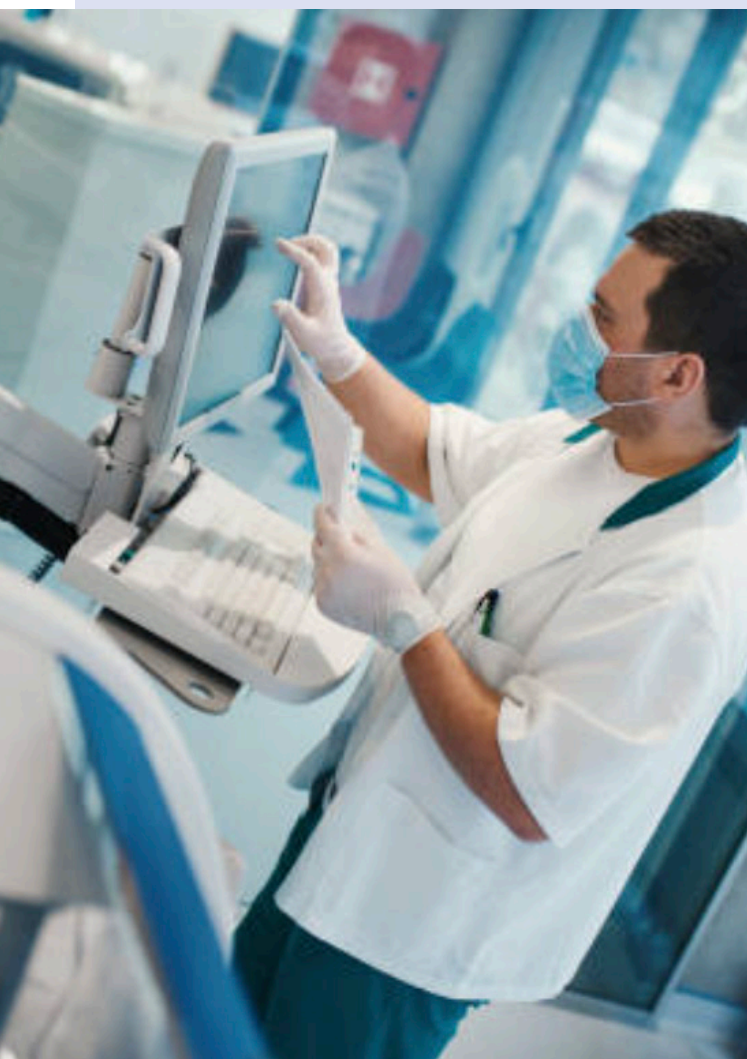


LES JOURNÉES SCIENTIFIQUES
DE L'INSTITUT SERVIER

**NEURODÉGÉNÉRESCENCE
MÉCANISMES ET CIBLES
THÉRAPEUTIQUES**

20^e COLLOQUE 2021



Maladie à corps de
Lewy : liens avec les
maladies de Parkinson
et d'Alzheimer

David WALLON

Université de Rouen Normandie, Rouen, France



Springer Healthcare Communications

Résumé

La maladie à corps de Lewy (MCL) est une forme de maladie neurodégénérative à expression cognitive et motrice caractérisée par des dépôts anormaux d'une protéine appelée α -synucléine qui se forment à l'intérieur des cellules cérébrales. La MCL affecte surtout les régions cérébrales liées aux fonctions cognitives et au mouvement. Cette maladie est un type de trouble neurocognitif majeur partageant des caractéristiques avec la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, rendant parfois difficile la distinction entre ces pathologies.

Aujourd'hui, on considère certains éléments communs entre la maladie d'Alzheimer, la MCL et la démence parkin-

sonienne sur la base du déclin cognitif mnésique évolutif au premier plan, et de l'important recouvrement autant de la sémiologie, que des critères de diagnostic, de certaines causes génétiques, des comorbidités neurodégénératives fréquentes sur le plan neuropathologique.

Toutefois, des critères cliniques, mais aussi une physiopathologie différente, des biomarqueurs non superposables, permettent de les distinguer. Cet article passe en revue les caractéristiques communes à ces trois pathologies et présente les critères cliniques, les éléments de neuropathologie, d'imagerie et de génétique qui permettent de les distinguer.

Des critères cliniques communs

Les critères du diagnostic clinique de la maladie à corps de Lewy (MCL) ont été révisés en 2017.^[1] Le critère principal de cette maladie est le déclin cognitif comme élément sémiologique central avec souvent des troubles de la mémoire associés à des déficits attentionnels, des déficits exécutifs et des troubles de l'attention, exécutifs et visuo-perceptifs. Ce déclin cognitif est associé à des caractéristiques cliniques centrales comme des fluctuations cognitives, des hallucinations visuelles, des troubles du comportement en phase de sommeil paradoxal ainsi qu'un syndrome extrapyramidal (bradykinésie, tremblement de repos, et rigidité). Des caractéristiques complémentaires peuvent être en support ou en faveur d'une MCL tels que la sensibilité aux neuroleptiques, l'instabilité posturale, les chutes, les épisodes itératifs de rupture de contact qui sont peut-être une étape intermédiaire entre les fluctuations de la vigilance et les fluctuations cognitives. D'autres symptômes en faveur d'une MCL sont la dysfonction autonome - notamment la constipation et l'hypotension orthostatique - les hallucinations dans d'autres modalités, l'apathie, l'anxiété, et la dépression.

Toutefois, certains signes cliniques de la MCL sont également des critères diagnostiques de deux autres pathologies : la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). Ainsi, la MA est caractérisée par les troubles de la mémoire, les déficits cognitifs attentionnels, exécutifs, visuo-perceptifs. L'apathie, l'anxiété et la dépression ne font pas partie des critères de la MA mais accompagnent classiquement cette pathologie.^[2] Les critères diagnostiques communs à la MP et la MCL sont les troubles extra pyramidaux, les hallucinations visuelles. En outre, les troubles du comportement en sommeil paradoxal ne sont pas rares chez le parkinsonien, de même que l'instabilité posturale, la dysfonction autonome, l'hypotension orthostatique et la dépression.^[3]

Données épidémiologiques

La MA touche environ 900 000 personnes en France, avec une incidence de 225.000 cas par an. Il y a moins de cas de MCL en France, entre 200 000 et 250 000, une estimation rendue compliquée par les recouvrements syndromiques des deux pathologies. Ainsi, 10 à 20 % des patients atteints de MCL présentent des troubles cognitifs importants dès le début de la maladie et 22 % des patients sont âgés de plus de 85 ans. En France, on estime le nombre de personnes atteintes de maladie de Parkinson entre 100 000 et 150 000, avec 8000 nouveaux cas par an. La fréquence reste rare avant 50 ans (2 pour 1000 habitants) mais atteint 8 pour

1000 autour de 65 ans et jusqu'à 35 pour 1000 au-delà de 85 ans.^[4-7]

Les courbes d'âge ne sont pas les mêmes pour les trois pathologies : dans la MA, plus l'âge avance et plus la prévalence augmente, alors que dans la MP, il y a un pic entre 60 et 70-75 ans puis une baisse de l'incidence au-delà de 80-85 ans. Le ratio des sexes est également différent entre les pathologies, avec 70 % de femmes dans la MA; un relatif équilibre dans la MP (57 % d'hommes) ; des proportions assez similaires et peu différenciées entre la MCL (55 % de femmes) et la démence parkinsonienne (55 % d'hommes).^[8]

Neuropathologie

Les données issues de la neuropathologie permettent de différencier ces trois maladies. Les corps de Lewy sont des inclusions neuronales constituées principalement de filaments neuronaux et de l'accumulation d'une protéine, l' α -synucléine, sous forme d'agrégats de filaments insolubles. Dans la MCL, les corps de Lewy sont diffus et avant tout corticaux, avec une évolution très différente d'un patient à un autre. Dans la MP, les corps de Lewy sont retrouvés initialement dans le tronc cérébral, notamment au niveau du *locus niger*, puis s'étendent progressivement à l'ensemble du cortex cérébral, et principalement le néocortex^[9] avec l'apparition concomitante de troubles cognitifs de la démence parkinsonienne.

Les agrégats d' α -synucléine sont rares dans la MA qui est avant-tout caractérisée par deux autres types d'accumulations protéiques : les plaques amyloïdes avec le peptide bêta-amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires avec l'accumulation de la protéine tau. Au même titre que des dépôts d' α -synucléine peuvent s'associer à ces lésions élémentaires de la MA,^[10] des accumulations amyloïde et tau peuvent être retrouvées également dans la MCL en plus des lésions caractéristiques de synucléinopathie.^[11]

Recouvrement et distinctions cliniques entre MCL et démence parkinsonienne

(Tableau 1)

Il y a un recouvrement clinique indiscutable entre la MCL et la démence parkinsonienne, comme la rigidité et l'akinésie. Le déclin cognitif progressif est présent dans les deux pathologies avec des profils différents (frontostriatal ou visuo-spatial selon les neurotransmetteurs impliqués). Les troubles du langage, les troubles de l'humeur, la dépression, l'anxiété sont des éléments communs aux deux pathologies, ainsi que

la sensibilité aux neuroleptiques, notamment les anciens neuroleptiques qui sont très délétères.

Il y a toutefois des distinctions cliniques. On notera ainsi moins de tremblements dans la MCL^[12], des troubles attentionnels plus sévères et plus précoces, avec des altérations verbales et mnésiques plus sévères et fréquentes.^[13] Les difficultés de marche sont présentes dans la MCL, notamment en situation de double tâche, alors que dans la MP ces difficultés sont présentes en situation de simple et de double tâche. Les hallucinations visuelles sont plus fréquentes dans la MCL. Le temps relatif entre les troubles moteurs et cognitifs est également différent : une MCL est reconnue comme telle, si les troubles cognitifs apparaissent moins d'un an après l'apparition de troubles moteurs alors que ce sera souvent 7 à 8 ans après dans la MP. Enfin, les fluctuations cognitives sont présentes dans les deux pathologies mais sont souvent plus sévères dans la MCL.^[14]

Il existe aussi des différences sur le plan psycho-comportemental : les hallucinations visuelles sont précoces dans la MCL alors qu'elles apparaissent tardivement dans la MA. Dans la MCL, des troubles de la reconnaissance des visages sont présents, avec notamment le syndrome de Capgras — un trouble dans lequel le patient, tout en étant parfaitement capable d'identifier la physionomie des visages, affirme que les personnes de son entourage ont été remplacées par leurs sosies — alors que l'on retrouve plutôt un trouble de l'identification et de la reconnaissance des visages dans la MA. L'agitation en sommeil paradoxal est un des critères diagnostiques de la MCL alors que le sommeil aura tendance à être fragmenté chez le patient Alzheimer mais sans agitation. Enfin, à la différence de la MCL, il n'y a pas de troubles moteurs dans la MA au stade débutant et modéré. La dysautonomie n'est également pas habituelle.

Tableau 1 : Distinguer cliniquement la maladie à corps de Lewy et la démence parkinsonienne

Recouvrement clinique	Différences notables
Rigidité, akinésie	Moins de tremblements de repos
Déclin cognitif progressif (dysexécutif, visuo-constructif) - Profil fronto-striatal / exécutif (dopaminergique) - Profil visuospatial (cholinergique)	Troubles attentionnels plus sévères et précoces Altérations verbales et mnésiques plus fréquentes et sévères
Troubles du langage	Plus de difficultés de marche en double tâche
Troubles de l'humeur, dépression, anxiété	Hallucinations visuelles plus fréquentes
Sensibilité aux neuroleptiques	Temps d'apparition des troubles cognitifs par rapport aux signes moteurs (règle des 12 mois d'écart dans la MCL)
	Fluctuations cognitives et de vigilance plus sévères dans MCL

Distinguer cliniquement la MCL et la MA

(Tableau 2)

Sur le plan cognitif, les déficits en mémoire épisodique sont habituellement améliorés par l'indiçage dans la MCL (profil plutôt de nature sous-corticale) alors que l'information n'est pas correctement stockée dans la MA entraînant l'absence de bénéfice de l'indiçage (profil dit hippocampique). Les capacités visuoperceptives sont altérées classiquement de manière précoce dans la MCL et plus tardivement dans la MA, sauf dans une variante particulière de cette pathologie, l'atrophie corticale postérieure. Des fluctuations parfois importantes des capacités d'attention sont fréquentes dans la MCL alors qu'elles sont plus rares dans la MA.

Distinctions en imagerie cérébrale

L'imagerie par IRM met en évidence des différences entre la MCL et la MA. L'atrophie des hippocampes, caractéristique de la MA, est moins importante dans la MCL. L'atrophie mésiotemporale interne est plus importante dans la MA que dans la MCL ou que dans la démence parkinsonienne.^[15] Le Datscan — qui utilise un marqueur du transport de la dopamine — ne montre aucune différence entre la démence parkinsonienne et la MCL. En revanche, le Datscan permet de différencier MA et MCL avec 78 % de spécificité et 90 % de sensibilité.^[1] L'imagerie du métabolisme cortical par PET au fluoro-déoxy-glucose met en évidence des différences entre la MCL et la MA : on observe chez le patient atteint de MCL

une atteinte des régions postérieures, un hypométabolisme occipito-pariétal et la relative préservation de l'îlot cingulaire postérieur.^[16]

Les marqueurs PET de la protéinopathie amyloïde montrent que, par rapport à la MA, la charge amyloïde est moindre chez les malades MCL mais elle n'est pas nulle.^[17] La charge amyloïde est plus rare dans la démence parkinsonienne et les études d'imagerie avec les marqueurs PET de la protéinopathie amyloïde ne montrent pas de différence par rapport aux sujets sains.^[18] Les études utilisant le marqueur de la protéinopathie tau dans la MCL sont peu nombreuses. De plus, il y a une mauvaise corrélation du marquage tau avec la clinique, les résultats variant selon les marqueurs utilisés.^[19] Néanmoins, la localisation du dépôt tau dans le cortex temporal interne oriente vers un diagnostic de MA plutôt que de MCL ou de démence parkinsonienne.^[20] Les marquages PET-tau sont classiquement négatifs en cas de MP sans troubles cognitifs.

Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien contribuent parfois à la démarche diagnostique. Le dosage de l'alphasynucléine dans le LCR n'a pour l'instant pas montré de bénéfice en situation clinique pour le diagnostic. Il semble toutefois que certains sous-types monomériques ou oligomériques puissent avoir un intérêt mais ces données doivent être confirmées avant un usage plus large en routine.^[21] (REF.) Les autres biomarqueurs utilisés notamment pour la MA sont utilisés en pratique courante avec un intérêt certain (pour revue voir ^[22]). Un dosage pathologique isolé pour Aβ42, c'est-à-dire abaissé, alors que les mesures de tau et la protéine tau restent dans la norme, pourrait être un profil discriminant la MCL de la MA. Il faut toutefois rappeler que ce type de profil peut se rencontrer dans d'autres pathologies neurodégénératives.

Enfin, si certains gènes sont spécifiques à chacune des pathologies et permettent de les distinguer (**Tableau 3**), des mutations causales ou des facteurs de risque génétiques

Tableau 2 : Distinguer cliniquement la maladie à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer

Domaine	Maladie à corps de Lewy	Maladie d'Alzheimer
Cognitif	Déficit en mémoire épisodique amélioré par indiçage	Déficit en mémoire épisodique insensible à l'indiçage
	Altération précoce des capacités visuo-perceptives	Altération plus tardive des capacités visuo-perceptives (sauf variant ACP)
	Fluctuations fréquentes des capacités de vigilance et d'attention	Fluctuations possibles des capacités d'attention
Psycho/Comportement	Hallucinations visuelles détaillées, précoces et parfois profuses	Hallucinations plus rares, tardives
	Troubles de la reconnaissance des visages (Capgras)	Troubles de l'identification des visages
	Agitation en sommeil paradoxal	Sommeil fragmenté
Mouvement, motricité	Bradykinésie, rigidité, instabilité marche & tremblement : précoce et fréquente	Habituellement pas de trouble moteur
Dysautonomie	Fréquente et diffuse	Inhabituelle

ACP, Atrophie Corticale Postérieure

Outre l'imagerie cérébrale, la scintigraphie cardiaque à l'iode 123-méta-iodobenzylguanidine (MIBG) et l'électroencéphalogramme, sont des examens qui peuvent aider au diagnostic de la MCL.^[4] En effet, chez les patients atteints de MCL, la captation cardiaque du MIBG est réduite parce que le système sympathique cardiaque post-ganglionnaire est dénervé ; quant aux électroencéphalogrammes, ils montrent une persistance d'activité électrique neuronale anormale durant le sommeil paradoxal, situation équivalente cliniquement à l'agitation motrice décrite chez ces patients.

sont communs à plusieurs de ces trois pathologies.^[23] Par exemple, les mutations des gènes *APP* et *PSEN 1*, caractéristiques de la MA, peuvent être trouvées dans la MCL. Des facteurs de risque génétiques, comme *APOE4*, sont également communs à la MA et à la MCL. Enfin d'autres gènes très impliqués dans la MP, comme le gène *SNCA* qui code pour l'α-synucléine, sont dans de rares cas retrouvés chez des patients MCL.

Tableau 3 : Des variations génétiques spécifiques ou communes à plusieurs pathologies dans les formes autosomiques dominantes et celles avec facteurs de risque

Maladie de Parkinson	Maladie à corps de Lewy	Maladie d'Alzheimer
Histoire familiale : 15% des cas	Formes familiales précoces : Environ 4 % des patients	Formes familiales précoces : rares
Monogéniques (très rares) : Autosomique dominant : <i>SNCA, UCH-L1, LRRK2, GIGYF2, HTRA2, VPS35, EIF4G1, DNAJC13, TMEM230, CHCHD2</i>	Monogéniques (très rares) : Autosomique dominant : <i>APP, PSEN1, PSEN2</i>	Monogéniques (extrêmement rares) : Autosomique dominant : <i>SNCA, APP, PSEN1, EIF4G1</i>
Autosomique récessif : <i>PRKN, PINK1, DJ1, ATP13A2NJ1, VPS13C</i> Lié à l'X : <i>Xq21-Xq25</i>	Autosomique récessif : <i>APP (p. Ala673Val)</i>	Autosomique récessif : <i>PRKN, PINK1, DJ1, ATP13A2NJ1, VPS13C</i>
Facteurs de risque : <i>GBA, UCHL1</i>	Facteurs de risque : <i>APOE (ε4), SORL1, TREM2, ABCA7, ADAM10</i>	Facteurs de risque : <i>APOE (ε4), SNCA, GBA, CNTN1, MAPT, GRN</i>

Conclusion

Sur un plan neuropathologique, rares sont les patients à ne présenter qu'une seule pathologie dégénérative donnée, expliquant probablement pour une part la difficulté à distinguer cliniquement les patients MCL de façon très spécifique. La coexistence de lésions neuropathologiques diverses peut ainsi sous-tendre des chevauchements dans les expressions cliniques. Par ailleurs la sémiologie clinique n'étant liée, de prime abord, qu'à la topographie des lésions, il est donc attendu de constater que deux processus dégénératifs distincts s'expriment de la même manière si les territoires lésionnels concernés s'avèrent être les mêmes. Aujourd'hui, des arguments permettent de considérer qu'il y a un certain

continuum entre la MA, la MCL et la démence parkinsonienne sur la base i) du déclin cognitif évolutif au premier plan, ii) de l'important recouvrement autant sémiologique que des critères de diagnostic, iii) des causes génétiques communes et des comorbidités neurodégénératives fréquentes. Certains éléments restent discriminants et il est important de s'y attacher pour étayer un diagnostic : des critères cliniques et une physiopathologie différents, des biomarqueurs qui ne sont pas superposables ; les traitements médicamenteux, même symptomatiques, ne sont pas les mêmes et les pronostics évolutifs sont différents.

Cet article a été réalisé grâce à l'assistance éditoriale assurée par Pierre-Alain Boyer, pour le compte de Springer Healthcare France et financée par l'Institut Servier.

Références

- [1] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88-100.
- [2] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9.
- [3] Postuma RB, Berg D, Stern M et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-601.
- [4] Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. [Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders]. *Med Sci (Paris)* 2006;22:288-96.
- [5] Perez F, Helmer C, Dartigues JF et al. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:742-6.
- [6] Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P et al. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:405-11.
- [7] Bailly L, David R, Chevrier R et al. Alzheimer's disease: Estimating its prevalence rate in a French geographical unit using the National Alzheimer Data Bank and national health insurance information systems. *PLoS One* 2019;14:e0216221.
- [8] Mouton A, Blanc F, Gros A et al. Sex ratio in dementia with Lewy bodies balanced between Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther* 2018;10:92.
- [9] Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:329-39.
- [10] Spina S, La JR, Petersen C et al. Comorbid neuropathological diagnoses in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144:2186-98.
- [11] 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;150:467-74.
- [12] Fritz NE, Kegelmeyer DA, Kloos AD et al. Motor performance differentiates individuals with Lewy body dementia, Parkinson's and Alzheimer's disease. *Gait Posture* 2016;50:1-7.
- [13] Smirnov DS, Galasko D, Edland SD et al. Cognitive decline profiles differ in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020;94:e2076-e2087.
- [14] O'Dowd S, Schumacher J, Burn DJ et al. Fluctuating cognition in the Lewy body dementias. *Brain* 2019;142:3338-50.
- [15] Joki H, Higashiyama Y, Nakae Y et al. White matter hyperintensities on MRI in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with dementia, and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2018;385:99-104.
- [16] Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med* 2009;50:1638-45.
- [17] Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET Imaging in Lewy body disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:23-37.
- [18] Jokinen P, Scheinin N, Aalto S et al. [(11)C]PIB-, [(18)F]FDG-PET and MRI imaging in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:666-70.
- [19] Wolters EE, van de Beek M, Ossenkuppele R et al. Tau PET and relative cerebral blood flow in dementia with Lewy bodies: A PET study. *Neuroimage Clin* 2020;28:102504.
- [20] Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF et al. AV-1451 tau and beta-amyloid positron emission tomography imaging in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2017;81:58-67.
- [21] van Steenoven I, Majbour NK, Vaikath NN et al. alpha-Synuclein species as potential cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with lewy bodies. *Mov Disord* 2018;33:1724-33.
- [22] Bousiges O, Blanc F. Diagnostic value of cerebro-spinal fluid biomarkers in dementia with lewy bodies. *Clin Chim Acta* 2019;490:222-8.
- [23] Outeiro TF, Harvey K, Dominguez-Meijide A et al. LRRK2, alpha-synuclein, and tau: partners in crime or unfortunate bystanders? *Biochem Soc Trans* 2019;47:827-38.