérieur de MP ou de démence
- Dont 51 ont bénéficié d'une scintigraphie au MIBG:
 - N=14 sujet MIBG positif
 - N= 37 sujet MIBG négatifs
- **Au moins 17 % des EDM à début tardif pourrait être en lien avec une pathologie à corps de Lewy.**
- **Ralentissement, agitation et anxiété somatique significativement plus marqués chez les sujets EDM MIBG +**

Dépression tardive: intérêt de recherche des symptômes suggérant une entrée possible dans une MCL ?



the only realistic diagnostic label at this early stage is of “symptoms suggestive of prodromal LB disease.” Since most such symptoms can be caused by multiple other causes in older people, their positive predictive value for LB disease is likely to be minimal and a LB biomarker needs to be incorporated in order to increase disease specificity for a prodromal LB disease

[McKeith, 2019]

Exposition aux psychotropes chez des résidents de maison de retraite en fonction du nombre de critères majeurs de la MCL

- Inclusion de 650 résidents
- Dans 40 maison de retraite
- Moyenne d'âge: 86 ans
- 74 % souffrant d'un TNCM

	Study population N (%)	DLB 0-1 ^a N (%)	DLB 2-4 ^b N (%)	
Sex N (%)				
Male	146 (24)	112 (77)	34 (23)	
Female	464 (76)	374 (81)	90 (19)	
Dementia diagnosis				
Yes N (%)	440 (74)	348 (79)	92 (21)	
Different dementia diagnoses ^e				
Alzheimer's disease	115 (26)	92 (80)	23 (20)	} 20 %
Alzheimer's mixed	97 (22)	83 (86)	14 (14)	
Vascular dementia	85 (19)	69 (81)	16 (19)	
DLB/PDD ^f	22 (5)	2 (9)	20 (91)	
Dementia NOS ^g	121 (28)	102 (84)	19 (16)	

^aDLB 0-1: none or one clinical feature of dementia with Lewy bodies (DLB)

^bDLB 2-4: two or more DLB clinical features

Exposition psychotropes chez des résidents de maison de retraite avec symptômes de MCL

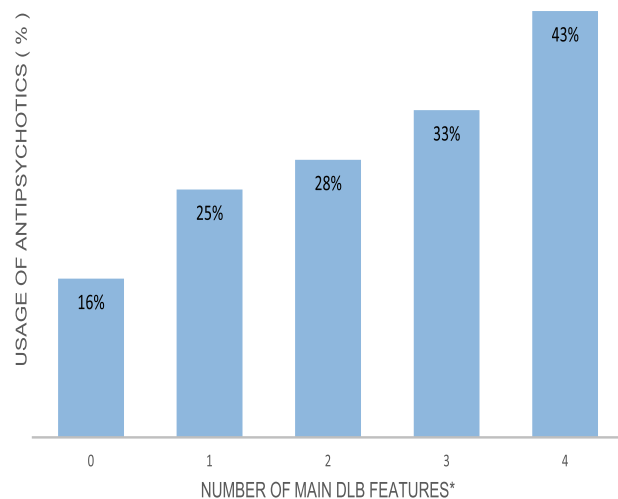


Fig. 1 Antipsychotic treatment in relation to the number of clinical DLB features. *The total number of residents with clinical features of dementia with Lewy bodies (DLB) and antipsychotic treatment. The DLB signs are: visual hallucinations, parkinsonism, fluctuating cognition, and rapid eye movement sleep behaviour disorder. P -value < 0.001

	ATC ^a	Study population ^b N (%)	Dementia diagnoses ^c		P -value	Clinical signs ^d of DLB		P -value
			Yes N (%)	No N (%)		0-1 N (%)	2-4 N (%)	
Antipsychotics								
<i>Any</i>	N05A	132 (21.6)	102 (23.2)	29 (18.8)		93 (19.1)	39 (31.5)	*
<i>Haloperidol</i>		42 (7.1)	28 (6.6)	14 (9.3)		25 (5.3)	17 (14.3)	**
<i>Risperidone</i>		57 (9.6)	49 (11.5)	8 (5.3)		45 (9.5)	12 (10.1)	
<i>Other^f</i>		11 (1.9)	9 (2.1)	2 (1.3)		7 (1.5)	4 (3.4)	
Anxiolytics								
<i>Any</i>	N05B	336 (58.4)	263 (61.7)	73 (49.0)	*	251 (54.8)	85 (72.6)	***
<i>Oxazepam</i>		308 (53.6)	248 (58.2)	60 (40.3)	**	228 (49.8)	80 (68.4)	***
<i>Diazepam</i>		44 (7.7)	31 (7.3)	13 (8.7)		25 (5.5)	19 (16.2)	***
Hypnotics/sedatives								
<i>Any</i>	N05C	234 (40.7)	176 (41.3)	58 (38.9)		186 (40.6)	48 (41.0)	
<i>Zopiclone</i>		189 (32.9)	139 (32.6)	50 (33.6)		145 (31.7)	44 (37.6)	
<i>Other^g</i>		77 (13.4)	67 (15.7)	10 (6.7)	**	68 (14.8)	9 (7.7)	**
Anti-depressants								
<i>Any</i>	N06A	290 (50.4)	225 (52.8)	65 (43.6)	**	233 (48.4)	57 (60.6)	*
<i>SSRI</i>		204 (35.5)	156 (36.6)	48 (32.2)		157 (34.3)	47 (40.2)	
<i>Mirtazapine</i>		127 (22.1)	103 (24.2)	24 (16.1)	*	99 (20.6)	28 (29.8)	
<i>Venlafaxine</i>		18 (3.1)	14 (3.3)	4 (2.7)		15 (3.1)	3 (3.2)	
<i>Other</i>		6 (1.0)	4 (0.9)	2 (1.3)		4 (0.9)	2 (1.3)	

IACE

- Meilleure efficacité dans la MCL vs MA
- Amélioration globale des SCPD
 - Hallucinations, Délire, Apathie, **Anxiété**
 - Devraient être le traitement de première intention pour les hallucinations
- Rivastigmine = Donezepil > Galantamine

Antidépresseurs

- Dépression MA → Efficacité débattue ¹
- Dépression Maladie de Parkinson ²
 - Meilleure efficacité des TC ... 😞
 - Effets favorable des IRS / IRSNA
 - Agoniste dopaminergique (Pramipexole) ?
- Dépression MCL ?
 - Peu de données
 - Traitement à adapter à la clinique, si dépression à phénotype psychiatrique, meilleure efficacité
 - En pratique: IRS, Mirtazapine

[¹ Méta-analyse: Thompson, 2007; Sepehry, 2012]

[² méta-analyses: Liu 2013, Zhuo 2017]

Et la sismothérapie ?

- Meilleur niveau de preuve dans le traitement de la dépression
- Indications:
 - Dépression résistante
 - Mauvaise tolérance des traitement psychotropes
 - Risque vital
 - Personne âgée

Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy

[Takahashi, 2009]

- Série de cas
 - 14 patients diagnostic MCL possible / probable
 - Dépression résistante au traitement médicamenteux

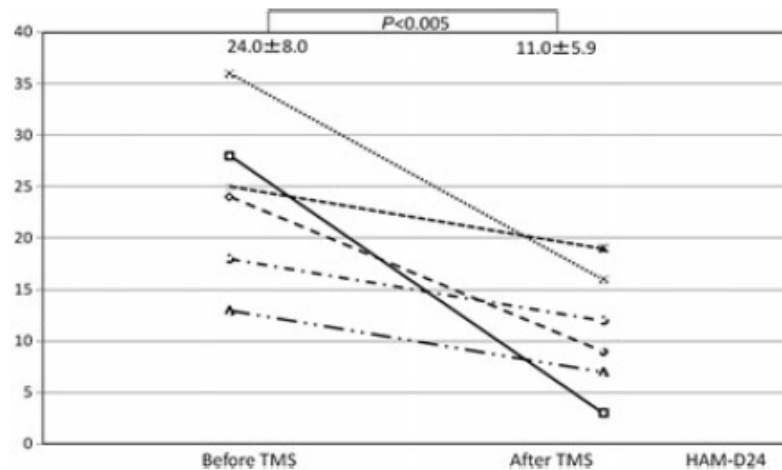


Figure 2 Changes in Hamilton Depression Scale (HAM-D) scores (transcranial magnetic stimulation (TMS)).

TMS (N=6), HAM-D: 24 → 11

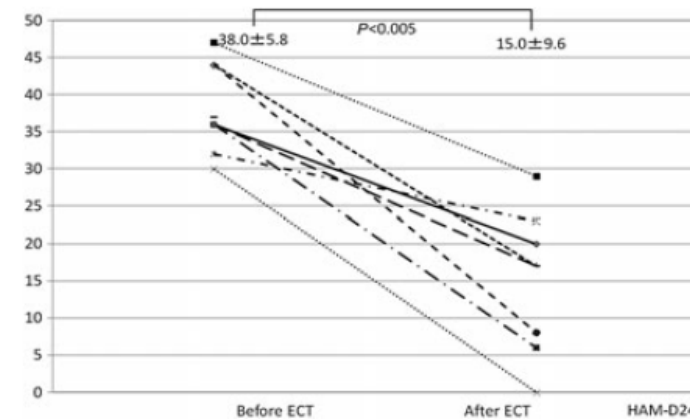


Figure 1 Changes in Hamilton Depression Scale (HAM-D) scores (electroconvulsive therapy (ECT)).

Sismo (N=8), HAM-D: 38 → 15

Bonne efficacité et bonne tolérance de la TMS et de la sismothérapie

Conclusion

- Dans la MCL les symptômes anxieux et dépressifs sont plus intenses, plus précoces, plus sévères, plus résistants
- Phase d'état: révélation possible de la maladie par un épisode dépressif majeur
- Suicide: augmentation du risque en cas de raptus anxieux ?
- Phase prodromale: certaines dépressions à début tardif semblent en lien avec une α -synucléopathie débutante. Intérêt d'évaluer les symptômes associés ?
- Traitement: Intérêt des IRS/IRSNA, pas de CI à la sismothérapie