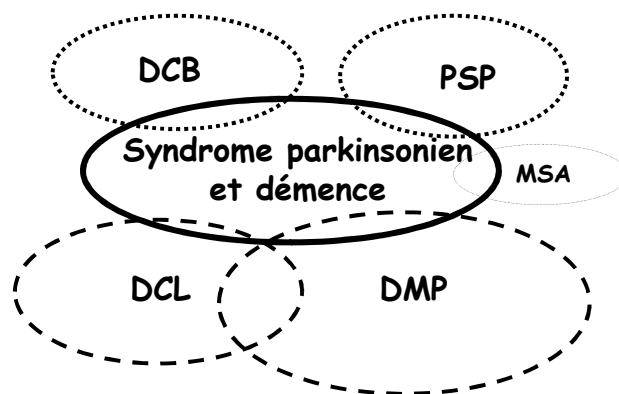


Démences avec corps de Lewy et parkinsoniennes



S. Greffard. M. Verny.
Centre de gériatrie. Hôpital Pitié-Salpêtrière

De quoi parle t'on ?



DCB: dégénérescence cortico-basale, PSP: paralysie supra-nucléaire progressive, DCL: démence à corps de Lewy, DMP: démence de la MP, MSA: atrophie multi systématisée

Syndrome parkinsonien « plus »

Rechercher les drapeaux rouges !

- Troubles axiaux prédominants (chutes)
- Sd pseudobulbaire
- Troubles de l'oculomotricité
- Sd cérébelleux, pyramidal, hTO
- Apraxie, myoclonies
- Tb cognitifs précoces
- Tb sphinctériens
- **Absence de dopa réactivité**



Les démences «avec des corps de Lewy »

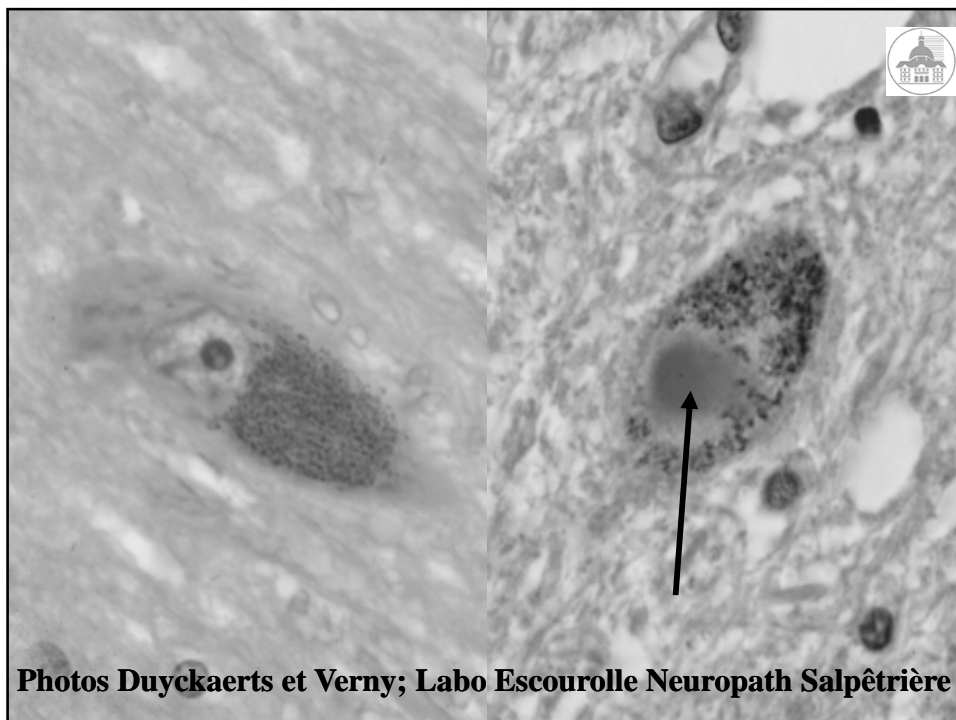
- Démence associée à la maladie de parkinson (DMP)
- Démence à corps de Lewy (DCL)

Corps de Lewy

1912 : F.H. Lewy (patients atteints d'une maladie de Parkinson)

Inclusion intra neuronale éosinophile

longtemps pathognomonique de la MDPI
localisation : noyaux pigmentés du TC



Donc :

Corps de Lewy → maladie de Parkinson

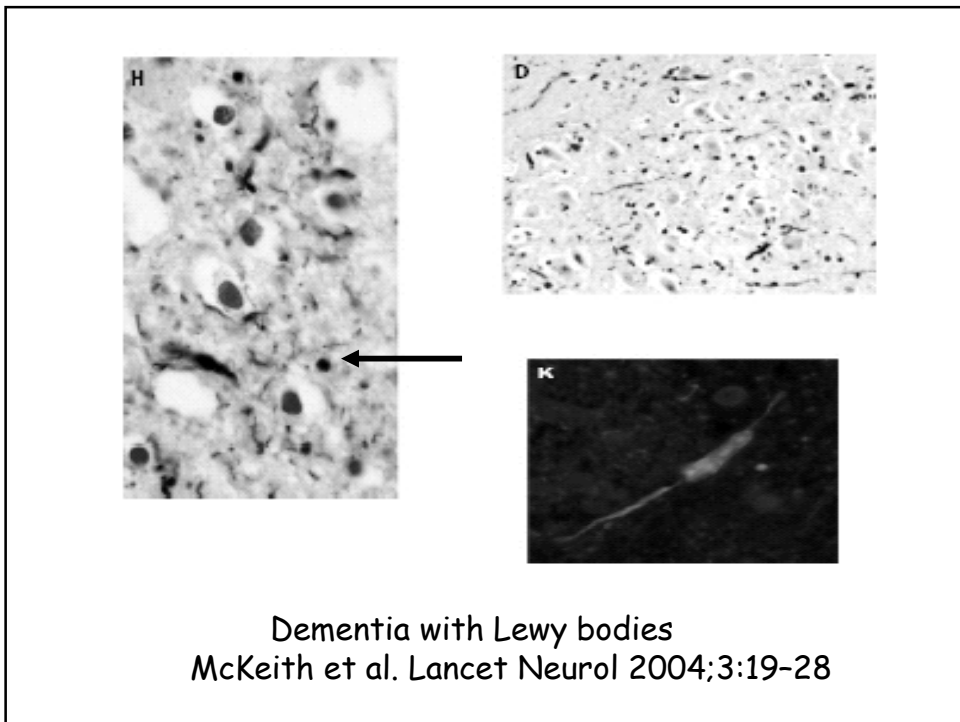
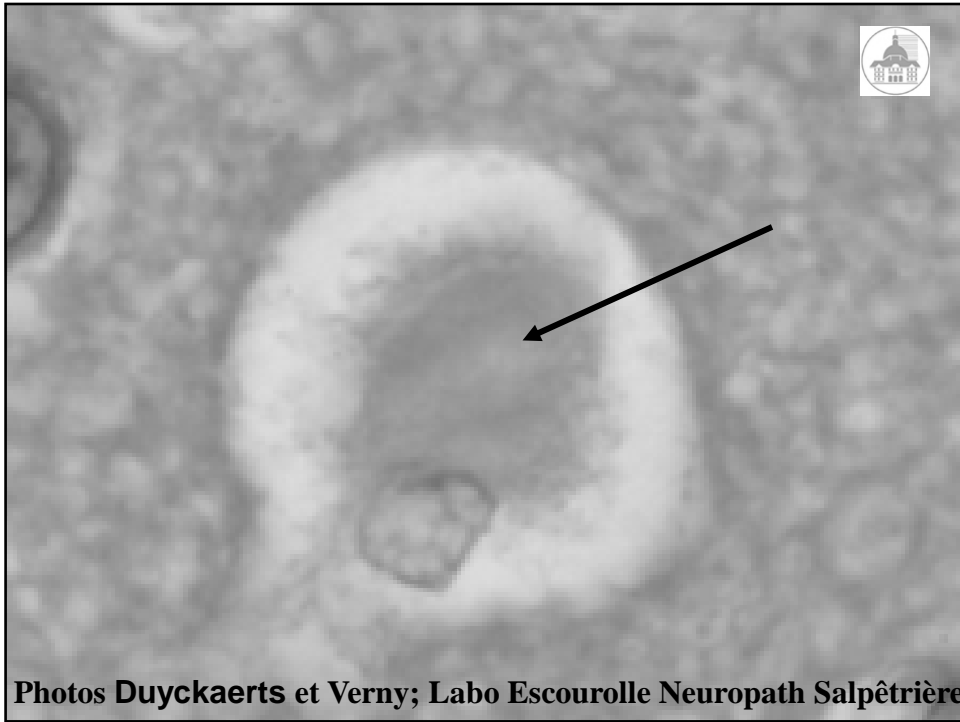
Pas si simple ...

Premiers cas de DCL

2 cas clinicopathologiques de « démence progressive et quadriplégie en flexion »

Dans le cortex : inclusions "circonscrites, polychromes, argyrophiles = corps de Lewy corticaux

Okazaki et al. J Neuropathol Exp Neurol, 1961



Donc

DCL, MDPI et DMP = maladies à corps de Lewy

McKeith, Pract Neurol, 2007

Les démences «avec des corps de Lewy»

2 entités cliniques différentes en théorie !

- DMP : **Controverse** chez un patient
- DCL : **croissante !** parkinsonnais : associations

En pratique:

- Frontières mal définies;
- Association fréquente de lésions de MA

DCL vs DMP ...stade avancé

Etude clinicopathologique prospective
(n= 18)

- ❖ Age
 - ❖ Durée
 - ❖ Diff
- ENCORE PLUS DUR !** (8 ans)

- atteinte akinéto-rigide et axiale plus sévère,
- moins de tremblement

Démence de la MDPI

24 à 30 % des patients MDP

Prévalence : 0.2 % patients > 65 ans

FR:

- âge élevé
- NSC faible
- atteinte motrice sévère (akinétique)
- hallucinations précoces

Aarsland, 2003, 2005 et 2008

Démence de la maladie de Parkinson

Après de nombreuses années d'évolution....

Syndrome sous cortico-frontal :

- ralentissement intellectuel et anomalies aux épreuves exécutives

- tb mnésiques : rappel libre altéré, mais facilitations du rappel (indiçage)

Tb aphaso-apraxo-agnosiques absents !

Démence de la maladie de Parkinson

Pathogénie complexe et mal élucidée :

- Rôle des lésions du NBM ?

- Intrication des lésions de type Lewy, des lésions de MA et de lésions vasculaires

- Place des lésions α -synucléine CA2-3 ?

Korczyn A, J Neurol 2001
Reading J, Mov Disord 2001

Traitement ?

PEC globale gériatrique +++

Social...

Kiné

Orthophonie

IACE: rivastigmine (AMM dans la DMP)

Leponex® si hallucinations anxiogènes

Savoir diminuer la dopa, arrêter les

agonistes dopa si confusion !

Démence à corps de Lewy

Conférences de consensus (1996, 2001 et 2005) : critères de **diagnostic clinique et neuropathologique**

- Une appellation unique !
- Une entité clinico-pathologique
- Critères de recherche à améliorer (faible sensibilité, bonne spécificité)

McKeith et al. Neurology, 2005

1- Démence: tb mnésiques ± précoces, tb exécutifs (attention, visuospatiaux...)

2- Signes cardinaux (2/3 probable, 1/3 possible)

- Fluctuations cognitives (variations marquées de l'attention)
- Hallucinations visuelles récidivantes
- Sd parkinsonien spontané

Depuis 2005...

DCL probable : ≥ 1 signe suivant + 1 du coeur

possible : ≥ 1 signe suivant

- Troubles comportementaux pdt sommeil REM
- Sévère sensibilité aux neuroleptiques
- Faible fixation des transporteurs de la dopamine dans les ganglions de la base (DAT scan)

Habituellement présents sans spécificité
dg prouvée :

- a) chutes et syncopes répétées
- b) pertes de connaissance transitoires
inexpliquées
- c) dysautonomie sévère (hTO, incontinence
urinaire)
- d) hallucinations d'autres types
- e) délire systématisé
- f) dépression

- g) relative préservation des structures
temporales internes sur CT/IRM
- h) fixation anormalement basse MIBG à la
scinti myocardique
- i) activité lente prédominante en temporal
en EEG

Diagnostic peu probable si :

- a) AVC (signes cliniques focaux ou imagerie cérébrale)
- b) maladie somatique ou autre affection cérébrale expliquant la symptomatologie
- c) syndrome parkinsonien apparaissant uniquement au stade de démence sévère

Et les examens complémentaires ?

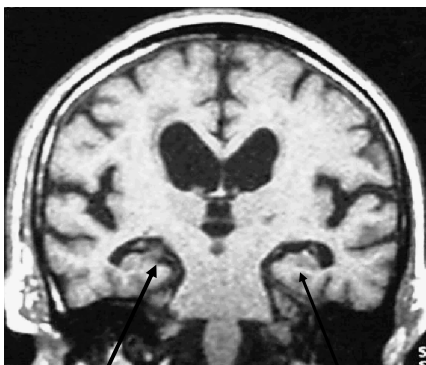


Pas de marqueur clinique ou dans le LCR...

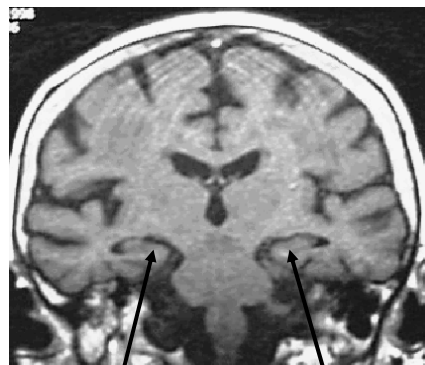
EEG non spécifique...

Intérêt de l'IRM

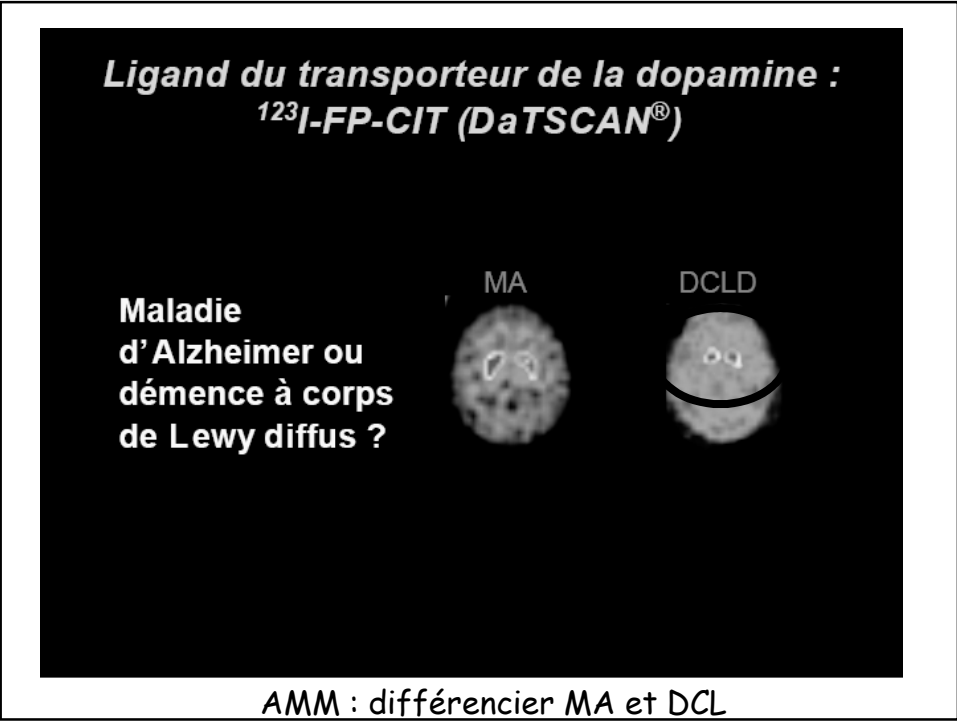
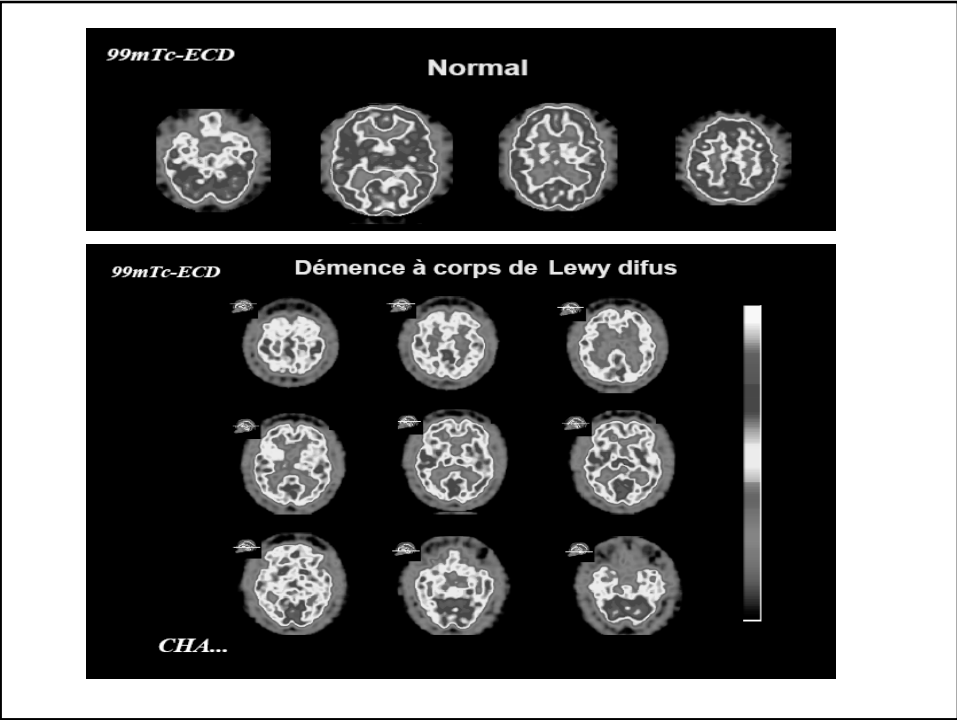
MA



DCL



Relative préservation des structures temporales internes (hippocampes) dans la DCL



Profil neuropsychologique des DCL?

Atteinte des fonctions exécutives

Troubles visuo-spatiaux disproportionnés

Troubles mnésiques parfois absents au début

Retentissement franc sur l'autonomie

(McKeith, 96; Simard, 00)

En pratique, la DCL c'est :

La 2^{ème} cause de démence dégénérative !

Un syndrome démentiel avec :

- Des fluctuations attentionnelles,
- Des hallucinations visuelles
- ± syndrome parkinsonien spontané
- sensibilité aux psychotropes (neuroleptiques)
- profil sous-cortico frontal, troubles visuo-spatiaux +++

Difficultés diagnostiques

Difficultés diagnostiques : DCL/MA !

Pas surprenantes ...

Majorité des cas : CL corticaux, DNF et PS (svt moins de DNF que dans la MA)

Forte probabilité de lésions de MA (stades 3-4 de Braak et Braak) dans les formes diffuses !

Lésions se potentialisant ?!

Tsuboi Y et al. Parkinsonism & Related Disorders, 11: 547-551

Traitement de la DCL

Intéresse plusieurs domaines :

- cognitif
- psychiatrique
- moteur

Prise en charge globale !

- Mauvaise tolérance des psychotropes
- Toujours vérifier l'absence de iatropathologie
- Sensibilité aux événements intercurrents
- Information des familles
- Importance : stimulation cognitive, kinésithérapie, thérapies comportementales
- Mise en place des aides et mesures juridiques

Thérapeutique et DCL ?

Attention aux neuroleptiques ! risques (+++)
Place des nouveaux neuroleptiques ? Leponex®
Effondrement des taux d'Ach. corticaux : place des anticholinestérasiques+++
Utilisation de L-dopa ...

Troubles cognitifs

Association fréquente : lésions de MA (70%)
En faveur des anticholinestérasiques :

- Effets supérieurs à ceux obtenus dans la MA?
(processus attentionnels ++)

Mc Keith et al. Lancet 2000; 356 : 2031-6

Troubles psychocomportementaux

- Problème des hallucinations et des délires :
ne traiter que si gênants...pour le patient !
- Danger des neuroleptiques +++
- Place des anticholinestérasiques : probable
(Mc Keith et al. Lancet 2000; 356 : 2031-6)
- Place du Leponex®: oui après les IACE.
- Antidépresseurs ?

Troubles moteurs

Sensibilité à la L dopa : bonne !

Gêne : bradykinésie surtout

Pas d'effets secondaires majeurs en **doses prudemment croissantes !**

(Geroldi et al, Dement Geriatr Cogn Disord 1997)

Eviter les agonistes dopaminergiques, les anticholinergiques !



Paralyse supra-nucléaire progressive (PSP)

Incidence augmente avec l'âge

H>F

5 % des syndromes parkinsoniens !

50% début après 70 ans, incidence > MDPI !

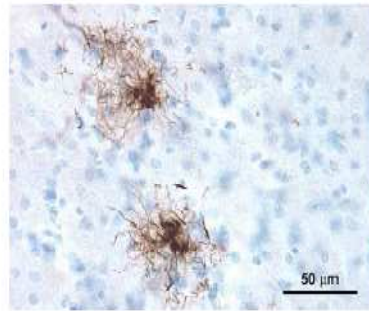
Durée d'évolution : 6-7 ans

Début insidieux : retard diagnostique de 3 ans !

Tauopathie (chromosome 17)..très proche de la DCB !

PSP : neuropathologie

- Cellules ballonnées
- Tauopathie :
 - DNF
 - Fibres tortueuses
 - Corps boblnés
 - Touffes astrocytaires
- Localisation des lésions :
 - Pallidum
 - NST
 - Substance noire
 - Noyaux du pont



Touffe astrocytaire

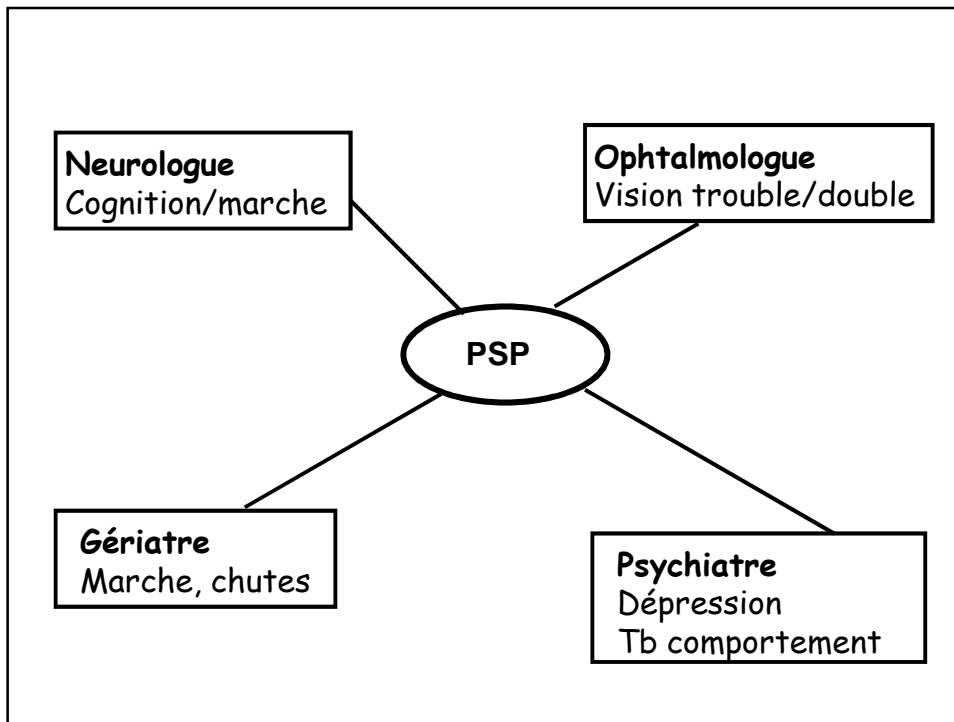
Signes d'appel de la PSP

Tb équilibre (fatigue à la marche)

Tb cognitifs (apathie, chgt de personnalité)

Syndrome pseudobulbaire (dysarthrie)

Plainte visuelle (flou, intolérance lumière...)



Fatigue (marche)	Instabilité posturale	Chutes X/j	Fauteuil
Tb personnalité (apathie)	Sd dysexécutif	Sd frontal	Démence ss cortico frontale
Gêne visuelle	Saccades verticales lentes	Paralysie verticalité	Paralysie horizontalité
Bradykinésie symétrique	Anomalie de posture (rétrocolis)	Rigidité axiale, amimie, dystonie	
Dysarthrie	Dysphagie	Fausses routes	(Gastrostomie)

- —————> +



Dessins de Charcot

PSP et oculomotricité:

Mvts oculomoteurs lents puis impossibles

Verticalité puis horizontalité

Signe typique : difficulté à regarder vers le bas !

Mouvements volontaires altérés !

Problèmes de paupières (apraxie, dystonie)

Comment en faire le diagnostic ?



Pas de test spécifique !

IRM et PSP

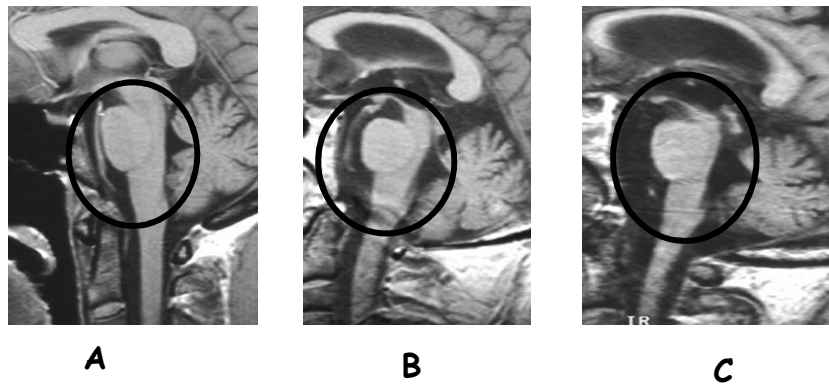
Intérêt de l'IRM: aide diagnostique !

Valeur prédictive +

- atrophie mésencéphalique
- hypersignal pallidum interne (T2)

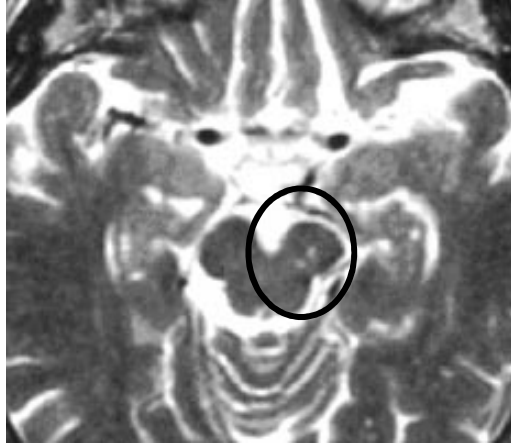
Items corrélés aux signes oculomoteurs !

Verin et al rev neurol 2005



Atrophie mésencéphalique et élargissement de V4 (A:absent, B:modéré, C:sévère)

Vérin et al, rev neurol, 2005



Hypersignaux T2 punctiformes mésencéphaliques
(coupe axiale)

Vérin et al, rev neurol, 2005

Bilan neuropsychologique et PSP

Profil mnésique sous cortical !

Déficits cognitifs sur:

- abstraction
- raisonnement
- capacités introspection et critique,
- attention
- bradypsychie, baisse fluence verbale

Démence de la PSP = signes « frontaux »

- Tb mnésiques...améliorés par indiçage !
- Tb exécution séquences motrices
- Difficultés résolution de pb; tb du «shifting»
- Comportements pathologiques :
préhension, utilisation, imitation
- Modifications de la personnalité: apathie,
apragmatisme, pseudo dépression,
désinhibition, agressivité (+ rare)

Mode démentiel isolé

Fréquent : 20 % des cas !

Sd dysexécutif précoce puis démence sous-corticale (cf infra)

Changement de personnalité : 90 % des cas

Dg différentiel = DFT ! (retard dg de 5 ans !!!)

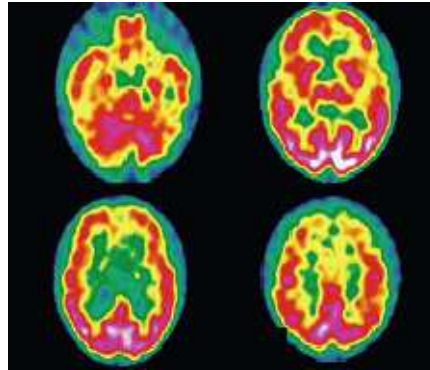
Parfois sans signes parkinsoniens !!!!



Donker Kaat et al; Neurology 2007)

Autres examens

1. SPECT :
Hypofixation
bifrontale
2. Enregistrement
des mouvements
oculomoteurs
(MOC)



MO Habert

Traitement ?

Dopa inefficace...
IRS si dépression...
Echec des essais (rilutek)
Kiné +++
Orthophonie
Mesures sociales
PEC globale gériatrique !

Dégénérescence Cortico Basale (DCB)

Age moyen: 65 ans

H=F

Prévalence = 5 à 7/ 100 000 ? (sous-évaluée)

Pas d'ATCD familiaux

Durée moyenne : 8-10 ans

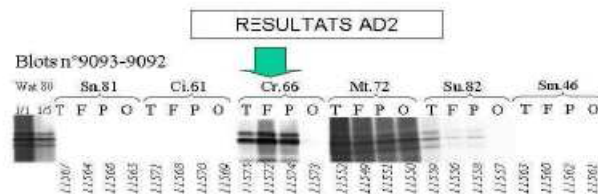
Dg différentiel : PSP...

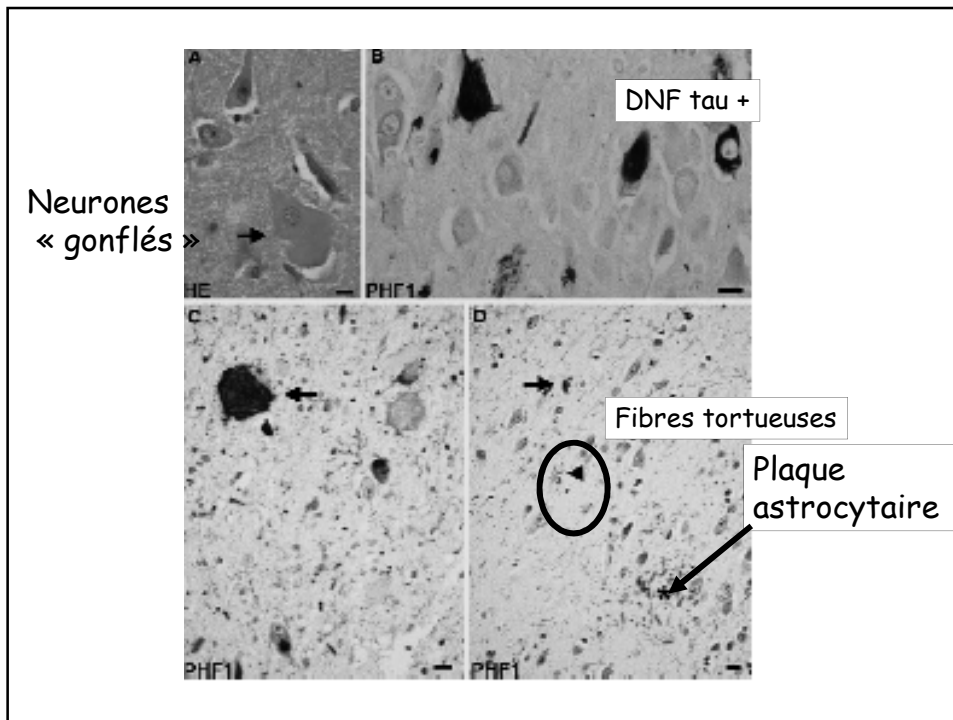
Tauopathie proche de la PSP

Rinne, Brain 1984

Neuropathologie (Dickson, 1999) :

- ✓ Atrophie corticale pariétale± frontale
- ✓ Perte neuronale focale, corticale et NGC
- ✓ Inclusions 4R tau dans les neurones et la glie
- ✓ double bande (69 et 64 kDa)





Hétérogénéité sémiologique de la DCB !

- Sd cortico-basal : apraxie, sd park asymétrique non dopa sensible +++
- Aphasie progressive ++ (Mayo et al, 2008)
- Anarthrie progressive
- DFT (Mayo et al, 2008)
- Démence de type Alzheimer (Alladi et al, 2007)
- Atrophie corticale postérieure (Tang Wai, 2004)
- Sd parkinsonien atypique (Litvan et al, 2000)

Critères diagnostiques

Rigidité + un signe cortical :

- apraxie
- tb sensitifs
- phénomène de main capricieuse

Ou

Rigidité asymétrique, dystonie focale, et myoclonies

Riley et Lang, 2000

Dg exclus si :

- Démence précoce
- Paralysie oculomotrice précoce
- Dysautonomie
- Réponse soutenue à la L-dopa
- Lésion focale sur imagerie autre que atrophie

DCB

50/50 !

Atteinte motrice : sd parkinsonien asymétrique !

Atteinte cognitive !

Tb praxiques > dystonie unilatérale > phénomène
de main étrangère > myoclonies focales

Litvan Neurology 1997

DCB

À 3 ans d' évolution ...

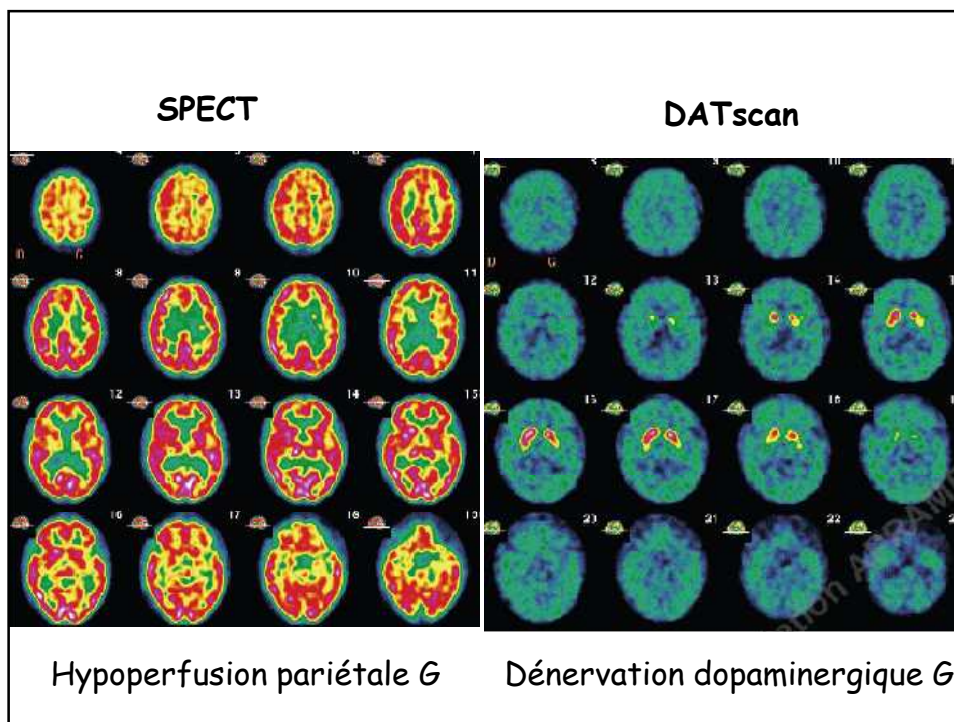
90 % des patients :

- sd parkinsonien akinétonigide unilatéral
non réactif à la dopa,
- apraxie,
- tb marche,
- myoclonies
- Tb cognitifs similaires à la PSP

Wenning et al, JNNP, 1998)

DCB et imagerie

- IRM: normale, atrophie asymétrique fronto-pariétale (mésencéphale et putamen normaux).
- SPECT: hypoperfusion pariétale contro-latérale à la clinique
- DAT scan: hypoperfusion striatale contro-latérale à la clinique



Traitement ?

Inefficacité de la dopa...

Kiné ++

Orthophonie

IRS

Mesures sociales

PEC globale !

Conclusions (1)

- Hétérogénéité des démences dites « parkinsoniennes »
- Importance d'un dg de démence précis
- S'aider des drapeaux rouges !
- En gériatrie: DMP, DCL et PSP
- Prise en charge globale fondamentale +++

Conclusions (2)

Dans les MCL :

- Intérêt des produits cholinergiques
- Danger des neuroleptiques et psychotropes
- Aide de la L-dopa

