



**HAL**  
open science

# Maladie à corps de Lewy : caractère pronostique du syndrome clinique initial

Méлина Slama

► **To cite this version:**

Méлина Slama. Maladie à corps de Lewy : caractère pronostique du syndrome clinique initial. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03094547

**HAL Id: dumas-03094547**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03094547>**

Submitted on 4 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE DE**

**ROUEN**

ANNEE 2019-2020

N°

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

**(Diplôme d'Etat)**

**Par**

**Mélina SLAMA**

**Née le 26 décembre 1991 à Clamart**

**Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2020**

**Maladie à corps de Lewy : caractère  
pronostique du syndrome clinique initial**

**Président du jury : Monsieur le Professeur David MALTETE**

**Directeur de thèse : Monsieur le Professeur David WALLON**

**Membres du jury : Madame le Professeur Marie-Laure WELTER**

**Monsieur le Docteur Romain LEFAUCHEUR**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** **Professeur Benoît VEBER**

**ASSESEURS :** **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre Pédiopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB Pneumologie

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN Pédiopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS</b> <b>-DUJARDIN</b>	HCN Anatomie

Mr David <b>WALLON</b>	HCN Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN Pharmacologie

### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR Anglais

## **II - PHARMACIE**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique

Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA (MCU-PH)</b>	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET (MCU-PH)</b>	Immunologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie



**PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

**PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

**ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice **MOISAN**

Virologie

M. Henri **GONDÉ**

Pharmacie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Abdel **MOUHAJIR**

Parasitologie

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                                      UFR    Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                                      UFR    Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**                                      UFR    Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**    UFR    Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**                                      UFR    Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Pascal **BOULET**    UFR    Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON**    UFR    Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD**    UFR    Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**    UFR    Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament  
Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité  
Inserm 905)  
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR  
1079)  
Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)  
M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)  
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR  
1079)  
Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale  
Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie  
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)  
Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie  
  
Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction  
Mr Youssan Var **TAN** Immunologie  
Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation  
Rouen*      *SJ – Saint Julien*

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie, et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

# *Table des matières*

ABREVIATIONS .....	22
PREFACE.....	23
INTRODUCTION .....	24
1. Histoire des corps de Lewy et émergence de la notion de maladie à corps de Lewy.....	24
2. Epidémiologie.....	25
3. Anatomopathologie de la maladie à corps de Lewy .....	26
4. Critères cliniques du diagnostic de maladie à corps de Lewy .....	28
5. Examens complémentaires dans la MCL .....	31
6. Marqueurs biologiques de la maladie à corps de Lewy et biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer .....	35
7. Aspects génétiques de la maladie à corps de Lewy .....	36
8. Prise en charge de la maladie à corps de Lewy .....	37
9. Evolution .....	38
10. Problématique et objectif de l'étude.....	40
MATERIELS ET METHODES .....	41
1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	41
2. Recrutement des patients.....	42
3. Définition des populations étudiées .....	42
4. Recueil des données .....	43
5. Description de la population.....	44
6. Critère de jugement principal .....	44
7. Analyses secondaires.....	45
RESULTATS.....	46
1. Données Démographiques.....	46
2. Caractéristiques de la population.....	47
3. Description de la survie jusqu'à survenue d'une évolution péjorative....	50
4. Corrélation entre syndrome clinique initial prédominant et l'évolution péjorative .....	51
5. Corrélation entre le résultat de ponction lombaire et la survenue d'une évolution péjorative .....	52

DISCUSSION .....	53
1. Utilisation des résultats pour l'exercice pratique .....	53
2. Hypothèses, sur l'évolution péjorative chez les patients avec un syndrome clinique initial prédominant neurocognitif. ....	54
3. Absence de lien entre l'évolution péjorative et le résultat de la ponction lombaire.....	57
4. Critique des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et de prise en charge de la population.....	58
5. Limites .....	60
6. Apports de l'étude, fiabilité et robustesse des résultats .....	61
7. Propositions de recherche future .....	62
CONCLUSION .....	62
BIBLIOGRAPHIE.....	63
RESUME.....	74



# ABBREVIATIONS

A $\beta$ 42	Protéine amyloïde A-bêta <sub>1-42</sub>
ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
APOE	Apolipoprotéine E
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CHU	Centre Hopitalo-Universitaire
D2IM	Département d'informatique et d'information médicale
DaTscan	Scintigraphie au DaTSCANN
DOPA	DihydrOxyPhénylAlanine
FDG	FluoroDésoxyGlucose
HAS	Haute Autorité de Santé
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
LRKK2	<i>Leucine-rich repeat kinase 2</i>
MA	Maladie d'Alzheimer
MCL	Maladie à corps de Lewy
MIBG	MetaIodoBenzylGuanidine
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MOCA	<i>MOntreal Cognitive Assessment</i>
MP	Maladie de Parkinson
NGC	Noyaux Gris Centraux
P-tau	Protéine tau phosphorylée
PL	Ponction Lombar
SCIpM	Syndrome Clinique Initial prédominant Moteur
SCIpNC	Syndrome Clinique Initial prédominant NeuroCognitif
SNCA	Synucléine alpha
T-tau	Protéine tau totale
TEMP	Tomographie par Emission Monophotonique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>

## **PREFACE**

La maladie à corps de Lewy est une pathologie neurodégénérative le plus souvent sporadique du sujet âgé. Elle se manifeste par l'apparition progressive d'un trouble neurocognitif majeur associé à un symptôme de la triade extrapyramidale et/ou à des hallucinations visuelles et/ou des fluctuations cognitives ou encore des troubles du comportement en sommeil paradoxal. Le symptôme initial prédominant concerne généralement soit la sémiologie motrice extrapyramidale, soit le déclin cognitif et plus rarement le sommeil. Cette pathologie évolue vers un trouble neurocognitif sévère, parfois accompagné de troubles psychiatriques confuso-onirique et d'une perte de la marche en lien avec des troubles posturaux et/ou une hypotension orthostatique sévère entraînant une grabatisation jusqu'au décès. La survie est souvent inférieure à 10 ans.

Compte-tenu de sa sémiologie hétérogène, il a fallu attendre 1996 pour que le premier consensus d'expert parvienne à éditer des critères pour le diagnostic qui ont depuis été modifiés à plusieurs reprises. Pour autant, il persiste encore des problématiques dans la prise en charge. Ainsi le pronostic de la maladie reste encore trop peu étudié. Il est pourtant utile en pratique pour organiser la prise en charge des malades (thérapeutique, sociale et psychologique), pour l'accompagnement de leur entourage ou pour répondre à leurs interrogations. Ce présent travail vise à déterminer certains éléments pronostiques de la maladie à corps de Lewy, en tenant compte du syndrome clinique initial et des caractéristiques cliniques disponibles pour le clinicien au moment du diagnostic.

# INTRODUCTION

## 1. Histoire des corps de Lewy et émergence de la notion de maladie à corps de Lewy

En 1912, le neurologue Allemand, Fiedrich H. Lewy (1885–1950), décrivait pour la première fois ce qui serait appelé sept ans plus tard par K. Trétiakoff (anatomopathologiste russe), les corps de Lewy. Il s'agit d'inclusions intracellulaires globulaires de condensations cytoplasmiques observées dans le noyau de la substance innominée et dans le noyau dorsal du nerf vague. Cette première description fait référence à un cas de « paralyse agitante », tel que décrit par James Parkinson en 1817 et qui sera appelé par la suite maladie de Parkinson (MP). Lewy décrira en 1923 ces mêmes corps de Lewy dans les cellules pigmentées de la substance noire chez des cas de maladie de Parkinson.



Figure 1 Friedrich H. Lewy (1885-1950)

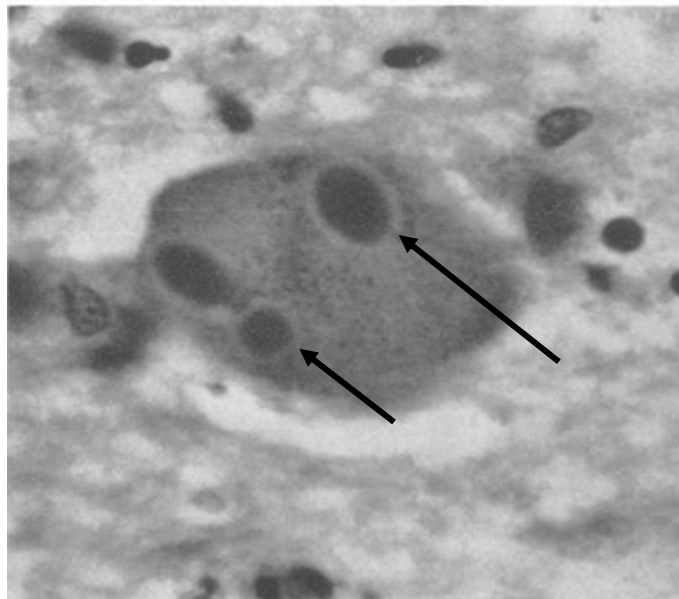


Figure 2 Trois corps de Lewy dans une cellule pigmentée ganglionnaire du locus coeruleus (coloration Hématoxyline-éosine)<sup>1</sup>

Dans les années 1950, les premiers patients présentant des corps de Lewy sans maladie de parkinson authentique sont décrits : Greenfield et Bosanquets décrivent des cas de syndromes parkinsoniens atypiques tandis que Rövétí décrit 2 cas de patients atteints de troubles psychiatriques, sans syndrome extrapyramidal <sup>1</sup>. Finalement, les deux premiers cas de trouble neurocognitifs majeurs progressifs associés à des corps de Lewy diffus, atteignant le cortex cérébral sont décrits par H. Okazaki en 1961 <sup>2</sup>.

S'en suivent alors de nombreux travaux analysant les différents patterns cliniques chez les patients présentant des corps de Lewy corticaux :

- Des patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs présentant des corps de Lewy associés aux lésions anatomopathologiques de la maladie d'Alzheimer<sup>3,4</sup>,
- Des patients atteints de syndrome parkinsonien, présentant des corps de Lewy corticaux<sup>5,6,7</sup>,
- Des patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs développant secondairement un syndrome parkinsonien et qui présentent une coexistence de pathologies à corps de Lewy et de maladie d'Alzheimer (MA)<sup>8</sup>.

Enfin, Kosaka décrit pour la première fois la « maladie à corps de Lewy » dans une étude clinico-neuropathologique parue en 1980<sup>9,10</sup>.

Dans les années 85 à 88, plusieurs études rapportent des cas de patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs avec des lésions de type corps de Lewy exclusives sans lésions anatomopathologique de MA. La notion de maladie à corps de Lewy diffus se répand mondialement, notamment après la publication par Gibb & Al en 1987<sup>11</sup> de la première étude clinico-neuropathologique américaine qui s'accorde ainsi avec les études menées exclusivement aux Japon jusqu'alors<sup>12,13</sup>. En 1996 le premier consensus mondial d'expert définissait cette entité de façon universelle<sup>14</sup>.

## **2. Epidémiologie**

La Maladie à corps de Lewy (MCL) est une maladie neurodégénérative dont la prévalence et l'incidence sont difficiles à estimer en raison du faible nombre d'études consacrées à la mesure de ces paramètres. Elle est considérée comme la 2<sup>ème</sup> cause de trouble neurocognitif majeur d'origine neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence parmi les patients atteints d'un trouble neurocognitif majeur a été évaluée à 4,2%. Ce chiffre est sous-estimé par l'utilisation des critères diagnostiques de 1996 dans la majorité des études, critères ayant une moindre sensibilité diagnostique<sup>15, 16, 17</sup>. La dernière méta-analyse (2016) dédiée à l'étude de l'incidence et la prévalence de la MCL faisait état d'une large sous-estimation en raison de difficultés liées surtout à l'hétérogénéité et à la petite taille des échantillons dans la littérature (incidence estimée entre 0,5 et 0,6 cas par 1000 personnes par an et prévalence entre 0,02 et 33,3 patients pour 1000 personnes)<sup>18</sup>.

### 3. Anatomopathologie de la maladie à corps de Lewy

Le diagnostic anatomopathologique de la maladie à corps de Lewy a été défini par le premier consensus concernant la maladie à corps de Lewy <sup>14</sup>. Il nécessite la mise en évidence des corps de Lewy qui correspondent à des inclusions intra-neurales sphériques et éosinophiles, mesurant 8 à 20 µm de diamètre.

Deux types de corps de Lewy ont été décrits. Les corps de Lewy du tronc cérébral ont un noyau acidophile et argentophile avec un halo pale <sup>19</sup>. Ils sont préférentiellement retrouvés dans les neurones de la substance noire. Les corps de Lewy corticaux sont éosinophiles, arrondis, angulaires et situés dans les V<sup>ème</sup> et VI<sup>ème</sup> couche du néocortex. Ils n'ont pas de halo et ne sont visibles que par immunohistochimie. On parle également de neurites de Lewy lorsque les inclusions se situent dans les prolongements dendritiques des neurones.

Les corps de Lewy sont principalement constitués d' $\alpha$ -synucléine, protéine synaptique de 140 acides aminés codée par le gène *SNCA* situé sur le chromosome 4. Elle est impliquée dans la fusion

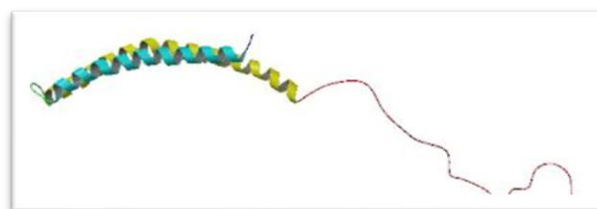


Figure 3 Alpha synucléine de conformation physiologique

membranaire et forme des agrégats de fibrilles riches en feuillets beta lorsqu'elle est anormalement conformée. Les mécanisme déclenchant la formation d'agrégats d' $\alpha$ -synucléine, leur mode de toxicité et le mode de propagation des corps de Lewy sont mal connus mais restent activement étudiés<sup>19</sup>.

Hormis l' $\alpha$ -synucléine agrégée, les corps de Lewy comprennent des neurofilaments intermédiaires, des protéines chaperonnes et des éléments du système ubiquitine-protéasome. Ces protéines se retrouvent dans d'autres types d'inclusions, ce qui les rend moins spécifiques pour l'étude de la pathologie à corps de Lewy.

Il existe plusieurs méthodes de coloration pour mettre en évidence les corps de Lewy :

- La coloration histologique par l'hématoxyline et l'éosine, cependant peu sensible à la détection des corps de Lewy corticaux (figure 2),
- L'immunohistochimie à l'ubiquitine qui colore de façon similaire les corps de Lewy et les neurites de Lewy mais colore également les fibrilles issues de la dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer (possibles confusions entre corps de Lewy et dégénérescence neurofibrillaire),

- Enfin plus récemment, le marquage de l' $\alpha$ -synucléine par l'utilisation d'anticorps en immunohistochimie s'est montrée être la méthode la plus sensible et la plus spécifique (figure 5).

Le modèle de Braak et Braak (2003) est le seul modèle validé pour décrire la progression des corps de Lewy mais il décrit leur progression chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Dans la maladie à corps de Lewy, les inclusions s'étendent jusqu'au néocortex tandis que dans la maladie de Parkinson, les inclusions restent limitées au tronc cérébral<sup>20</sup>. Le modèle de Braak et Braak classifie en 6 stades l'atteinte qui se fait chronologiquement du tronc cérébral vers les ganglions de la base puis avec une extension secondaire au cortex cérébral.

La sévérité de l'atteinte anatomopathologique en corps de Lewy dans la MCL est jugée par la densité par zone topographique en corps de Lewy. La densité en corps de Lewy est évaluée selon le protocole CERAD utilisé également pour évaluer la densité de dégénérescence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer. Ce protocole permet de déterminer le score de sévérité : faible, modéré, sévère ou très sévère (figure 4)<sup>21</sup>.

En fonction du score de sévérité par région, une catégorie de pathologie Lewy est définie : prédominant au tronc, limbique ou transcorticale (Figure 4). Les neurites de Lewy doivent être notifiés mais ne sont pas comptabilisés.

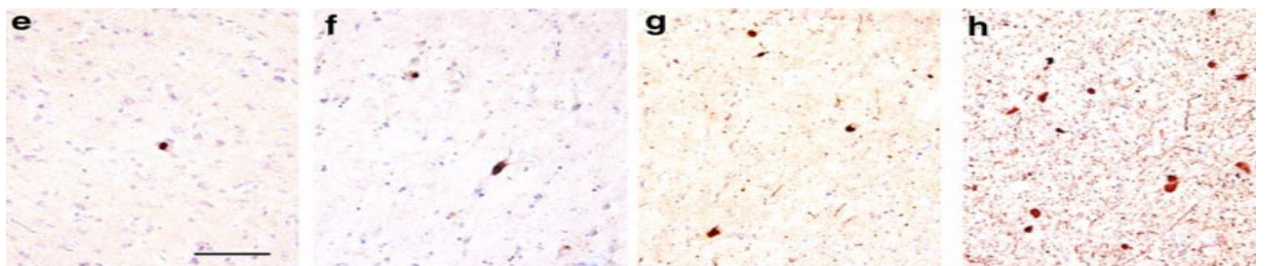


Figure 4 : Marquage de l' $\alpha$  synucléine par immunohistochimie dans le gyrus temporal supérieur

(1 cm $\leftrightarrow$ 100  $\mu$ m), exemple de MCL transcorticale

e : atteinte minimale, f : atteinte modérée, g : atteinte sévère, h : atteinte très sévère<sup>22</sup>.

Une perte neuronale est retrouvée dans le tegmentum ventral, le locus coeruleus, le thalamus, le noyau basal de Meynert, le système autonome, la substance noire, les régions limbiques et le cortex. Parfois, la perte neuronale dans le nerf vague est suffisamment sévère pour engendrer une défaillance du système autonome modérée. L'atteinte du noyau basal de Meynert conduit à une perte de la choline acétyltransférase corticale et s'associe à un trouble neurocognitif majeur<sup>23</sup>.

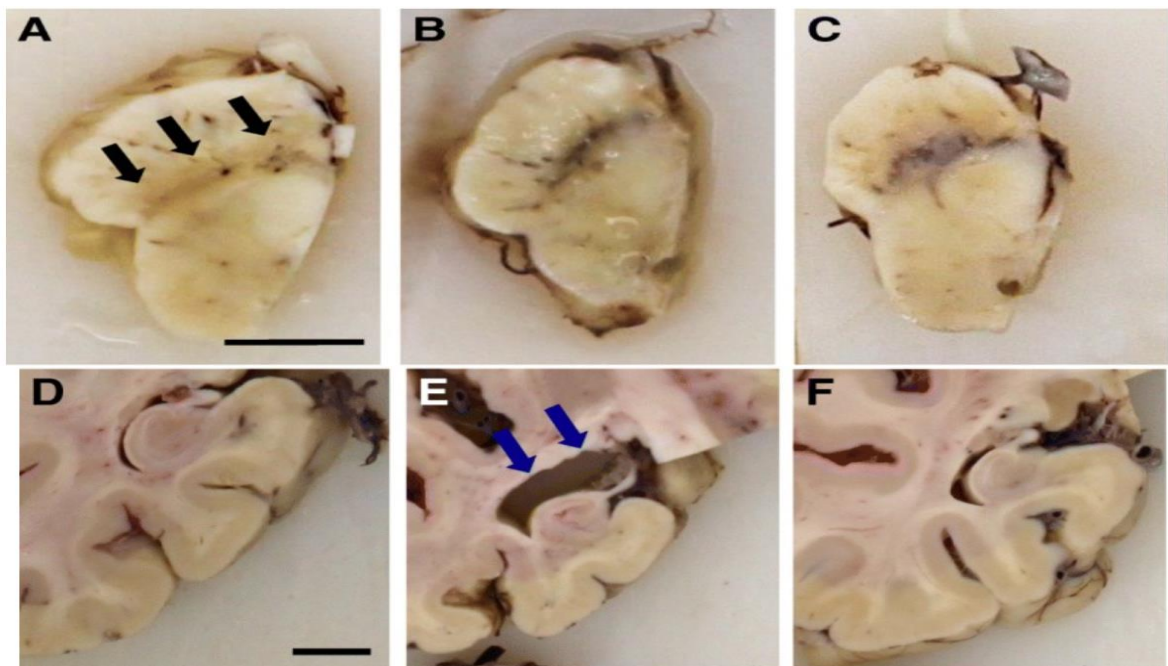


Figure 5 : Caractéristiques macroscopiques de la MCL<sup>19</sup> : perte en neurones dopaminergiques dans la substance noire (a) (flèches noires) et lobe temporal interne épargné (d) Comparés à la substance noire d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer (b) et à celle d'un patient contrôle (c). Comparés à l'atrophie du lobe temporal interne (flèches bleues) chez le patient MA (e), et au patient contrôle épargné par l'atrophie (f). Les deux barres d'échelles représentent 1cm.

#### 4. Critères cliniques du diagnostic de maladie à corps de Lewy

La MCL appartient au groupe des  $\alpha$ -synucléopathies comme la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée. Elle se manifeste par l'apparition d'un syndrome extrapyramidal associé à un trouble neurocognitif majeur atteignant de façon plus notable les capacités visuo-constructives<sup>24</sup>. Le trouble neurocognitif majeur doit s'installer au plus tard un an après l'apparition des signes extra-pyramidaux, ce qui permet de distinguer, dans les études en recherche clinique, la MCL du trouble neurocognitif majeur associé à la maladie de Parkinson (appelé « *the one year rule* »)<sup>25</sup>.

Le diagnostic de la maladie est dit probable lorsqu'il remplit les critères définis par le rapport du 4<sup>ème</sup> consensus pour le diagnostic et la prise en charge, selon le consortium international sur la MCL<sup>26</sup>.

Il s'agit d'un trouble neurocognitif majeur (selon la définition du DSM-5<sup>27</sup> associé à au moins 2 des critères suivants :

- Des hallucinations visuelles riches, détaillées et récurrentes,
- Une fluctuation des performances cognitives en particulier de l'attention et de la vigilance,
- Un symptôme ou plus de la triade extrapyramidale,
- Un trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Le diagnostic repose donc avant tout sur des critères cliniques.

Les hallucinations sont le plus souvent complexes, détaillées et concernent près de 80% des patients. Il s'agit le plus souvent de personnes connues ou inconnues (65% des cas), d'animaux ou d'objets (plus rares) qui apparaissent en général en fin de journée ou la nuit. Elles peuvent s'inscrire dans un syndrome pseudo psychotique avec délire paranoïde. Elles sont liées à un déficit cholinergique marqué du cortex temporal<sup>28</sup>.

Les fluctuations de la vigilance et des capacités cognitives sont marquées chez les patients atteints de MCL ; elles surviennent à l'échelle de la semaine et souvent de la journée. Elles sont difficiles à objectiver en pratique clinique et plusieurs échelles ont été proposées pour améliorer leur évaluation :

- *Clinician assessment of fluctuation scale*<sup>29</sup>
- *Semi-structured one day fluctuation assessment scale*<sup>29</sup>
- *Mayo composite fluctuation scale*<sup>30</sup>

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

Figure 6 : Échelle de fluctuations cognitives et de vigilance adaptée de la « Mayo composite fluctuation scale » 2004<sup>31</sup>



Les symptômes de la triade extrapyramidale sont présents dans 85% des cas. Les plus présents sont la bradykinésie et la rigidité tandis que le tremblement de repos est moins fréquent. L'atteinte est plus axiale que dans la maladie de Parkinson et entraîne une instabilité posturale, des troubles de la marche et une hypomimie<sup>32,33</sup>.

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie pendant laquelle survient une perte anormale de l'atonie musculaire physiologique en sommeil paradoxal. Cela a pour conséquence l'apparition de mouvements anormaux, cris et vocalisation au cours de cette phase de sommeil. A l'interrogatoire, ils sont rapportés comme une sensation de rêve éveillé, de cauchemars violents. Le fait de poser au patient les questions suivantes : « Vous a-t-on déjà dit que vous viviez vos rêves ? Par exemple que vous avez donné des coups de poings, de pieds ou de bras pendant le sommeil en rêvant. Ou pensez-vous l'avoir déjà fait ? », a fait l'objet d'une publication qui démontrait sa sensibilité à 93.8% et une spécificité à 87.2% pour détecter un réel TCSP<sup>34</sup>. Le TCSP peut précéder les troubles cognitifs et moteurs de plusieurs années et est propre aux synucléopathies. Il est lié à une atteinte des noyaux pédonculopontins<sup>35,36</sup>.

La présence de la majorité de ces critères est vérifiée essentiellement à l'interrogatoire et peut être difficile à mettre en évidence. En effet, le TCSP présent plusieurs années auparavant peut être assimilé par le proche à une variation « physiologique » du sommeil et ne pas être signalé lors d'une consultation. Par ailleurs les patients dormant seuls n'ont souvent pas la conscience de leur trouble.

Les hallucinations également peuvent passer inaperçues si elles ne sont pas recherchées. Leur présence peut être cachée par le patient ou entraîner une adhésion complète de celui-ci, à tel point qu'elles ne sont pas remarquées par l'entourage ou très tardivement.

Enfin les fluctuations doivent faire l'objet de questions spécifiques également car elles sont rarement signalées en consultation. En effet elles ne sont pas un symptôme mais plutôt une caractéristique du trouble cognitif majeur qu'il faut définir à l'entourage pour en connaître l'existence.

Ainsi ces critères font rarement l'objet d'une consultation spécifique hormis lorsque des accès confusionnels marqués avec hallucinations mènent à une hospitalisation. En revanche, compte tenu de l'impact clinique chez le patient et des constatations visibles par l'entourage, l'akinésie, le trouble de la marche et le déclin cognitif sont un motif fréquemment rencontré en consultation.

D'autres symptômes sont à rechercher et augmentent la sensibilité du diagnostic lorsqu'ils sont présents sans être des critères majeurs. Il s'agit des troubles dysautonomiques comme l'hypotension orthostatique, la constipation, l'incontinence urinaire. Il peut également exister une hypersensibilité aux neuroleptiques, des chutes à répétitions, une hyposmie, une apathie et un syndrome dépressif.

Le profil cognitif des patients peut-être une aide à l'orientation diagnostique. Il existe un trouble visuo-spatial et exécutif en lien avec l'atteinte corticale et sous corticale. L'étude de Tiraboschi et collaborateurs<sup>24</sup> retrouvait une valeur prédictive négative de 90% lorsque l'atteinte visuoconstructive ou visuospatiale était absente. Concernant les capacités mnésiques, elles sont altérées par les difficultés attentionnelles qui retentissent sur l'encodage et le rappel. Le profil mnésique est donc sous-cortico-frontal à la différence du profil hippocampique de la maladie d'Alzheimer<sup>37</sup>.

Lorsque ces critères cliniques ne sont pas remplis, le diagnostic peut être retenu si le trouble neurocognitif majeur est associé à l'un des critères cliniques majeur et à un des examens complémentaires évocateurs.

## **5. Examens complémentaires dans la MCL**

Il existe trois examens complémentaires qui, associés à un critère clinique majeur, permettent de conclure à une MCL probable. Il s'agit de la scintigraphie cérébrale au DaTscan, de la scintigraphie cardiaque au MetaIodoBenzylGuanidine (MIBG) et de la polysomnographie.

La scintigraphie cérébrale au DaTscan est la plus anciennement utilisée. C'est une tomographie par émission monophotonique (TEMP) du transporteur de la dopamine intracérébrale qui permet de mettre en évidence la dégénérescence des terminaisons neuronales dopaminergiques dans le striatum. Elle montre la déafférentation présynaptique de ces voies (figure 7).

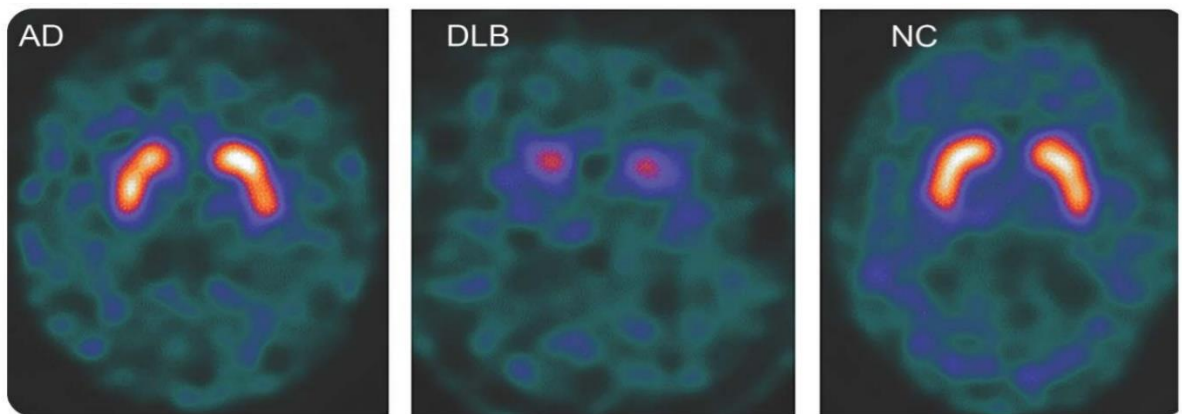


Figure 7 : Images de scintigraphies au DaTscan <sup>38</sup>  
 Diminution de fixation du transporteur de la dopamine dans le striatum chez les patients atteints de MCL (DLB) par rapport aux patients atteints de maladie d'Alzheimer (AD) ou des patients contrôles (NC).

Cet examen est particulièrement utile pour aider à différencier la MCL de la maladie d'Alzheimer (sensibilité 78%, spécificité 90%) <sup>39</sup> ou pour confirmer une suspicion de syndrome extrapyramidal d'origine iatrogène (avec un résultat alors normal).

La Tomographie par Emission de Positons (TEP) au 18F-DOPA permet comme la scintigraphie au DaTscan de vérifier l'intégrité des terminaisons dopaminergiques présynaptiques. En effet le 6-fluoro-(18F)-L-DOPA est un analogue de la dihydroxyphénylalanine (DOPA), acide aminé aromatique présent dans le striatum et transformé en dopamine. L'examen mesure l'activité de la dopa-décarboxylase qui diminue avec la dégénérescence nigrostriatale<sup>40</sup>.

Un autre type d'imagerie nucléaire émergent pour l'aide au diagnostic de MCL est la TEP au 18F-FDG (fluorodésoxyglucose). Son résultat d'analyse tri-dimensionnelle s'est révélé sensible à 83% et spécifique à 93% pour le diagnostic de MCL. L'hypométabolisme du cortex occipital latéral seul est sensible à 88% tandis que la préservation du gyrus cingulaire postérieur (signe de l'îlot cingulaire, figure 8) serait un signe très spécifique (jusque 100% dans certaines études)<sup>38,41,42</sup>.

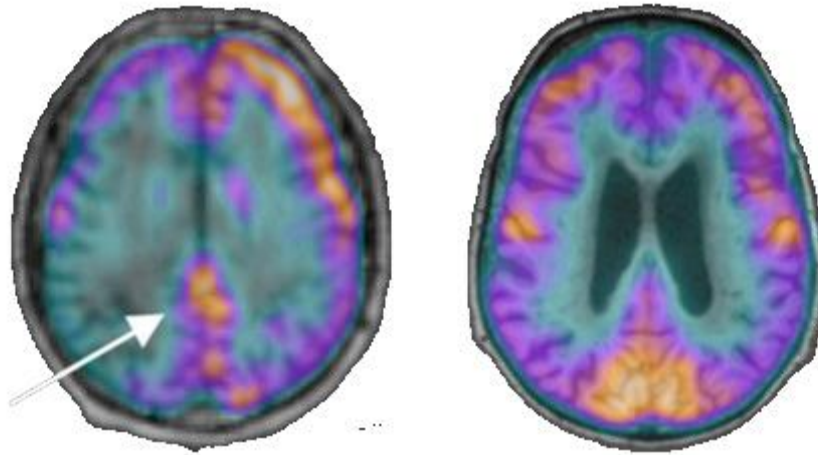


Figure 8 Images de 18F-FDG TEP superposées à l'IRM cérébrale<sup>42</sup>  
 A gauche un patient atteint d'une maladie à corps de Lewy avec le signe de l'île cingulaire,  
 A droite un patient atteint de MA

Un autre examen qui s'est révélé utile au diagnostic est la scintigraphie cardiaque au MIBG. Cet examen est plus complexe d'utilisation et d'interprétation, car la prise de traitement notamment d'antidépresseur est susceptible d'entraîner des interactions qui affectent ses résultats. La faible fixation cardiaque de ce marqueur reflète une baisse d'innervation dopaminergique sympathique postganglionnaire. Cette baisse est caractéristique des  $\alpha$ -synucléopathies. La sensibilité de l'examen est de 69% et sa spécificité de 87% pour différencier la MA de la MCL<sup>43</sup>.

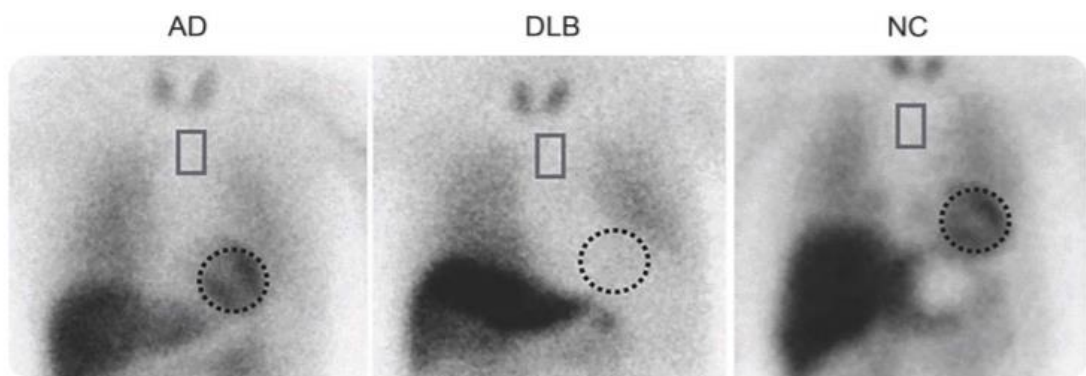


Figure 9 : Scintigraphies cardiaques au MetalodoBenzylGuanidine (MIBG)<sup>38</sup>  
 Chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (AD), de maladie à corps de Lewy (DLB) et chez des patients contrôles (NC)

Enfin, la polysomnographie lorsqu'elle met en évidence une perte anormale de l'atonie et une activité motrice excessive pendant le sommeil paradoxal, permet de prédire avec 90% de spécificité la présence d'une synucléopathie si ce syndrome est associé à un trouble neurocognitif majeur<sup>44</sup>.

Ces examens peuvent donc aider à la démarche diagnostique, surtout lorsque la clinique est incomplète ou confondante.

L'IRM cérébrale, si elle ne fait pas partie des examens utilisés pour le diagnostic positif, doit toujours être réalisée. Elle permet d'évaluer les diagnostics différentiels les plus fréquents.

Concernant son utilité pour différencier une MA d'une MCL, il a été démontré que le lobe temporal interne des patients atteints de MCL était relativement préservé par rapport à ceux des patients atteints de MA (figure 5). Ainsi, ce critère est une aide à la différenciation de ces deux pathologies avec une spécificité et une sensibilité respective de 68 % et 64%<sup>38,45</sup>.

L'IRM cérébrale permet également d'évaluer la charge lésionnelle en lésions vasculaires cérébrales telles que la leucopathie vasculaire, les lésions lacunaires, les microhémorragies et les séquelles d'infarctus. La frontière entre le trouble neurocognitif majeur d'origine vasculaire et la MCL n'est pas clairement établie. En effet, la symptomatologie de ces deux pathologies peut être intriquée ou se confondre avec entre elles. Une étude de 2003 rapportait 35% de pathologie cérébrale vasculaire chez les patients atteints MCL<sup>46</sup>. En 2013, une seconde étude rapportait 45% de lésions de leucopathie périventriculaire et 5% de lésions lacunaires chez 20 patients avec une MCL confirmée anatomopathologiquement. Ainsi, les deux troubles peuvent coexister mais la physiopathologie de leurs interactions est mal connue<sup>47</sup>.

Il n'existe pas de consensus fort permettant de définir le trouble neurocognitif majeur d'étiologie vasculaire, mais plusieurs critères diagnostiques ont été proposés. L'origine vasculaire au trouble est probable lorsqu'il existe un critère clinique parmi :

- L'apparition du trouble cognitif dans l'année ou plus après un événement neurologique vasculaire et persistant plus de 3 mois après l'évènement ;
- La présence d'un déclin cognitif sans événement vasculaire neurologique en rapport mais associé à un trouble postural, des troubles urinaires (non expliqués par une cause urologique) ou des modifications de l'humeur et de la personnalité.

Ce critère clinique doit être associé à un critère radiologique :

- Présence d'au moins deux infarctus non lacunaires,
- Présence d'un infarctus dans le thalamus ou dans les noyaux gris centraux (NGC),
- Présence de lacunes multiples (plus de 2),
- Présence d'une leucopathie extensive et confluyente,
- Présence d'hémorragies intra parenchymateuses (plus de 2 ou une atteignant les NGC)<sup>48,49</sup>.

Ainsi le trouble neurocognitif majeur d'origine vasculaire demeure un enjeu important en termes de diagnostic différentiel en pratique courante mais également en recherche clinique puisqu'il peut être un facteur confondant dans les études menées.

## **6. Marqueurs biologiques de la maladie à corps de Lewy et biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer**

Malgré les recherches continues à ce sujet il n'y a pas à ce jour de marqueur biologique spécifique fiable de la MCL<sup>50</sup>. Le dosage de l' $\alpha$ -synucléine dans le liquide céphalorachidien (LCR) a été étudié mais celui-ci n'a pas fait la preuve de sa spécificité et sensibilité pour être une aide au diagnostic<sup>51</sup>.

Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (MA) dans le LCR sont largement utilisés car ils permettent de ne pas méconnaître une MA associée, d'autant plus que cette comorbidité est connue comme facteur aggravant le pronostic<sup>52</sup>. Cependant à l'heure actuelle la ponction lombaire n'est pas recommandée de façon systématique pour le diagnostic de MCL comme elle l'est, à l'inverse pour la MA. En pratique elle est réalisée lorsque le patient consulte pour trouble neurocognitif mineur ou majeur du sujet jeune ou pour trouble neurocognitif majeur chez un sujet de plus de 65 ans chez qui persiste un doute diagnostique.

Les marqueurs communément utilisés sont la protéine tau (« tubulin-associated unit ») totale (T-tau), la protéine phospho-tau (P-tau), qui s'élèvent modérément dans la MA et le peptide amyloïde bêta 1-42 (A $\beta$ 42), fortement abaissé dans la MA. Le peptide amyloïde bêta 1-40 (A $\beta$ 40) est utilisé à moindre mesure.

La protéine tau fait partie de la famille des protéines associées aux microtubules (protéines MAP). Une hyperphosphorylation de la protéine tau diminue son affinité pour les microtubules, ce qui entraîne leur déstabilisation, une désorganisation du cytosquelette aboutissant à la mort neuronale. C'est ainsi qu'on retrouve cette protéine et sa forme phosphorylée de façon plus importante dans le LCR des patients atteints de MA.

Le peptide A $\beta$ 42 est issu du clivage de l'APP (précurseur de la protéine bêta amyloïde) en position 42 par les protéines gamma et bêta-sécrétases. Il s'agit d'un processus amyloïdogénique minoritaire dans les conditions physiologiques qui devient majoritaire dans la MA. L'A $\beta$ 42 est le composant principal des plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer et son dosage est abaissé dans le LCR des patients atteints de MA en raison d'un défaut de clairance.

Ces biomarqueurs sont donc directement corrélés à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. La quantité de P-tau intracérébrale et de plaques amyloïdes chez les patients atteints de MA est proportionnelle à leurs taux respectifs dans le LCR, comme cela a été montré dans les études anatomopathologiques<sup>53</sup>.

Plusieurs études ont étudié la pertinence de l'analyse de ces biomarqueurs pour différencier la MA de la maladie à corps de Lewy. L'attention se porte particulièrement sur le rapport A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 au stade prodromal (trouble cognitif léger sans retentissement sur les activités quotidiennes). Les auteurs ont mis en évidence une aire sous la courbe (AUC) à 0,95. Ce chiffre représente la capacité du rapport à différencier MA (groupe MA n= 33) et MCL (groupe MCL n=60). Le seuil du rapport A $\beta$ 42/ A $\beta$ 40 était fixé à 0,0556. Ce rapport était plus élevé dans la MCL prodromale par rapport à la MA prodromale. L'étude révélait également l'utilité du taux de T-tau et P-tau au stade des troubles cognitifs majeurs. Ces taux étaient plus bas dans le groupe MCL par rapport au groupe MA. L'AUC était à 0,87 pour ces deux marqueurs sur 187 patients atteints de MCL et 384 patients atteints de MA avec un seuil respectif de 443ng/l et 64ng/L<sup>54</sup>. Actuellement il n'y a pas de consensus autour de l'utilisation des biomarqueurs pour la MCL et leur utilisation n'est pas recommandée de façon systématique. Cependant la ponction lombaire réaliser leur dosage est fortement conseillée lorsqu'un doute diagnostique persiste ou chez les patients de moins de 65ans.

## **7. Aspects génétiques de la maladie à corps de Lewy**

Certaines mutations sont liées à des formes familiales rares de maladie à corps de Lewy ou à des formes sporadiques précoces (âge de début avant 65ans). Parmi elles : les mutations sur le gène de la protéine *SNCA* (ainsi que des variations du nombre de copies du gène), les mutations sur le gène de la protéine *LRKK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*), protéine interagissant avec la parkine et les mutations sur le gène de la glucocérébrosidase de type A. Ces mutations sont toutes également impliquées dans les formes monogéniques mendéliennes de maladie de Parkinson<sup>55,38,56</sup>.

Par ailleurs, plusieurs facteurs de risques génétiques de développer la maladie ont été identifiés. Parmi eux l'allèle  $\epsilon$ 4 de l'apolipoprotéine E (APOE), les mutations hétérozygotes et les polymorphismes du gène de la glucocérébrosidase<sup>57-60</sup>.

## **8. Prise en charge de la maladie à corps de Lewy**

Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie à corps de Lewy. Sa prise en charge repose sur une prise en charge non médicamenteuse et sur une prise en charge médicamenteuse symptomatique. L'approche non médicamenteuse comporte principalement la kinésithérapie pour lutter contre l'hypertonie et les troubles de posture. Les patients peuvent bénéficier d'organismes tels que les réseaux Alzheimer qui aident à l'organisation d'un suivi orthophonique, proposent parfois des séances psychoéducatives ou d'autres thérapies telle que la luminothérapie ou encore la musicothérapie. Ces organismes permettent également de maintenir un suivi social.

Sur le plan médicamenteux, le déficit cholinergique marqué dans la MCL est désormais bien établi <sup>61</sup> et l'efficacité des anticholinestérasiques comme la Rivastigmine et le Donepezil a été démontrée <sup>62,63</sup>. Ces molécules permettent une amélioration significative de l'apathie, des hallucinations, de l'anxiété et des fonctions cognitives. Elles peuvent également réduire la détérioration des fonctions cognitives ultérieures. Cependant, suite à l'avis de la commission de la Haute Autorité de Santé (HAS) en octobre 2016, les traitements anticholinestérasiques mentionnés ci-dessus ne sont plus remboursés depuis le 1<sup>er</sup> Aout 2018. Le service médical rendu a été jugé insuffisant et l'objectif était de développer les thérapeutiques non médicamenteuses.

Concernant la prise en charge des symptômes extra-pyramidaux, l'administration de Lévodopa améliore le score « *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* » (UPDRS) des patients de plus de 10%, chez 32 à 50% des patients. Néanmoins, un tiers de ces patients voient leurs hallucinations, agitation ou somnolence se majorer <sup>63,64</sup>. Les symptômes d'hypotension orthostatique peuvent également s'aggraver.

La prise en charge comportementale liée aux troubles psychiatriques reste controversée. L'utilisation de Quétiapine semble causer moins d'aggravation motrice mais son efficacité reste discutée <sup>65</sup>. De même les études concernant la Clozapine ont rapporté une tolérance satisfaisante lors de son utilisation pour la psychose liée à la maladie de Parkinson (MP). Ainsi elle est utilisée en pratique courante par extrapolation pour les symptômes psychiatriques liés à la MCL <sup>66,67</sup>. Enfin les TCSP invalidants pour l'entourage peuvent être traités par Mélatonine ou par Clobazam à doses faibles (0,5 mg - 1 mg) lorsqu'ils sont sévères <sup>68,69</sup>.



## 9. Evolution

Malgré la fréquence de la MCL, les études sur son pronostic et son histoire naturelle sont rares. Ces données sont cruciales pour la prise en charge des patients en pratique courante. Les principales études pronostiques menées concernent généralement le pronostic de la MA ou le pronostic des maladies neurodégénératives de façon aspécifique. Pourtant chaque type de maladie neurodégénérative est susceptible d'avoir une évolution différente avec notamment des sous-types à pronostics différents. L'évaluation du pronostic est clé dans la planification de la prise en charge au long court des patients sur le plan médical comme sur le plan social et médico-économique.

Malgré le manque de données disponibles à ce propos, l'étude de Mueller et collaborateurs en 2017<sup>52</sup> permet de réaliser une revue des informations disponibles actuellement. Concernant le déclin cognitif, plusieurs études rapportent qu'il est accéléré chez les patients atteints de MCL par rapport aux patients atteints de MA. En 2017, une étude importante décrit l'évolution du score MMSE de patients atteints de MCL pendant 3 ans (800 patients dans 18 centres différents)<sup>70</sup>. Chez les patients atteints de MCL, il existait un déclin annuel du score MMSE de 2,1 points, alors qu'il était de 1,63 point dans la MA ( $p=0,07$ ). Plusieurs études ont ainsi étudié la baisse du MMSE en comparaison au patients atteints de MA<sup>71</sup>. Cependant il faut garder en vue le caractère fluctuant de la MCL qui peut rendre parfois le suivi cognitif par le score MMSE obsolète. De plus le score MMSE évalue moins bien les fonctions visuospatiales et exécutives que par exemple le score de *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA)<sup>72</sup>. Cette évaluation est également plus sensible pour différencier la MA de la MCL et de la MP<sup>73</sup>. Enfin concernant le déclin cognitif il n'est plus à prouver que la comorbidité avec la MA<sup>37</sup> accélère le déclin cognitif de même que la présence d'un profil de biomarqueurs évoquant une MA<sup>74</sup> ou que la présence de l'allèle *APOE ε4*<sup>75</sup>.

Concernant l'admission en maison médicalisée, il s'agit d'un indicateur important de l'évolution de la maladie et d'un facteur important d'augmentation en coût de santé. Les éléments qui contribuent au risque d'institutionnalisation chez les patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs sont l'âge, le faible niveau cognitif et d'autonomie, le fait de vivre seul et l'importance des soins nécessaires<sup>76</sup>. Les facteurs déclenchant l'institutionnalisation les plus fréquents sont les troubles neuropsychiatriques et les troubles moteurs. La MCL est fortement associée aux modifications comportementales, aux hallucinations et l'on peut s'attendre à ce que les patients soient plus souvent et plus précocement placés en institutionnalisation que les patients atteints de MA. C'est également ce que quelques études ont pu mettre en évidence<sup>77</sup> même si certaines études sont contradictoires. Une étude rapportait un temps médian entre

l'apparition d'un trouble neurocognitif mineur et l'entrée en maison médicalisée de 1,8 ans chez les patients atteints de MCL soit 2 ans plus tôt que les patients atteints de MA<sup>78</sup>.

La qualité de vie est considérée comme la mesure d'évolution la plus importante chez les patients atteints de trouble cognitif majeur. Il s'agit cependant d'une mesure difficile chez ces patients qui peuvent, compte tenu des troubles cognitifs, éprouver des difficultés à exprimer leur ressenti du vécu quotidien. Dans les études, l'évaluation de la qualité de vie est toujours meilleure lorsqu'évaluée par les patients plutôt que par l'entourage. La littérature à ce sujet dans la maladie à corps de Lewy est peu développée.

Concernant la survie des patients elle est estimée entre 5,5 et 7,7 ans après l'apparition des symptômes<sup>52</sup>. Les patients atteints de MCL ont une espérance de vie qui diminue avec l'âge au début des symptômes, avec l'importance des comorbidités associées et avec la sévérité des troubles fonctionnels<sup>79</sup>. Ces facteurs sont communs pour tous les patients atteints de troubles neurocognitifs majeurs. Les facteurs de mauvais pronostic reconnus spécifiquement à la maladie à corps de Lewy, sont encore ici la comorbidité avec la MA et la présence d'un allèle *APOE ε4*. Le taux augmenté de T-tau dans le LCR<sup>80</sup> et le volume hippocampique diminué aggravent également le pronostic des patients<sup>81,82</sup>. Ces éléments, indirectement se réfèrent tous à une comorbidité avec la MA.

D'autres facteurs influencent défavorablement le pronostic fonctionnel des patients comme la présence de fluctuations, d'hallucinations et de troubles posturaux<sup>83</sup>. Cependant, il s'agit de symptômes par définition très fréquents de cette pathologie et les études sont à faible niveau de preuve (petit nombre de patient, monocentrique, étude univariée). Les neuroleptiques également ont montré dès le début de l'histoire de la MCL leur influence négative sur le pronostic des patients avec une augmentation importante de la mortalité<sup>14</sup>.

Finalement, avec les données d'évolution actuellement connues de cette maladie, il est difficile de prédire un profil d'évolution des patients à partir de leurs présentation clinique<sup>52</sup>.

## **10. Problématique et objectif de l'étude**

Le déclin cognitif, les troubles du comportement, les troubles de la marche progressifs, l'akinésie ou encore le tremblement sont plus susceptibles de conduire le patient et l'entourage à consulter que les fluctuations, le TCSP ou les hallucinations qui peuvent longtemps être méconnus. Les troubles neurocognitifs et moteurs sont donc les 2 cadres syndromiques qui amènent généralement les patients à consulter un spécialiste neurologue ou gériatre. Ils sont généralement présents dès le début de la maladie mais le plus souvent de manière asymétrique avec donc un cadre prédominant. Plus rarement l'une des atteintes peut apparaître secondairement. Cette prédominance différente du syndrome clinique initial peut amener le patient à consulter un neurologue expert différent : neurologue spécialiste des pathologies du mouvement ou neurologue et gériatre en consultation mémoire.

Ces deux modes d'entrée différents dans la filière de soins nous ont amenés à considérer deux populations d'étude différentes. En effet, lorsque le syndrome clinique initial prédominant (SCIp) est neurocognitif (SCIpNC), c'est-à-dire qu'il existe au premier plan, un déclin des capacités cognitives avec des fluctuations et/ou des hallucinations visuelles, les patients sont plus susceptibles d'être orientés vers un spécialiste en consultation mémoire. Lorsque le SCIp est moteur (SCIpM), c'est-à-dire qu'il existe une akinésie, une rigidité extrapyramidale et/ou un trouble postural parfois même un tremblement de repos, ils peuvent être orientés vers un neurologue spécialiste des pathologies du mouvement.

L'existence de ces deux populations avec un mode d'entrée différent dans la maladie soulève la question d'une évolution naturelle différente de la maladie. En effet le syndrome clinique initial pourrait prédire le profil d'évolution des troubles et leur impact sur la qualité et la survie des patients. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au pronostic des patients atteints de MCL en fonction de ce syndrome clinique initial prédominant.

Nous avons mené une étude rétrospective dont l'objectif principal était de rechercher une différence d'évolution des patients atteints de MCL en fonction de leur syndrome clinique initial prédominant. Il s'agissait de pouvoir mieux apprécier le profil évolutif des patients atteints de MCL et d'identifier d'éventuels facteurs pronostiques. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'une part de rechercher une différence d'évolution des patients en fonction du résultat des biomarqueurs Alzheimer dans le LCR. D'autre part nous avons étudié l'existence d'un lien éventuel entre le syndrome clinique initial prédominant et le résultat des biomarqueurs de la ponction lombaire.

# MATERIELS ET METHODES

## 1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients devaient tous remplir les critères de MCL probable selon le rapport du 4<sup>ème</sup> consensus pour le diagnostic et la prise en charge de la MCL<sup>26</sup>. Ceux-ci ont été appliqués rétrospectivement car les dossiers étaient pour la plupart antérieurs à la publication du consensus. Pour rappel les critères validés de MCL probable sont la présence d'un trouble neurocognitif majeur associée à deux éléments cliniques parmi les suivants :

- Des hallucinations visuelles riches, détaillées et récurrentes,
- Une fluctuation des performances cognitives en particulier de l'attention et de la vigilance,
- Un ou plus d'un symptôme de la triade extrapyramidale,
- Un trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Lorsqu'un critère clinique était manquant mais qu'il existait un daTscan évocateur, le diagnostic de MCL probable était également retenu.

Les patients avec au moins une des conditions suivantes étaient exclus :

- Un dossier médical incomplet et limitant l'application rétrospective des critères diagnostiques (20 patients)
- Des facteurs confondants ou comorbidités rendant le diagnostic incertain (leucopathie vasculaire marquée et/ou confluyente, lacunes des noyaux gris centraux ; antécédent de trouble psychiatrique ou de prise de neuroleptique sans réalisation de DaTscan (9 patients)
- Une date de début des symptômes non connue (5 patients)
- Une imagerie cérébrale non réalisée ou non retrouvée (10 patients)
- Une durée de suivi de la pathologie < 1 an (2 patients)

## **2. Recrutement des patients**

En 2018 nous avons analysé tous les dossiers des patients du service de neurologie qui possédaient un codage CIM10 G31.8 ou F02.8 « maladie à corps de Lewy » à partir de la base de données informatisées, afin d'y appliquer les critères d'inclusion et d'exclusion (cf. ci-dessus). Le recueil concernait les patients ayant consulté entre 2008 et 2018. Pour améliorer le recrutement nous avons aussi intégré les données de recensement issues des patients référencés sur la plateforme Calliope Kappa Sante (outil de collecte de données cliniques indexées pour la Banque National Alzheimer et réalisé par le Centre Mémoire de Ressource et de Recherche du CHU) avec le diagnostic « démence à corps de Lewy ». En 2018, cette première phase a permis d'identifier 86 patients.

En 2019, pour élargir la population d'étude, nous avons extrait et recensé tous les courriers des patients du service de Neurologie et du service de Gériatrie du CHU de Rouen entre 2008 et 2019, chez lesquels apparaissaient les groupes de mots clés tels que « maladie à corps de Lewy » ou « démence à corps de Lewy ». Ce travail a été réalisé en s'appuyant sur les données massives issues d'EDSaN, entrepôt de données de santé développé par le département d'informatique et d'information médicale (D2IM) du CHU de Rouen à l'aide de l'outil de recherche textuelle Doc'EDS.

Au total, 439 dossiers ont été relus et parmi eux, 181 patients étaient suspectés ou diagnostiqués de MCL. Cents dix-sept ont été retenus comme MCL avérée (figure 10 P46). Les critères d'inclusions et d'exclusions ont ensuite été appliqués à la série complète de 117 patients ajoutés au 86 du premier travail en 2018.

## **3. Définition des populations étudiées**

Les patients qui consultaient pour une plainte mnésique, pour un bilan de trouble cognitifs ou dont l'entourage décrivait une entrée dans la maladie par des troubles mnésiques, des troubles de l'orientation, des épisodes confusionnels ou confuso-oniriques étaient attribués au groupe syndrome clinique initial prédominant neurocognitif (SCIpNC).

Les patients qui consultaient pour un bilan de trouble de la marche, ou qui étaient adressés par des neurologues libéraux pour un syndrome parkinsonien atypique ou encore adressés par le médecin traitant pour une découverte de syndrome extrapyramidal étaient attribués au groupe syndrome clinique initial prédominant moteur (SCIpM).

Afin d'assurer au maximum le diagnostic, les dossiers ont été consultés par deux évaluateurs indépendants et classés ainsi dans chaque groupe SCIpNC ou SCIpM. Une relecture par un 3<sup>ème</sup> évaluateur était demandée lorsqu'il existait un désaccord pour le choix du groupe lors des deux premières évaluations.

#### **4. Recueil des données**

Les dossiers médicaux informatisés ont été consultés afin de relever les informations suivantes :

- le motif de consultation ;
- la date de début des symptômes ;
- la date de diagnostic ;
- la présentation clinique initiale et son évolution :
  - o hallucinations,
  - o fluctuations,
  - o somnolence,
  - o ralentissement psychomoteur,
  - o trouble neurocognitif majeur et début de la plainte cognitive,
  - o premier et dernier score MMSE (« *Mini Mental State Examination* ») et dates d'évaluation,
  - o présence de troubles du comportement en sommeil paradoxal,
  - o syndrome extrapyramidal,
  - o chutes et date de début des chutes ;
- Les valeurs des dosages de biomarqueurs Alzheimer du liquide céphalorachidien (LCR) et leur date de réalisation si une ponction lombaire avait été réalisée ;
- Le type d'imagerie réalisée et la présence d'une leucopathie non confluyente ou d'une atrophie (corticale et/ou sous corticale) mentionnée notamment dans le compte-rendu d'examen, indépendamment de sa localisation.

Les données d'évolution suivantes ont été relevées :

- traitement anticholinestérasique ou traitement antiparkinsonien administré,
- date aux dernières nouvelles,
- date d'institutionnalisation,
- date du décès.

En cas de données manquantes dans le dossier de suivi, les neurologues libéraux et médecins traitants étaient appelés. Certains dossiers ont été consultés en collaboration avec des cabinets de neurologie libérale (n=15). Concernant les dates de décès, les mairies de naissances des patients pouvaient être également contactées lorsque la date de décès était méconnue (n= 25).

## **5. Description de la population**

Des tests du Chi 2 et de Fisher ont été réalisés pour décrire comparativement les proportions dans chaque groupe, des caractéristiques cliniques, biologiques (proportion de T-tau augmentée dans le LCR), radiologique et de prise en charge ainsi que les proportions de décès/institutionnalisation. Les moyennes des taux de biomarqueurs Alzheimer, les moyennes d'âge et de survie ont été comparées par le test de Student.

La survie des patients (jusque survenue du décès) dont le statut « vivant » ou « décédé » était connu en fin de recueil a été comparée entre les deux groupes par un test du Chi 2 (n=55, soit 58% des patients du groupe SCIpNC et n=36 soit 68% des patients du SCIpM).

L'analyse descriptive de notre population totale et dans les groupes SCIp (M et NC) comprenait la réalisation de courbes de survie avant survenue d'une évolution péjorative (décès ou institutionnalisation) selon la méthode de Kaplan Meyer.

## **6. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était la survie avant survenue d'une évolution péjorative. Cette évolution péjorative était définie par le critère composite suivant : premier évènement survenant entre le décès ou l'institutionnalisation.

La durée de survie considérée était celle entre la survenue des premiers symptômes et la date de survenue du critère composite d'évolution péjorative (décès, institutionnalisation).

La survie jusque survenue d'une évolution péjorative a été comparée entre les groupes SCIpM et SCIpNC avec un modèle multivarié de Cox afin de déterminer la présence d'un surrisque d'évolution péjorative dans un groupe comparativement à l'autre. L'hypothèse des risques proportionnels avait été confirmée au préalable via le test des résidus de Schoenfeld. Un ajustement a été réalisé sur l'espérance de vie en fonction du sexe et de l'âge au début des symptômes des patients, selon les données de l'INSEE (institut national de la statistique et des études économiques) de 2016. Les résultats sont exprimés en « *Hazard Ratio* » avec intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

## 7. Analyses secondaires

L'interprétation des profils des biomarqueurs a été réalisée par le professeur D. Wallon (Neurologue) et le docteur M. Quillard-Muraine (Biologiste). Les résultats de ponctions lombaires (PL) ont été interprétés puis classés en résultats normaux ou pathologiques. Le groupe pathologique comprenait les PL compatibles avec une maladie d'Alzheimer, les PL atypiques et les PL avec amyloïdopathie pure, c'est-à-dire avec le seul dosage A $\beta$ 42 pathologique.

Une analyse avec un modèle de Cox multivarié a permis de rechercher la présence d'un surrisque d'évolution péjorative en fonction du résultat de la ponction lombaire. La durée de survie étudiée correspondait à la durée entre la date de la ponction lombaire et la date de survenue d'une évolution péjorative. Cette analyse a également fait l'objet d'un ajustement sur le SCIp, sur l'espérance de vie selon sexe et l'âge lors de la réalisation de la ponction lombaire ainsi que le délai entre le début des symptômes et la ponction lombaire.

Deux résultats de ponction lombaire normale dans le groupe SCIpNC ont été exclus de l'analyse avec modèle de Cox pour cause d'institutionnalisation (critère de jugement) survenue avant la ponction et pour cause d'absence de date de PL.

Dans le but d'identifier un éventuel lien entre le syndrome clinique initial prédominant et le résultat des biomarqueurs du LCR pouvant induire alors une différence de pronostic entre les groupes, un test du Chi2 a été réalisé entre le caractère normal ou pathologique du profil de biomarqueurs et le SCIp (M ou NC).



# RESULTATS

## 1. Données Démographiques

Au total, l'analyse du critère principal de jugement a été effectuée sur 150 patients (fig. 10). L'inclusion de patients selon les critères actualisés de 2017 n'a pas entraîné d'exclusion de patients qui répondaient lors de leurs suivis aux anciens critères MCL de 2005<sup>84</sup>.

Le groupe SCIpM comprenait 53 patients dont 20 patients avaient réalisé une ponction lombaire pour dosage de biomarqueurs Alzheimer (12 normales et 8 pathologiques). Le groupe SCIpNC comprenait 97 patients dont 36 avaient réalisé une ponction lombaire (15 normales/19 pathologiques auxquelles se rajoutent les 2 ponctions lombaires normales exclues de l'analyse secondaire pour les raisons citées précédemment).

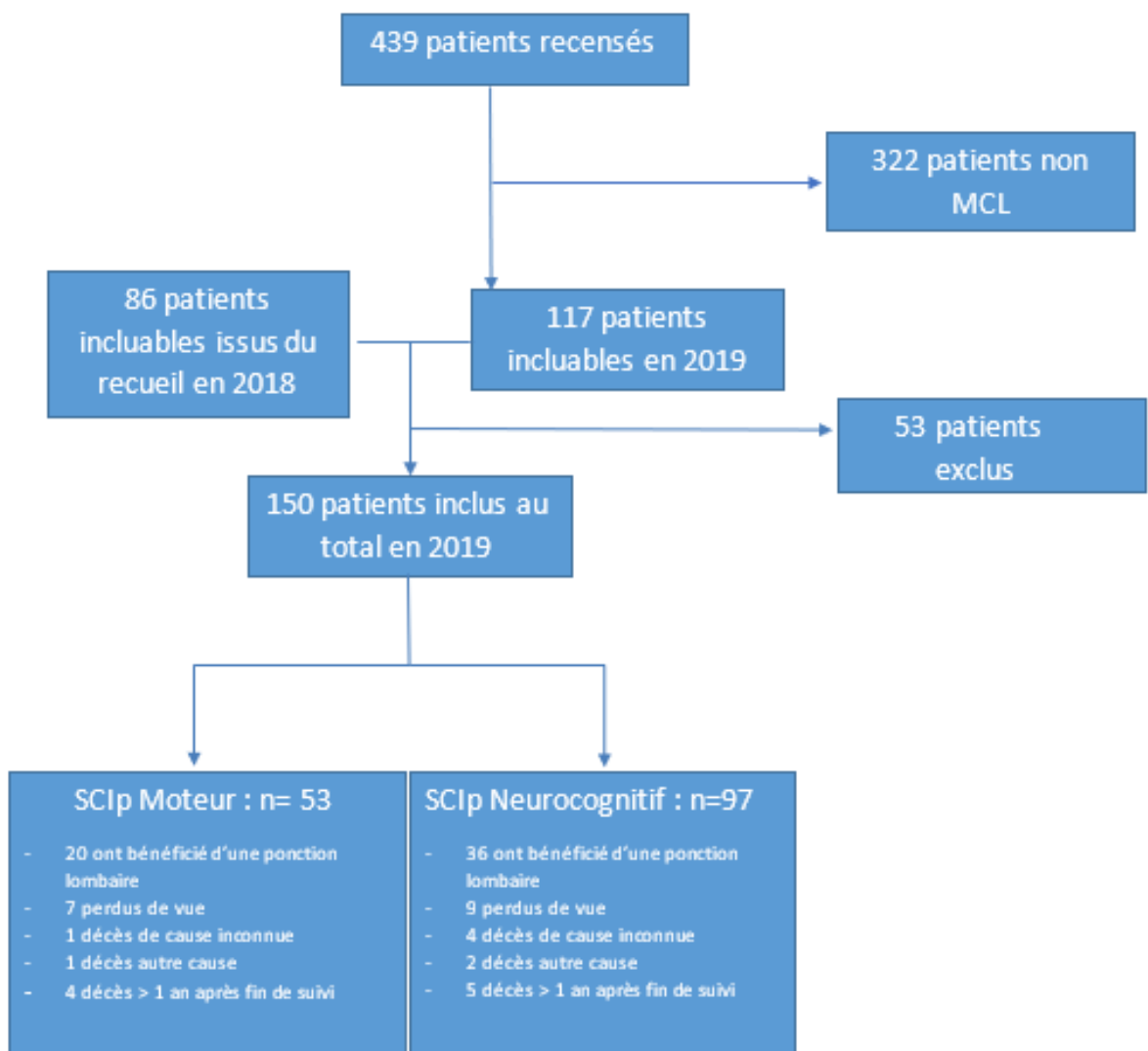


Figure 10 : Organigramme des patients de l'étude

## 2. Caractéristiques de la population

Le tableau 1 résume les caractéristiques démographiques de la population. Il existait une nette prédominance masculine avec 111 hommes pour 39 femmes et un sexe ratio à 74%. L'âge moyen de début des symptômes était de 70,5 ans (46 à 88 ans) et le délai diagnostique était de 2,93 ans en moyenne. La survie globale moyenne des individus pour qui une évolution défavorable (décès ou institutionnalisation) était survenue au cours du suivi était de 5 ans (0 à 12 ans). Au total 71 des 150 patients sont décédés (45 patients dans le groupe SCIpNC, 26 dans le groupe SCIpM) et 65 patients ont été institutionnalisés.

	SCIp M n=53	SCIpNC n=97	P valeur
Sexe H/F (%)	36/17 (67,9)	75/22 (77,3)	0,28
Age de début des symptômes(ans) [min-max]	69 [46-88]	71 [52-87]	0,14
Délai diagnostique moyen (années)	3,26	2,75	0,059
Survie moyenne* (années) [min-max]	5,9 [3-10]	4,7 [0-12]	<b>0,013</b>
Décès**	72%	82%	0,58
Institutionnalisation*** (n)	15	50	<b>0,01</b>

**Tableau 1** Caractéristiques démographiques de la population d'étude

\* Durée de survie moyenne chez les patients dont l'évolution a été péjorative.

\*\* Pourcentage de patients décédés parmi ceux dont nous avons le statut en fin de suivi (n =36 pour SCIpM et n=55 pour SCIpNC).

\*\*\* Nombre de patients entrés en institution durant le suivi.

H/F : hommes/femmes, SCIpM : syndrome clinique initial prédominant moteur, SCIpNC : syndrome clinique initial prédominant neurocognitif, TCSP : trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Les principales caractéristiques cliniques, d'imagerie et de thérapeutique recueillis au cours de l'étude pour chacun des groupes sont résumés dans le tableau 2. Les patients étaient tous atteints d'un trouble neurocognitif majeur avec également de façon très fréquente dans les deux groupes, un ralentissement psychomoteur, une somnolence diurne et des fluctuations. Sur les 150 patients, seulement 4 d'entre eux ne présentaient pas de signe extrapyramidal (2.7%). Concernant les chutes, celle-ci apparaissaient précocement, dans les 3 ans après le début des symptômes pour une majorité de patients y compris les patients présentant un SCIpNC. Concernant les données d'imagerie, on note une proportion semblable de leucopathie vasculaire dans les deux groupes et une proportion significativement plus importante d'atrophie chez les patients du groupe SCIpNC. Il existait une utilisation nettement plus fréquente de la dopathérapie chez les patients SCIpM tandis que l'utilisation d'anticholinestérasiques (ACE) était semblable dans les deux groupes.

Caractéristiques sémiologiques, radiologiques et de prise en charge	SCIpM n/total* (%)	SCIpNC n/total (%)	P valeurs
Fluctuations	40/44 (90,9)	73/75 (97,3)	0,26
Hallucinations	50/53 (94,3)	71/83 (85,5)	0,18
Syndrome extrapyramidal	53/53 (100)	92/96 (95,8)	0,29
TCSP	20/35 (57,1)	37/67 (55,2)	1
Ralentissement psychomoteur	30/41 (73,1)	56/73 (76,7)	0,84
Somnolence	18/25 (72)	31/48 (64,5)	0,92
Chutes	32/44(72,7)	47/76 (61,8)	0,31
Chutes précoces**	22/41 (53,6)	31/44 (70,4)	0,16
Atrophie***	24/45(53)	73/94 (77,6)	<b>0.006</b>
Leucopathie****	18/48(37,5)	35/93(37,6)	1
Traitement par ACE	29/32 (90,6)	76/81(93,8)	1
Traitement par DOPATHERAPIE	42/45(93)	34/79 (43)	8.5x10 <sup>-9</sup>

*Tableau 2 : Caractéristiques sémiologiques, radiologiques et de prise en charge selon le type de syndrome clinique initial prédominant*

\* Nombre de patients chez qui l'information était disponible dans le dossier médical ;

\*\* Chutes survenant dans les 3 ans d'évolution de la maladie ;

\*\*\* Présence d'une atrophie corticale et/ou sous corticale à l'imagerie et qui était mentionnée dans le compte-rendu d'imagerie ;

\*\*\*\* Présence d'une leucopathie non confluyente discrète à modérée à l'imagerie mentionnée dans le compte-rendu d'imagerie ;

SCIpM : syndrome clinique initial prédominant moteur, SCIpNC : syndrome clinique initial prédominant neurocognitif, TCSP : trouble du comportement en sommeil paradoxal, ACE : anticholinestérasiques.

Le tableau 3 expose les taux moyens et valeurs extrêmes pour chaque biomarqueur de la MA dans le LCR. Au total, 56 résultats de ponction lombaire ont été analysés, 20 chez les patients SCIpM et 36 chez les patients SCIpNC. Il existait 27 ponctions lombaires pathologiques et 29 ponctions lombaire normales. La moyenne totale pour chaque biomarqueur était de 706,1 pg/ml pour l'Aβ42, 330 pg/ml pour la protéine T-tau et 54,6 pg/ml pour la protéine P-tau. La comparaison des taux de biomarqueurs ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes. Il n'existait pas non plus de différence significative entre les proportions de ponction lombaire avec une T-tau augmentée dans chacun des deux groupes (p=0,72)

Biomarqueurs du LCR	Profil Normal	SCIpM (n=20)	SCIpNC (n=36)	P valeurs
Peptide Aβ42 (pg/ml)	>700	755,8 [302-1888]	678,4 [237-1589]	0,46
Protéine T-tau (pg/ml)	<400	285,1 [73-970]	354,9 [108-2077]	0,37
Protéine P-tau (pg/ml)	<60	48,9 [16-73]	57,7 [23-333]	0,44

*Tableau 3 : Moyennes des taux pour chaque biomarqueurs Alzheimer du LCR, dans le groupe SCIpM et SCIpNC*

*SCIpM : syndrome clinique initial prédominant moteur, SCIpNC : syndrome clinique initial prédominant neurocognitif, peptide Aβ42 : peptide amyloïde β<sub>1-42</sub>, Protéine T-tau : protéine totale tau, Protéine P-tau : protéine tau phosphorylée.*

### 3. Description de la survie jusqu'à survenue d'une évolution péjorative.

La survie globale jusqu'à survenue d'une évolution péjorative et cette survie dans chaque groupe sont illustrées par la figure 11. La médiane de survie jusqu'à survenue de l'évolution péjorative était de 4,9 ans chez les patients SCIpNC et de 6 ans chez les patients SCIpM. On note que dans le groupe SCIpM, aucun patient n'est décédé ou n'a été institutionnalisé en 3 ans après le début de ses symptômes. Dans le groupe SCIpNC, 12 patients (15%) sont décédés ou ont été institutionnalisés en moins de 3 ans d'évolution des troubles. Par ailleurs dans le groupe SCIpM, 34% des patients décèdent ou sont institutionnalisés avant 5 ans d'évolution contre 50% chez les patients du groupe SCIpNC.

La courbe de Kaplan Mayer permet d'estimer le pourcentage de patients à risque d'avoir une évolution défavorable à un temps t. A 3 ans d'évolution, ce risque était de 15.5% dans la population totale (n=150), 20,9% dans le groupe SCIpNC et 5,8% dans le groupe SCIpM (IC95% respectifs : [21,2%-9,5%], [12,3%-28,6%], [0%-12,1%]). A 5 ans, ce chiffre s'élevait à 43.2% des patients dans la population totale, 51,6% chez les patients du groupe SCIpNC et 23,8% chez les patients du groupe SCIpM (IC95% respectifs : [34,3%-50,9%], [40%-60,9%], [14,6%-39,8%]).

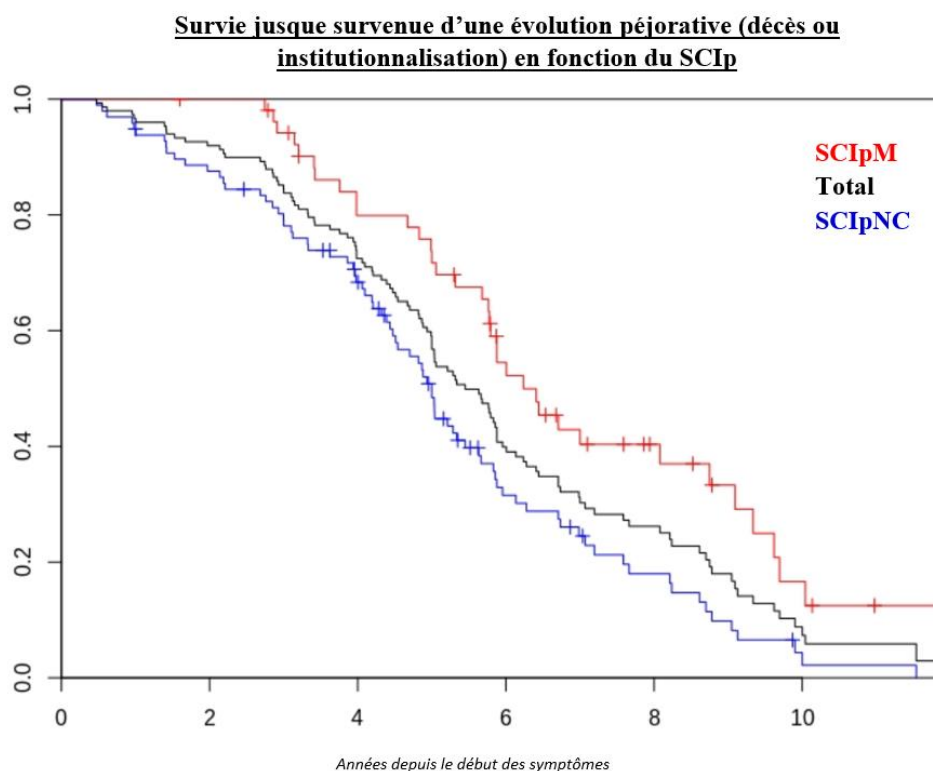


Figure 11 Survie jusqu'à survenue du critère de jugement d'évolution péjorative (décès ou institutionnalisation) dans la population totale et dans chaque groupe SCIp.

SCIpM : syndrome clinique initial prédominant moteur, SCIpNC syndrome clinique initial prédominant neurocognitif.

#### 4. Corrélation entre syndrome clinique initial prédominant et l'évolution péjorative

La survenue d'une évolution péjorative était moindre dans le groupe SCIpM. En effet, le caractère protecteur du SCIpM par rapport au SCIpNC (servant ici de référence) se traduit par un risque moindre d'une évolution péjorative évaluée par un *hazard ratio* à 0,5 (IC 95% = [0,34 ;0,765] ; p= 0,001). Après ajustement sur l'espérance de vie selon le sexe et l'âge au début des symptômes, le *hazard ratio* était de 0,55 avec un intervalle de confiance, IC 95%= [0,37-0,83], p<0,004 (figure 12).

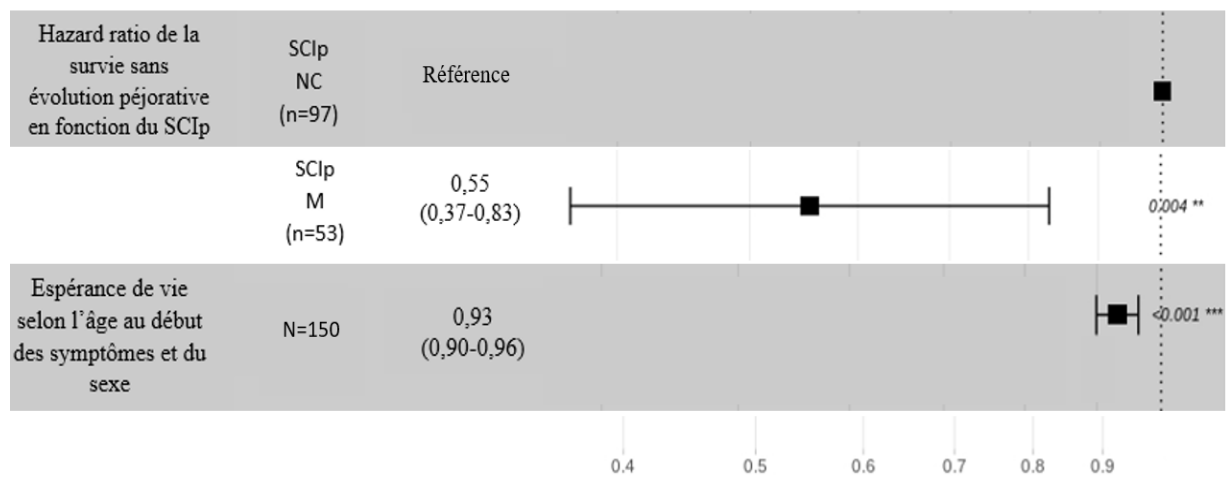


Figure 12 Modèle de Cox, survie jusqu'à survenue d'une évolution péjorative selon le SCIp (référence : SCIp NC). Ajustement sur l'espérance de vie selon le sexe et l'âge au début des symptômes.

SCIp : syndrome clinique initial prédominant, SCIpM : syndrome clinique initial prédominant moteur, SCIpNC : syndrome clinique initial prédominant neurocognitif.

## 5. Corrélation entre le résultat de ponction lombaire et la survenue d'une évolution péjorative

Les patients avec un profil de biomarqueurs Alzheimer normal avaient tendance à avoir une survie avant la survenue d'une évolution péjorative plus longue que les patients avec un profil pathologique. Cependant le *hazard ratio* lié au caractère protecteur du profil de biomarqueurs normal n'était pas significatif : HR = 0,61, (IC95% = [0,32-1,2], p=0,147). Le modèle multivarié retrouvait un résultat comparable avec un HR à 0,64 avec IC95% = [0,32-1,3], p=0,209 (figure 13). Il n'y avait pas de corrélation significative entre le SCIp et le résultat de la ponction lombaire (p =0,57).

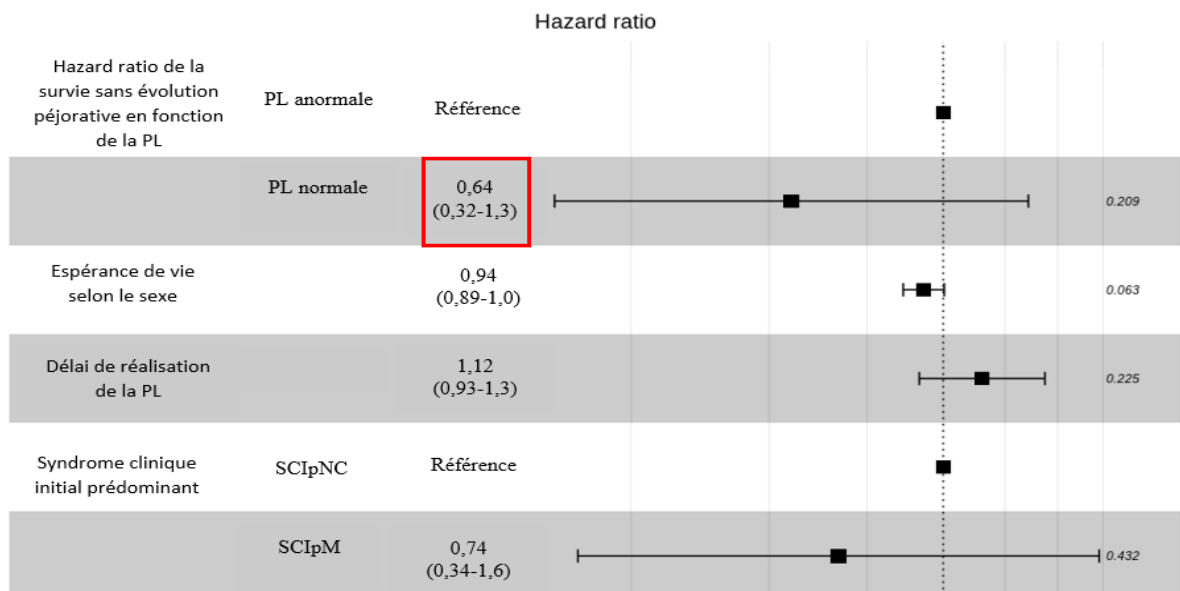


Figure 13 : Modèle de Cox de la survenue d'une évolution péjorative en fonction du profil de biomarqueurs Alzheimer dans le LCR avec ajustement sur l'espérance de vie selon l'âge à la ponction lombaire, le sexe et selon le SCIp.

SCIpM : syndrome clinique initial prédominant moteur, SCIpNC : syndrome clinique initial prédominant neurocognitif, PL : ponction lombaire

# DISCUSSION

## 1. Utilisation des résultats pour l'exercice pratique

L'objectif de cette étude était de rechercher un caractère prédictif du syndrome clinique initial prédominant sur la survenue d'une évolution péjorative (décès ou institutionnalisation) afin de mieux appréhender l'évolution des patients en pratique courante. Nous avons montré qu'un syndrome clinique initial prédominant moteur était un facteur protecteur d'une évolution péjorative de type décès ou institutionnalisation. La survenue d'une évolution péjorative survenait en moyenne 1,2 ans plus tard chez les patients avec un SCIpM.

Si cette durée paraît peu importante, elle représente néanmoins jusqu'à 21,8% de la durée totale d'évolution moyenne de la maladie (5,5 à 7,7 ans selon Mueller et collaborateurs<sup>52</sup>) et 24% de la survie moyenne des patients chez lesquels survenait une évolution péjorative dans notre étude. A cinq ans d'évolution, le risque de décès ou d'institutionnalisation d'un patient était de 51,6% dans le groupe SCIpNC contre 28,1% dans le groupe SCIpM. On peut donc raisonnablement s'attendre en pratique courante à ce qu'un patient diagnostiqué d'une MCL ayant présenté un début de symptomatologie à prédominance neurocognitive évolue plus rapidement qu'un patient ayant présenté une symptomatologie initiale à prédominance motrice. Ce patient semblerait également avoir plus de risque d'être institutionnalisé puisqu'on note que dans le groupe SCIpNC il y avait significativement plus d'institutionnalisations.

Concernant le taux de survie globale, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes. Cependant, le recueil de l'information de survie pour chaque patient (indépendamment de l'institutionnalisation) n'a pu être exhaustif. Cette information avait été recueillie dans 58% à 68% des cas selon le groupe de SCIp. Nous ne pouvons donc pas considérer que ces résultats sont généralisables à l'ensemble des patients.

Ces nouvelles données de survie en fonction du SCIpNC peuvent aider le praticien à mieux appréhender l'évolution de la maladie, organiser la prise en charge des patients (notamment sociale) et répondre aux interrogations de l'entourage.



## **2. Hypothèses, sur l'évolution péjorative chez les patients avec un syndrome clinique initial prédominant neurocognitif.**

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer ces résultats. Une première hypothèse repose sur l'influence d'une maladie d'Alzheimer comorbide plus fréquente chez les sujets SCIPNC. En effet, les études comparatives entre MCL et MA ont montré une fréquente coexistence de ces deux pathologies dans le cerveau des patients. Les études anatomopathologiques, ont montré que jusque 80% des patients diagnostiqués d'une MA présentent en post-mortem des corps de Lewy notamment dans le tronc cérébral (60,7% des cas dans une série de 145 patients, de Hamilton et collaborateurs<sup>85</sup>). De même, jusque 90% des patients diagnostiqués d'une MCL présentent des marqueurs anatomopathologiques de type Alzheimer à l'autopsie<sup>86</sup>. Pour ces raisons, depuis 2005 déjà, le diagnostic anatomopathologique de MCL comprend une évaluation des marqueurs de la MA<sup>87</sup>. Ainsi, la densité en corps de Lewy est confrontée à la stadification de Braak et Braak<sup>88</sup> de la pathologie Alzheimer afin de définir la probabilité qu'il s'agisse en effet d'une MCL. Plus les marqueurs anatomopathologiques de MA sont présents et moins la MCL est probable. L'importance des marqueurs de MA retrouvés est ainsi inversement corrélée à la probabilité de conclure au diagnostic de MCL<sup>89,90</sup>. De plus, la littérature nous apprend que cette comorbidité anatomopathologique entre MA et MCL a un impact considérablement péjoratif sur le pronostic des patients et leur déclin cognitif<sup>52,91</sup>. Dans l'étude de Lemstra et collaborateurs en 2017, chez 111 patients atteints de MCL, ceux dont le profil de biomarqueurs est compatible avec une maladie d'Alzheimer ont un risque d'institutionnalisation et de décès plus important que les patients dont le profil de biomarqueurs n'évoque pas une MA (« *hazard ratio* » à 11 et 3 respectivement)<sup>92</sup>.

Notre étude ne comprenait pas d'analyse anatomopathologique mais nous avons considéré la présence de biomarqueurs de la MA dans le LCR, tout comme Lemstra et collaborateurs<sup>92</sup>. Nos données montrent que seuls 6 patients parmi les 36 du groupe SCIPNC ayant bénéficié d'une ponction lombaire (soit 16% des patients), avaient un profil compatible avec une MA. Nous ne pouvons donc pas retenir la comorbidité MA et MCL comme seule cause de la différence de survie entre les patients SCIPM et SCIPNC même si l'on peut envisager que cela ait participé à nos résultats. En effet, parmi les patients du groupe SCIPM qui avaient un moindre risque d'évolution péjorative, seul un patient parmi les 20 qui avaient bénéficié d'une PL, avait un profil évocateur d'une MA (5%).

Une autre hypothèse est celle d'une tauopathie plus importante chez les patients du groupe SCIpNC. En effet, il a été rapporté que les patients atteints de MCL dont le taux de protéine T-tau est augmenté dans le LCR, ont une survie inférieure aux autres patients<sup>93</sup>. Cependant la proportion de T-tau augmentée dans le LCR n'était pas significativement différente dans nos deux groupes. De plus, l'augmentation de T-tau ne pourrait être que le reflet de la mort neuronale puisque cette augmentation s'est révélée présente à des fréquences semblables dans de nombreuses pathologies neurodégénératives sans permettre de les différencier<sup>94</sup>. L'élévation du taux de protéine T-tau ne peut donc pas expliquer la différence de survie entre les groupes SCIpNC et SCIpM.

Cependant, plusieurs études ont montré que la tauopathie est corrélée, au moins topographiquement, à l'atrophie par opposition à l'amyloïdopathie<sup>95-97</sup>. Or dans notre étude, le taux d'atrophie était plus marqué dans le groupe SCIpNC. Nous pouvons ainsi nous questionner quant à une possible tauopathie plus importante chez les patients avec un SCIpNC qui serait responsable d'une atrophie et d'une expression clinique particulièrement neurocognitive de la maladie. Cependant, notre étude ne permet pas de confirmer cela notamment car il n'y avait pas de différence significative entre les taux de T-tau des deux groupes.

Une dernière hypothèse pouvant expliquer la différence de survie entre les deux groupes, sans réelle différence de comorbidité avec la MA, est celle d'un mécanisme synergique défavorable entre l'amyloïdopathie, la tauopathie et les corps de Lewy. Plusieurs études ont exploré cette hypothèse, et mis en évidence ce phénomène mais il n'y a pas à l'heure actuelle de mécanisme identifié<sup>98 99</sup>. Cette hypothèse repose notamment sur le constat que l'incidence de la MA et de la MCL est trop faible pour expliquer la coexistence des marqueurs anatomopathologiques de ces pathologies par une simple co-occurrence<sup>100</sup>. L'étude de Giasson et collaborateurs en 2003<sup>101</sup>, retrouvait une interaction spécifique *in vitro* entre l' $\alpha$ -synucléine et la protéine tau qui favorisait la formation de fibrilles chez ces deux protéines lorsqu'elles étaient en contact, ce qui n'était pas retrouvé lorsque l'on remplaçait la protéine tau par la protéine amyloïde A $\beta$ 42 ou l' $\alpha$ -synucléine par la  $\beta$ -synucléine. Dans l'étude de Badiola et collaborateurs en 2011<sup>102</sup>, ces derniers mettaient en évidence une colocalisation de protéine tau avec l' $\alpha$ -synucléine. De plus, la surexpression de tau était associée à une modification du mode d'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine qui était alors de plus petite taille et en plus grand nombre. Il existait également une augmentation du taux d' $\alpha$ -synucléine insoluble et de sa cytotoxicité. Enfin Clinton et collaborateurs<sup>103</sup> montraient dans un modèle *in vivo* de souris, que celles qui présentaient une coexistence de pathologie tau, amyloïde et d' $\alpha$ -synucléine (souris transgéniques avec une

double mutation) présentaient un phénomène d'accélération de chaque pathologie par rapport aux souris qui présentaient les pathologies isolément.

Ainsi, la proportion de tauopathie, amyloïdopathie et synucléinopathie entrainerait une synergie influant de façon péjorative l'évolution du processus neurodégénératif. Si ce phénomène est activement étudié, l'impact potentiel de l'interaction de ces protéines sur la présentation clinique des pathologies neurodégénérative demeure inconnue. L'hypothèse qui pourrait être formulée est que l'interaction de la synucléinopathie, de l'amyloïdopathie et de la tauopathie modifie le pronostic des patients parce qu'elle modifie la présentation clinique. La variabilité de coexistence et d'interaction entre ces marqueurs anatomopathologiques expliquerait la variabilité phénotypique des maladies neurodégénérative et en particulier de la MCL.

Si l'on inscrit nos résultats dans ce modèle anatomopathologique hypothétique, le syndrome clinique initial prédominant neurocognitif serait le reflet clinique d'une coexistence et d'une interaction plus marquée entre la synucléinopathie, la tauopathie et l'amyloïdopathie au niveau anatomopathologique.

Par ailleurs, l'évolution péjorative chez les patients ayant un SCipNC pose également la question du rôle de la topographie des lésions anatomopathologiques (en plus de leurs interactions). En effet, il n'y a actuellement pas de modèle de dispersion topographique de l'alpha-synucléine dans la MCL à l'instar de la maladie de Parkinson<sup>104</sup>. Cependant il semble que les facultés de dispersion de la synucléinopathie au sein du cortex cérébral soient fortement augmentées lorsque la synucléinopathie co-existe avec une amyloïdopathie. En effet, dans l'étude de Bassil et collaborateurs en janvier 2020<sup>105</sup>, l'équipe a étudié la dispersion de la synucléinopathie lorsque des pré-fibrilles d'alpha-synucléine étaient injectées à un modèle de souris mutées sur 5 localisations responsables d'une amyloïdopathie sévère (« *5xFAD mices*»). La topographie et la chronologie de dispersion de la synucléinopathie à été comparée à celles des souris témoins. Il existait à partir de 4 mois après l'injection, une importante diffusion transcorticale de la synucléinopathie chez les souris 5xFAD et une augmentation chez ces souris du taux d'alpha synucléine insoluble, sans augmentation de la synthèse endogène d'alpha synucléine.

Ces données récentes peuvent amener à envisager un modèle de patients au SCipNC dont l'atteinte initiale serait sous-tendue par une interaction de tauopathie, amyloïdopathie et synucléinopathie plus marquée. Cela entrainerait une diffusion topographique plus importante des lésions et une toxicité plus importante de la synucléinopathie. Les troubles neurocognitifs plus diffus, marqués seraient responsable d'une évolution plus rapide, avec un pronostic péjoratif. A l'inverse, la forme SCipM pourrait être le reflet de moindres interactions

anatomopathologiques avec en conséquence une moindre diffusion de la synucléinopathie au niveau du cortex et une moindre atrophie. Cela pourrait expliquer une atteinte initiale prédominant sur les signes moteurs et évoluant plus lentement.

Ainsi il existerait un gradient anatomopathologique influant sur la topographie des lésions, leur vitesse d'expansion, puis sur la clinique et donc sur le pronostic des patients. Cependant notre étude ne permet pas de corrélation clinico-pathologique et des études complémentaires de plus grande envergure, prospectives et anatomopathologique seraient nécessaires pour confirmer cela.

### **3. Absence de lien entre l'évolution péjorative et le résultat de la ponction lombaire.**

Nous n'avons pas mis en évidence d'influence significative du résultat normal ou pathologique de la ponction lombaire, sur le risque d'évolution péjorative. Il n'existait pas non plus de corrélation entre le syndrome clinique initial prédominant et le résultat de la ponction lombaire. Ces résultats vont à l'encontre des hypothèses mentionnées précédemment. Cependant, le faible nombre de patient ayant bénéficié d'une ponction lombaire par rapport au nombre total de patient est responsable d'un manque de puissance qui peut au moins partiellement expliquer l'absence de significativité.

Par ailleurs, il existait une tendance à un pronostic meilleur lorsque la ponction lombaire était normale. Cela était attendu puisqu'il y avait un nombre plus important de ponction lombaire dont le résultat était compatible avec une MA et avec une élévation de T-tau dans le groupe SCIPNC ; ces résultats de ponction lombaire étant liés à un pronostic défavorable.

Enfin, chez les patients du groupe SCIPNC ayant bénéficié d'une ponction lombaire, le taux moyen de T-tau avait une tendance plus élevée et le taux moyen d'A $\beta$ 42 une tendance plus basse. Ces données bien que non significatives pourraient corroborer celles de l'étude d'Irwin et collaborateurs en 2018<sup>106</sup>. En effet, ces derniers mettaient en évidence un rapport T-tau/A $\beta$ 42 (taux de T-tau plus élevé et taux A $\beta$ 42 abaissé) en pré-mortem qui était plus élevé chez les patients présentant une quantité plus marquée (importante à modérée) de lésions anatomopathologiques de MA en post mortem. Ainsi, si la tendance observée dans notre étude était confirmée par une étude plus large, celle-ci pourrait permettre d'apporter une corrélation clinique à l'étude biologique et anatomopathologique de Irwin et collaborateurs. Les patients avec un SCIPNC pourraient correspondre aux patients présentant une quantité importante à modérée de lésion anatomopathologiques de MA.

Une étude sur un effectif plus important de patients et surtout un effectif plus important de patient ayant bénéficié d'une ponction lombaire parait donc nécessaire pour étudier le profil des biomarqueurs en fonction des caractéristiques cliniques initiaux des patients.

#### **4. Critique des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et de prise en charge de la population**

Notre étude comportait un sexe ratio de 67,9% d'hommes. Si l'on observe la littérature récente, on retrouve une grande hétérogénéité des données avec parfois une prédominance masculine (64% dans l'étude de 2018<sup>107</sup>, 54,2% dans une étude de 2017<sup>70</sup>, 80% dans une étude de 2016<sup>81</sup>)<sup>108</sup> mais également parfois une discrète prédominance féminine (55% dans l'étude de roquet et collaborateurs<sup>109</sup>, 51,4% dans l'étude de Price<sup>110</sup>). Aucun consensus ne semble se dégager et aucune étude n'a été consacrée à ce sujet. L'âge moyen au début des symptômes était de 70,5 ans et la durée de la maladie avant évolution défavorable était de 5 ans en moyenne ce qui était proche des données de l'étude de Mueller et collaborateurs en 2017<sup>52</sup>.

Concernant la symptomatologie initiale dans la maladie à corps de Lewy, nous avons pris le parti de considérer d'une part les patients dont le syndrome clinique initial prédominant était moteur et d'autre part ceux pour qui il était neurocognitif. Il ne s'agit pas d'une entité reconnue dans la littérature, ni d'une démarche employée dans d'autres études et cela pourra être retenu comme une limite de l'étude. Cependant cette initiative part du constat d'un mode d'entrée dans la filière de prise en charge via différents spécialistes de neurologie ou gériatrie que nous avons constaté dans la pratique courante au Chu de Rouen. Nous pouvons nous interroger sur le fait qu'elle ne prenne pas en compte le mode d'entrée psychiatrique dans la maladie. Les patients hospitalisés en psychiatrie ou ailleurs pour un syndrome délirant étaient néanmoins inclus dans l'étude et présentaient le plus souvent des symptômes initiaux pouvant s'intégrer au groupe SCIPNC. L'étude de Morena-Rodriguez et collaborateurs en 2018<sup>111</sup> étudiait de façon prospective les patients atteints de MCL à leur stade prodromal en fonction du syndrome clinique prédominant entre : l'atteinte neurocognitive (n= 46), l'atteinte psychiatrique avec hallucinations (n=22) et l'atteinte motrice extrapyramidale (n=13). On note que le recrutement avait été réalisé dans un centre mémoire ce qui à fortiori, a pu induire un biais de recrutement concernant les inclusions dans les groupes à prédominance motrice et psychiatrique. Cette étude étudiait l'évolution clinique de chaque groupe jusqu'à l'apparition d'un trouble neurocognitif majeur. L'étude rapportait une phase prodromale plus longue dans le groupe neurocognitif qui présentait moins d'hallucinations que dans les deux autres groupes et une apparition plus tardive

des signes extrapyramidaux. Dans le groupe à symptomatologie prédominante psychiatrique, les auteurs notaient un début de maladie plus tardif que dans les deux autres groupes avec des hallucinations précoces. Enfin dans le groupe à symptomatologie prédominante motrice ils notaient une évolution plus rapide vers un trouble neurocognitif majeur et une moindre proportion d'hallucinations. Cependant si les conclusions réalisées à partir du groupe à prédominance motrice semblent contradictoires avec les données de notre étude, le faible nombre de patients dans ce groupe et le biais lié au centre de recrutement des patients ne permettent pas de retenir ces conclusions de façon fiable et pertinente.

D'autres auteurs ont voulu récemment décrire les caractéristiques cliniques initiales dans la MCL seulement là aussi l'étude était limitée par le centre de recueil des données qui était un centre de psychiatrie ; les résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des patients atteints de MCL <sup>112</sup>. Comme le mentionnent P.C Donaghy et I.G Mc Keith dans leur publication en 2014<sup>113</sup>, actuellement la limite principale à l'étude de la variabilité phénotypique dans la MCL est liée à plusieurs éléments. Tout d'abord, il existe une difficulté liée à l'incidence faible de la MCL dans les cohortes de troubles neurocognitifs mineurs. Il faudrait pour une étude prospective, suivre une cohorte disproportionnée avec des coûts financiers trop élevés pour recueillir un nombre de patients atteints de MCL suffisant permettant d'étudier leurs caractéristiques cliniques. Par ailleurs, la présentation initiale comme nous l'avons vu précédemment peut être diverse et nécessiterait un recrutement prospectif qui permettrait de recueillir les modes de début psychiatriques, neurocognitifs et moteurs. Une possibilité de contourner et minimiser ce problème est le suivi de cohorte de patients présentant des troubles du comportement en sommeil paradoxal (ce qui augmenterait l'incidence de la MCL par rapport à une cohorte de troubles neurocognitifs mineurs) mais il existerait alors une sélection d'une sous population de patients puisque tous ne présentent pas de troubles du comportement en sommeil paradoxal, notamment prodromaux.

Enfin, il n'existait pas de différence significative entre les caractéristiques cliniques des patients. Ces données doivent être interprétées avec grande précaution car le recueil rétrospectif ne permettait pas de quantifier et de dater les atteintes cliniques. Par ailleurs, il s'agit de données évaluateurs dépendants. Nous ne pouvons donc pas caractériser l'évolution clinique des patients SCIpM et SCIpNC à partir de cette étude.

Concernant les traitements nous avons pu constater une moindre utilisation de la dopathérapie chez les patients du groupe SCIpNC. Une étude était en défaveur de l'utilisation de la dopathérapie chez les patients atteints de MCL, mais celle-ci avait été réalisée sur une population de 19 patients dont 16 présentaient des hallucinations, 6 étaient sous

antipsychotiques <sup>114</sup> . Les doses de dopathérapie utilisées étaient de 368 mg/j en moyenne. Six patients avaient présenté une amélioration de leur score UPDRS et deux avaient présenté une aggravation de leur psychose. De même, une méta-analyse révélant une amélioration du score UPDRS de plus de 10% chez 32 à 50% des patients retrouvait également une majoration significative des hallucinations, de l'agitation ou la somnolence chez un tiers d'entre eux. Il est important de souligner que cette méta-analyse a été réalisée à partir d'études non randomisées mêlant MCL et trouble neurocognitif majeur (TCM) liée à une maladie de Parkinson <sup>63 64</sup> . Une étude plus robuste comparant les effets secondaires entre les patients avec SCIPNC et les patients avec SCIPM semble nécessaire afin d'établir s'il s'agit d'une précaution excessive limitant un potentiel bénéfique thérapeutique aux patients ayant un syndrome clinique neurocognitif initialement prédominant. Par ailleurs il n'existe aucun argument dans la littérature qui pourrait supporter l'hypothèse que cette différence de traitement puisse impacter la survie des patients.

## **5. Limites**

Plusieurs limites de notre étude ont déjà été citées précédemment comme le choix d'étudier les groupes SCIPM et SCIPNC qui peut être contesté car il s'agit d'entités cliniques qui ne sont pas reconnues dans la littérature. Cependant il nous a semblé que ce choix permettait de réaliser une étude en vie réelle et de saisir l'applicabilité de nos résultats dans la pratique courante. Par ailleurs nous avons pu diminuer le biais lié à l'évaluateur en réalisant une relecture systématique par un évaluateur indépendant et une dernière relecture lorsque cela était nécessaire. Concernant l'étude des caractéristiques cliniques dans notre population, nous n'avons réalisé aucun ajustement des seuils de significativité par rapport à la multiplicité des tests car ces données étaient rapportées à but principalement descriptif, l'objectif de l'étude n'étant pas celui-ci. De plus il existait un nombre substantiel de données manquantes dans l'étude des caractéristiques cliniques car celle-ci dépendait de la précision des courriers et comptes-rendus médicaux. Leur recueil pouvait être biaisé par l'évaluateur puisque lorsque le patient était évalué par un neurologue en consultation mémoire, un neurologue en consultation de mouvement anormaux ou par un gériatre l'orientation de l'examen clinique était nécessairement différente. Les deux analyses statistiques principales ne comprenaient pas non plus d'ajustement sur la significativité des seuils car seul deux analyses via le modèle de Cox étaient réalisées. Le risque d'une significativité lié à la répétition du modèle paraissait alors négligeable.

Concernant le critère de jugement principal celui-ci comprenait le décès ou l'institutionnalisation. Il s'agissait du critère le plus fiable dans le cas de cette étude rétrospective car étudier la mortalité seule n'aurait pas permis d'apprécier la perte d'autonomie sévère des patients dans cette pathologie. Cependant, cette perte d'autonomie était imparfaitement appréciée du fait que nous n'avons pas d'outil fiable qui soit réalisé de façon systématique pour détecter le moment de survenue d'une perte d'autonomie significative.

Ainsi la réalisation d'échelles comme par exemple l'ADL (« *Activities of Daily Living* ») <sup>115,116</sup> ou l'IADL (« *Instrumental Activities of Daily Living* ») <sup>117,118</sup> de manière régulière aurait pu pallier ce manque mais elles étaient insuffisamment réalisées dans les dossiers. Ce paramètre manquant peut entraîner une fausse évolution péjorative tardive lorsqu'un patient par exemple a un entourage très présent au point qu'il compense entièrement et seul, la perte d'autonomie, sans recourir à l'institutionnalisation. Ce facteur peut également avoir un impact sur la survenue du décès puisqu'un patient dont la famille est très présente peut diminuer le risque de complications de décubitus, de dénutrition, de fausses routes et de chutes.

## **6. Apports de l'étude, fiabilité et robustesse des résultats**

Cette étude est la première étude qui corrèle la présentation clinique des patients atteints de MCL au pronostic d'évolution. Il s'agit d'une étude en vie réelle avec une population qui correspond aux données connues de la littérature et dont le résultat est robuste du fait de sa significativité conservée après un ajustement sur l'espérance de vie en fonction du sexe et l'âge au début des symptômes des patients, selon les données de l'INSEE (institut national de la statistique et des études économiques) de 2016. Il s'agit également de la première étude qui réalisait une recherche de corrélation entre le résultat de ponction lombaire et la présentation clinique de la maladie.



## **7. Propositions de recherche future**

L'étude rétrospective des caractéristiques de la MCL comporte de nombreuses limites techniques et de potentiel biais méthodologique. Une autre approche serait de réaliser une étude prospective avec inclusion de patients MCL et un diagnostic systématique de la pathologie par un formulaire prédéfini comprenant des échelles d'évaluation de chaque critère majeur et mineur au diagnostic. Ainsi certains symptômes qui peuvent parfois être présents mais frustrés ne seraient pas méconnus et une meilleure homogénéité entre les cliniciens serait rendue possible. La répétition de cette évaluation dans le temps chez les patients diagnostiqués MCL permettrait de mieux caractériser la clinique des patients et pourrait permettre d'identifier, le cas échéant des sous-types cliniques de la maladie. L'identification d'éventuels sous-types cliniques serait à corrélérer ensuite aux biomarqueurs et à l'anatomopathologie permettant ainsi de mieux comprendre la physiopathologie complexe de cette maladie.

## **CONCLUSION**

Au total, il s'agit de la première étude en vie réelle visant à décrire l'évolution des patients atteints de MCL en fonction de leur clinique initiale. Il existe une évolution péjorative moins rapide chez les patients MCL avec un début des troubles portant principalement sur les troubles moteurs de type extrapyramidaux en comparaison aux patients qui présentent un syndrome clinique initial portant principalement sur les troubles neurocognitifs. Ces données peuvent être une aide pour orienter l'entourage des patients quant au pronostic vital, au risque d'institutionnalisation et pour anticiper la prise en charge sociale.

Nous n'avons pas montré de corrélation entre le syndrome clinique initial et le résultat des biomarqueurs du LCR, mais une tendance à l'évolution moins péjorative dans le groupe avec PL normale. Les recherches actuelles tendent à donner une place croissante aux interactions entre synucléinopathie, amyloïdopathie et tauopathie comme explication au pronostic et phénotype clinique variable dans la MCL. Des études prospectives avec corrélations anatomocliniques et recours systématique aux marqueurs biologiques et à l'imagerie (PET-Scan) de Tau, du peptide amyloïde et de l' $\alpha$ -synucléine, devraient permettre de confirmer potentiellement ces résultats d'importance pour la prise en charge, l'information et le suivi des patients. De telles études seront enfin riches d'enseignement pour comprendre l'évolution de cette pathologie et sa physiopathologie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bethlem J, Jager WADH. The incidence and characteristics of Lewy Bodies in idiopathic paralysis agitans ( Parkinson's disease). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1960;23(1):74-80. doi:10.1136/jnnp.23.1.74
2. Haruo Okazaki, M.D., Lewis E. Lipkin, M.D., Stanley M. Aronson, M.D.,. Diffuse Intracytoplasmic Ganglionic Inclusions (Lewy Type) Associated with Progressive Dementia and Quadriparesis in Flexion. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 20(2):237-244. doi:https://doi.org/10.1097/00005072-196104000-00007
3. Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A, Iwase S. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol*. 1976;36(3):221-233. doi:10.1007/BF00685366
4. Rosenblum WI, Ghatak NR. Lewy Bodies in the Presence of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*. 1979;36(3):170-171. doi:10.1001/archneur.1979.00500390088011
5. Ikeda K, Ikeda S, Yoshimura T, Kato H, Namba M. Idiopathic parkinsonism with lewy-type inclusions in cerebral cortex. A case report. *Acta Neuropathol*. 1978;41(2):165-168. doi:10.1007/BF00689769
6. Kosaka K. Lewy bodies in cerebral cortex. Report of three cases. *Acta Neuropathol*. 1978;42(2):127-134. doi:10.1007/BF00690978
7. Mitsuyama Y, Fukunaga H, Yamashita M. Alzheimer's disease with widespread presence of Lewy bodies. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 38(1):81-88. doi:doi:10.1111/j.1440-1819.1984.tb00357.x
8. Lechevalier B, Brandel JP, Eustache F, Schupp C, Chapon F, Viader F. Maladie d'Alzheimer associée précocement à un syndrome hémiparkinsonien [Alzheimer's disease with early association of a hemiparkinsonian syndrome]. *Rev Neurol*. 144(8-9):508-511.
9. Kosaka K, Matsushita M, Oyanagi S, Mehraein P. A Cliniconeurophathological Study of the "Lewy Body Disease." 1980. 82(5):292-31.
10. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease?. *Clin Neuropathol*. 3(5):185-192.
11. Gibb WRG, Esiri MM, Lees AJ. CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES OF DIFFUSE CORTICAL LEWY BODY DISEASE (LEWY BODY DEMENTIA). *Brain*. 1987;110(5):1131-1153. doi:10.1093/brain/110.5.1131
12. Heilig CW, Knopman DS, Mastri AR, Frey W 2nd. Dementia without Alzheimer pathology. *Neurology*. 35(5):762-765. doi:doi:10.1212/wnl.35.5.762
13. Sima AA, Clark AW, Sternberger NA, Sternberger LA. Lewy body dementia without Alzheimer changes. *Can J Neurol Sci*. 13(4):490-497. doi:doi:10.1017/s0317167100037185

14. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies ( DLB ): Report of the consortium on DLB international workshop. Published online 1996. doi:10.1212/WNL.47.5.1113
15. Heidebrink JL. Is dementia with Lewy bodies the second most common cause of dementia? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2002;15(4):182-187. doi:10.1177/089198870201500402
16. Hogan DB, Fiest KM, Roberts JL, et al. The prevalence and incidence of dementia with lewy bodies: A systematic review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43(S1):S83-S95. doi:10.1017/cjn.2016.2
17. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: A systematic review of population and clinical studies. *Psychological Medicine*. 2014;44(4):673-683. doi:10.1017/S0033291713000494
18. Zuzana Walker, MD, Katherine L Possin, PhD, Bradley F Boeve, MD, and Dag Aarsland M. Non-Alzheimer's dementia 2: Lewy body dementias. 2015;386(10004):1683-1697. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6.Non-Alzheimer
19. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegeneration*. 2019;14(1):5. doi:10.1186/s13024-019-0306-8
20. Walker L, Stefanis L, Attems J. Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – current issues and future directions. *J Neurochem*. 2019;150(5):467-474. doi:10.1111/jnc.14698
21. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991;41(4):479-486. doi:doi:10.1212/wnl.41.4.479
22. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National institute on aging-Alzheimer's association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: A practical approach. *Acta Neuropathologica*. 2012;123(1):1–11. doi:10.1007/s00401-011-0910-3
23. Gibb WRG. Cortical Lewy Body Dementia. :8.
24. Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, Hofstetter RC, Thal LJ, Corey-Bloom J. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain*. 2006;129(3):729-735. doi:10.1093/brain/awh725
25. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863–1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
26. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (5th Ed.)*; 2013.
28. Perry EK, McKeith I, Thompson P, et al. Topography, Extent, and Clinical Relevance of Neurochemical Deficits in Dementia of Lewy Body Type, Parkinson's Disease, and Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991;640(1):197-202. doi:10.1111/j.1749-6632.1991.tb00217.x

29. Brien O. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale : Two methods to assess fluctuating confusion in dementia The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale wo methods to assess fluctu. Published online 2013:252–256. doi:10.1192/bjp.177.3.252
30. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. DLB fluctuations: Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 2004;62(2):181-187. doi:10.1212/WNL.62.2.181
31. Blanc F, Verny M. Prodromal stage of disease (dementia) with Lewy bodies, how to diagnose in practice? *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2017;15(2):196-204. doi:10.1684/pnv.2017.0675
32. Burn DJ, Rowan EN, Minett T, et al. Extrapyrarnidal features in Parkinson’s disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord*. 2003;18(8):884-889. doi:10.1002/mds.10455
33. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of parkinson’s disease. *Neurology*. 1997;48(2):376-380. doi:10.1212/WNL.48.2.376
34. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study: REM Sleep Behavior Disorder Screen. *Mov Disord*. 2012;27(7):913-916. doi:10.1002/mds.25037
35. Louis EKS. REVIEW REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson ’ s Disease and Other Synucleinopathies. 2017;32(5):17–23. doi:10.1002/mds.27018
36. P. Krolak-Salmon. Maladie à corps de Lewy. *Neurologie*. Published online 2019. doi:10.1016/S0246-0378(19)42766-8
37. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology*. 2005;64(12):2069-2073. doi:10.1212/01.WNL.0000165987.89198.65
38. Ian G. McKeith, MD, F Med Sci, Bradley F. Boeve, MD, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88-100.
39. McKeith I, O’Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurology*. 2007;6(4):305-313. doi:10.1016/S1474-4422(07)70057-1
40. Thobois S, Prange S, Scheiber C, Broussolle E. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: A practical perspective. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019;59:93-100. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.08.016
41. Graff-Radford J, Lesnick TG, Savica R, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in dementia with Lewy bodies. *Brain Communications*. 2020;2(1):fcaa040. doi:10.1093/braincomms/fcaa040
42. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, et al. The 18F-FDG PET Cingulate Island Sign and Comparison to 123I- -CIT SPECT for Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(10):1638-1645. doi:10.2967/jnumed.109.065870

43. Yoshita M, Arai H, Arai H, et al. Diagnostic accuracy of <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with lewy bodies: A multicenter study. *PLoS ONE*. 2015;10(3):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0120540
44. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Medicine*. 2013;14(8):754-762. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.015
45. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016;139(4):1211-1225. doi:10.1093/brain/aww005
46. Jellinger KA. Prevalence of vascular lesions in Dementia with Lewy Bodies. A postmortem study. *J Neural Transm*. 2003;110(7):771-778. doi:10.1007/s00702-003-0824-x
47. De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, Leys D, Pasquier F, Maurage C-A. Prevalence of cerebrovascular lesions in patients with Lewy body dementia: A neuropathological study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(7):1094-1097. doi:10.1016/j.clineuro.2012.11.005
48. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2014;28(3):206-218. doi:10.1097/WAD.0000000000000034
49. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(6):624-633. doi:10.1016/j.jalz.2016.10.007
50. van Steenoven I, Koel-Simmelink MJA, Vergouw LJM, et al. Identification of novel cerebrospinal fluid biomarker candidates for dementia with Lewy bodies: a proteomic approach. *Mol Neurodegeneration*. 2020;15(1):36. doi:10.1186/s13024-020-00388-2
51. Noguchi-shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, Kasai T. CSF  $\alpha$ -synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain Research*. 2008;1251:1-6. doi:10.1016/j.brainres.2008.11.055
52. Mueller C, Ballard C, Corbett A, Aarsland D. The prognosis of dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*. 2017;16(5):390-398. doi:10.1016/S1474-4422(17)30074-1
53. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, et al. Cerebrospinal Fluid  $\beta$ -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. *ARCH NEUROL*. 2009;66(3):8.
54. Bousiges O, Bombois S, Schraen S, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer biomarkers can be useful for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease at the prodromal stage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89(5):467-475. doi:10.1136/jnnp-2017-316385
55. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of  $\alpha$ -synuclein causes parkinson and Lewy body dementia: New  $\alpha$ -Synuclein Gene Mutation. *Ann Neurol*. 2004;55(2):164-173. doi:10.1002/ana.10795
56. Peuralinna T, Myllykangas L, Oinas M, et al. Genome-wide association study of neocortical Lewy-related pathology. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(9):920-931. doi:10.1002/acn3.231

57. Bras J, Guerreiro R, Darwent L, et al. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(23):6139-6146. doi:10.1093/hmg/ddu334
58. Chouliaras L, Kumar GS, Thomas AJ, Lunnon K, Chinnery PF, O'Brien JT. Epigenetic regulation in the pathophysiology of Lewy body dementia. *Progress in Neurobiology*. 2020;192:101822. doi:10.1016/j.pneurobio.2020.101822
59. Guerreiro R, Ross OA, Kun-Rodrigues C, et al. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study. *The Lancet Neurology*. 2018;17(1):64-74. doi:10.1016/S1474-4422(17)30400-3
60. Nalls MA, Duran R, Lopez G, et al. A Multicenter Study of Glucocerebrosidase Mutations in Dementia With Lewy Bodies. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):727. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1925
61. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, et al. Neocortical cholinergic activities differentiate lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *NeuroReport*. 1994;5(7):747-749. doi:10.1097/00001756-199403000-00002
62. Ian McKeith, Teodoro Del Ser, PierFranco Spano, Murat Emre, Keith Wesnes, Ravi Anand, Ana Cicin-Sain, Roberto Ferrara RS. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet*. 2000;356:2031-2036.
63. Hershey LA, Coleman-Jackson R. Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs and Aging*. 2019;36(4):309-319. doi:10.1007/s40266-018-00636-7
64. Onofrj M, Varanese S, Bonanni L, et al. Cohort study of prevalence and phenomenology of tremor in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology*. 2013;260(7):1731-1742. doi:10.1007/s00415-013-6853-y
65. Roger Kurlan, MD Jeffrey Cummings, MD Rema Raman, PhD Leon Thal MF the ADCSG. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007;68(17):1356-1363. doi:10.1212/01.wnl.0000260060.60870.89
66. Ballard C, Aarsland D, Francis P, Corbett A. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical lewy bodies: Pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs and Aging*. 2013;30(8):603-611. doi:10.1007/s40266-013-0092-x
67. Scale GI. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medecine*. 1999;340(10):757-763.
68. McGrane IR, Leung JG, St. Louis EK, Boeve BF. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: A critical review of evidence. *Sleep Medicine*. 2015;16(1):19-26. doi:10.1016/j.sleep.2014.09.011
69. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010;6(1):85-95.
70. on behalf of the E-DLB, Kramberger MG, Auestad B, et al. Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. *JAD*. 2017;57(3):787-795. doi:10.3233/JAD-161109

71. Rongve A, Soennesyn H, Skogseth R, et al. Cognitive decline in dementia with Lewy bodies: A 5-year prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(2):1–7. doi:10.1136/bmjopen-2015-010357
72. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
73. Wang CS-M, Pai M-C, Chen P-L, Hou N-T, Chien P-F, Huang Y-C. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination performance in patients with mild-to-moderate dementia with Lewy bodies, Alzheimer’s disease, and normal participants in Taiwan. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(11):1839-1848. doi:10.1017/S1041610213001245
74. Abdelnour C, Steenoven IV, Londos E, et al. Alzheimer’s Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers Predict Cognitive Decline in Lewy Body Dementia Patients and Methods. 2016;00(00):1–6. doi:10.1002/mds.26668
75. Lane R, He Y, Morris C, Leverenz JB, Emre M, Ballard C. BuChE-K and APOE ε4 allele frequencies in Lewy body dementias, and influence of genotype and hyperhomocysteinemia on cognitive decline: BuChE and APOE Alleles in Lewy Body Dementias. *Mov Disord*. 2009;24(3):392-400. doi:10.1002/mds.22357
76. Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF. Predictors of Nursing Home Admission for Persons with Dementia: *Medical Care*. 2009;47(2):191-198. doi:10.1097/MLR.0b013e31818457ce
77. Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E. Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer’s disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(8):713-719. doi:10.1002/gps.1738
78. Rongve A, Vossius C, Nore S, Testad I, Aarsland D. Time until nursing home admission in people with mild dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s dementia: Time until nursing home admission in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(4):392-398. doi:10.1002/gps.4015
79. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review: Survival and predictors of mortality in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. Published online March 2013:n/a-n/a. doi:10.1002/gps.3946
80. Boström F, Hansson O, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid total tau is associated with shorter survival in dementia with lewy bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009;28(4):314–319. doi:10.1159/000249145
81. Jonathan Graff-Radford, MD1, Timothy G. Lesnick, MS2, Bradley F. Boeve, MD1, Scott A. Przybelski, BS2, David T. Jones, MD1, Matthew L. Senjem, MS3, Jeffrey L. Gunter, PhD3, Tanis J. Ferman, PhD4, David S. Knopman, MD1, Melissa E. Murray, PhD5, Dennis W. D M. Predicting survival in Dementia with Lewy Bodies with hippocampal volumetry Jonathan. *Movement Disorders*. 2016;31(7):989-994. doi:10.1002/hep.28382.MACROPHAGE
82. Monique M. Williams, MD; Chengjie Xiong, PhD; John C. Morris, MD; and James E. Galvin, MD M. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67(11):1935-1941. doi:10.1212/01.wnl.0000247041.63081.98
83. Jellinger KA, Wenning GK, Seppi K. Predictors of Survival in Dementia with Lewy Bodies and Parkinson Dementia. *Neurodegener Dis*. 2007;4(6):428-430. doi:10.1159/000107703

84. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
85. Hamilton RL. Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2000;10(3):378-384.
86. Irwin DJ, Grossman M, Weintraub D, et al. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. *The Lancet Neurology*. 2017;16(1):55. doi:10.1016/S1474-4422(16)30291-5
87. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
88. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239-59.
89. Beach TG, Adler CH, Lue LF, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: Correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathologica*. 2009;117(6):613-634. doi:10.1007/s00401-009-0538-8
90. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National institute on aging-Alzheimer's association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: A practical approach. *Acta Neuropathologica*. 2012;123(1):1-11. doi:10.1007/s00401-011-0910-3
91. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, et al. The cerebrospinal fluid "alzheimer profile": Easily said, but what does it mean? *Alzheimer's and Dementia*. 2014;10(6):713-723.e2. doi:10.1016/j.jalz.2013.12.023
92. Lemstra AW, De Beer MH, Teunissen CE, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2017;88(2):113-118. doi:10.1136/jnnp-2016-313775
93. Boström F, Hansson O, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid total tau is associated with shorter survival in dementia with lewy bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009;28(4):314-319. doi:10.1159/000249145
94. the collaborators of the ePLM.fr group, Grangeon L, Paquet C, et al. Differential Diagnosis of Dementia with High Levels of Cerebrospinal Fluid Tau Protein. *JAD*. 2016;51(3):905-913. doi:10.3233/JAD-151111
95. Cavedo E, Lista S, Houot M, et al. Plasma tau correlates with basal forebrain atrophy rates in people at risk for Alzheimer disease. *Neurology*. 2020;94(1):e30-e41. doi:10.1212/WNL.0000000000008696
96. Das SR, Xie L, Wisse LEM, et al. In vivo measures of tau burden are associated with atrophy in early Braak stage medial temporal lobe regions in amyloid-negative individuals. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(10):1286-1295. doi:10.1016/j.jalz.2019.05.009
97. Gordon BA, McCullough A, Mishra S, et al. Cross-sectional and longitudinal atrophy is preferentially associated with tau rather than amyloid  $\beta$  positron emission tomography pathology. Wolk D, Villemagne V, Dickerson B, eds. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2018;10(1):245-252. doi:10.1016/j.dadm.2018.02.003



98. Marsh SE, Blurton-Jones M. Examining the mechanisms that link  $\beta$ -amyloid and  $\alpha$ -synuclein pathologies. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2012;4(2):1-8. doi:10.1186/alzrt109
99. Colom-Cadena M, Grau-Rivera O, Planellas L, et al. Regional overlap of pathologies in lewy body disorders. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2017;76(3):216-224. doi:10.1093/jnen/nlx002
100. Lee VM-Y, Giasson BI, Trojanowski JQ. More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and  $\alpha$ -synuclein in neurodegenerative diseases. *Trends in Neurosciences*. 2004;27(3):129-134. doi:10.1016/j.tins.2004.01.007
101. Giasson BI. Initiation and Synergistic Fibrillization of Tau and Alpha-Synuclein. *Science*. 2003;300(5619):636-640. doi:10.1126/science.1082324
102. Badiola N, de Oliveira RM, Herrera F, et al. Tau Enhances  $\alpha$ -Synuclein Aggregation and Toxicity in Cellular Models of Synucleinopathy. Iijima KM, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26609. doi:10.1371/journal.pone.0026609
103. Clinton LK, Blurton-Jones M, Myczek K, Trojanowski JQ, LaFerla FM. Synergistic Interactions between A $\beta$ , Tau, and  $\alpha$ -Synuclein: Acceleration of Neuropathology and Cognitive Decline. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(21):7281-7289. doi:10.1523/JNEUROSCI.0490-10.2010
104. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of  $\alpha$ -synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2009;1792(7):730-740. doi:10.1016/j.bbadis.2008.07.006
105. Bassil F, Brown HJ, Pattabhiraman S, et al. Amyloid-Beta (A $\beta$ ) Plaques Promote Seeding and Spreading of Alpha-Synuclein and Tau in a Mouse Model of Lewy Body Disorders with A $\beta$  Pathology. *Neuron*. 2020;105(2):260-275.e6. doi:10.1016/j.neuron.2019.10.010
106. Irwin DJ, Xie SX, Coughlin D, et al. CSF tau and  $\beta$ -amyloid predict cerebral synucleinopathy in autopsied Lewy body disorders. *Neurology*. 2018;90(12):e1038-e1046. doi:10.1212/WNL.0000000000005166
107. Larsson V, Torisson G, Londos E. Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PLoS ONE*. 2018;13(8):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0202044
108. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A, et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alz Res Therapy*. 2018;10(1):19. doi:10.1186/s13195-018-0350-6
109. Roquet D, Noblet V, Anthony P, et al. Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci Rep*. 2017;7(1):9437. doi:10.1038/s41598-017-08667-7
110. Price A, Farooq R, Yuan JM, Menon VB, Cardinal RN, O'Brien JT. Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(11):1-9. doi:10.1136/bmjopen-2017-017504
111. Morenas-Rodríguez E, Sala I, Subirana A, et al. Clinical Subtypes of Dementia with Lewy Bodies Based on the Initial Clinical Presentation. Leyhe T, ed. *JAD*. 2018;64(2):505-513. doi:10.3233/JAD-180167
112. Utsumi K, Fukatsu R, Yamada R, Takamaru Y, Hara Y, Yasumura S. Characteristics of initial symptoms and symptoms at diagnosis in probable dementia with Lewy body disease:

- incidence of symptoms and gender differences. *Psychogeriatrics*. Published online August 2, 2020;psyg.12586. doi:10.1111/psyg.12586
113. P.C. D, I.G. M. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2014;6(6):1–12.
  114. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, et al. Pharmacological management of lewy body dementia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(8):731-742. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14121582
  115. Derouesné C, Thibault S, Lozeron P, Baudouin-Madec V, Piquard A, Lacomblez L. [Perturbations of activities of daily living in Alzheimer's disease. A study of 172 patients with the using a questionnaire completed by caregivers]. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(6-7):684-700.
  116. Kurz X, Scuvee-Moreau J, Vernooij-Dassen M, Dresse A. Cognitive impairment, dementia and quality of life in patients and caregivers. *Acta Neurol Belg*. 2003;103(1):24-34.
  117. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Amieva H, Helmer C, Dartigues JF. The Disablement Process: A Conceptual Framework for Dementia-Associated Disability. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):60-66. doi:10.1159/000048635
  118. Katz S. Assessing Self-maintenance: Activities of Daily Living, Mobility, and Instrumental Activities of Daily Living. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1983;31(12):721-727. doi:10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x
  84. McKeith IG, Dickson DW et col. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-1872.
  85. Hamilton RL. Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2000;10(3):378-384.
  86. Irwin DJ, Grossman M et col. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. *The Lancet Neurology*. 2017;16(1):55.
  87. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et col. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-1872.
  88. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991;82(4):239–59.
  89. Beach TG, Adler CH et col. Unified staging system for Lewy body disorders: Correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathologica*. 2009;117(6):613-634. doi:10.1007/s00401-009-0538-8
  90. Montine TJ, Phelps CH et col. National institute on aging-Alzheimer's association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: A practical approach. *Acta Neuropathologica*. 2012;123(1):1-11.

91. Duits FH, Teunissen CE et col. The cerebrospinal fluid “Alzheimer profile”: Easily said, but what does it mean? *Alzheimer’s and Dementia*. 2014;10(6):713-723.e2.
92. Lemstra AW, De Beer MH et col. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2017;88(2):113-118.
93. Boström F, Hansson O et col. Cerebrospinal fluid total tau is associated with shorter survival in dementia with lewy bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2009;28(4):314-319.
94. The collaborators of the ePLM.fr group, Grangeon L et col. Differential diagnosis of dementia with high levels of cerebrospinal fluid tau protein. *JAD*. 2016;51(3):905-913.
95. Cavedo E, Lista S et col. Plasma tau correlates with basal forebrain atrophy rates in people at risk for Alzheimer disease. *Neurology*. 2020;94(1):e30-e41.
96. Das SR, Xie L et col. In vivo measures of tau burden are associated with atrophy in early Braak stage medial temporal lobe regions in amyloid-negative individuals. *Alzheimer’s & Dementia*. 2019;15(10):1286-1295.
97. Gordon BA, McCullough A et col. Cross-sectional and longitudinal atrophy is preferentially associated with tau rather than amyloid  $\beta$  positron emission tomography pathology. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10(1):245-252.
98. Marsh SE, Blurton-Jones M. Examining the mechanisms that link  $\beta$ -amyloid and  $\alpha$ -synuclein pathologies. *Alzheimer’s Research and Therapy*. 2012;4(2):1-8.
99. Colom-Cadena M, Grau-Rivera O et col. Regional overlap of pathologies in Lewy body disorders. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2017;76(3):216-224.
100. Lee VM-Y, Giasson BI, Trojanowski JQ. More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and  $\alpha$ -synuclein in neurodegenerative diseases. *Trends in Neurosciences*. 2004;27(3):129-134.
101. Giasson BI. Initiation and Synergistic Fibrillization of Tau and Alpha-Synuclein. *Science*. 2003;300(5619):636-640.
102. Badiola N, de Oliveira RM et col. Tau enhances  $\alpha$ -synuclein aggregation and toxicity in cellular models of synucleinopathy. Iijima KM, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(10): e26609
103. Clinton LK, Blurton-Jones M et col. Synergistic Interactions between A $\beta$ , Tau, and  $\alpha$ -Synuclein: Acceleration of Neuropathology and Cognitive Decline. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(21):7281-7289.
104. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of  $\alpha$ -synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2009;1792(7):730-740.
105. Bassil F, Brown HJ et col. Amyloid-beta ( $a\beta$ ) plaques promote seeding and spreading of alpha-synuclein and tau in a mouse model of Lewy body disorders with A $\beta$  pathology. *Neuron*. 2020;105(2):260-275.e6.

106. Irwin DJ, Xie SX et col. CSF tau and  $\beta$ -amyloid predict cerebral synucleinopathy in autopsied Lewy body disorders. *Neurology*. 2018;90(12):e1038-e1046.
107. Larsson V, Torisson G, Londos E. Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PLoS ONE*. 2018;13(8):1–12.
108. Kane JPM, Surendranathan A et col. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alz Res Therapy*. 2018;10(1):19.
109. Roquet D, Noblet V et col. Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci Rep*. 2017;7(1):9437.
110. Price A, Farooq R et col. Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(11):1–9.
111. Morenas-Rodríguez E, Sala I et col. Clinical subtypes of dementia with Lewy bodies based on the initial clinical presentation. Leyhe T, ed. *JAD*. 2018;64(2):505-513.
112. Utsumi K, Fukatsu R et col. Characteristics of initial symptoms and symptoms at diagnosis in probable dementia with Lewy body disease: incidence of symptoms and gender differences. *Psychogeriatrics*. 2020;20(5):737-745.
113. Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2014;6(6):1–12.
114. Stinton C, McKeith IG et col. Pharmacological management of Lewy body dementia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(8):731-742.
115. Derouesné C, Thibault S et col. Perturbations of activities of daily living in Alzheimer's disease. A study of 172 patients with the using a questionnaire completed by caregivers. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(6-7):684-700.
116. Kurz X, Scuvee-Moreau J et col. Cognitive impairment, dementia and quality of life in patients and caregivers. *Acta Neurol Belg*. 2003;103(1):24-34.
117. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C et col. The disablement process: a conceptual framework for dementia-associated disability. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):60-66.
118. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1983;31(12):721-727.

## RESUME

**Contexte :** La maladie à corps de Lewy (MCL) est une maladie neurodégénérative associant classiquement un trouble neurocognitif, un syndrome extrapyramidal et des hallucinations visuelles. Ces symptômes peuvent fluctuer pour un même individu et la part de chaque symptôme peut différer entre les patients. L'entrée via la filière de soins par une consultation mémoire ou par une consultation d'un neurologue spécialiste des pathologies du mouvement nous a amenés à considérer 2 types de présentation clinique initiale : un syndrome clinique initial prédominant moteur (SCIpM) et un syndrome clinique initial prédominant neurocognitif (SCIpNC). L'influence de ces syndromes sur le pronostic et l'évolution de la maladie n'a pas été étudiée alors que cela pourrait fournir des informations utiles pour l'organisation ultérieure de la prise en charge. L'objectif de l'étude a été de déterminer quelle peut être la valeur prédictive du SCIp vis-à-vis de l'évolution de la MCL.

**Méthode :** L'étude a rétrospectivement recensé tous les patients avec diagnostic de MCL dans le service de Neurologie du CHU de Rouen entre janvier 2008 et décembre 2019. Les patients inclus dans l'analyse répondaient aux critères du 4ème Consensus pour le diagnostic de la MCL avec un suivi de plus d'un an. Les 150 patients inclus ont été différenciés en un groupe SCIpM (n=53) et un groupe SCIpNC (n=97). Le critère primaire d'évaluation était la durée avant la survenue du premier événement signant une évolution défavorable : décès ou institutionnalisation. Les courbes de survie avant la survenue du critère primaire ont été comparées par un modèle de Cox. Les résultats étaient ajustés sur l'espérance de vie à l'âge du début des symptômes et sur le sexe. Les données de biomarqueurs Alzheimer après ponction lombaire ont été relevées lorsqu'elles étaient disponibles et des corrélations du profil avec le critère primaire ont été recherchées par modèle de Cox.

**Résultats :** Les patients du groupe SCIpM (n=53) présentaient de meilleure chance de survie par rapports aux patients SCIpNC (n=97) avec un hazard ratio ajusté à 0,55 ( $p < 0,004$ , IC95% = [0,37-0,83]). Dans le groupe SCIpM, aucun patient n'est décédé ou n'a été institutionnalisé en moins de 3 ans après le début de ses symptômes. Dans le groupe SCIpNC, 12 patients (15%) sont décédés ou ont été institutionnalisés en moins de 3 ans d'évolution des troubles  $p = 0,0014$ . Nous n'avons pas montré de lien significatif entre le résultat de la ponction lombaire et la durée avant survenue d'une évolution péjorative.

**Discussion :** Notre étude a montré que les patients dont le syndrome clinique initial prédominant était neurocognitif présentaient une évolution plus rapidement péjorative que les patients dont le syndrome clinique initial prédominant était moteur. Ces nouvelles données pourront aider à mieux appréhender l'évolution clinique des patients en pratique clinique courante. Une des hypothèses permettant d'expliquer les résultats, serait une plus forte proportion de lésions de tauopathie et amyloïdopathie dans le groupe SCIpNC mais de plus larges études notamment prospectives, avec évaluation systématique clinique biologique et neuropathologique des patients sont nécessaires pour préciser ces données.