

Clinique *interdisciplinaire*
de la
mémoire

du **CHU de Québec**

Conférences médicales CISSS-BSL:

Parkinsonisme et troubles neurocognitifs

Louis Verret, MD, Neurologue

Initiative ministérielle sur la maladie
d'Alzheimer et autres troubles
neurocognitifs majeurs.

Centre intégré universitaire de santé
et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-
Nationale

Clinique Interdisciplinaire de Mémoire (CIME)
CHU de Québec – Université Laval
Hôpital Enfant-Jésus

Objectifs

- Revoir les troubles neurocognitifs associés aux conditions parkinsoniennes
- Élaborer sur la diversité des présentations cliniques associées au syndrome Parkinson-plus
- Discuter de la prise en charge ciblée

Les Maladies Neurodégénératives

- Caractérisées par une perte progressive de populations de neurones sélectivement vulnérables.
- Elles peuvent être classées en fonction de :
 - caractéristiques cliniques primaires (par exemple: **démence**, **parkinsonisme**, maladie du motoneurone, ataxie...)
 - distribution anatomique de la neurodégénérescence (par exemple: limbique, frontotemporale, système pyramidal, extrapyramidal ou spinocérébelleux...)
 - d'une anomalie moléculaire/protéique principale.
- Les troubles neurodégénératifs les plus courants sont les **amyloïdoses**, les **tauopathies**, les **α -synucléinopathies** et les protéinopathies TDP-43.
- Ces protéines pathogéniques ont des propriétés conformationnelles (isoformes) anormales. De plus en plus de preuves expérimentales suggèrent qu'elles se propagent de cellule en cellule le long de voies anatomiquement connectées.

Parkinsonisme et Troubles Neurocognitifs

Maladie de Parkinson et Syndromes parkinsoniens

- On dénombrait en 2020 au Canada 100 000 personnes vivant avec la MP ou avec du parkinsonisme.
- Entre 2011 et 2031, le nombre de Canadiens atteints de la MP devrait doubler; il serait alors de plus de 163 700 personnes
- La MP arrive au troisième rang des maladies ayant les coûts directs associés aux soins de santé les plus élevés par années (120 358 000)

Maladie d'Alzheimer et Troubles neurocognitifs

- On dénombrait en 2020 au Canada 597 300 personnes vivant avec un TNC.
- D'ici 2030, on peut s'attendre à ce que ce nombre atteigne près d'un million de personnes.
- L'incidence annuelle est de 124 000 nouveaux cas de troubles neurocognitifs au Canada (10 333 par mois; 348 par jour; 15 toutes les heures)
- D'ici 2030, l'incidence annuelle grimpera à 187000 nouveaux cas par an
- la MA (et autres TNC) arrivent au premier rang des maladies ayant les coûts directs associés aux soins de santé les plus élevés par années (527 494 000 \$).

Lexique: Parkinsonisme

- Le parkinsonisme fait référence à un ensemble de signes et symptômes généralement caractérisés par les atteintes des fonctions motrices suivantes :
 - **la rigidité;**
 - **les tremblements (et mouvements involontaires ie dystonie...)**
 - **la bradykinésie (lenteur anormale des mouvements);**
 - **l'instabilité posturale**
- D'un point de vue neuroanatomique, le parkinsonisme découle d'une dysfonction du système extrapyramidal – des noyaux gris centraux. Ceux-ci jouent un rôle majeur dans la régulation du mouvement volontaire
- la majorité des cas de parkinsonisme soient attribuables à la maladie de Parkinson, certains cas découlent d'autres troubles neurologiques, d'effets secondaires de médicaments...

Symptômes Parkinsoniens

- mouvements lents ;
- tremblements ;
- mouvements involontaires (dystonie...);
- rigidité des membres;
- troubles de la marche ; déséquilibre; atteinte des réflexes posturaux

Examen neurologique ciblé (pour les TNC)

- <https://www.ciusss-capitalenationale.gouv.qc.ca/personnel-sante/centre-excellence-vieillissement-quebec/plan-alzheimer/colloque>
- <https://www.youtube.com/watch?v=i199T0Yl0ks>

Lexique: Syndrome dysexécutif

- Le terme « fonction exécutive » fait référence au sens large à la régulation volontaire des fonctions cognitives, notamment la mémoire, le langage et les actions dirigées.
- Les fonctions exécutives comprennent
 - le filtrage de l'attention
 - le comportement axé sur un objectif,
 - la planification et la priorisation des actions planifiées,
 - l'anticipation des conséquences de ses actions
 - la flexibilité mentale.
- Les personnes souffrant d'un syndrome dysexécutif auront des difficultés:
 - d'attention
 - de mémoire de travail
 - d'organisation et de planification des tâches.
 - de la lenteur de la pensée (bradypsychie)
 - de l'apathie.

VISUOSPATIAL/EXÉCUTIF

Copier le cube

Dessiner une HORLOGE (Onze heures et dix minutes) (3 points)

[] [] []

Contour Chiffres Aiguilles

___/5

DÉNOMINATION

[] [] []

___/3

MÉMOIRE Lire la liste de mots, le sujet doit la répéter. Faire 2 essais même si le 1^{er} essai est correct. Faire un rappel après 5 minutes.

	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	PAS DE POINT
1 ^{ER} ESSAI						
2 ^E ESSAI						

ATTENTION Lire la série de chiffres (1 chiffre/sec). Le sujet doit la répéter dans le même ordre. [] 2 1 8 5 4

Le sujet doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2

___/2

Lire la série de lettres. Le sujet doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de points si ≥ 2 erreurs.

[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65

4 ou 5 soustractions correctes: 3 pts, 2 ou 3 correctes: 2 pts, 1 correcte: 1 pt, 0 correcte: 0 pt

___/3

LANGAGE Répéter: Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. []

L'argument de l'avocat les a convaincus. []

___/2

Fluidité du langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min. [] _____ (N ≥ 11 mots)

___/2

ABSTRACTION Similitude entre ex: banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle

___/2

RAPPEL

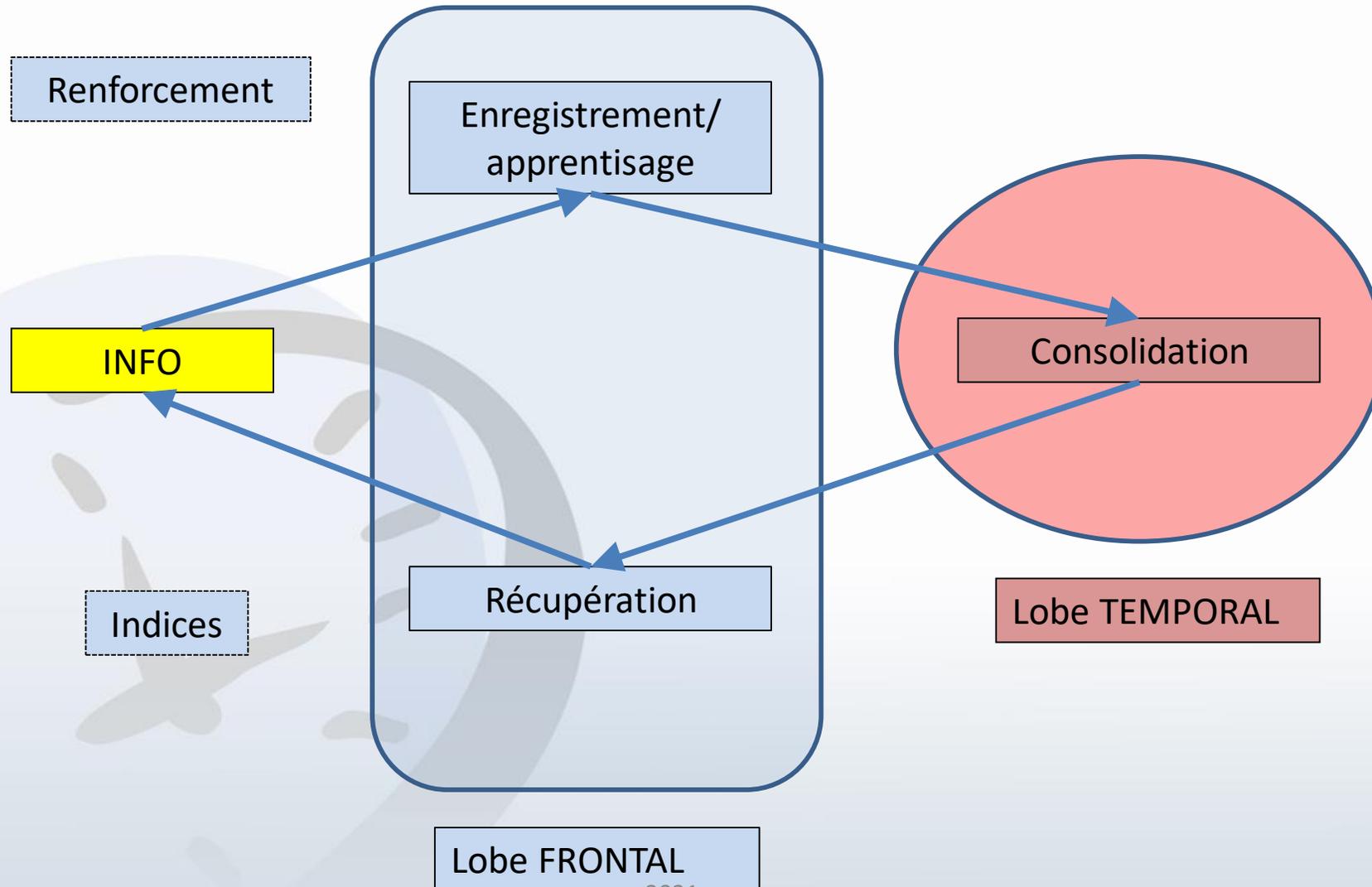
(MIS)	Doit se souvenir des mots SANS INDICE	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICE seulement MIS = ___/15
X3		[]	[]	[]	[]	[]	
X2	Indice de catégorie						
X1	Indice choix multiples						

___/5

ORIENTATION [] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville

___/6

Processus de mémorisation

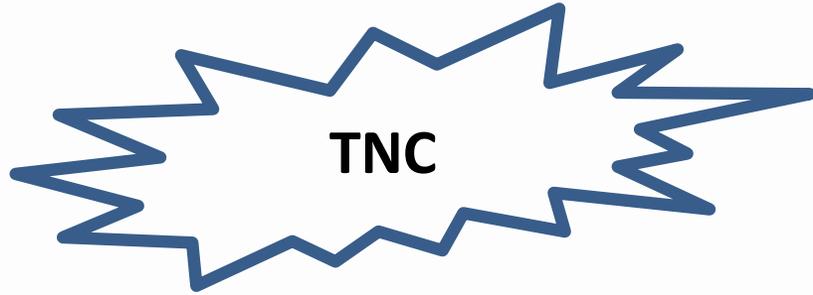


Trouble de mémoire épisodique dans le Syndrome Dysexécutif

Rappel		SIMILITUDE entre ex: banane - orange = fruit					L J train - bicyclette L J montre - regie		__ / 4
RAPPEL	(MIS)	Doit se souvenir des mots SANS INDICE	VISAGE [X]	VELOURS [X]	ÉGLISE [X]	MARGUERITE [X]	ROUGE [X]	Points pour rappel SANS INDICE seulement	__ / 5
Memory Index Score (MIS)	X3		✓	✓			✓	MIS = ____ / 15	
	X2	Indice de catégorie			✓	✓			
	X1	Indice choix multiples							



TNC vs Parkinsonisme



Mx Alzheimer

Mx Parkinson

Démence à Corps de Lewy

Atrophie Multi-Système

vcMA

ACP

vlAPP

vsAPP

vnfAPP

Aphasies

Dégénérescence FrontoTemporo Lobaire



Dysautonomie

Paral. Supranucléaire Prog.

Dégén. Corticobasale

Synd. Frontal





MALADIE/DÉMENCE À CORPS DE LEWY

3 mai 2024

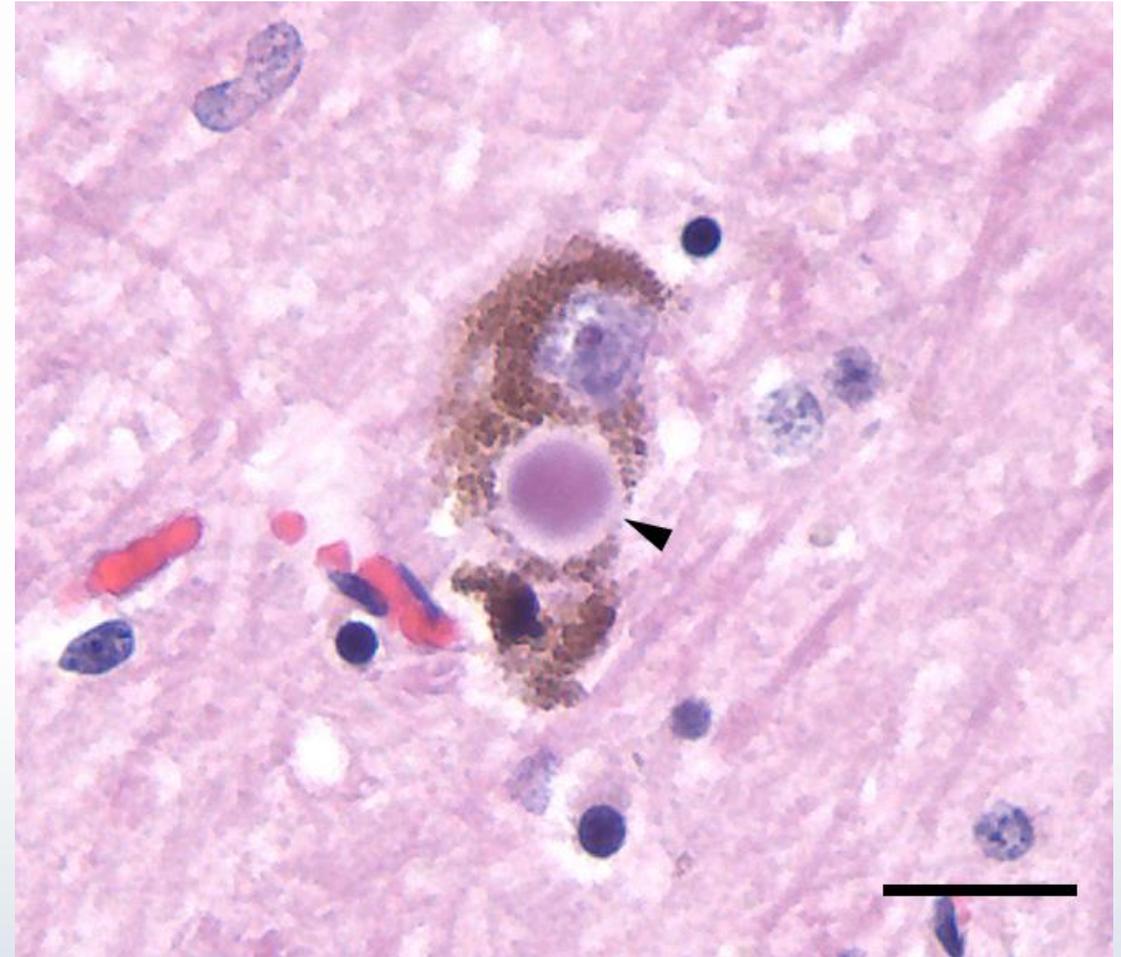
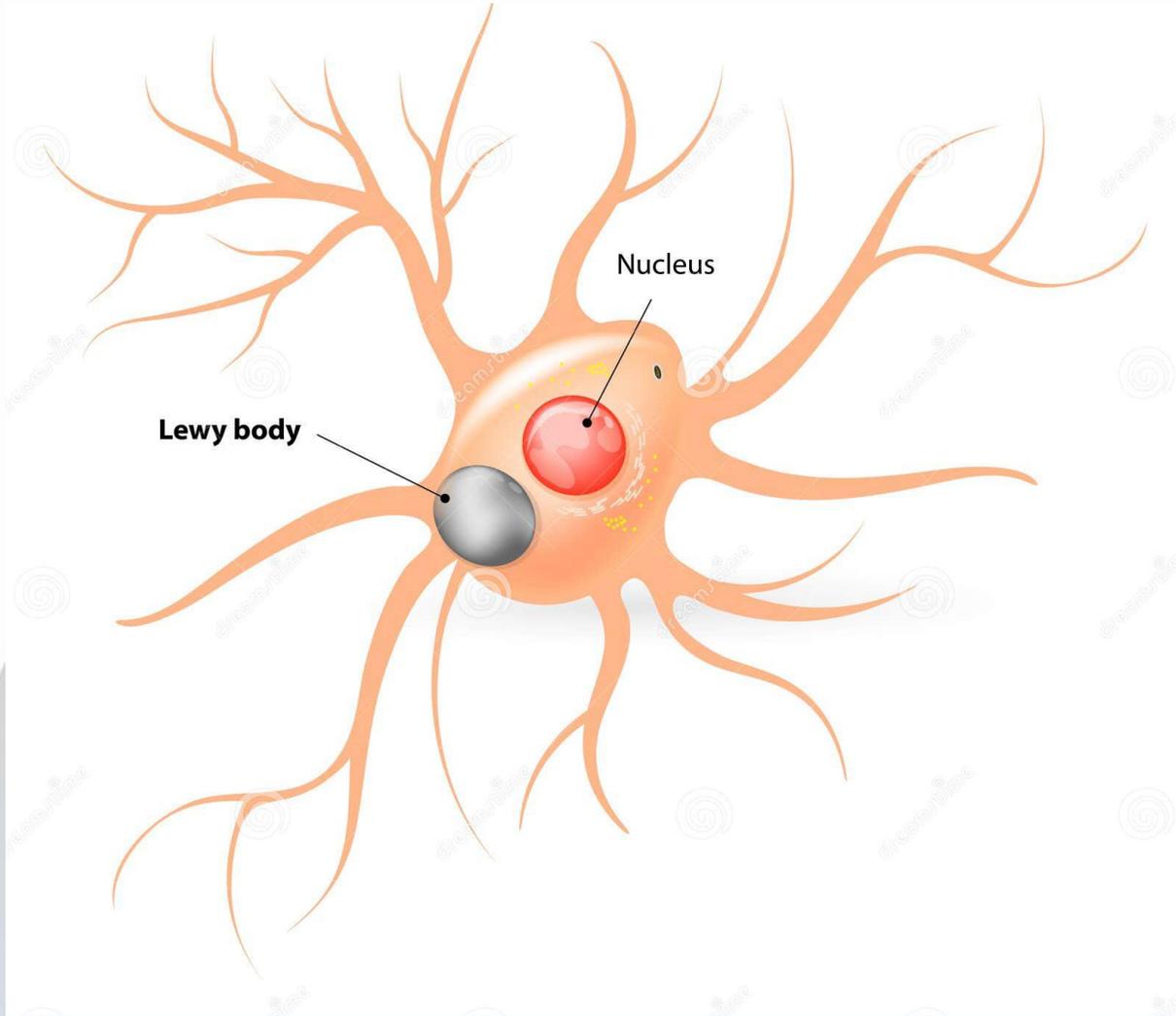
Maladie/Démence à Corps de Lewy

- Maladie neurodégénérative la plus fréquente après la MA
- 5 à 10 % des cas de TNC
- Hommes > Femmes
- Probablement sous-diagnostiquée (selon études post-mortem) surtout en 1ère ligne
- Le déclin cognitif est plus rapide que dans la MA et l'impact sur la qualité de vie est plus grand.
- Prise en charge spécifique des multiples symptômes associés

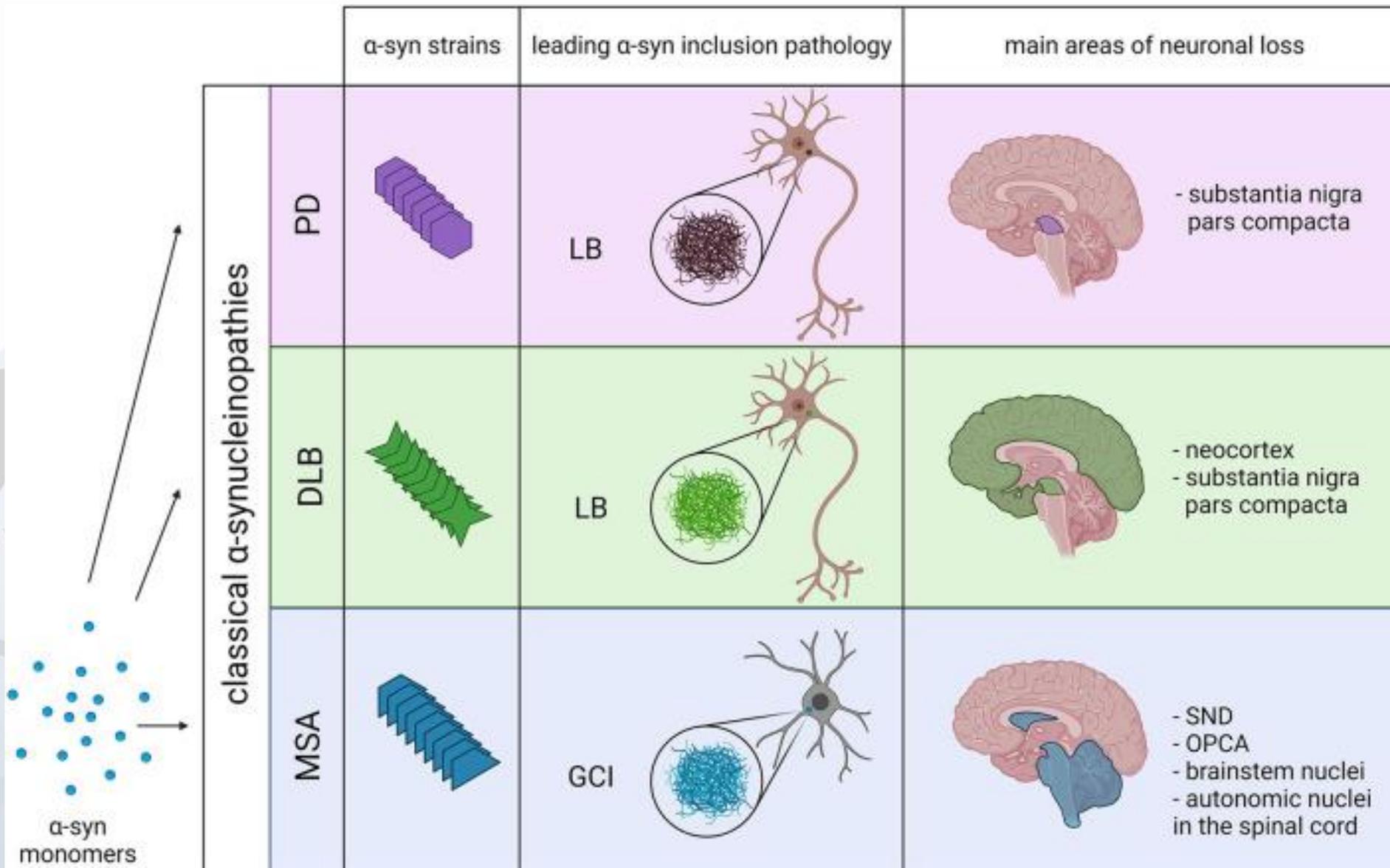
L' α -SYNUCLEINE

- L'alpha-synucléine est une protéine présente en petite quantité dans le **coeur**, les **muscles squelettiques** et l'**intestin**.
- On en retrouve en plus grande quantité dans le **cerveau** au niveau des **synapses**.
- Elle est naturellement présente sous forme soluble.
- Lorsqu'elle se dégrade et forme des **agrégats**, elle devient **toxique pour les neurones**. (inclusions neuronales = Corps de Lewy, OU inclusions gliales)

Corps de Lewy



LE SPECTRE DES α -SYNUCLÉINOPATHIES



Démence à corps de Lewy (DCL) CRITÈRES

- **MANIFESTATION ESSENTIELLE**

- **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 évidente 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 3 premiers apparaissent précocement et persistent pendant l'évolution)

- Fluctuations cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance
- Hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites
- Trouble du comportement en sommeil paradoxal (peut précéder le déclin cognitif)
- Parkinsonisme spontané : bradykinésie, tremblement de repos, ou rigidité

DCL Critères

- **SYMPTÔMES EN FAVEUR D'UNE DÉMENCE À CORPS DE LEWY**
 - Hypersensibilité aux neuroleptiques (parkinsonisme, confusion, SNM)
 - Instabilité posturale,
 - Chutes répétées,
 - Syncopes ou brèves pertes de connaissances,
 - Dysautonomie (90%) (constipation, hypotension orthostatique (50%), incontinence urinaire, gastroparésie, dysfonction érectile, dermatite séborrhéique, dysfct thermorégulation...)
 - Hypersomnie,
 - Hyposmie,
 - Hallucinations autres que visuelles (auditives 35%)
 - Idées délirantes systématisées,
 - Apathie, anxiété, dépression

DCL Critères

- **BIOMARQUEURS INDICATIFS**

- Réduction de fixation du transporteur de dopamine dans les ganglions de la base en SPECT/TEP (DAT-scan)
- Anomalie en scintigraphie myocardique (MIBG : Meta-iodo-benzyl-guanidine)
- Polysomnographie d'un sommeil paradoxal sans atonie

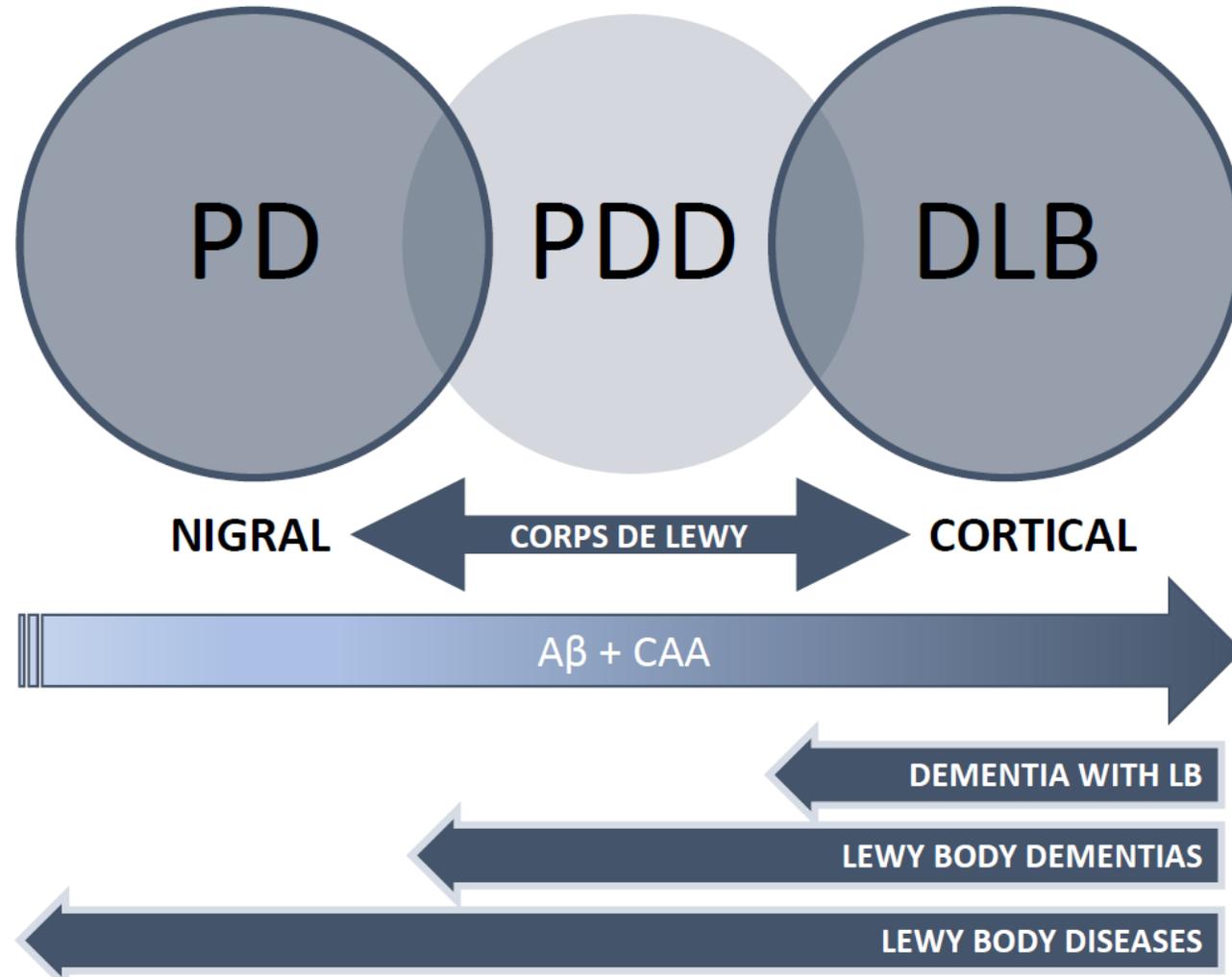
- **BIOMARQUEURS ÉVOCATEURS**

- Préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou à la TDM cérébrale
- Réduction de l'activité occipitale — le signe de l'îlot cingulaire sur l'imagerie FDG-PET.

DCL Critères

- **LE DIAGNOSTIC DE DÉMENCE À CORPS DE LEWY EST PROBABLE SI :**
 - ≥ 2 signes cardinaux, ou;
 - 1 signe cardinal + 1 biomarqueur indicatif
- **LE DIAGNOSTIC DE DÉMENCE À CORPS DE LEWY EST POSSIBLE SI :**
 - 1 signe cardinal, sans biomarqueur indicatif, ou;
 - ≥ 1 biomarqueur indicatif sans signe cardinal.

DCL: CHEVAUCHEMENT vs CONTINUUM ?



Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease

Murat Emre et al.

Movement Disorders Vol. 22, No. 12, 2007, pp. 1689-1707

TABLE 1. Features of dementia associated with Parkinson's disease

I. Core features

1. Diagnosis of Parkinson's disease according to Queen Square Brain Bank criteria
2. A dementia syndrome with insidious onset and slow progression, developing within the context of established Parkinson's disease and diagnosed by history, clinical, and mental examination, defined as:
 - Impairment in more than one cognitive domain
 - Representing a decline from premorbid level
 - Deficits severe enough to impair daily life (social, occupational, or personal care), independent of the impairment ascribable to motor or autonomic symptoms

II. Associated clinical features

1. Cognitive features:
 - Attention: Impaired. Impairment in spontaneous and focused attention, poor performance in attentional tasks; performance may fluctuate during the day and from day to day
 - Executive functions: Impaired. Impairment in tasks requiring initiation, planning, concept formation, rule finding, set shifting or set maintenance; impaired mental speed (bradyphrenia)
 - Visuo-spatial functions: Impaired. Impairment in tasks requiring visual-spatial orientation, perception, or construction
 - Memory: Impaired. Impairment in free recall of recent events or in tasks requiring learning new material, memory usually improves with cueing, recognition is usually better than free recall
 - Language: Core functions largely preserved. Word finding difficulties and impaired comprehension of complex sentences may be present
2. Behavioral features:
 - Apathy: decreased spontaneity; loss of motivation, interest, and effortful behavior
 - Changes in personality and mood including depressive features and anxiety
 - Hallucinations: mostly visual, usually complex, formed visions of people, animals or objects
 - Delusions: usually paranoid, such as infidelity, or phantom boarder (unwelcome guests living in the home) delusions
 - Excessive daytime sleepiness

III. Features which do not exclude PD-D, but make the diagnosis uncertain

- Co-existence of any other abnormality which may by itself cause cognitive impairment, but judged not to be the cause of dementia, e.g. presence of relevant vascular disease in imaging
- Time interval between the development of motor and cognitive symptoms not known

IV. Features suggesting other conditions or diseases as cause of mental impairment, which, when present make it impossible to reliably diagnose PD-D

- Cognitive and behavioral symptoms appearing solely in the context of other conditions such as:
 - a. Acute confusion due to
 - 1. Systemic diseases or abnormalities
 - 2. Drug intoxication
 - b. Major Depression according to DSM IV
- Features compatible with "Probable Vascular dementia" criteria according to NINDS-AIREN (dementia in the context of cerebrovascular disease as indicated by focal signs in neurological exam such as hemiparesis, sensory deficits, and evidence of relevant cerebrovascular disease by brain imaging AND a relationship between the two as indicated by the presence of one or more of the following: onset of dementia within 3 months after a recognized stroke, abrupt deterioration in cognitive functions, and fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits)

TABLE 2. Criteria for the diagnosis of probable and possible PD-D

Probable PD-D

- A. Core features: Both must be present
- B. Associated clinical features:
 - Typical profile of cognitive deficits including impairment in at least two of the four core cognitive domains (impaired attention which may fluctuate, impaired executive functions, impairment in visuo-spatial functions, and impaired free recall memory which usually improves with cueing)
 - The presence of at least one behavioral symptom (apathy, depressed or anxious mood, hallucinations, delusions, excessive daytime sleepiness) supports the diagnosis of Probable PD-D, lack of behavioral symptoms, however, does not exclude the diagnosis
- C. None of the group III features present
- D. None of the group IV features present

Possible PD-D

- A. Core features: Both must be present
 - B. Associated clinical features:
 - Atypical profile of cognitive impairment in one or more domains, such as prominent or receptive-type (fluent) aphasia, or pure storage-failure type amnesia (memory does not improve with cueing or in recognition tasks) with preserved attention
 - Behavioral symptoms may or may not be present
- OR
- C. One or more of the group III features present
 - D. None of the group IV features present

TABLE 1. Features of dementia associated with Parkinson's disease

I. Core features

1. Diagnosis of Parkinson's disease according to Queen Square Brain Bank criteria
2. A dementia syndrome with insidious onset and slow progression, developing within the context of established Parkinson's disease and diagnosed by history, clinical, and mental examination, defined as:
 - Impairment in more than one cognitive domain
 - Representing a decline from premorbid level
 - Deficits severe enough to impair daily life (social, occupational, or personal care), independent of the impairment ascribable to motor or autonomic symptoms

II. Associated clinical features

1. Cognitive features:

- Attention: Impaired. Impairment in spontaneous and focused attention, poor performance in attentional tasks; performance may fluctuate during the day and from day to day
- Executive functions: Impaired. Impairment in tasks requiring initiation, planning, concept formation, rule finding, set shifting or set maintenance; impaired mental speed (bradyphrenia)
- Visuo-spatial functions: Impaired. Impairment in tasks requiring visual-spatial orientation, perception, or construction
- Memory: Impaired. Impairment in free recall of recent events or in tasks requiring learning new material, memory usually improves with cueing, recognition is usually better than free recall
- Language: Core functions largely preserved. Word finding difficulties and impaired comprehension of complex sentences may be present

2. Behavioral features:

- Apathy: decreased spontaneity; loss of motivation, interest, and effortful behavior
- Changes in personality and mood including depressive features and anxiety
- Hallucinations: mostly visual, usually complex, formed visions of people, animals or objects
- Delusions: usually paranoid, such as infidelity, or phantom boarder (unwelcome guests living in the home) delusions
- Excessive daytime sleepiness

III. Features which do not exclude PD-D, but make the diagnosis uncertain

- Co-existence of any other abnormality which may by itself cause cognitive impairment, but judged not to be the cause of dementia, e.g. presence of relevant vascular disease in imaging
- Time interval between the development of motor and cognitive symptoms not known

Démence Parkinsonnienne vs DCL?

- Un Dx de DCL peut être porté quand les troubles cognitifs précèdent ou coïncident avec le syndrome parkinsonien
- La démence parkinsonnienne se diagnostique chez des sujets présentant un diagnostic de maladie de Parkinson au long cours bien établie
- La prévalence de démence parkinsonnienne atteint 83% chez les sujets avec Mx de Parkinson depuis 20 ans
- DCL: en recherche, la règle du 1 an prévaut: apparition en 1 an des tr cognitifs ET du synd parkinsonien

DCL: Manifestations comportementales

- HALLUCINATIONS VISUELLES
 - Récurrentes
 - Complexes et bien détaillées (personnes, animaux)
 - Symptôme cardinal dans la maladie
 - Prévalence 80 %
 - Femmes > Hommes
 - Initialement unimodales et bien tolérées
 - Grande variabilité dans l'évolution des hallucinations en termes d'autocritique et de réaction émotionnelle
 - Plus fréquentes et plus sévères que dans la PDD (76% vs. 54%)
 - Parfois exacerbées par la thérapie dopaminergique

Trouble du sommeil REM

- TROUBLE DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL
 - Perte de l'atonie normalement présente pendant le sommeil REM (*Rapid Eye Movement*).
 - Agitation pendant l'extériorisation des rêves (parler, frapper, tomber du lit)
 - Au réveil, les patients sont conscients d'avoir fait des rêves intenses
 - Il existe des questionnaires sur le sommeil pour réduire les faux diagnostics cliniques en l'absence de polysomnographie.
 - Prévalence = 75 % des patients avec DCL
 - Causes :
 - **Maladies neurodégénératives (α -synucleinopathies)
 - Antidépresseurs
 - Sevrage d'alcool et benzos
 - Atteintes du tronc cérébral (AVC, tumeur)_
 - Idiopathique...

Tr Sommeil REM: Interventions

- SÉCURISER L'ENVIRONNEMENT
- ÉLIMINER LES CAUSES MÉDICAMENTEUSES
- PHARMACOTHÉRAPIE
 - Mélatonine 3 à 18 mg
 - Clonazepam 0.25 a 1 mg (substituer ou ajouter)
 - Pramipexole ?
 - Rivastigmine transdermique ? (pourrait aussi exacerber)

DCL: AUTRES TROUBLES DU SOMMEIL

- Haute prévalence de problèmes de sommeil dans la DLB (90 %). Problèmes plus fréquents et plus sévères que dans les autres démences :
 - Mauvaise qualité du sommeil
 - Insomnie (37.9%)
 - Confusion au réveil (65.5%)
 - Somnolence diurne (58.6%)
 - Apnée obstructive du sommeil (34.8%)
 - Syndrome des jambes sans repos (3.4%)
 - Trouble des mouvements périodiques des membres
 - Nycturie
 - Cauchemars (10.4%)
 - Douleur

Parkinsonisme: DCL vs Mx Parkinson

- **DCL PAR RAPPORT À LA MALADIE DE PARKINSON**
 - PLUS SOUVENT **SYMÉTRIQUE**
 - **BRADYKINÉSIE ET RIGIDITÉ PLUS FRÉQUENTES (>85%)**
 - MOINS DE **TREMBLEMENT DE REPOS**
 - SYMPTÔMES TRÈS **VARIABLES** D'UN PATIENT A L'AUTRE
 - **MYOCLONIES GÉNÉRALISÉES OCCASIONNELLES**
 - DAVANTAGE DE **CHUTES ET DYSPHAGIE**

DCL: DaTscan

- Réduction de l'absorption du transporteur de la dopamine dans les ganglions de la base (striatum) démontrée par SPECT ou PET.
- Efficace pour différencier la DCL de la MA.
- Pourrait être utile pour distinguer la DCL de la MA au stade de TNC léger (SE 54% SP 89%).
- Un DaTscan normal n'élimine pas la DCL. Faux négatifs en début de maladie.

Le présent document s'adresse aux neurologues et gériatres afin de les soutenir dans l'utilisation de la tomoscintigraphie avec ioflupane pour la démarche diagnostique des troubles du mouvement ou des démences. **La tomoscintigraphie avec ioflupane ne devrait être prescrite qu'à la suite d'une consultation spécialisée.** Cet aide-mémoire a pour objet de présenter les indications cliniques élaborées par l'INESSS à l'aide d'une démarche systématique soutenue par la littérature scientifique ainsi que par le savoir et l'expérience de cliniciens et d'experts québécois. Pour plus de détails, consulter la section Publications du site insss.qc.ca.

INDICATIONS CLINIQUES

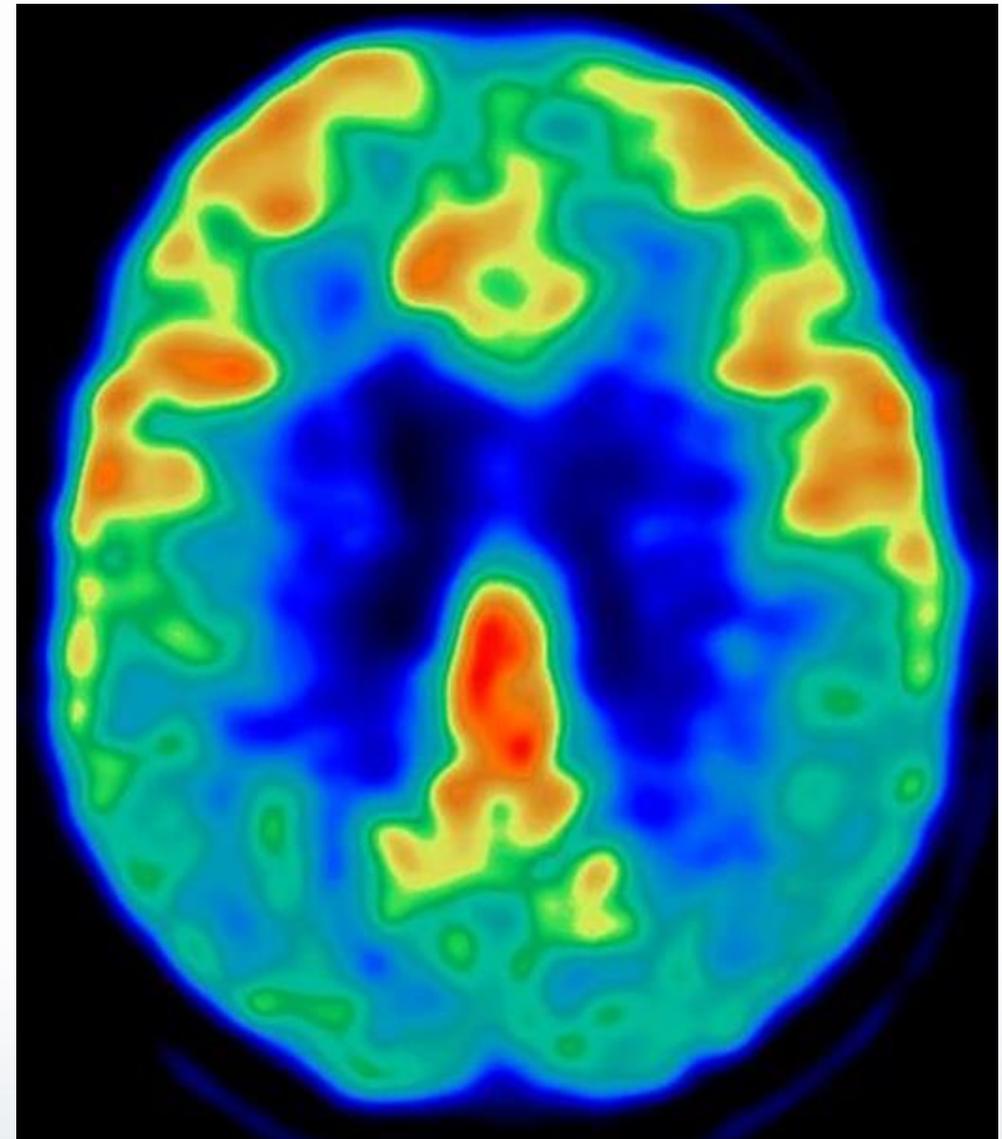
Diagnostic de routine ou confirmatoire	<p>✘ L'examen de tomoscintigraphie avec ioflupane n'est pas indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le diagnostic de routine de troubles du mouvement ou de démence • la confirmation d'un diagnostic clinique établi • le suivi de la progression d'une maladie • remplacer une consultation spécialisée
Diagnostic différentiel entre différents syndromes parkinsoniens dégénératifs	<p>✘ L'examen de tomoscintigraphie avec ioflupane n'est pas indiqué pour différencier les syndromes parkinsoniens dégénératifs (maladie de Parkinson) et les syndromes atypiques (« Parkinson plus », démence à corps de Lewy, paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence corticobasale, atrophie multisystémisée).</p>

Lorsque le diagnostic demeure incertain à la suite d'une consultation spécialisée ET que l'éventuelle clarification du diagnostic est jugée susceptible d'influencer la prise en charge du patient, l'examen de tomoscintigraphie avec ioflupane :

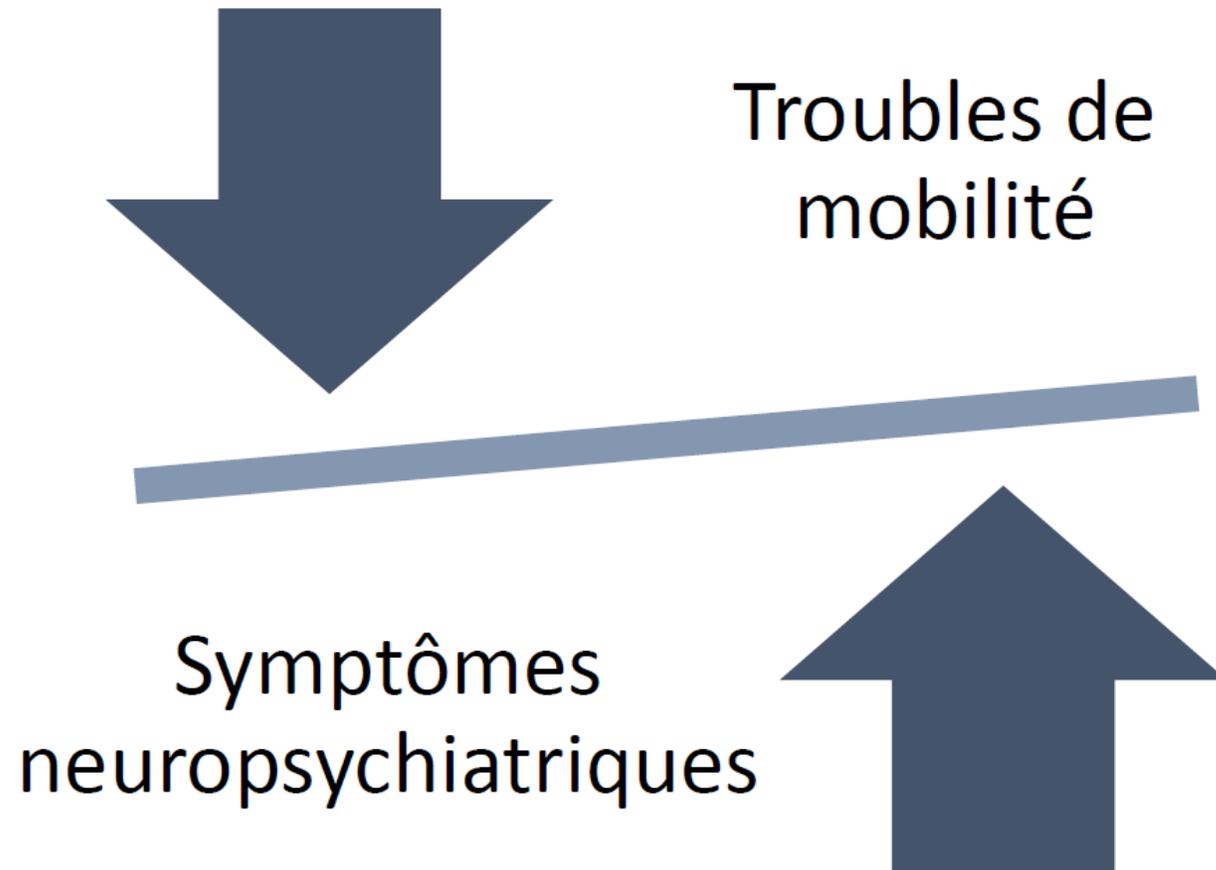
Diagnostic différentiel de troubles du mouvement	<p>✔ peut être indiqué pour clarifier un diagnostic incertain entre la maladie de Parkinson (ou syndrome parkinsonien atypique) et certaines conditions non dégénératives, principalement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • tremblement essentiel • parkinsonisme médicamenteux (p. ex. : antécédents d'exposition à des antidopaminergiques) • parkinsonisme fonctionnel ou psychogénique (p. ex. : manifestations inhabituelles ou variables, éléments psychogéniques) • symptômes ou manifestations significativement atypiques laissant suspecter une étiologie non dégénérative (p. ex. : anomalie de la progression des symptômes ou de la réponse au traitement, suspicion de parkinsonisme vasculaire)
Diagnostic différentiel de démences ^{1,2}	<p>✔ peut être indiqué pour clarifier un diagnostic différentiel clinique incertain entre la démence à corps de Lewy (ou maladie de Parkinson avec démence) et d'autres causes de démence, principalement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • maladie d'Alzheimer • démence frontotemporale

DCL: TEP FDG

- HYPOMÉTABOLISME
 - Occipital
 - Cortex visuel primaire (plus spécifique)
 - Cortex visuel associatif (aussi dans la MA)
 - Pariéto-temporal postérieur
 - Substance noire et noyau caudé
- SIGNE DE L'ÎLOT CINGULAIRE
 - Biomarqueur évocateur (critères dx), bonne SP
 - Moins SE, car MA en co-pathologie fréquente
- RECOMMANDÉ DANS LE DXD DES SYNDROMES PARKINSONIENS (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018)
- DLB VS MA
 - Métabolisme préservé en temporal médian et cingulaire postérieur
- DLB \approx PDD
- TEP-FDG



DCL: traitements



DCL: Traitement

Table 1 Medications for treating dementia with Lewy bodies

Core feature	Drug class	Drug (generic)	Sample size (<i>n</i>)	References
Dementia	Cholinesterase inhibitor	Rivastigmine	120	[30]
		Galantamine	50	[31]
		Donepezil	140	[33]
	NMDA receptor antagonist	Memantine	72	[36]
			199	[37]
Hallucinations	Cholinesterase inhibitor	Rivastigmine	120	[30]
		Galantamine	50	[31]
		Donepezil	140	[33]
	Atypical antipsychotic (dopamine antagonist)	Quetiapine	40	[40]
	Novel antipsychotic (5-HT _{2A} inverse agonist)	Pimavanserin	–	[41]
Parkinsonism	Dopamine precursor	Levodopa	–	[5, 38, 42]
	Anticonvulsant	Zonisamide	158	[43]
Fluctuations and agitation	Atypical antipsychotic (dopamine antagonist)	Quetiapine	–	[38, 40]
	Anticonvulsant	Valproic acid, divalproex	–	[50, 52, 53]
REM sleep behavior disorder	Benzodiazepine	Clonazepam	–	[54, 59]
	Hormone	Melatonin	110	[60]
				14

DCL: IAChE

Articles

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

- 120 patients
- Rivastigmine 6-12 mg PO x 20 semaines vs placebo
- ↓ symptômes neuropsychiatriques (apathie, anxiété, délire et hallucinations)
- Amélioration cognitive (attention, ralentissement)
- Le double des sujets sous rivastigmine (63%), se sont améliorés vs placebo (30%)

DCL: IAChE



- 50 patients
- Galantamine ad 24 mg PO die x 24 semaines
- ↓ sx neuropsychiatriques (hallucinations et comportement nocturne)
- Amélioration du Clinician's Global Impression of Change
- Pas d'amélioration cognitive. Pas de détérioration du parkinsonisme

DCL: IAChE

ORIGINAL ARTICLE

Donepezil for Dementia with Lewy Bodies: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

Etsuro Mori, MD, PhD,¹ Manabu Ikeda, MD, PhD,² and Kenji Kosaka, MD, PhD³
on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators

Objective: Because cholinergic deficits are prominent in dementia with Lewy bodies (DLB), we investigated the effects of a cholinesterase inhibitor, donepezil, in such patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory phase 2 trial.

Methods: One-hundred forty patients with DLB, recruited from 48 specialty centers in Japan, were randomly assigned to receive placebo or 3, 5, or 10mg of donepezil hydrochloride daily for 12 weeks ($n = 35, 35, 33,$ and $37,$ respectively). Effects on cognitive function were assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and several domain-specific neuropsychological tests. Changes in behavior were evaluated using the Neuropsychiatric Inventory, caregiver burden using the Zarit Caregiver Burden Interview, and global function using the Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus Caregiver Input (CIBIC-plus). Safety measures included the Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III.

Results: Donepezil at 5 and 10mg/day was significantly superior to placebo on both the MMSE (5mg: mean difference, 3.8; 95% confidence interval [CI], 2.3–5.3; $p < 0.001$; 10 mg: mean difference, 2.4; 95% CI, 0.9–3.9; $p = 0.001$) and CIBIC-plus ($p < 0.001$ for each); 3mg/day was significantly superior to placebo on CIBIC-plus ($p < 0.001$), but not on the MMSE ($p = 0.017$). Significant improvements were found also in behavioral measures ($p < 0.001$) at 5 and 10mg/day and caregiver burden ($p = 0.004$) at 10 mg/day. The safety results were consistent with the known profile of donepezil and similar among groups.

Interpretation: Donepezil at 5 and 10mg/day produces significant cognitive, behavioral, and global improvements that last at least 12 weeks in DLB patients, reducing caregiver burden at the highest dose. Donepezil is safe and well tolerated.

Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease (Review)

Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R

- **2012**

«The currently available evidence supports the use of cholinesterase inhibitors in patients with **PDD**, with a positive impact on global assessment, cognitive function, behavioural disturbance and activities of daily living rating scales. The effect in **DLB** remains unclear. There is no current disaggregated evidence to support their use in CIND-PD.»



Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis

YAN-HONG MENG^{1,2}, PAN-PAN WANG^{1,2}, YA-XUE SONG^{2,3} and JIAN-HUA WANG²

- LES INHIBITEURS DE LA CHOLINESTERASE AMÉLIORENT :
 - L'impression générale du clinicien
 - Symptômes comportementaux
 - Symptômes moteurs
 - Cognition (attention, vitesse de traitement de l'info, fonctions exécutives, mémoire et langage) .
- LA MEMANTINE AMÉLIORE :
 - L'attention, la vitesse de traitement de l'info et les fonctions exécutives
- PAS D'EFFET SUR
 - Les fonctions visuospatiales
 - Les chutes

Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Murat Emre, Magda Tsolaki, Ubaldo Bonuccelli, Alain Destée, Eduardo Tolosa, Alexandra Kutzelnigg, Andrés Ceballos-Baumann, Slobodan Zdravkovic, Anna Bladström, Roy Jones, on behalf of the 11018 Study Investigators

- 195 patients (75 DLB et 120 PDD)
- Démence légère à modérée
- Memantine vs placebo
- 24 semaines
- *« Memantine seems to improve **global clinical status and behavioural symptoms** of patients with mild to moderate DLB, and might be an option for treatment of these patients. »*

DCL: TRAITEMENT DES PSYCHOSES ET HALLUCINATIONS

- ① Y a t-il un problème médical surajouté contributoire ?
- ② Interventions non-pharmaco possibles ?
- ③ Réduire/cesser les PSYCHOTROPES autant que possible.
- ④ Réduire les ANTIPARKINSONIENS dans cet ordre :
 - Anticholinergiques
 - Amantadine
 - Agonistes dopaminergiques
 - IMAO
 - iCOMT
 - Lévodopa
- ⑤ Faut-il intervenir ?
- ⑥ Considérer traiter avec : IAcHE → Quetiapine/ Pimavanserine? → Clozapine?

DCL: PARKINSONISME

- LEVODOPA
 - Souvent efficace
 - Garder des doses plus basses (300 mg/jour)
 - Attention aux hallucinations, à l'agitation et à l'HTO

DCL: comment repérer...

- TNC + parkinsonisme à peu près en même temps
 - Cognitif: syndrome dysexécutif; atteintes visuospatiales
 - Parkinsonisme: bradykinésie, tremblement de repos, ou rigidité
- Hallucinations
- Fluctuations
- Tr sommeil REM



DÉGÉNÉRESCENCE CORTICOBASALE (DCB)

3 mai 2024

Dégénérescence CorticoBasale (DCB)

- Début ≥ 50 ans;
- durée 5 – 7 ans.
- Prévalence 1/100 000 de pop.
- Accumulation de protéine Tau 4R a/n des neurones ET astrocytes

DCB

- 5 phénotypes cliniques
 - Le plus fréquent: *Syndrome corticobasal*:
 - Parkinsonisme **asymétrique**
 - Dystonie
 - **Apraxie**
 - Déficits sensitifs corticaux
 - Main étrangère
 - Autres phénotypes; chevauchement avec d'autres Tauopathies:
 - 1) PSP 2) Ahasie PP non-fluente 3) syndrome frontal comportemental-spatial

DCB

- Signes/Sx les plus fréquents:
 - Rigidité des membres (85%)
 - Bradyninésie ou maladresse (76%)
 - Instabilité posturale (78%)
 - Tr de la démarche
 - Rigidité axiale
- Autres signes/Sx
 - Tremblement (39%)
 - Dystonie d'un membre (38%)
 - Myoclonus (27%)
- Tr cognitifs (70%)
 - Changements de comportements (55%)
 - Apraxie (57%)
 - Aphasie (52%)
 - Dépression (51%)
 - Tr sensitif cortical (27%)
 - Main étrangère (30%)

Lexique

- **Myocloni:** contractions musculaires involontaires et brusques suivies d'un relâchement
- **Apraxie:** incapacité sélective à produire des mouvements volontaires/dirigés/complexes (*'skilled'*), sans affecter les mouvements simples. Incapacité à accomplir une tâche motrice complexe, malgré intégrité de la motricité, de la sensibilité, de la coordination, de la compréhension et de la collaboration.

Lexique

- **Gnosies:** Reconnaissance et interprétation d'un stimuli (visuel, sonore, tactile...)
 - Négligence hémicorporelle, hémispatale...
 - Anosognosie
 - Apraxie de l'habillement
 - Sensitive corticale:
 - Astéréognosie
 - Agraphesthésie
 - ...

Lexique

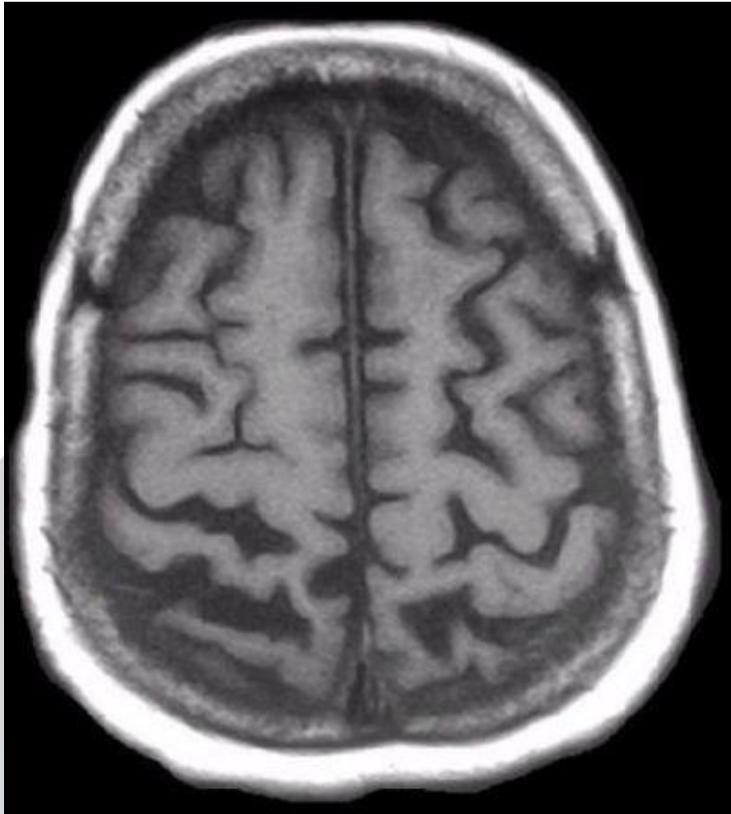
- **Dystonie:** contractions involontaires des bras ou des jambes associées à une posture anormale et des mouvements répétitifs
- **Main étrangère:** mouvement apparemment intentionnel d'une main, dissocié de l'intention consciente du patient, donnant l'impression que le membre agit de lui-même.

DCB: fin de course

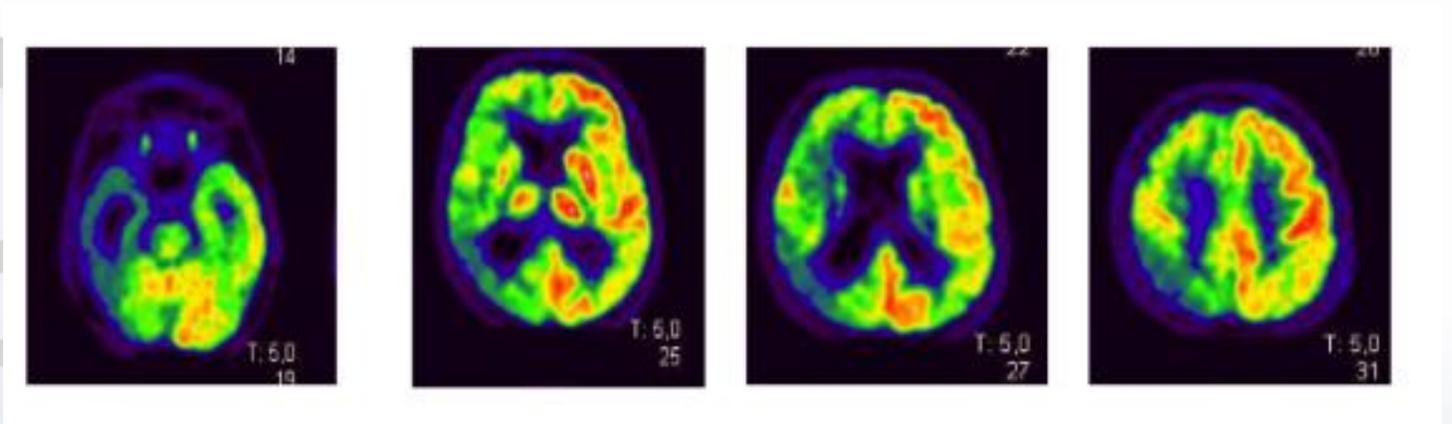
- Détérioration motrice et cognitive
- Chutes
- Dysphagie, Dysarthrie, Aspiration
- Incontinence
- Perte de poids

DCB: comment repérer...

- Atteinte cognitive et motrice
 - Cognitif: main étrangère; astéréognosie, agraphesthésie; apraxie gestuelle
 - Extrapyramidal: dystonie
 - Asymétrie des signes/symptômes
- À l'imagerie, atrophie à l'IRM/hypométabolisme au TEP FDG **nettement prédominante d'un côté** (en pariétal)



IRM; T1 coupe axiale



TEPscan FDG; coupes axiales



PARALYSIE SUPRA-NUCLÉAIRE PROGRESSIVE (PSP)

3 mai 2024

Paralyse supra-nucléaire progressive (PSP)

- Dx initial = Parkinson (premières 3 à 4 années)
- Début mi-soixantaine;
- durée médiane 7,3 années
- Prévalence 10-12/100 000 de pop.
- Accumulation de protéine Tau 4R a/n des neurones avec inclusions en 'flammes' dans les neurones

PSP

- Plusieurs phénotypes décrits
 - 50% PSP-Richardson Syndrome
 - 30% PSP-Parkinson = les tr du mouvement s'apparentent à une Mx Parkinson typique
 - PSP-*Pure Akinesia with Gait Freezing*: tr déambulation précoce, micrographie, hypophonie,
 -

Lexique

- Gait Freezing: absence brève et épisodique ou réduction marquée de la progression vers l'avant des pieds malgré l'intention de marcher

PSP (PSP-RS)

Symptômes

- Rigidité
- Bradykinésie
- Instabilité posturale
- Dysarthrie
- Dysphagie
- TNC

Dans la PSP Versus Mx Parkinson

- Rigidité pire en axial (cou) que les membres
- Rarement du tremblement
- Instabilité posturale précoce
- Dysarthrie pas seulement hypophonique, mais aussi spastique et ou ataxique
- Dysphagie plus sévère

Anomalies du regard volontaire: paralysie supra-nucléaire du regard, surtout en vertical vers le bas

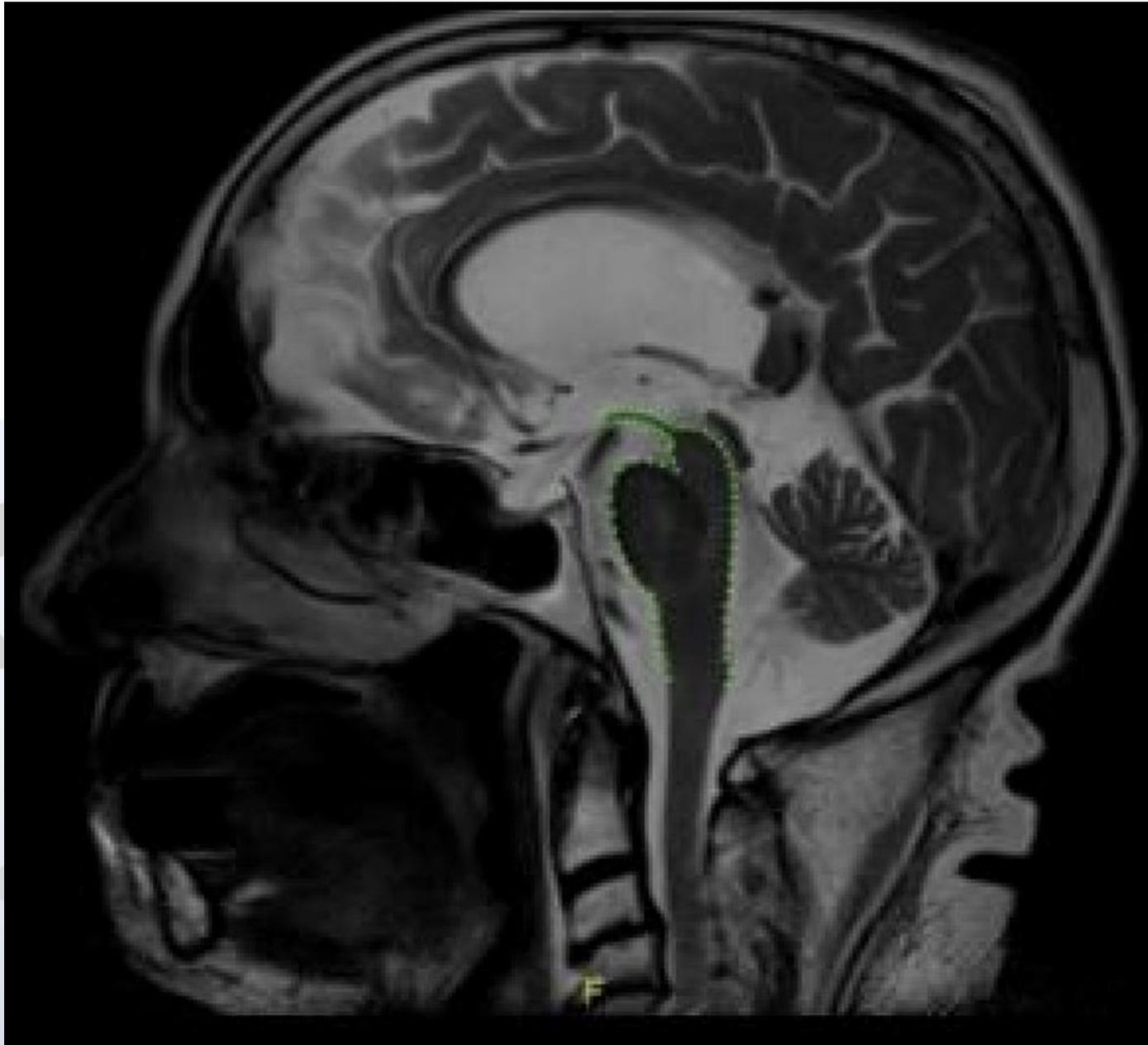
PSP

- 1er symptôme:
 - instabilité postural
 - Amène des investigations pour chutes, syncopes...
- Cognitif:
 - syndrome frontal dysexécutif et **comportemental**
 - Changement de personnalité; impropriété; disinhibition...
- Autres:
 - Apraxie de fermeture des paupières

PSP: comment repérer...

- Mauvaise réponse à la L-Dopa chez un patient suspecté d'avoir la Mx Parkinson
- Paralysie du regard à l'examen
- Dysarthrie spastique/ataxique
- Facies figé/surpris!
- Posture du tronc hyperérigée
- Démarche ataxique, désorganisée, et chutes précoces
- TNC frontal/comportemental
- Imagerie:
 - IRM: Signe du Colibri (atrophie du mésencéphale)
 - TEP FDG: hypométabolisme frontal







ATROPHIE MULTI-SYSTÈME (AMS)

3 mai 2024

Atrophie Multi-Système (AMS)

- Parkinsonisme - Ataxie – **Dysautonomie**
- Tableau clinique très divers et hétérogène
- Âge median de début: 53 ans (34 à 83 ans)
- durée médiane 8,9 années
- Prévalence 4,4/100 000 de pop.
- Accumulation dans les cellules gliales d'alpha-synucléine

AMS

- PAS de trouble cognitif significatif (tout au plus un discret syndrome dysexécutif dans la phase tardive de l'AMS)



AMS

- 3 phénotypes:
 - AMS-Cérébelleux
 - AMS-Parkinson
 - AMS-Dysautonomique

AMS

- 90% des patients auront du parkinsonisme à des degrés divers
 - Peu de réponse à la L-Dopa
 - Peu de tremblement
 - ≤ 40 ans: dystonie, dyskinésie, meilleure réponse à LDopa
- 69% de tr Sommeil REM à l'histoire
- Dysautonomie
 - HTO, hypotension post-prandiale, hypertension couchée...
 - Anhidrose et perturbation de la thermorégulation
 - Moins de larmes et salive
 - Constipation
 - Impuissance sexuelle
 - Urgenturie, incontinence...

AMS: comment repérer...

- Ataxie, parkinsonisme, **dysautonomie**
- Pas de trouble cognitive significatif





Une grande oubliée...

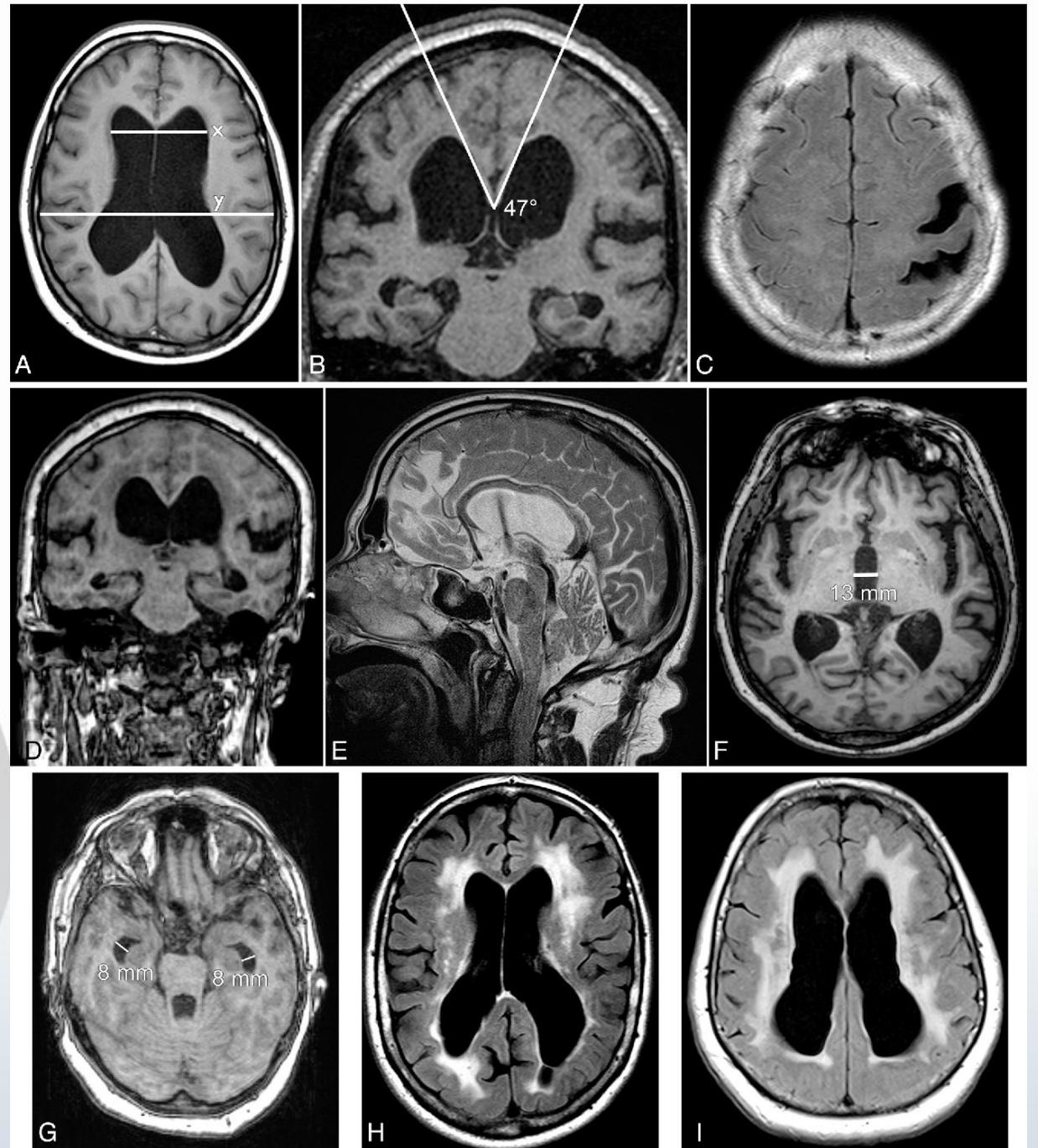
HYDROCÉPHALIE À PRESSION NORMALE

3 mai 2024

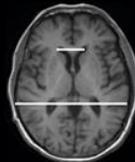
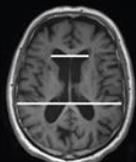
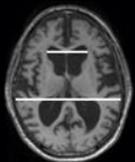
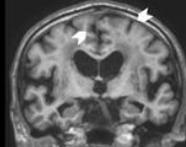
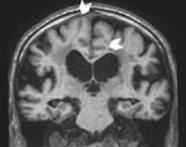
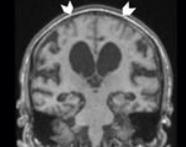
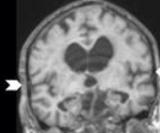
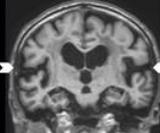
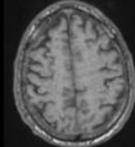
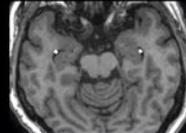
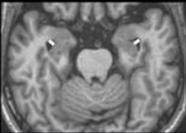
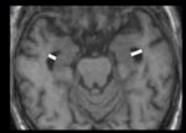
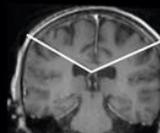
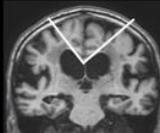
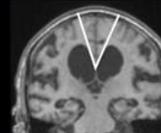
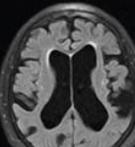
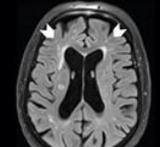
HYDROCÉPHALIE À PRESSION NORMALE

- TRIADE:
 - Ataxie: apraxie de la marche
 - Incontinence: urgence mictionnelle
 - Troubles cognitifs: syndrome dysexécutif
- Évaluation de la marche
 - Longueur des pas
 - Largeur des pas
 - Vitesse
 - Demi-tour
 - Position
 - Balancement des bras
 - Réflexes posturaux

- Indices radiologiques et pronostics dans l'HPN
 - Index d'Evans
 - Angle du corps calleux
 - Tassement des sillons à la convexité
 - DESH
 - Vallées sylviennes béantes
 - Ouverture des cornes temporales
 - Hypersignaux de la substance blanche



- iNPH RadScale
- Kockum, K. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. 2018 Mar;25(3):569-576.

<p>Evans index</p> <p>0 = $\leq 0,25$ 1 = $> 0,25-0,3$ 2 = $> 0,3$</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 
<p>Komprimerade fåror</p> <p>0 = Normal 1 = Parafalcint 2 = Vertex</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 
<p>Fissura Sylvii</p> <p>0 = Normala 1 = Vidgade</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	
<p>Fokalt vida fåror</p> <p>0 = Finns ej 1 = Finns</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	
<p>Temporalthorn</p> <p>0 = < 4 mm 1 = $4- < 6$ mm 2 = ≥ 6 mm</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 
<p>Corpus callosum-vinkel</p> <p>0 = $> 90^\circ$ 1 = $90^\circ - > 60^\circ$ 2 = $\leq 60^\circ$</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 
<p>Vitsubstansförändringar</p> <p>0 = Finns ej 1 = Punktata 2 = Konfluerande</p>	<p>0</p> 	<p>1</p> 	<p>2</p> 

MERCI!!

- Des questions?

