



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque sur la maladie à corps de Lewy

Paris Université Necker – 25 novembre 2022





Partie 1 Module 2

Les techniques de diagnostic

Module présidé par :

Pr Claire PAQUET
Neurologue – Paris

Dr Jean-Michel DOREY
Psychiatre - Lyon

Les techniques de diagnostic de la maladie à corps de Lewy

01

Biomarqueurs en imagerie nucléaire : intérêt du PET-scanner Tau et amyloïde

Pr Bernard HANSEEUW - Neurologue

02

Biomarqueurs sanguins et céphalo-rachidiens

Dr Agathe VRILLON – Neurologue et Dr BOUSIGES - Biologiste



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy



Biomarqueurs en imagerie nucléaire: PET-scanner amyloïde et tau

Professeur Bernard Hanseeuw, neurologue
Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles

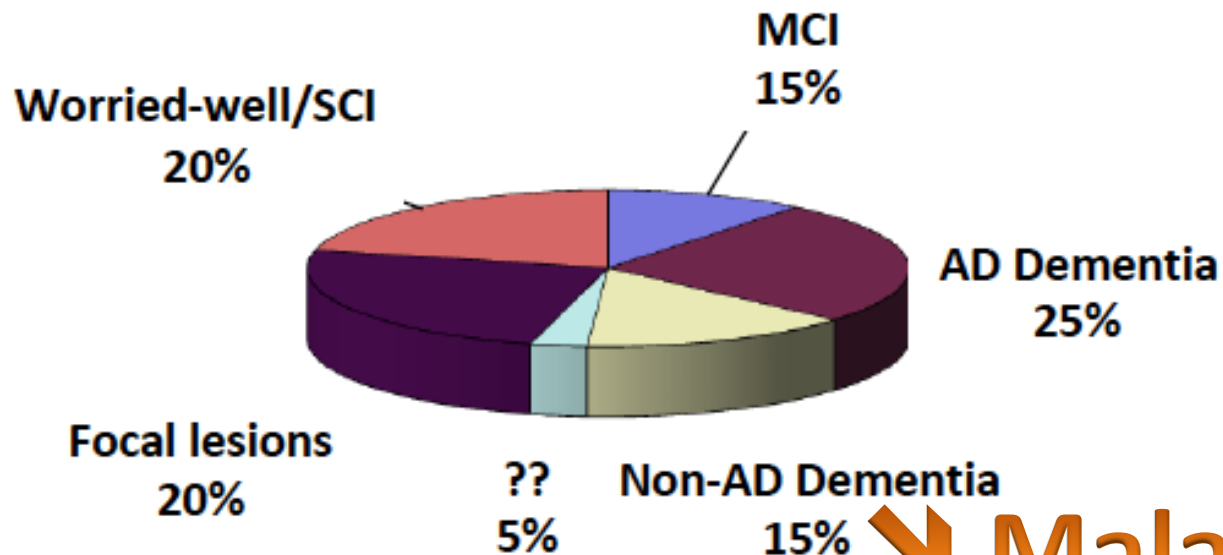


Saint-Luc Memory Clinic in Brussels

Free access

2500 contact-patients /year

500 new patients /year : 75 MCI /year



Now, what did I come in here for?



Maladie à corps de Lewy: 5-10%

Situation réglementaire de la TEP en Belgique

- **Reconnaissance de l'indication clinique de l'imagerie amyloïde** depuis 2016 chez les patients non-déments (MMSE \geq 24/30) consultant un neurologue pour troubles cognitifs légers
- Remboursement de l'examen par TEP (=PET en anglais)
- Pas de remboursement des traceurs (\pm 1000€, sauf le C11 PiB \pm 250€)
- **Utilisation de l'imagerie tau uniquement dans le cadre de protocoles de recherche, pas d'indication clinique reconnue.**

Évaluation neuropsychologique



FCSRT – FR sum of trials (/48)

FCSRT – CR sum of trials (/48)

FCSRT – FR delayed (/16)

Lexis Naming Test

Category Animal Fluency

Phonological Fluency

Luria Graphical Test

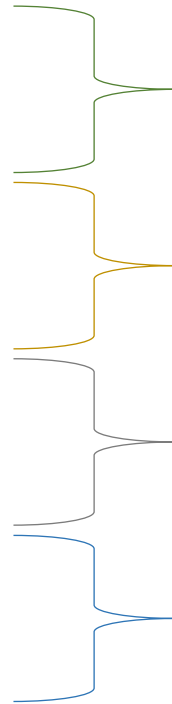
TMT B-A time

TMT B-A errors

CERAD 4 figures

Clock drawing

Clock copy



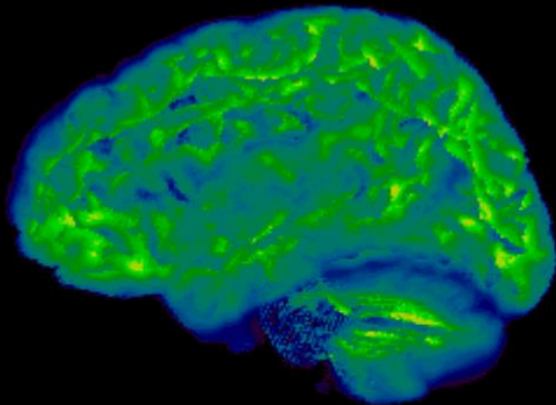
Memory score (z-score)

Language score (z-score)

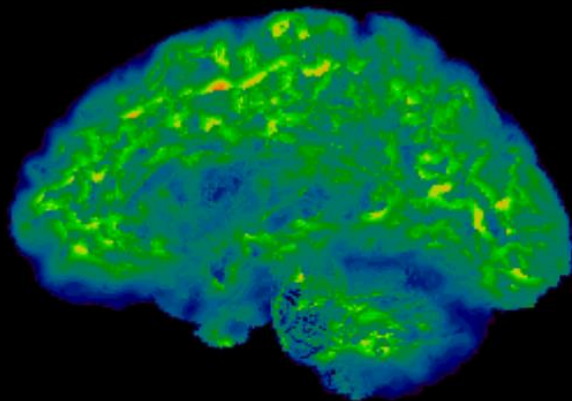
Executive score (z-score)

Visuo-spatial score (z-score)

Cas négatifs



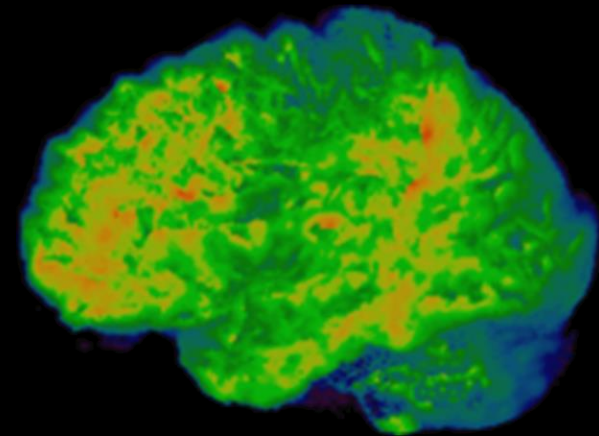
Centiloïde= 0



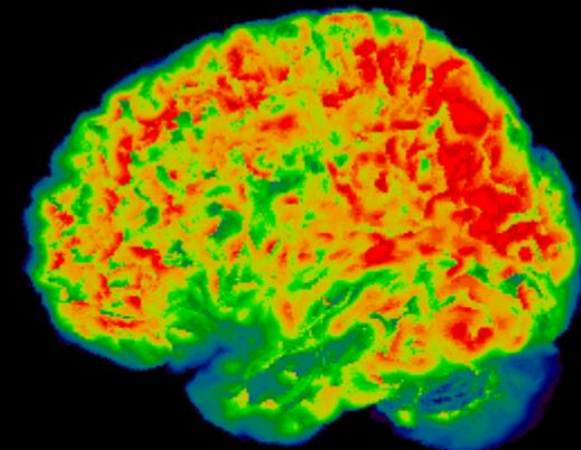
Centiloïde= 10

PET/TEP
amyloïde

Cas positifs



Centiloïde= 73



Centiloïde= 123

Amyloid PET at Saint-Luc Memory Clinic (2012-18)

Clinically Normal Older Adults
(31)

Non demented patients
(130)

Classification based on cognitive assessment *

SCI
36 (28%)

MCI
94 (72%)

Typical: Amnestic
74 (79%)

Atypical:
Parkinsonism 9 (10%)

Worried-well ?

AD ?

LBD ?

* MCI if performance below the 10th percentile of a control group on two of three measures in at least one cognitive domain. Otherwise, subjective cognitive impairment (SCI).

Amyloid PET at Saint-Luc Memory Clinic (2012-18)

Clinically Normal Older Adults
(31)

Non demented patients
(130)

Classification based on cognitive assessment *

SCI
36 (28%)

MCI
94 (72%)

Typical: Amnestic
74 (79%)

Atypical:
Parkinsonism
9 (10%)

Amyloid: **78%** **22%**

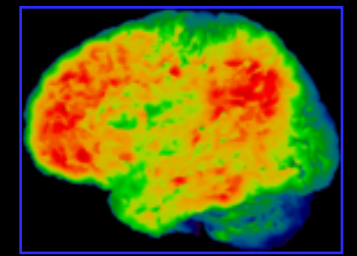
42% **58%**

67% **33%**

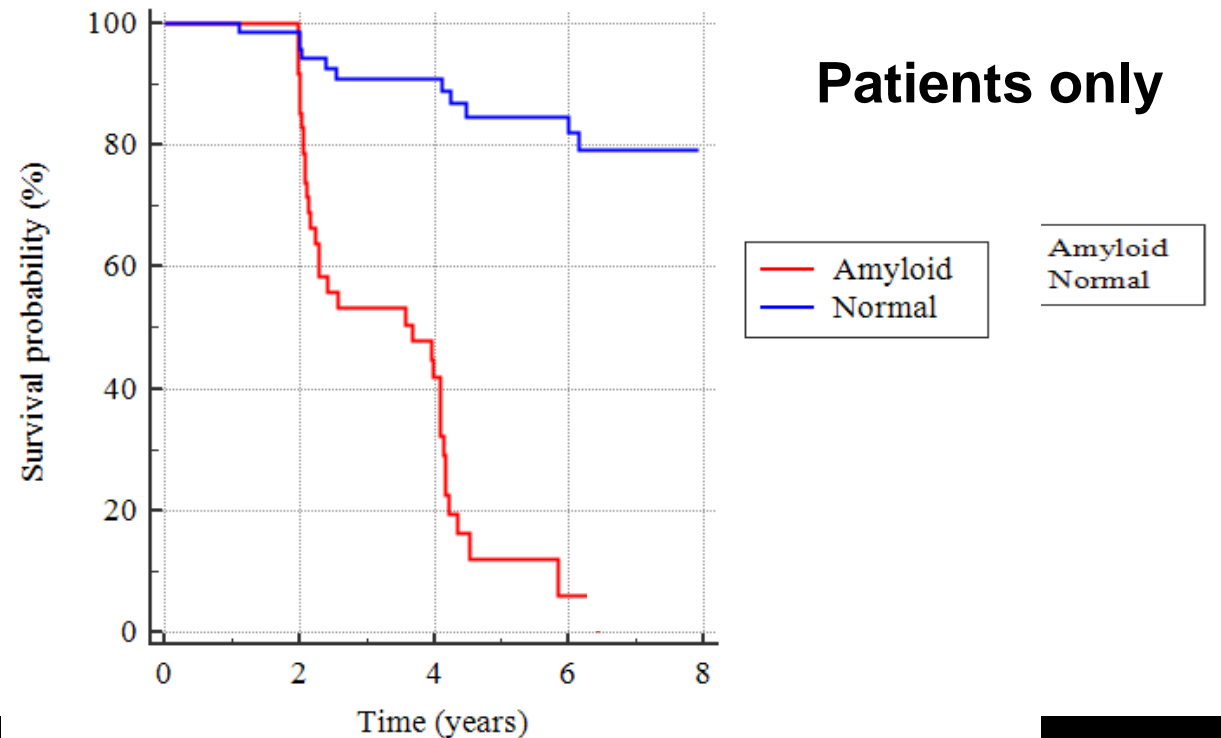
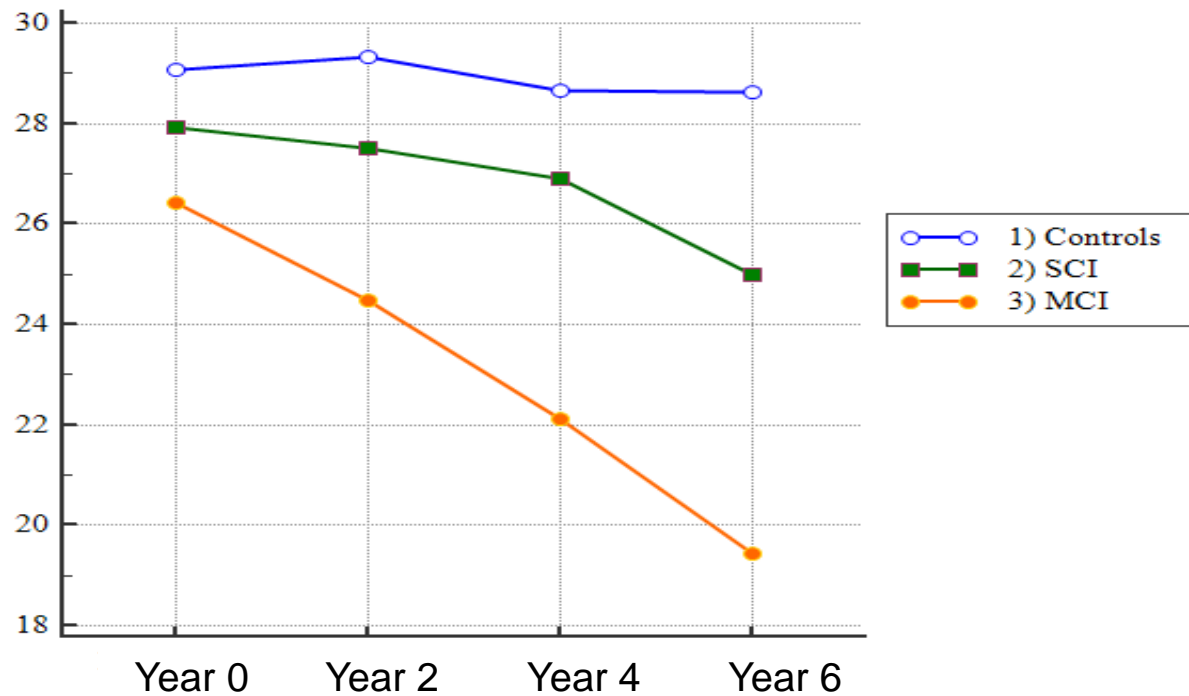
* MCI if performance below the 10th percentile of a control group on two of three measures in at least one cognitive domain. Otherwise, subjective cognitive impairment (SCI).

	All	Visually Negative	Visually Borderline	Visually Positive	Parkinsonism
N	161	91	7	63	9
Age (years)	71.4 ± 7.5 (54-86)	70.6 ± 7.2 (54-86)	71.0 ± 8.8 (59-82)	72.4 ± 7.9 (54-83)	73.7 ± 5.4 (66-82)
ε4 carriers: Number (%)	66 ε4 (46%) 17 missing	19 ε4 (23%) 8 missing	4 ε4 * (67%) 1 missing	43 ε4 ** (78%) 8 missing	1 ε4 (13%) 1 missing
Education (years)	14.4 ± 4.6 (6-20)	14.0 ± 4.7 (6-20)	16.3 ± 2.9 (12-18)	14.7 ± 4.5 (6-18)	14.7 ± 5.3 (6-18)
Female: Number (%)	82 ♀ (51%)	46 ♀ (51%)	4 ♀ (57%)	32 ♀ (51%)	3 females (33%)
Baseline MMSE score (/30)	27.3 ± 1.8 (24-30)	27.9 ± 1.7 (24-30)	27.7 ± 1.4 (26-30)	26.4 ± 1.6 ** (24-30)	27.1 ± 0.9 (26-29)
Clinical Diagnoses (CN/SCD/MCI)	31/36/94 (20/22/58%)	26/26/39 (29/29/42%)	3/2/2 (42/29/29%)	2/8/53 ** (3/13/84%)	0/4/5 (0/44/56%)

Predicting cognitive decline

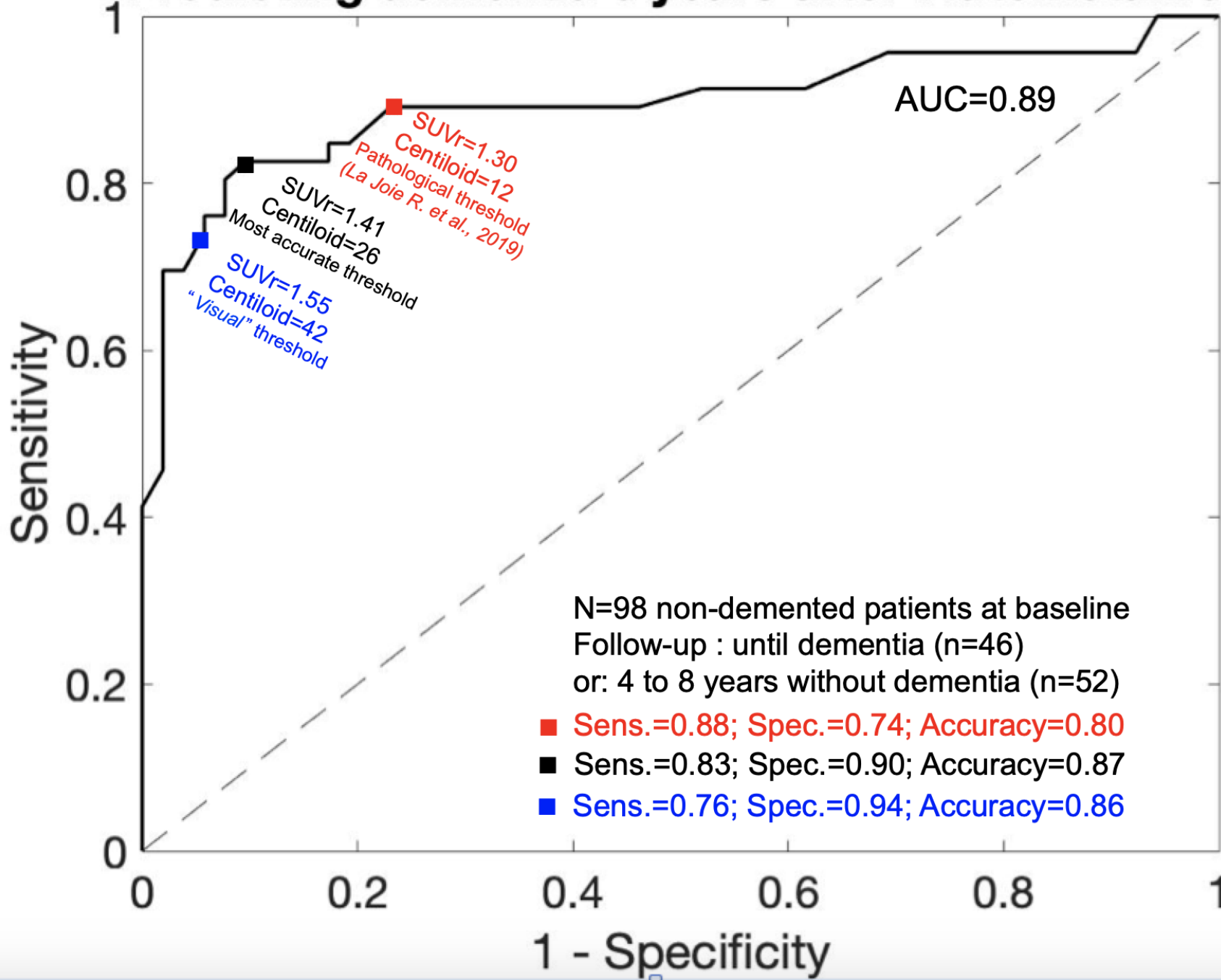


MMSE evolution



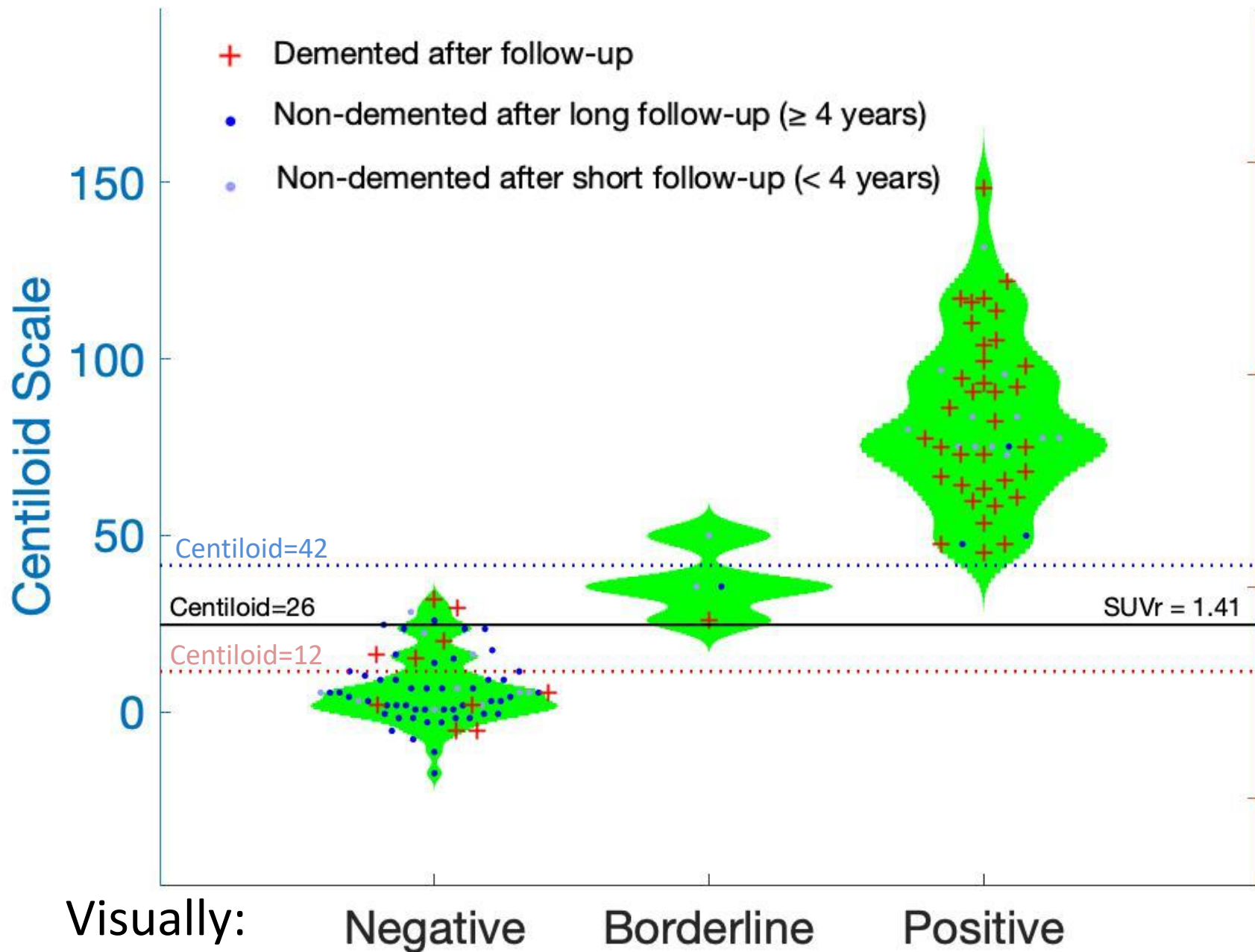
Dementia ~ Visual positivity ($p < 0.001$) + SCI/MCI diagnostic ($p = 0.10$) + age ($p = 0.16$)

Predicting dementia 5 years after Flutemetamol



VPP PET = 88%
VPN PET = 85%

6/9 patients avec Parkinsonisme (67%)
ont progressé vers la démence après 5 ans



Parkinsonisme:
VPP PET = 100%
VPN PET = 50%

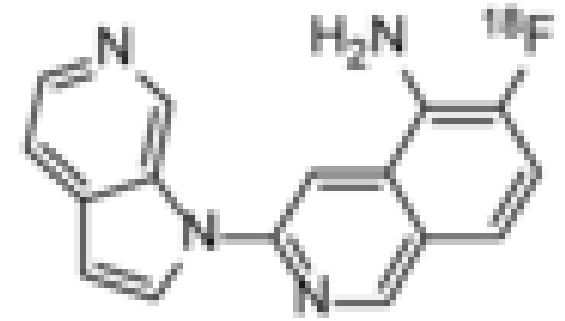
**3/6 patients AMY-
 avec Parkinsonisme**
 ont progressé vers la
 démence après 5 ans
 (Effet Park.: $p < 0.05$)

Étude TEP-amyloïde

- La TEP est capable de détecter la pathologie amyloïde et de confirmer une co-pathologie chez les patients MCI parkinsoniens (MCL suspectée)
- **L'utilisation clinique de la TEP amyloïde est approuvée par l'EMA/FDA**
- La TEP amyloïde a une très haute valeur prédictive positive (**88%-100%**) pour prédire la démence après cinq ans. Mais la valeur prédictive négative est faible chez les patients suspects de MCL (**50% >< 85%**).
- **La TEP-amyloïde ne permet pas d'exclure le diagnostic de MCL** (contrairement à celui de MA), mais donne une **information pronostique**
- Le seuil visuel dans notre centre correspond à Centiloïde = **42**
- Le meilleur seuil pour prédire la démence est de Centiloïde = **26**

L'imagerie tau est un outil prometteur pour évaluer la sévérité des tauopathies

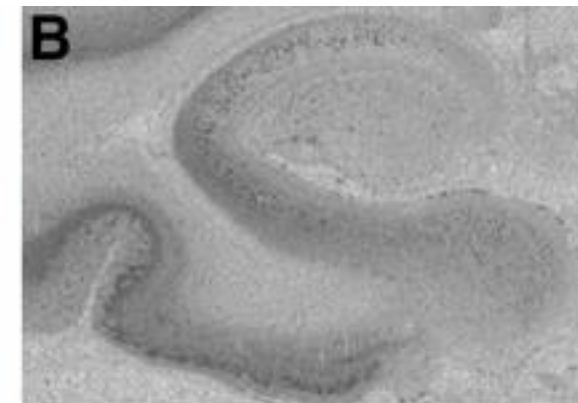
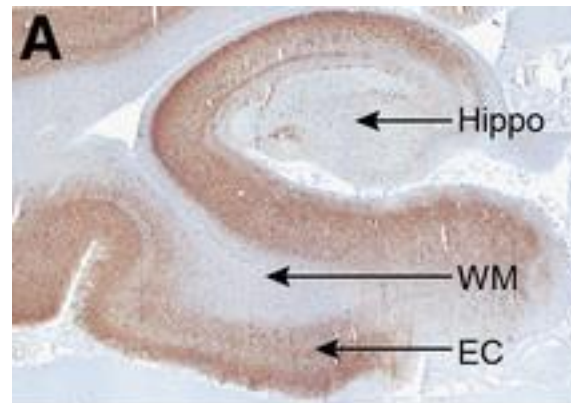
- Le F18-MK6240 est un radiotracer qui a été synthétisé suite à sa haute affinité pour les dégénérescences neuro-fibrillaires observées dans la maladie d'Alzheimer



AT8

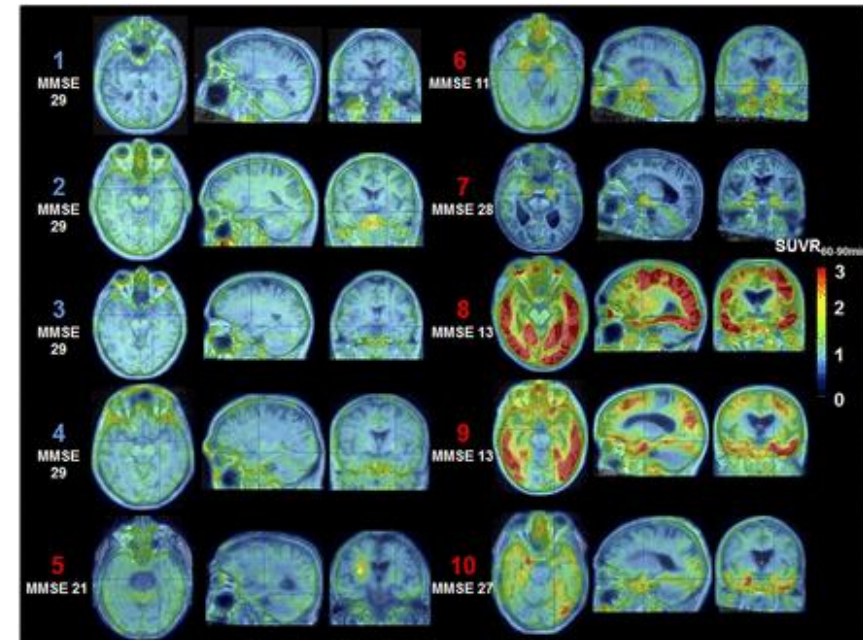
³H-MK6240

¹⁸F-MK-6240

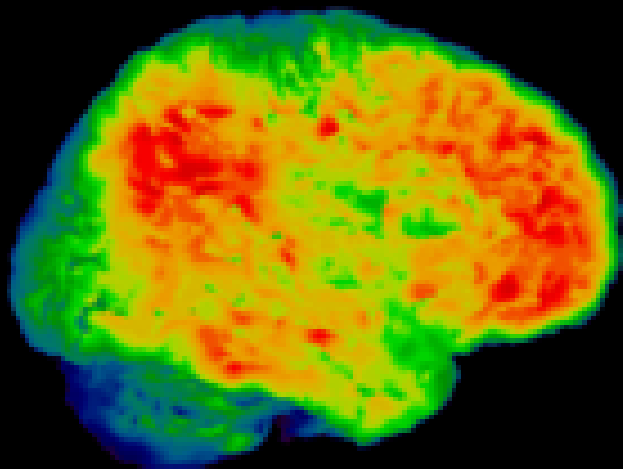


L'imagerie tau est un outil prometteur pour évaluer la sévérité des tauopathies

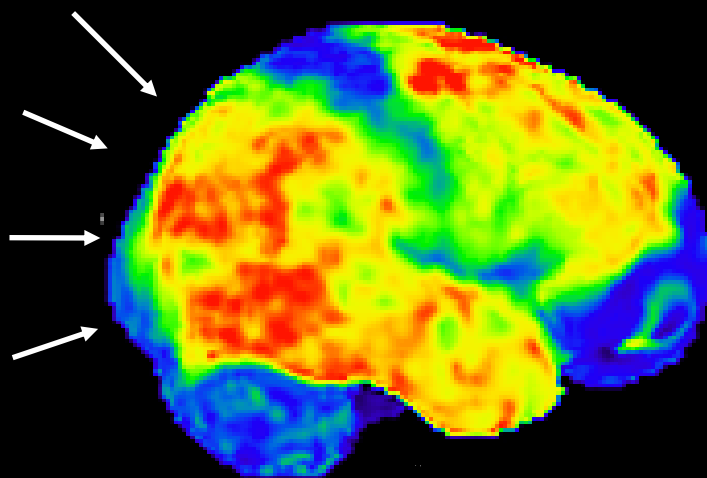
- Le F18-MK6240 est un radiotracteur qui a été synthétisé suite à sa haute affinité pour les dégénérescences neuro-fibrillaires observées dans la maladie d'Alzheimer
- Les premières études *in-vivo* montrent un très bon rapport signal sur bruit avec des images négatives chez les personnes âgées saines et des images positives dans la MA
- L'extension régionale croît avec la sévérité des troubles cognitifs (MCI < démence)



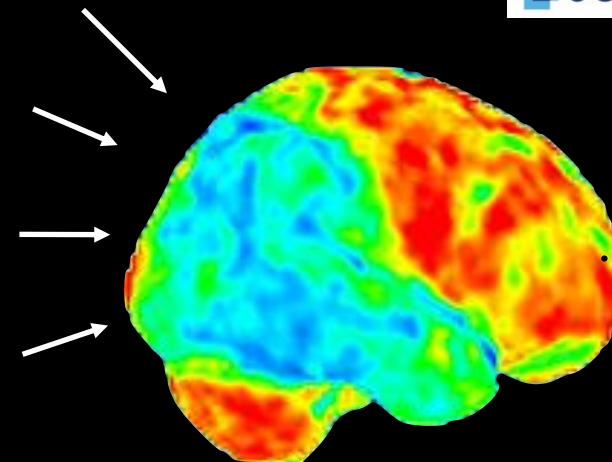
63 ans, porteur e4, MCI, MMSE = 24/30



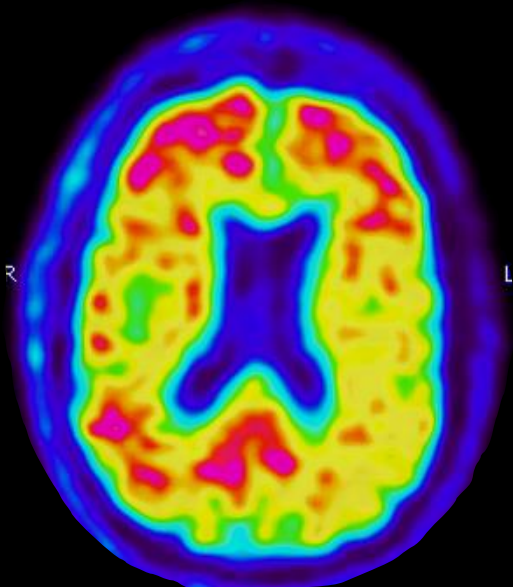
Amyloid



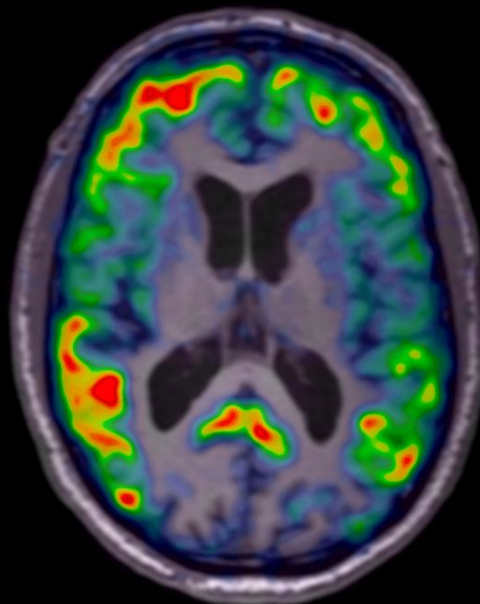
Tau



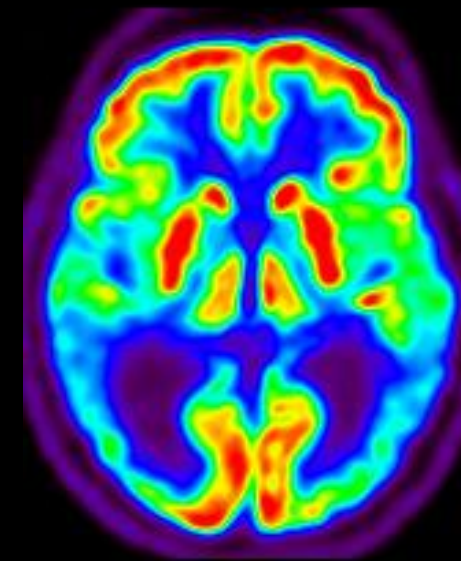
Glucose metabolism



PET: F18Fluorometamol



F18MK6240



F18FDG

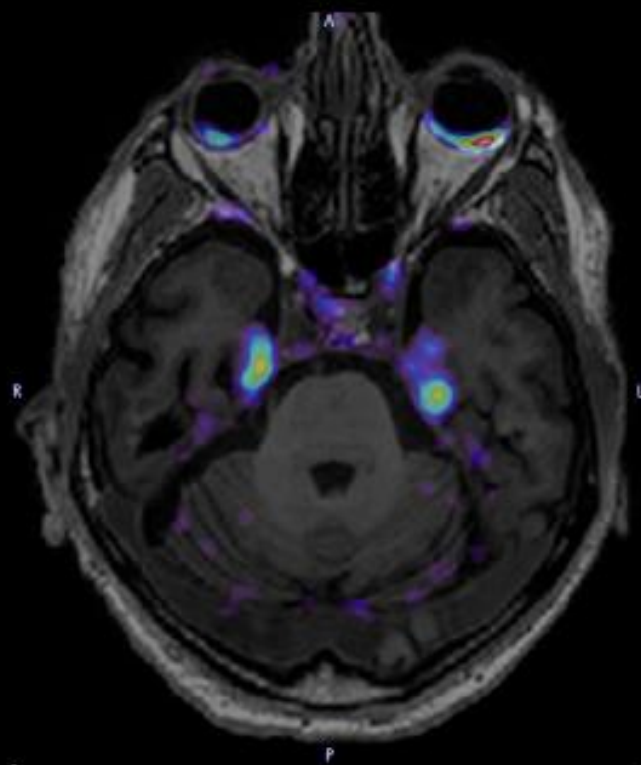
Étude Tau-PET (MK6240) à Bruxelles

103 participants inclus entre juillet 2019 et octobre 2022

- 42 adultes cliniquement normaux (CN): y inclus 11 A β + (MA préclinique, 26%)
- 36 patients avec troubles cognitifs légers (MCI): 7 A β - et 29 A β +
- 13 patients avec une démence d'Alzheimer: tous les 13 A β +
- **12 patients avec une maladie non-Alzheimer: 8 A β - et 4 A β +**
 - 1 paralysie supranucléaire progressive
 - 2 dégénérescence du lobe fronto-temporale comportementale
 - 1 démence sémantique
 - 3 aphasies primaires progressives y inclus 1 amyloïde positif
 - **5 patients avec une maladie à corps de Lewy (3 amyloïde positif)**
- Le statut amyloïde (A β) fut déterminé grâce au LCR et/ou au PET-amyloïde
- **PET-Tau négatif chez tous les patients A β - sauf une exception (FTLD)**

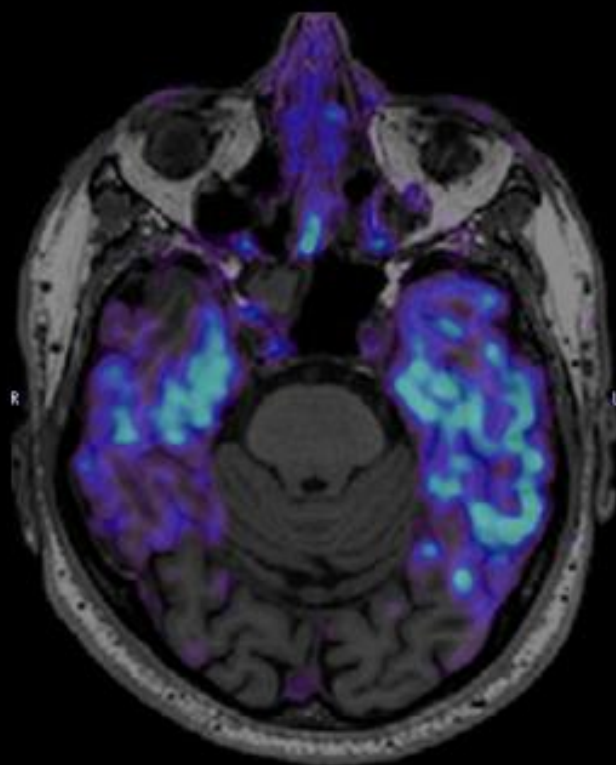
Visual assessment and total tau brain load (% above-threshold voxels)

Visual Braak 1-2
Medial Temporal Lobe



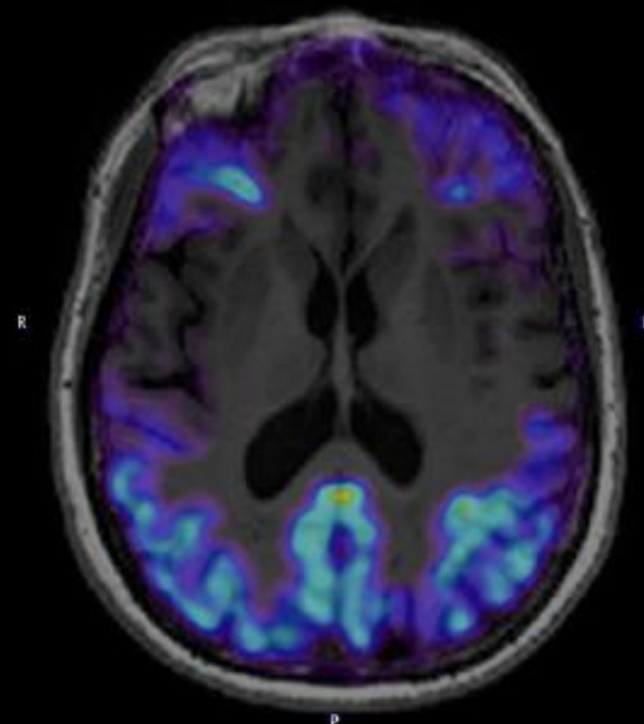
Total Tau Brain Load (TTBL): 9%
CSF P-tau: 34 pg/ml, A β -

Visual Braak 3-4
Temporal Neocortex



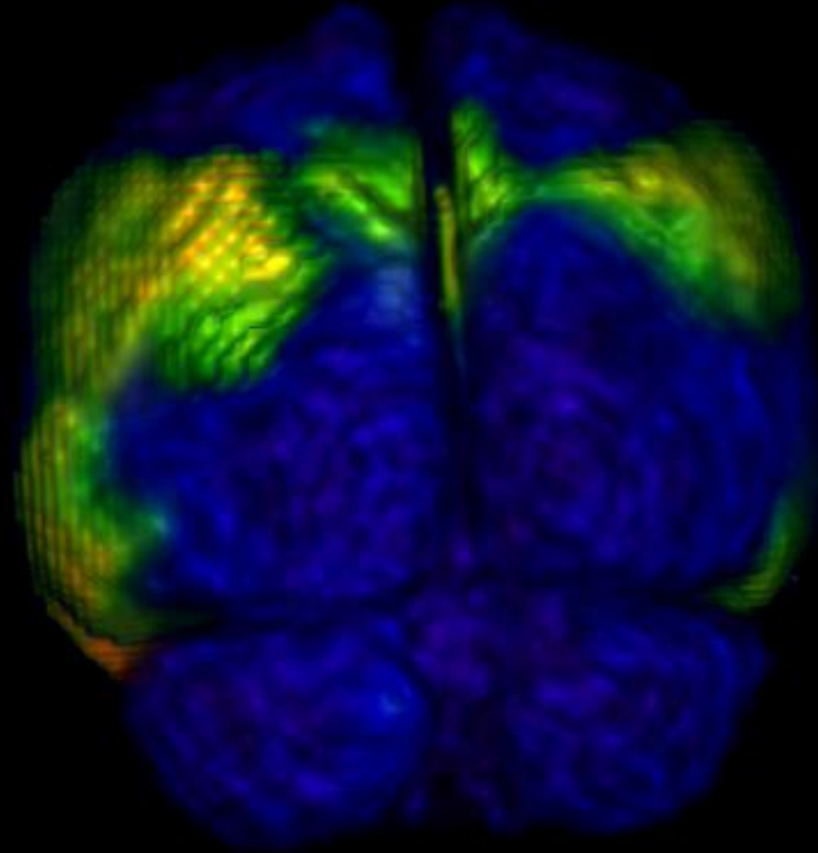
TTBL: 47%
CSF P-tau: 131 pg/ml, A β +

Visual Braak 5-6
Fronto-Parietal Neocortex

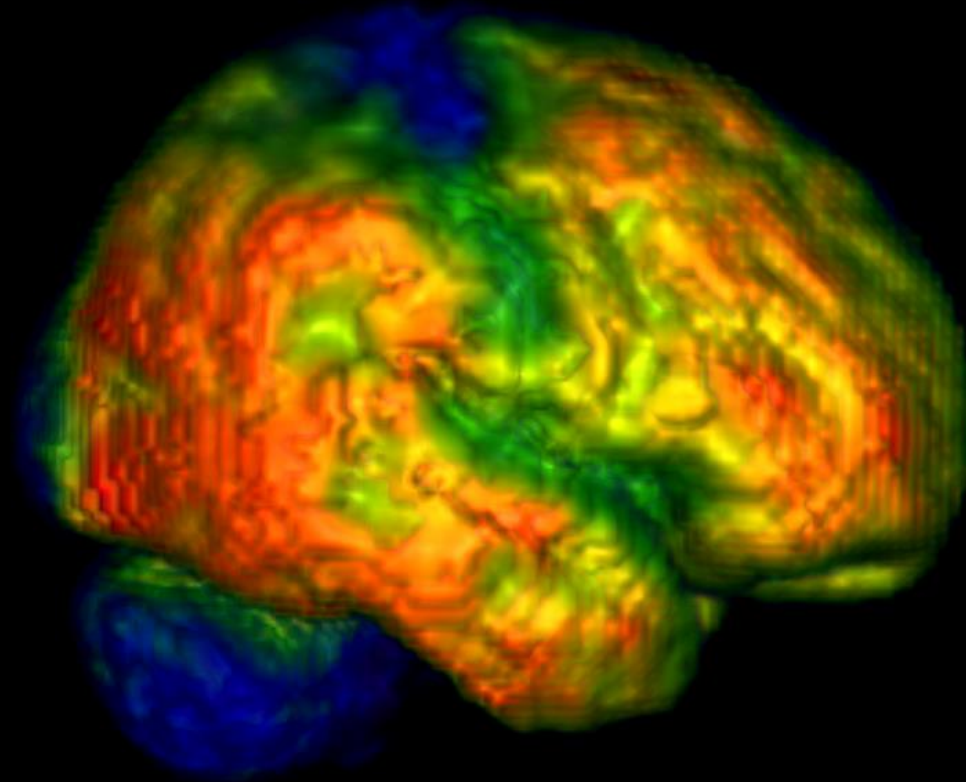


TTBL: 89%
CSF P-tau: 105 pg/ml, A β +

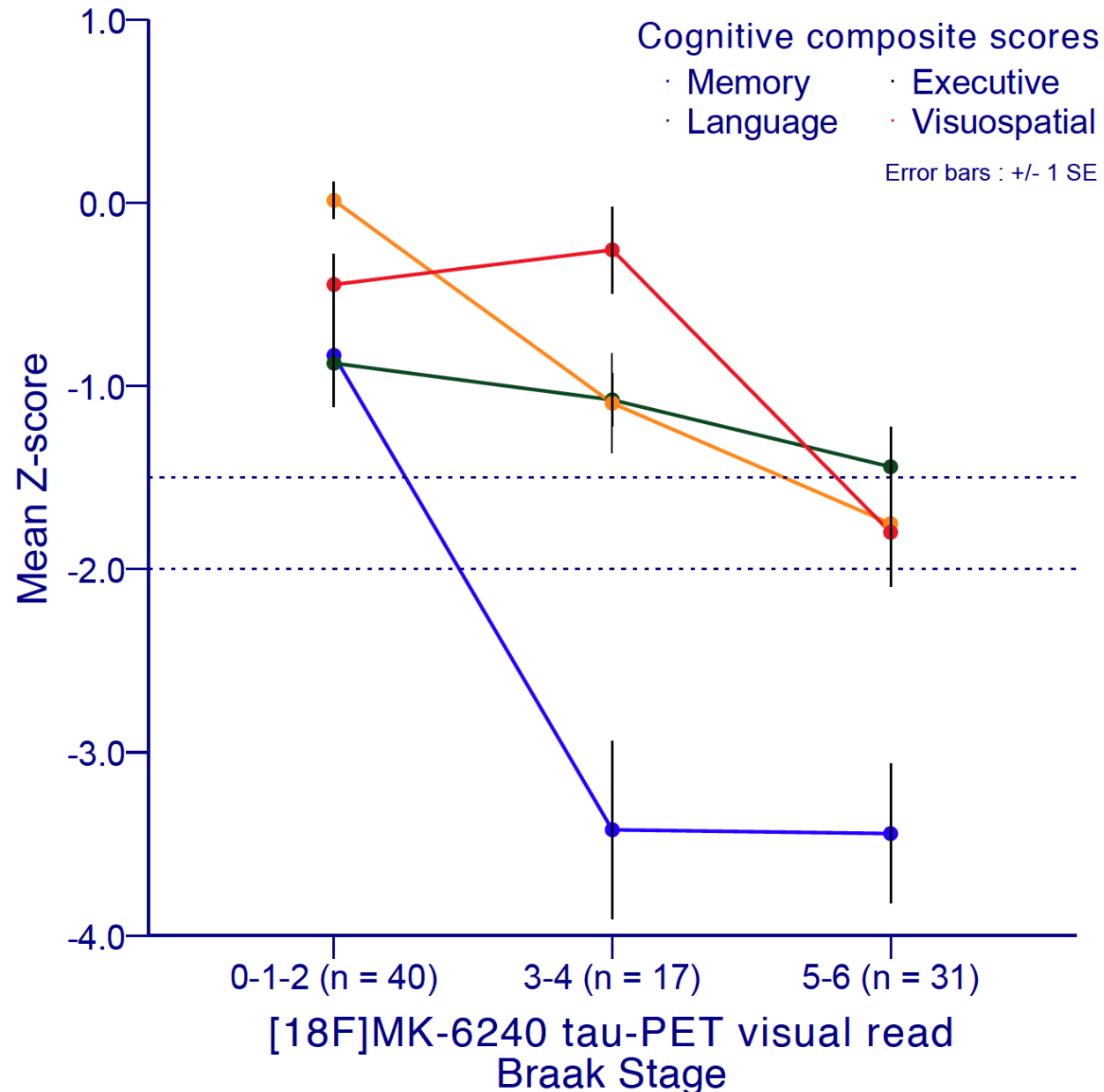
MK6240 (Tau) PET chez un patient MCI de 67 ans
(Braak 3-4)



Tau PET chez un patient dément/MA de 63 ans
(Braak 5-6)



La mémoire décline avant les autres performances cognitives...



... comme tau affecte d'abord
les régions temporales

Cas clinique #1

- Patient de 71 ans (né en 1941) lorsqu'il consulte pour la 1^{ère} fois pour plaintes cognitives en **2012**. Ancien haut fonctionnaire européen (PhD). Toujours en activité. Trilingue. Droitier. Marié; deux enfants.
- **11/2012**: Bilan neuropsychologique normal. **MMSE = 30/30**.
- **12/2014**: Bilan neuropsychologique normal. **MMSE = 29/30**.
- **07/2017**: intervention chirurgicale au niveau digestif.
 - ➔ Se sent moins bien ensuite; mais peut quand même reprendre une activité professionnelle à temps partiel (conseil).
- **09/2017**: Contrôle du bilan neuropsychologique: normal, mais en discret déclin par rapport à l'évaluation de 2014 (-0.6SD). **MMSE = 28/30**.
- **01/2018**: Hétéroanamnèse: déclin plus marqué sur les six derniers mois

Cas clinique #1 – Examens complémentaires

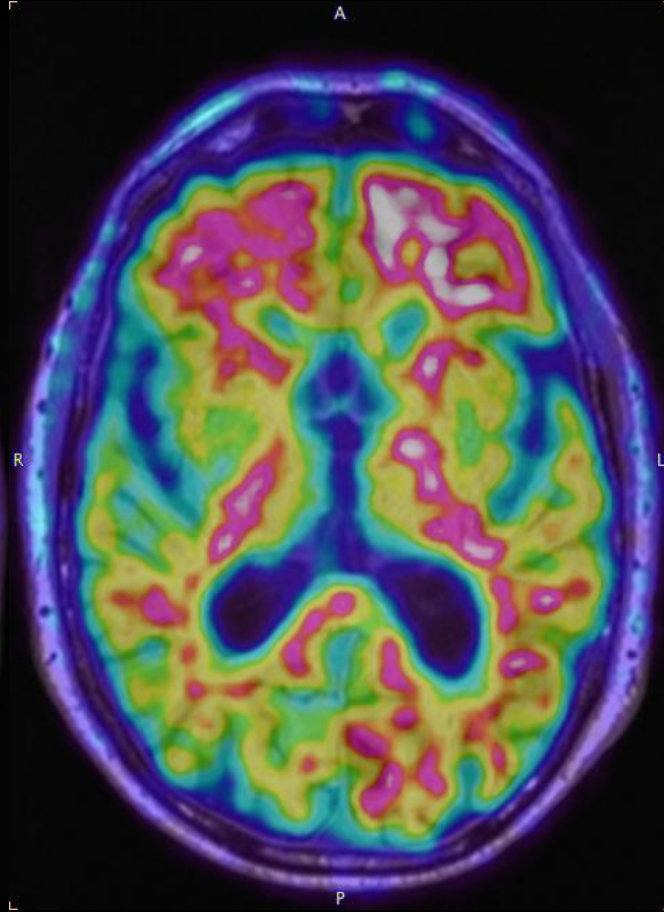
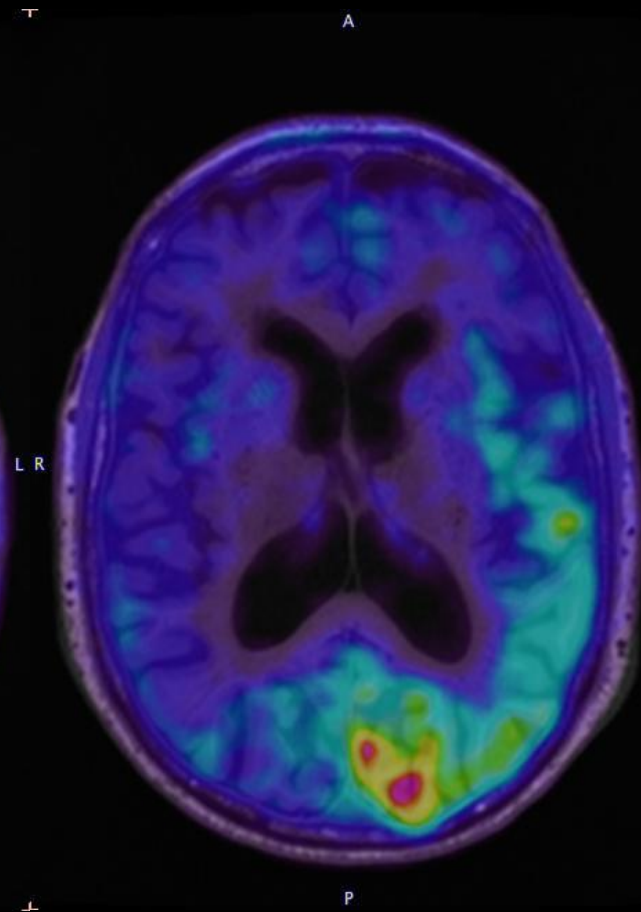
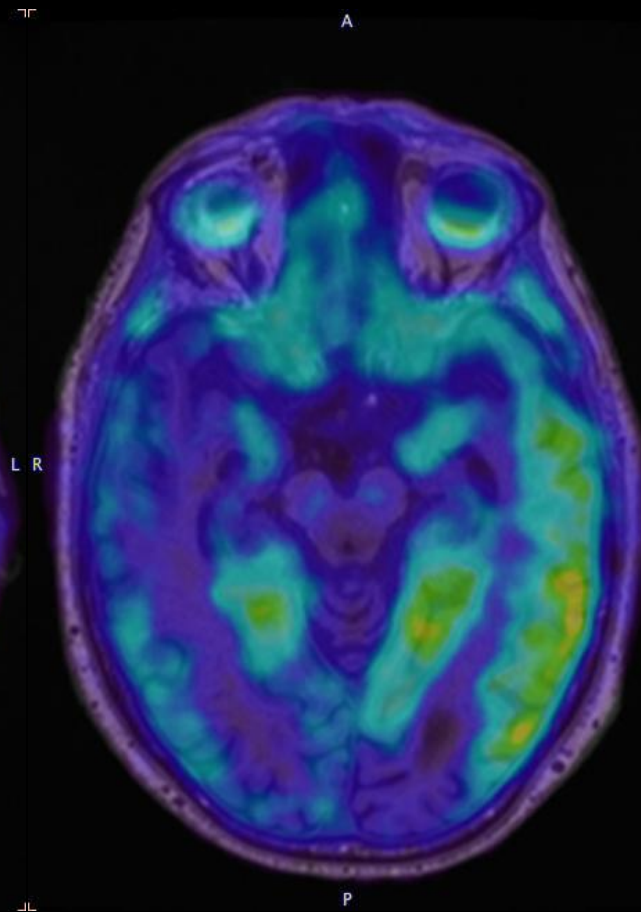
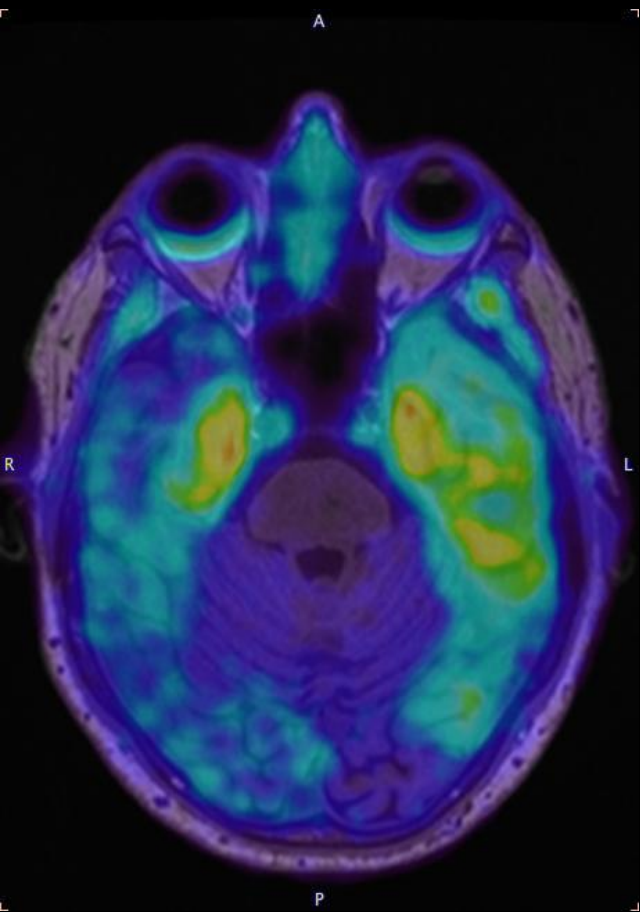
- **PET-FDG (Mai 2018)**: Captation corticale peu affectée en-dehors de quelques asymétries; notamment en défaveur des régions cingulaire et pariétale supérieure gauches. **AD-score = 1.22 (normal < 1.0)**
- **IRM cérébrale**: Atrophie cérébrale à relativiser pour l'âge de 77 ans. Pas d'atrophie limbique préférentielle: Scheltens 2 bilatéralement en harmonie avec l'atrophie globale
- **Ponction lombaire (Juillet 2018)**: valeurs pathologiques pour amyloïde; tau; et p-tau¹⁸¹ → **compatible avec une MA prodromale**
- **Start patch de rivastigmine 4.6, puis 9.5mg/24h**

Cas clinique #1 – Syndrome extra-pyramidal

- **07/2019**: Marche un peu déstructurée avec tendance aux embardées latérales, volte-face décomposée. Le pas est normal. Raideur avec roue dentée au niveau du coude et du poignet à droite. Mouvements alternatifs moins bien réalisés à droite. Hypomimie. Pas de tremblement de repos.
 - **DAT-scan (Juillet 2019)**: Présence d'une dégénérescence fonctionnelle avancée des terminaisons nerveuses dopaminergiques pré-synaptiques de la voie nigro-striée plaidant en faveur d'un syndrome parkinsonien. L'atteinte est bilatérale et prédomine du côté gauche.
- ➔ **Maladie à corps de Lewy** (ou maladie de Parkinson + Alzheimer)

MK6240-PET (Tau)

Flutemetamol-PET (Amyloide)



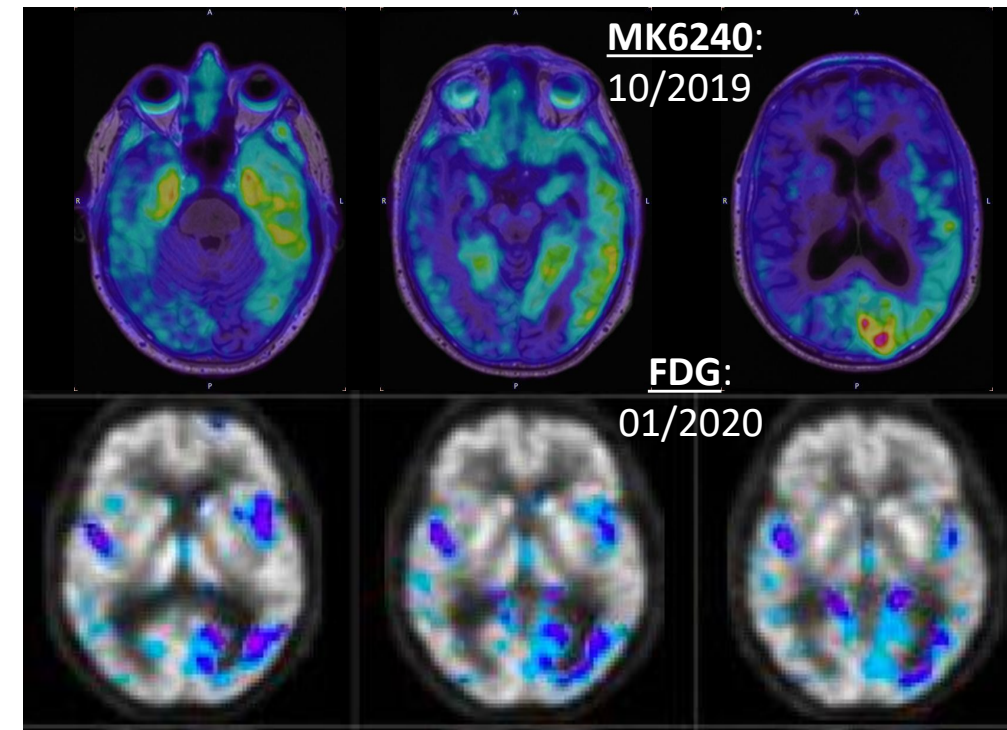
Cas clinique #1 – Évolution clinique

- Examen neuropsychologique (septembre **2020**): Patient de 79 ans
- **MMSE = 27/30**. Fluences et dénomination pathologiques (-3SD, <P1).
- Faiblesses en mémoire épisodique verbale et visuelle (-1.5SD, P10).
- Faiblesse conceptuelle au test de l'horloge (5/8)
- Faiblesse exécutive avec persévérations pathologiques
- Fonctions visuospatiales et orientation spatio-temporelle normales

- Traitement dopaminergique (Prolopa) seulement toléré à faibles doses (3x ¼ comprimé de 250mg) suite à des hypotensions orthostatiques

Cas clinique #1 – évolution de l'imagerie

- **PET-FDG (janvier 2020):** Captation corticale dégradée dans la région **pariéto-angulaire et temporale latérale gauche**, de manière légèrement plus prononcée que sur l'examen de 2018. Pas d'atteinte pathognomonique des régions occipitales dans l'hypothèse d'une démence à corps de Lewy (nb: PET MK6240 montrant une accumulation nette du traceur dans la région temporo-occipitale gauche).
- **AD-score = 1.50 (normal <1.0)**



Cas clinique #1 – évolution de l'imagerie

- **PET-FDG (janvier 2020)**: Captation corticale dégradée dans la région **pariéto-angulaire et temporale latérale gauche**, de manière légèrement plus prononcée que sur l'examen de 2018. Pas d'atteinte pathognomonique des régions occipitales dans l'hypothèse d'une démence à corps de Lewy (nb : PET MK6240 effectué le 10/10/2019 montrant une accumulation nette du traceur dans la région temporo-occipitale gauche). **AD-score = 1.50 (normal <1.0)**
- **PET-FDG (janvier 2022)**: situation clairement évolutive dans le temps, avec renforcement des déficits corticaux depuis 2020. Examen aujourd'hui compatible avec une hypothèse de Lewy (**atteinte occipitale supérieure et moyenne gauche**). **AD-score = 2.63 (normal < 1.0)**
- **MMSE = 20/30 en octobre 2022**

Cas clinique #2

- **Patiente de 72 ans** (née en 1946) diagnostiquée dans un autre hôpital comme présentant une maladie de Parkinson idiopathique en **2018** (confirmée par un DAT-scan pathologique).
- **Syndrôme des jambes sans repos** sévère depuis 2018
- **Plaintes cognitives** depuis > 1 an: Bilan neuropsychologique (12/**2017**) normal
- **Décembre 2019**: consulte la Clinique de la Mémoire pour second avis suite à un aggravation de ses plaintes cognitives.
- Traitement: Prolopa 250 mg 3 x ½ co, Prolopa HBS 125 mg 2 co (coucher) Escitalopram 10mg, Ropinirole 2 mg-2mg-1mg.

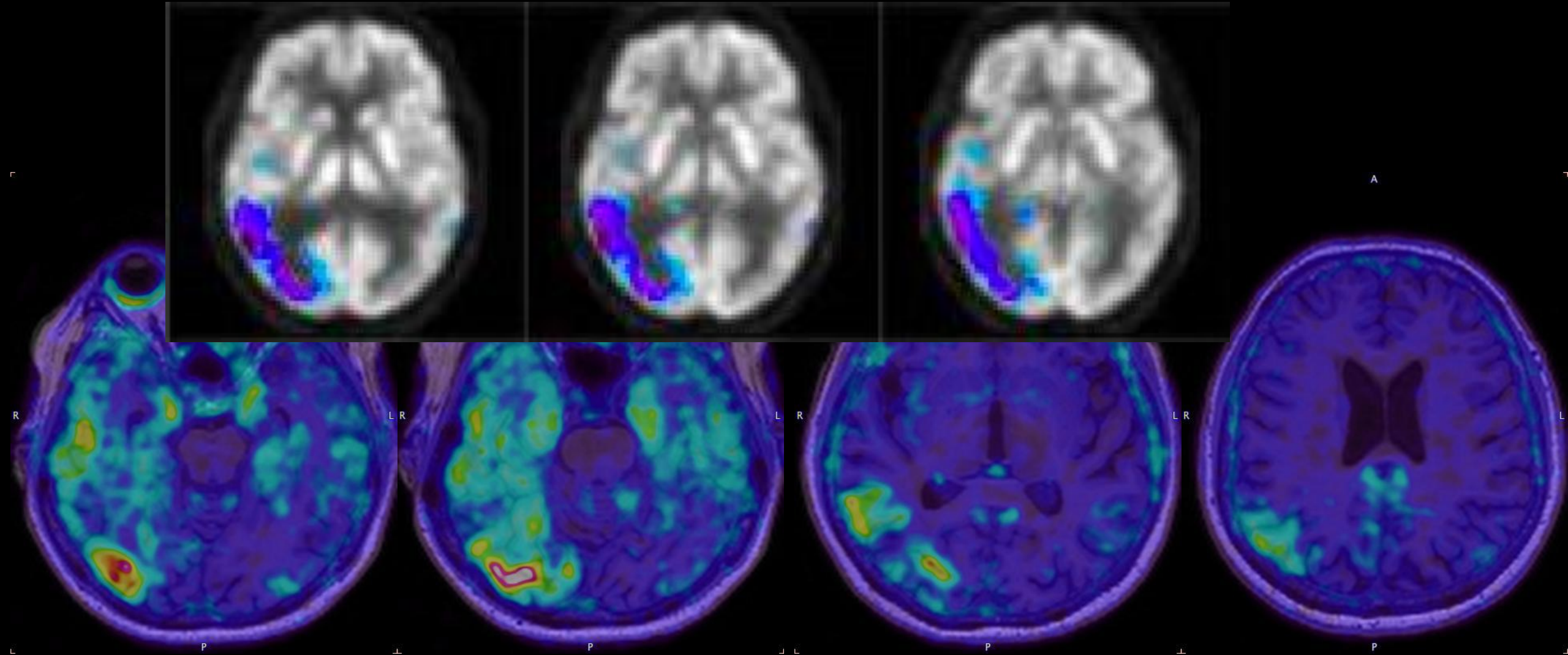
Cas clinique #2 – Évaluation clinique & cognitive

- Examen neuropsychologique (janvier **2020**): Patiente de 74 ans
- Droitière; universitaire; enseignante à la retraite; 3 enfants
- Ne conduit plus la voiture suite à un accident
- **MMSE = 26/30**. Orientation spatiale: 3/5; orientation temporelle: 5/5.
- **Important déficit exécutif et visuospatial (-2SD, <P5)**
- **Mémoire épisodique visuelle pathologique (-3SD, P1)**
- Mémoire épisodique verbale dans les normes, mais en léger déclin par rapport à décembre 2017 pour le rappel libre.
- Faiblesse à la fluence phonologique (P) et dénomination (-1.5SD, P10)

Cas clinique #2 – Examens complémentaires

- **PET-FDG (Janvier 2020)**: Déficit franc de la captation pariéto-temporale latérale droite s'étendant à la **région occipitale droite** avec également une hétérogénéité occipitale gauche. **AD-score = 1.55 (NL < 1.0)**
- **IRM cérébrale**: Atrophie cortico-sous-corticale modérée pour 73 ans. Pas d'atrophie hippocampique (Scheltens = 1). Pas d'hydrocéphalie. Discrète leucoaraïose (Fazekas = 1).
- **Ponction lombaire (Janvier 2020)**: valeurs pathologiques pour amyloïde; tau; et p-tau¹⁸¹ → **compatible avec une MA prodromale**
- **Start patch de rivastigmine 4.6, puis 9.5mg/24h**

MK6240-PET → Atteinte occipitale droite



Mai 2020

Cas clinique #2 – Évolution clinique

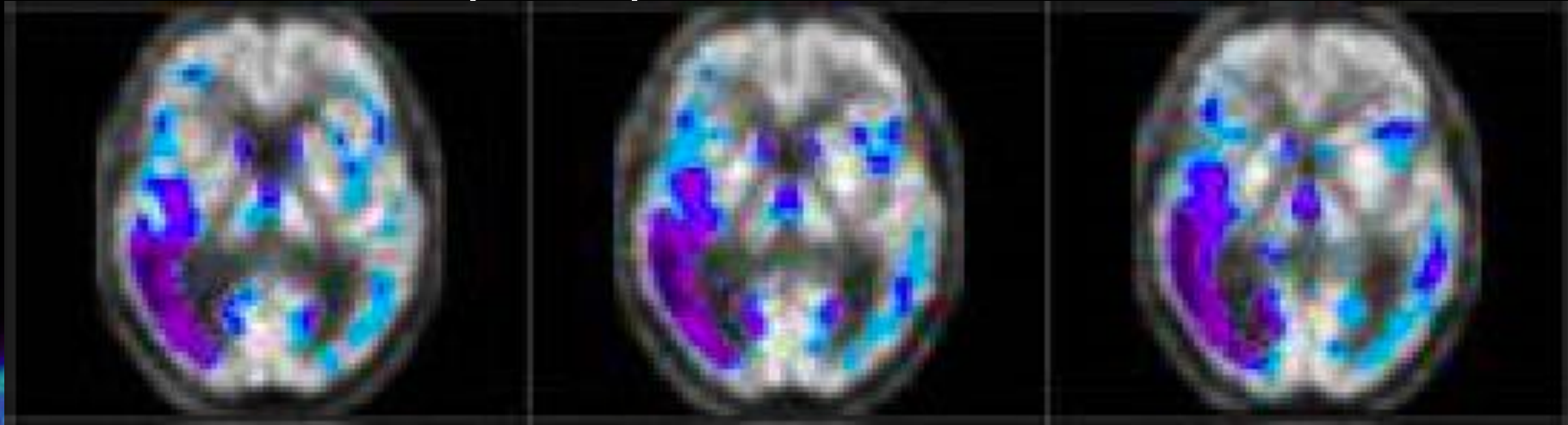
- Février 2021: MMSE = 23/30 (-3 points)
 - Décembre **2021**: MMSE = 25/30 (+ 2 points); fluctuations d'après le mari
 - Mai **2022**: MMSE = 16/30. Hallucinations florides. Syndrome de Capgras.
 - Contrôle d'imagerie prévu en décembre 2022.
-
- Traitement par quéliapine 25-50mg

Cas clinique #3

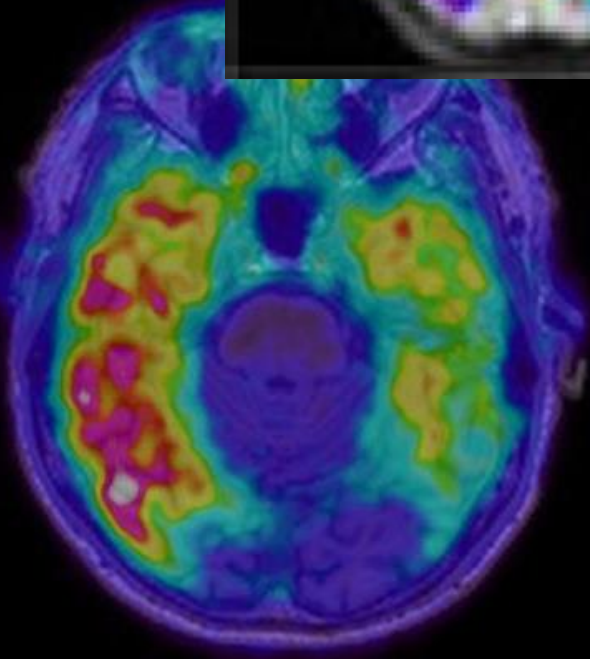
- **Patient de 76 ans** (né en 1943) diabétique de type 1; ancien instituteur; qui consulte fin **2019** pour des troubles de la mémoire depuis un an.
- Examen neuropsychologique (mai **2020**): MMSE = 28/30. Faiblesse de l'encodage en mémoire épisodique verbale (-1.5SD). Examen normal pour les autres fonctions cognitives investiguées. → **MCI amnésique?**
- **PET-FDG** (octobre **2020**): Distribution corticale assez hétérogène en rapport avec la glycémie élevée du patient à l'injection. Indépendamment, l'examen met en évidence une asymétrie nette du cortex en défaveur des **régions pariétale et temporale droites**
- **Ponction lombaire** (octobre **2020**): valeurs pathologiques pour amyloïde; tau; et p-tau¹⁸¹ → **compatible avec une MA prodromale**

→ **Traitement par galantamine 8mg, puis 16mg**

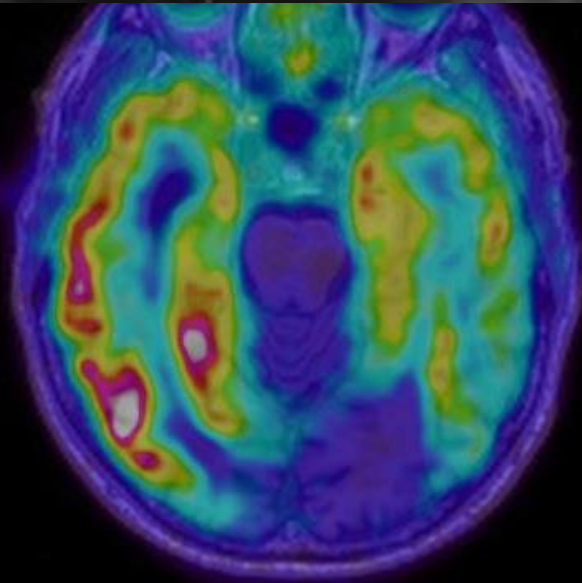
MK6240-PET → Atteinte temporelle droite



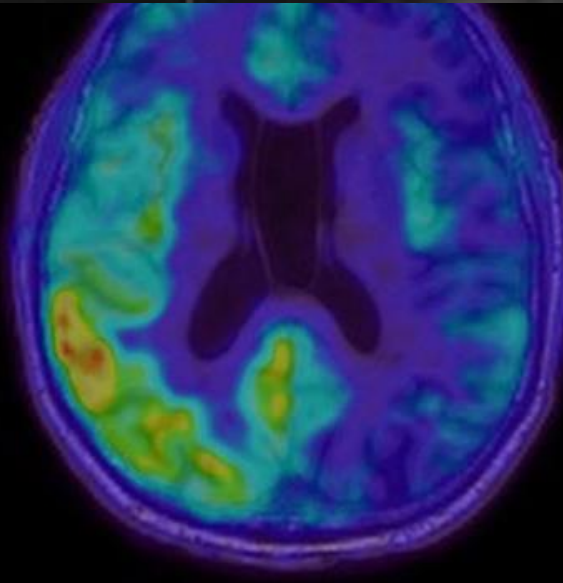
A



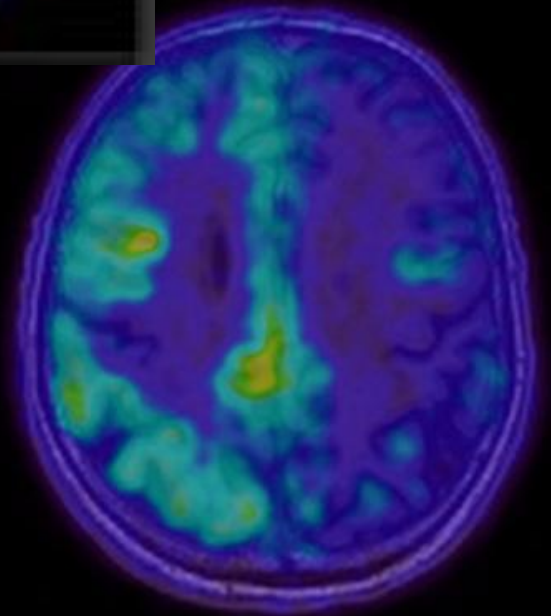
P



P



P



Novembre 2020

Cas clinique #3 – Évolution clinique

- Mai **2021**: MMSE = 21/30 (-7 points en un an)
 - Épisode confusionnel sur prise d'un anxiolytique (xanax 0.25mg)
 - Camptocormie avec posture déviant de plus en plus vers la droite.
- Juillet **2021**: MMSE = 24/30 (fluctuations et hallucinations selon l'épouse)
 - Essai de traitement par risperidone 1mg mal toléré (confusion)
 - Réaction paradoxale sur leponex ½ comprimé de 25mg également
- DAT-scan prescrit mais jamais réalisé suite à l'institutionnalisation
- Septembre **2021**: MMSE = 19/30
- Décembre **2021**: MMSE = 14/30

Conclusions

- **La TEP (MK6240) est capable de détecter la pathologie tau chez les patients avec une pathologie amyloïde démontrée**
- La TEP Tau démontre régulièrement une **distribution postérieure, pariéto-occipitale**, chez les patients avec maladie à corps de Lewy.
- Elle est le plus souvent **asymétrique** et dépasse l'atteinte métabolique
- **Elle corrèle aux déficits cognitifs et prédit une évolution péjorative**
- En l'absence de pathologie amyloïde, la TEP tau est le + souvent négative
Un examen TEP-Tau (ou TEP-amyloïde) négatif ne permet pas d'exclure l'évolution vers la démence (atteinte alpha-synucléine non mesurable), même si la probabilité semble moindre par rapport aux examens positifs
- **Le diagnostic de maladie à corps de Lewy reste clinique**, même si la combinaison d'imagerie (DAT-scan; TEP-amy/tau) renforce le diagnostic



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy



www.a2mcl.org

06 62 63 34 97

contact@a2mcl.org

   #a2mcl

Questions ?





Biomarqueurs en imagerie nucléaire: PET-scanner amyloïde et tau

Professeur Bernard Hanseeuw, neurologue

Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles
Université catholique de Louvain, Belgique





Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque Maladie à corps de Lewy

25 novembre 2022 – Paris - Necker

