

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-146

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Neurologie

par

Pauline ROD-OLIVIERI

Née le 14 avril 1989 à Suresnes

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2018

Validation de LeSCoD, une échelle clinique de
détection des signes de pathologie de Lewy

Président : Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire BOUTOLEAU-BRETONNIERE

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire BOUTOLEAU-BRETONNIERE

Monsieur le Professeur Gilles BERRUT

Monsieur le Docteur Thibaud LEBOUVIER

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Claire BOUTOLEAU-BRETONNIERE, pour m'avoir proposé ce travail et l'avoir dirigé, pour l'intérêt que tu y as porté. Merci de m'avoir transmis ton intérêt pour les pathologies cognitives et comportementales.

A Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN, d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et ton soutien tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur Gilles BERRUT, pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements, et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Thibaud LEBOUVIER, pour avoir accepté de juger ce travail, et pour tes précieux conseils au cours de l'écriture.

A Madame le Docteur Amandine PALLARDY, pour ta relecture attentive et tes conseils.

A Monsieur Jean-Benoît HARDOUIN, pour ton travail statistique sur ce projet.

A Madame Séverine LE DILY, assistante de recherche clinique au CHU de Nantes, pour ta rigueur, ton efficacité et ton aide dans le recueil de données.

A Madame le Professeur Marie SARAZIN et à toute l'équipe de l'Unité de la Mémoire et du Langage de l'hôpital Sainte Anne, à Paris. Merci pour tout ce que vous m'avez déjà appris...

Aux médecins et chefs de cliniques rencontrés, merci d'avoir participé à ma formation.

A mes co-internes de Neurologie et aux équipes paramédicales du CHU de Nantes, merci pour votre bonne humeur. Cela a été un plaisir de réaliser mon internat à vos côtés.

A mes amis fidèles de primaire, lycée et faculté, merci pour votre présence et votre soutien malgré la distance géographique.

A mes parents et ma sœur, pour votre soutien inconditionnel tout au long de ces années.

A toi Xavier, pour tout...

SOMMAIRE

Table des matières

1. Introduction.....	7
2. Rappel sur la Maladie à corps de Lewy	8
2.1 Nosographie et historique de la Maladie à corps de Lewy.....	8
2.2 Neuropathologie de la Maladie à corps de Lewy	9
2.3 Epidémiologie de la Maladie à Corps de Lewy.....	13
3. Intrication neuropathologiques entre la maladie d'Alzheimer et la maladie à Corps de Lewy.....	14
3.1 La pathologie de Lewy dans la MA.....	14
3.2 La pathologie Alzheimer dans la Maladie à corps de Lewy.....	15
3.3 Impact sur le diagnostic	16
4. Critères diagnostiques	17
4.1 Des critères diagnostiques Mc Keith 2005 aux critères 2017	17
4.2 Les biomarqueurs de MCL : LCS et Dat Scan TEP	20
4.3 Optimisation des critères diagnostiques	24
5. L'échelle LeSCoD	30
5.1 Qu'est-ce que l'échelle LeSCoD	30
5.2 Présentation de l'échelle	30
6. Objectifs de l'étude	32
7. Méthodes.....	33
7.1 Population étudiée	33
7.2 Design de l'étude	34
7.3 Examens paracliniques	37
7.4 Analyses statistiques.....	39
8. Résultats : article.....	41
9. Discussion.....	61
9.1 Validité de l'échelle LeSCoD.....	61
9.2 Imagerie métabolique à la ^[18] F-DOPA PET	62

9.3	Profil clinique et neuropsychologique des patients du groupe mixte.....	63
9.4	Biomarqueurs du LCS et marqueurs morphologiques en IRM	64
10.	Conclusion	65
11.	Bibliographie.....	68
12.	Annexes.....	78
12.1	Echelle LeSCoD	78
12.2	Consignes de passation de l'échelle LeSCoD	83

1. Introduction

La maladie à corps de Lewy (MCL), deuxième cause de troubles cognitifs dégénératifs du sujet âgé dans les séries autopsiques, ne représente pourtant qu'une faible proportion des diagnostics cliniques en centre mémoire. La faible sensibilité du diagnostic de MCL s'explique par plusieurs éléments : l'imprécision et le manque de sensibilité des critères diagnostiques existants, à la place insuffisante donnée aux signes non-moteurs de la maladie et surtout à l'association de la pathologie de Lewy à une pathologie de type Alzheimer, qui domine le phénotype clinique. Le phénotype de MCL se situe en effet à l'extrémité d'un spectre clinico-pathologique largement intriqué à celui de la maladie d'Alzheimer (MA), sans délimitation nette entre les deux affections. Il est important de mettre au point et d'utiliser des outils permettant le diagnostic d'une composante à corps de Lewy associée à la MA. Il en résulte une implication pronostique et thérapeutiques : le variant à corps de Lewy au sein de la MA ayant un pronostic plus péjoratif qu'une forme pure de MCL, et deuxièmement la prescription de neuroleptiques chez des patients avec une pathologie de Lewy peut être à l'origine d'effets indésirables graves. Cette intrication peut aussi avoir un effet confondant dans les essais thérapeutiques actuels. Préciser cette intrication pourrait donc permettre de mieux sélectionner les patients dans ces essais.

A l'heure de l'essor des thérapies ciblées, une échelle clinique de pathologie de Lewy se doit d'appréhender l'ensemble de ce spectre. **L'échelle LeSCoD**, échelle clinique semi-quantitative de pathologie de Lewy, a été conçue pour cela. Nous proposons d'évaluer la validité de cette échelle novatrice sur l'ensemble du spectre MA-MCL, à la fois chez des patients présentant une MCL probable d'une part, chez des patients présentant une MA probable sans signe de pathologie de Lewy d'autre part et enfin chez des patients présentant des troubles cognitifs mixtes MA-MCL, définis sur des critères cliniques.

2. Rappel sur la Maladie à corps de Lewy

2.1 Nosographie et historique de la Maladie à corps de Lewy

La première description des corps de Lewy remonte à 1961. Okasaki a été le premier à rapporter deux cas de patients présentant un syndrome parkinsonien et des troubles cognitifs d'installation progressive dont un patient présentant des hallucinations associées à l'examen anatomopathologique à des corps de Lewy corticaux (1). Woodard, en 1962, rapporta 27 cas de sujets âgés présentant des troubles cognitifs, des troubles psychotiques et comportementaux : confusions, délires, paranoïa, troubles des affects associés à des corps de Lewy à l'examen anatomopathologique (2). Pour la première fois, la co-pathologie entre la pathologie de Lewy et la MA, est évoquée, puisque 37% des sujets présentaient des lésions de type MA associées aux lésions de pathologie de Lewy. Woodard soulignait déjà la difficulté à distinguer cette pathologie de la MA. En 1976 puis en 1978, Kosaka rapporte 3 cas de démence avec syndrome parkinsonien caractérisés par une pathologie de Lewy diffuse étendue au néocortex et à des « lésions séniles ». L'existence de la MCL, en tant qu'entité clinico- pathologique a été discutée jusqu'à la conférence de consensus de 1995 et la publication des premiers critères diagnostiques internationaux par McKeith *et al.* en 1996 (3). Ce sont ces critères qui ont proposé le terme de démence à corps de Lewy pour définir cette entité clinico- pathologique.

Toutefois la nomenclature de la Maladie à corps de Lewy reste complexe. Depuis 1984, plusieurs terminologies possibles de la maladie ont été proposées. Le terme de Maladie à corps de Lewy de type diffus a été proposé par Kosaka en 1984 (4), pour désigner une démence avec des corps de Lewy disséminés dans le cortex, les régions limbiques et le tronc cérébral. Puis en 1990, deux autres terminologies ont été proposées. Hansen proposa le terme de variant à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer, définissant les patients avec des co-lésions d'Alzheimer- corps de Lewy, et un profil neuropsychologique différent de celui de la MA avec au premier plan des troubles attentionnels, et visuospatiaux (5). La même année, Perry proposa le terme de

démence à corps de Lewy sénile, après l'étude de patients âgés de 71 à 90 ans, présentant une confusion subaiguë, des hallucinations visuelles sans syndrome parkinsonien franc, avec à l'autopsie des corps de Lewy corticaux et sous-corticaux (6).

Le terme de démence à corps de Lewy (DCL) est aujourd'hui utilisé indifféremment pour décrire l'entité pathologique ou le syndrome clinique qui lui est parfois associé, caractérisé par des troubles cognitifs, un syndrome parkinsonien, des hallucinations, des fluctuations attentionnelles ou de la vigilance. Pourtant l'entité pathologique, comporte à la fois la maladie de Parkinson sans ou avec un déclin cognitif et la maladie à corps de Lewy. On utilisera donc dans le reste de l'exposé le terme de pathologie à corps de Lewy lorsqu'il s'agira de la forme neuropathologique, et de maladie à corps de Lewy ou de démence à corps de Lewy pour parler du syndrome clinique.

2.2 Neuropathologie de la Maladie à corps de Lewy

Au niveau du système nerveux central

On distingue schématiquement trois types de maladies à corps de Lewy en fonction de la distribution topographique des corps de Lewy : la forme prédominant dans le tronc cérébral, la forme limbique, et la forme néocorticale (3). Cette classification traduit l'extension temporo-spatiale des corps de Lewy au cours de l'évolution des pathologies à corps de Lewy comme la DCL ou de la démence parkinsonienne (7).

Les corps de Lewy ont été décrits pour la première fois par Friederich Lewy en 1912 au niveau de la substance *innominata* chez des patients présentant une maladie de Parkinson sans troubles cognitifs. Il s'agit d'inclusions neuronales intracytoplasmiques éosinophiles, souvent sphériques, présentant un centre dense et un halo périphérique plus dispersé appelé corona. Les corps de Lewy peuvent avoir différents aspects neuropathologiques suivant l'atteinte neuronale corticale ou sous corticale. Dans les localisations sous corticales où les neurones sont pigmentés, l'aspect est le plus souvent typique. Dans les localisations corticales, le halo clair

périphérique est moins marqué, et la différenciation des corps de Lewy avec le neuropile peut s'avérer difficile du fait des propriétés éosinophiles communes (8). L' α -synucléine est le composant majoritaire du corps de Lewy. Il s'agit d'une petite protéine présynaptique de 140 acides aminés (9) dont le gène *SNCA* est localisé sur le chromosome 4, dans la région q21.3-q22 (10). Elle est exprimée dans de nombreux types cellulaires, neuronaux ou pas : neurones corticaux, neurones dopaminergiques, neurones noradrénergiques, érythrocytes et plaquettes. La fonction de l' α -synucléine demeure imprécise, mais des travaux récents ont montré qu'elle jouait un rôle important dans l'exocytose (11). En condition pathologique, l' α -synucléine s'agrège sous forme de protofibrilles puis de filaments. Les mécanismes précis de l'agrégation sont actuellement mal connus mais les formes oligomériques et fibrillaires d' α -synucléine agrégée seraient les plus cytotoxiques.

En 1919, Tretiakoff, neurochirurgien russe, est le premier à faire le lien entre la présence de ces lésions neuropathologiques au niveau de la substance noire *pars compacta* et l'émergence du syndrome parkinsonien. Il montre que les corps de Lewy sont également présents dans l'amygdale, le locus coeruleus, le noyau du raphé, le noyau dorsal du vague, le noyau pedonculo-pontin, le thalamus et l'hypothalamus.

Presque un siècle plus tard, en 2003, Braak décrit 6 stades de progression de la pathologie de Lewy dans les pathologies à corps de Lewy : démence parkinsonienne et démence de la maladie à Corps de Lewy (7).

Les corps de Lewy sont observés initialement au niveau du système olfactif (neuro-épithélium et bulbes olfactifs) et d'autre part des noyaux du tronc cérébral (noyau dorsal du vague, régions intermedio-reticulaire) : deux régions les plus vulnérables à l'apparition des corps de Lewy. Au stade 2, la pathologie de Lewy atteint la substance réticulée du tronc cérébral incluant le complexe *locus coeruleus/subcoeruleus*, et le noyau du raphé notamment.

Des stades 3 à 6, la progression se fait de manière ascendante vers les noyaux gris centraux puis le système limbique avec l'atteinte des régions temporales internes, du cortex cingulaire antérieur, puis du néocortex.

Au niveau macroscopique, la maladie à corps de Lewy est peu atrophiante lorsqu'elle est pure et ce même lorsqu'il existe une extension néocorticale. Bien qu'inconstante, la seule anomalie macroscopique visible peut être une dégénération de la substance noire avec une pâleur macroscopique en histologie.

Depuis les recommandations internationales de 2005, le diagnostic neuropathologique est standardisé (12). Afin de mettre en évidence la pathologie de Lewy, un examen codifié de l'encéphale est recommandé : examen du tronc cérébral puis du cortex frontal, gyrus cingulaire antérieur, cortex temporal, temporal inférieur, et pariétal. Une quantification des corps de Lewy est réalisée dans les différentes régions. Les études clinico-neuropathologiques n'ont pas retrouvé de corrélation entre les scores aux échelles neuropathologiques de la pathologie de Lewy et la sévérité de l'atteinte clinique (13,14). Une forme limbique de la maladie peut être associée à une forme cliniquement très sévère, et à l'inverse une forme néocorticale peut occasionner très peu de signes cliniques (14).

Au niveau du système nerveux autonome périphérique

Le système nerveux autonome périphérique (SNAp) est composé de 3 systèmes : sympathique, parasympathique et le système nerveux entérique (SNE). Les pathologies à corps de Lewy sont un exemple de pathologies neurodégénératives où le SNAp est atteint en parallèle du système nerveux central. Au sein du SNAp, le système nerveux entérique, contenant 600 millions de neurones, est une cible importante de la pathologie de Lewy, identifiée depuis les années 1980 (15,16). Tous les niveaux du tube digestif peuvent être touchés par la pathologie de Lewy et être responsables : d'une sialorrhée, de dysphagie, de constipation. A la phase d'état des pathologies à corps de Lewy, l'atteinte du SNE est constante, à la fois dans le plexus

myentérique et sous muqueux (17,18). Dès les stades initiaux de la progression de la pathologie de Lewy, la pathologie est présente dans la colonne intermedio-latérale de la moelle épinière dans laquelle repose les corps cellulaires des neurones pré-ganglionnaires sympathiques et parasympathiques (19). La dysautonomie vasculaire ou vésico-sphinctérienne qui en résulte, est plus fréquente dans les pathologies à corps de Lewy que dans la MA (20). Aucun cas de pathologie de Lewy isolée dans le système nerveux périphérique n'a été rapporté. Il semble que la pathologie de Lewy survienne de façon concomitante dans le système nerveux central (noyau dorsal du vague) et dans le système nerveux périphérique (colonne intermedio-latérale de la moelle épinière) (19). Cette atteinte du système nerveux autonome périphérique est responsable d'une symptomatologie clinique riche, intégrée dans les critères accessoires des critères diagnostiques de McKeith 2005 (12). Ces signes cliniques, peu spécifiques, résultent de l'atteinte de régions épargnées dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que la MA et pourraient donc améliorer la sensibilité du diagnostic de MCL.

L'atteinte du système nerveux périphérique autonome pourrait constituer une source de biomarqueurs de la pathologie de Lewy, certains des organes cibles étant accessibles à une biopsie : peau, tube digestif, glandes salivaires. L'analyse histologique de biopsies coliques réalisées en routine chez des patients parkinsoniens retrouvent des prolongements de Lewy chez 72% des patients dans le plexus sous muqueux (21,22). D'autres structures plus faciles d'accès telles que les glandes salivaires sous maxillaires ont été étudiées. En 2016, Beach a montré que la pathologie de Lewy était retrouvée chez 71% des patients avec une MCL sur des biopsies à l'aiguille des glandes sous maxillaires et chez aucun des témoins (23). Il s'agit de pistes intéressantes pour le développement de biomarqueurs de la MCL.

2.3 Epidémiologie de la Maladie à Corps de Lewy

Selon l'OMS, en 2010, 47,5 millions de personnes étaient atteintes de démences. La maladie à corps de Lewy est de plus en plus reconnue comme une cause fréquente de troubles cognitifs chez les personnes âgées. Cependant, sa fréquence réelle reste incertaine, des études antérieures ayant rapporté une fourchette de prévalence allant de 0 à 25% de tous les cas de démence (24,25). Selon plusieurs études, la MCL représenterait environ 4% des diagnostics dans une population avec des troubles cognitifs (26,27) ce qui est concordant avec les données de la Banque Nationale Alzheimer (BNA), créée en 2008, à partir de laquelle la MCL représente 4% des diagnostics cliniques, avec une forte disparité entre les centres. Cette forte disparité de prévalence entre régions, est aussi retrouvée dans l'étude de Kane *et al.*, et pourrait être expliquée par une connaissance variable des critères de consensus, et une application différente de ceux-ci en pratique courante (26).

Dans les séries autopsiques, la MCL représente pourtant la deuxième cause de démence dégénérative du sujet âgé, représentant entre 15 à 25 % des démences (28,29), loin des 4% des séries cliniques.

Le début de la maladie est plus tardif que dans la maladie de Parkinson, débutant généralement dans la sixième décennie. Elle toucherait autant les hommes que les femmes, bien que les données de la littérature soient contradictoires (27,30). Les facteurs de risque identifiés de MCL sont un antécédent d'anxiété (odds ratio=7,4), une dépression (odds ratio=6), un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou familial de maladie de Parkinson (respectivement odds ratio=2,8 et 4,6) et la présence de l'allèle APOE4 (odds ratio =2,2) (31). Toutefois il est difficile d'exclure la possibilité que l'anxiété et la dépression soient des symptômes précoces de la pathologie plutôt que des facteurs de risque. La survie est de 10 ans en moyenne après le diagnostic, mais des formes fulgurantes avec une espérance de vie de 1-2 ans ont été décrites. Le profil évolutif de la MCL par rapport à d'autres démences telles que la MA est débattu et les données de la littérature sont contradictoires. Plusieurs études ont rapporté une déclin

cognitif plus rapide, une survie plus courte et une institutionnalisation plus précoce dans la MCL que dans la MA (32–35) . A l'inverse d'autres études n'ont pas retrouvé de différence d'évolution entre ces deux pathologies (36). Plusieurs études confirment le pronostic péjoratif de l'association d'une pathologie Alzheimer à une pathologie de Lewy. Récemment Blanc *et al.* ont suivi 1159 patients pendant presque 6 ans en moyenne dans 4 centres mémoires français, aucune différence en terme de déclin cognitif, évalué par le MMSE, n'était retrouvée entre les patients avec une MA et les patients avec une MCL (37). Cependant, le déclin cognitif était plus rapide chez les patients avec une co-pathologie MA-MCL plutôt qu'une forme pure de maladie. Une autre équipe rapportait un risque d'institutionnalisation et de décès plus élevé chez les patients avec une MCL définie cliniquement associée à des biomarqueurs du LCS en faveur d'une MA par rapport à ceux avec un profil non en faveur d'une MA (38). Une autre étude a rapporté que chez 375 patients avec une MCL définie cliniquement, 25% avaient des biomarqueurs du LCS en faveur d'une MA, et ces patients avec un profil MA dans le LCS avaient des scores cognitifs plus faibles et une durée d'évolution de la maladie plus courte, confortant l'hypothèse d'une sévérité plus importante en cas de co-pathologie MA-MCL (39). Ces résultats confortent ceux d'une étude neuropathologique sur 143 patients où les patients avec une co-pathologie MA-MCL avaient un déclin cognitif plus rapide à 4 ans, que les patients avec une pathologie MA ou MCL pure (40).

3. Intrication neuropathologiques entre la maladie d'Alzheimer et la maladie à Corps de Lewy

3.1 La pathologie de Lewy dans la MA

Une pathologie de Lewy significative est retrouvée dans 20 à 60 % des cas autopsiques de MA (41–44). Ces différentes études neuropathologiques ayant porté sur le sujet retrouvent une

double localisation des corps de Lewy dans la MA. D'une part une localisation amygdalienne des corps de Lewy, utilisant alors le terme de MA avec corps de Lewy amygdaliens. Les proportions de ces sujets avec MA et une localisation amygdalienne des corps de Lewy est hétérogène d'une étude à l'autre. Hamilton *et al.* ont examiné 145 patients avec une MA et sur les 60% de sujets avec des corps de Lewy, la plupart présentaient des corps de Lewy amygdaliens (41). Dans une autre étude, 52% des MA avaient des corps de Lewy dans au moins une région du cerveau et pour 20%, il s'agissait de l'amygdale (43). L'amygdale semblant être un site de vulnérabilité de la pathologie de Lewy dans la MA, comme elle l'est pour la pathologie tau, mais son impact clinique est mal connu.

D'autre part, il existe une répartition plus classique de la pathologie de Lewy suivant le modèle de la MCL pure et de la Maladie de Parkinson, décrite par Braak correspondant à trois types de distribution topographique des corps de Lewy : la forme prédominant dans le tronc cérébral, la forme limbique, et la forme néocorticale (3,7).

3.2 La pathologie Alzheimer dans la Maladie à corps de Lewy

D'un point de vue neuropathologique, en plus des corps de Lewy, la MCL est presque constamment associée à une pathologie Alzheimer : dépôts amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire. Cette intrication lésionnelle était rapportée dès 1962 par Woodward puis en 1990 par Hansen qui proposa le terme de variant à corps de Lewy de la MA (2,5). On estime à présent que 90% des patients avec une MCL ont des dépôts amyloïdes associés. L'intensité de la pathologie neurofibrillaire quant à elle, est plus variable. Plusieurs études rapportent une charge neurofibrillaire plus faible que dans la MA, mais non négligeable. En effet, une étude a montré que 70% des sujets avec un variant à corps de Lewy de MA, avaient un score de Braak de V ou VI et les 30% restants avaient un score de III ou IV (45). Le chevauchement entre les lésions de MCL et de MA se fait donc principalement sur le mode d'une pathologie amyloïde quasi constante et abondante dans la MCL.

Dès les critères diagnostiques de 1996, cette co-pathologie est prise en compte. Le diagnostic neuropathologique de MCL reposait sur la prise en compte de la pathologie de Lewy mais également de la pathologie de type Alzheimer : amyloïde et neurofibrillaires.

Depuis les critères de 2005, le diagnostic neuropathologique de MCL est un diagnostic de probabilité. Ce diagnostic est établi en fonction des charges lésionnelles respectives de la pathologie de Lewy évaluée par la classification de Braak et de la pathologie Alzheimer, évaluée par la classification du NIA-Reagan Institute (46).

La probabilité que le diagnostic neuropathologique explique le syndrome clinique de MCL est directement liée à la gravité de la pathologie de Lewy, et inversement liée à la gravité de la co-pathologie de type Alzheimer.

3.3 Impact sur le diagnostic

Nous l'avons vu, il existe une large intrication neuropathologiques entre MA et MCL. De nombreuses études neuropathologiques montrent que la présence d'une pathologie Alzheimer au cours d'une MCL influence la sensibilité du diagnostic de MCL. La différenciation clinique entre MCL et MA peut donc apparaître difficile chez les patients ayant un chevauchement lésionnel important et être à l'origine d'un sous-diagnostic de la MCL au profit de la MA (47). Dans une étude récente clinico-pathologique, sur les 22 patients présentant une co-pathologie MA-MCL confirmée neuropathologiquement, aucun n'avait été diagnostiqué cliniquement au début de la maladie et seulement 23% avant le décès (48). Dans une grande série autopsique, près de 15% des MA cliniques correspondaient en fait à des MCL à l'examen neuropathologique, caractérisées par des inclusions d'alpha-synucléine diffuses (49). La qualité du diagnostic clinique de MCL est inversement liée à la proportion de lésions de type MA. Plusieurs études ont montré que la sensibilité du diagnostic clinique de MCL était plus élevée chez les patients avec une faible charge pathologique de type Alzheimer (47,50,51) et plus précisément avec une pathologie neurofibrillaire faible (47,52). La présence d'une pathologie

Alzheimer au cours d'une MCL influence donc le phénotype clinique. Les patients avec la double pathologie, de nouveau appelés dans la littérature variant à corps de Lewy de la MA, sont donc difficiles à identifier cliniquement, le phénotype de MA masquant celui de MCL. Les manifestations cliniques de la pathologie de Lewy néocorticale sont alors occultées par la pathologie neurofibrillaire.

En revanche, les patients ayant une maladie à corps de Lewy très pure présentent des formes typiques de MCL sur le plan clinique, remplissant tous les critères de MCL selon Mc Keith *et al.* Ces critères consensuels ont montré une grande spécificité mais une sensibilité insuffisante (53). Ce manque de sensibilité pourrait être la conséquence du chevauchement lésionnel avec la pathologie neurofibrillaire, les patients à haut stade de tauopathie ayant un phénotype de MCL moins typique que les formes les plus pures. Ces difficultés diagnostiques ont été prises en considération lors de la mise à jour des critères du diagnostic clinique et neuropathologique de la maladie à corps de Lewy en 2005 (12). Ces critères soulignent par exemple l'importance de réaliser une imagerie fonctionnelle de type Dat-Scan ou une TEP à la Fluoro-DOPA, à la recherche d'une dénervation dopaminergique présynaptique.

La faible sensibilité des critères diagnostiques apparaît donc en grande partie liée à l'intrication de la MCL avec une pathologie Alzheimer.

4. Critères diagnostiques

4.1 Des critères diagnostiques Mc Keith 2005 aux critères 2017

Les critères en vigueur jusqu'en 2017 étaient les critères *McKeith 2005* (12). Ces critères comportaient (i) *un critère central* : le syndrome démentiel, indispensable pour retenir le diagnostic, (ii) *3 critères cardinaux* : le syndrome parkinsonien, les fluctuations cognitives et les hallucinations visuelles, (iii) *des signes suggestifs* : un trouble du comportement en sommeil

paradoxal, une hypersensibilité aux neuroleptiques et une dénervation dopaminergique au Dat-Scan ou à la TEP à la Fluoro-DOPA, et (iv) *des critères accessoires*, correspondant à des signes cliniques souvent présents mais peu spécifiques, n'influençant pas le diagnostic. Un critère temporel ('règle des un an') imposait que les troubles cognitifs précèdent ou surviennent dans l'année du diagnostic de syndrome parkinsonien.

Jusqu'en 2017, une MCL probable était définie par la présence de 2 signes cardinaux ou par la présence d'un signe cardinal et d'un signe suggestif. Tandis que le diagnostic de MCL possible était retenu devant la présence d'un signe cardinal ou en l'absence de signe cardinal, par la présence d'au moins un signe suggestif.

L'utilisation des critères *McKeith 2005* a permis une augmentation du taux de prévalence du diagnostic de MCL en lien avec des critères un peu plus sensibles que ceux de 1996 et mieux utilisés (27,54). En effet, par rapport aux critères de 1996, les critères majeurs ne sont pas modifiés mais leur évaluation est reprécisée. Concernant *les fluctuations*, afin d'améliorer leur dépistage, les auteurs recommandent l'utilisation d'au moins une échelle standardisée parmi celle-ci : (i) l'échelle de la Mayo Clinic (55), (ii) the Clinician Assessment of Fluctuation scale, (iii) *the semi-structured One Day Fluctuation Assessment scale* (56). En ce qui concerne le syndrome parkinsonien, il semble aussi sévère dans la MCL que dans la maladie de Parkinson idiopathique et dominé par une instabilité, des troubles posturaux axiaux, une rigidité, tandis que le tremblement de repos est plus rare. Les critères 2005 recommandent l'utilisation d'une échelle simplifiée de l'UPDRS comportant 5 items : tremblements de repos, tremblement d'action, bradykinésie, expression faciale et rigidité. Ces items ont une spécificité de 100% et une sensibilité de 85% pour détecter un 'parkinsonisme' significatif chez des patients avec une suspicion de MCL, et ont l'avantage d'être indépendant de la gravité de la déficience cognitive (57). Quant aux hallucinations visuelles, leur détection n'est pas précisée dans les critères consensuels de 2005. À ces critères majeurs, s'ajoutent des critères suggestifs qui ont une pondération diagnostique moindre pour le diagnostic de MCL, leur seule présence est jugée

insuffisante pour retenir le diagnostic de MCL probable en l'absence de critères majeurs. Malgré l'augmentation de la prévalence du diagnostic de MCL, et l'amélioration de la sensibilité du diagnostic avec les critères *McKeith 2005*, celle-ci reste insuffisante et à l'origine d'un sous ou mauvais diagnostic de la maladie : entre 20 et 50% des MCL ne sont pas diagnostiquées, avec des erreurs diagnostiques au profit de la MA (58,59). Dans une série autopsique américaine de 2861 patients avec un diagnostic de démence (MA pure, MA et MCL, MCL pure), la spécificité pour le diagnostic clinique de MCL était de 95% mais la sensibilité de 32,1% en cas de MCL pure et de 12,1% en cas de co-pathologie MA-MCL (49). Une étude récente retrouvait une sensibilité et une spécificité de 73% et 93% pour le diagnostic de MCL probable d'après les critères de 2005 (60).

Plusieurs raisons peuvent rendre compte de cette faible sensibilité : d'une part, l'intrication d'une pathologie Alzheimer à la maladie à corps de Lewy qui modifie le phénotype, d'autre part l'imprécision des critères diagnostiques et enfin la place insuffisante laissée aux signes non moteurs dans le diagnostic de la maladie.

Dans les critères révisés publiés en 2017 (61), la notion de critères cardinaux est reprise mais avec 4 éléments au lieu de 3: les troubles du comportement en sommeil paradoxal étant un signe cardinal et non plus un signe suggestif. Il s'agit en effet d'un symptôme précoce dans la maladie, pouvant souvent précéder le début des symptômes de plusieurs années. Selon la série autopsique de Ferman *et al.*, lorsque les troubles du sommeil sont intégrés aux critères majeurs, la sensibilité du diagnostic augmente sans altérer la spécificité (62). Les troubles du comportement en sommeil paradoxal sont présents chez 76% des patients avec une MCL confirmée à l'autopsie contre 4% chez les patients atteints de d'autres pathologies neurodégénératives telles que la MA.

De plus les critères 2017 intègrent différents biomarqueurs qui sont évocateurs du diagnostic de MCL : (i) une anomalie du transporteur de la dopamine au Dat Scan ou en TEP, (ii) une anomalie à la polysomnographie confirmant le TCSP avec atonie, (iii) une anomalie à la

scintigraphie myocardique au MIBG. Ainsi les anomalies à la scintigraphie myocardique au MIBG, éléments accessoires de critères *McKeith 2005*, occupent désormais une place diagnostique plus importante, en rapport avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 94% pour le diagnostic de MCL (63).

Ces critères diagnostiques 2017 intègrent des critères accessoires cliniques et paracliniques. Parmi les critères accessoires cliniques, plusieurs ont été rajouté tels que l'apathie, l'anxiété, l'hypersomnie, et l'hyposmie. Comme dans les critères diagnostiques de 2005, les critères accessoires n'influencent pas le diagnostic. La MCL probable est définie par la présence de deux critères cardinaux ou d'un critère cardinal et d'au moins un biomarqueur suggestif. La présence d'un critère cardinal isolé ou d'au moins un biomarqueur suggestif sans critère cardinal détermine la MCL possible. Pour la distinction entre MCL et la maladie de Parkinson idiopathique, la règle des « un an » continue d'être recommandée.

L'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des critères diagnostiques 2017 reste encore à évaluer.

4.2 Les biomarqueurs de MCL : LCS et Dat Scan TEP

Biomarqueurs du LCS

Durant les dernières années, le diagnostic de la MA et des maladies apparentées a connu un essor considérable avec l'introduction des biomarqueurs du LCS, permettant de préciser le processus physiopathologique sous-jacent à la présentation clinique. Les plus étudiés sont : la protéine tau totale (t-tau), sa forme phosphorylée (phospho-tau), et le peptide amyloïde β ($A\beta$). Ces biomarqueurs sont le reflet du processus pathologique de la maladie d'Alzheimer (MA) caractérisé par des agrégats extracellulaires de peptide $A\beta$ et des dépôts intracellulaires de protéine tau anormalement phosphorylée, à l'origine de dégénérescences neurofibrillaires (DNF). La valeur diagnostique de ces biomarqueurs du LCS a été largement étudiée. Il a été mis en évidence un profil particulier des biomarqueurs du LCS dans la MA : augmentation de

la protéine t-tau et phospho-tau et diminution de A β 1-42. Ce profil est le reflet du double processus physiopathologique sous-jacent. La valeur diagnostique des biomarqueurs du LCS dans la MA est confirmée avec une sensibilité globale de 83-100% et une spécificité estimée entre 85 – 94 % (64).

À l'heure actuelle il n'existe pas de combinaison des biomarqueurs du LCS permettant un diagnostic des autres pathologies neurodégénératives non Alzheimer. Le profil précis des biomarqueurs du LCS pour les autres démences reste à valider, bien qu'il semble exister des profils de concentrations des biomarqueurs du LCS différents suivant les pathologies. La question des biomarqueurs dans la MCL implique d'avoir connaissance de l'intrication étroite entre la pathologie de Lewy et les lésions de type Alzheimer. En effet, comme nous l'avons vu la pathologie de Lewy est exceptionnellement isolée et quasi constamment associée à des lésions de type Alzheimer dans les études anatomopathologiques. Il semble que la majorité des patients avec une MCL n'ont aucun biomarqueurs pathologiques : 85% au stade prodromal et 60% au stade de démence (65). Au stade prodromal de MCL, les biomarqueurs seraient donc le plus souvent normaux contrairement à la MA et permettrait un diagnostic différentiel. Les variations de chacun de ces biomarqueurs ont été largement étudiées individuellement.

Concernant le peptide A β 1-42, comme dans la MA, il ressort de plusieurs études, une diminution de ce peptide par rapport à des patients témoins (65–68). Toutefois la diminution du peptide A β 1-42, ne semble pas aussi importante que dans la MA (67,69). Le peptide A β 1-40, quant à lui, semble significativement plus bas dans la MCL que dans la MA, quel que soit le stade de la maladie (65,70). Ainsi alors que la majorité des études n'indique pas de différence significative du niveau d'A β 1-42 entre les patients avec une MA et une MCL, le ratio A β 1-42/ A β 1-40 pourrait permettre de discriminer MA et MCL, par une baisse de l'A β 1-40 chez les patients avec une MCL. Le ratio apparaît donc normal dans la MCL aussi bien au stade prodromal qu'avancé contrairement à la MA où ce ratio est abaissé (65,69). Concernant la protéine Tau, ses concentrations dans la MCL, sont très variables suivant les études mais

seraient plus faibles que dans la MA voire normales (66,67,70,71). En ce qui concerne la protéine tau phosphorylée sur la thréonine 181, elle pourrait représenter un biomarqueur utile pour discriminer la MA de la MCL. Des revues de la littérature ont permis de montrer que les niveaux de phospho-tau étaient peu perturbés chez les patients avec des troubles cognitifs non Alzheimer, et qu'ils permettaient ainsi une discrimination des patients MA des autres causes de troubles cognitifs (72,73). Les valeurs de t-tau et phospho-tau paraissaient les plus pertinentes pour discriminer les patients MA des patients avec une MCL (68,70,74) .

Une étude récente avec analyse neuropathologique a montré qu'un ratio t-tau / A β 1-42 élevé et un taux de protéine A β 1-42 bas était prédictif d'une co-pathologie Lewy-Alzheimer avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 90% pour le ratio (75).

En plus de leur intérêt diagnostique, le rôle pronostique des biomarqueurs du LCS dans la MCL a été étudié et les résultats sont contradictoires. Dans une étude, l'augmentation du taux de protéine t-tau dans le LCS était associée à une augmentation de la mortalité chez 47 patients avec une MCL (76). Tandis qu'une autre n'a pas retrouvé d'association significative entre le taux de protéine t-tau dans le LCS et le déclin cognitif chez 100 patients ayant une MCL suivis cliniquement pendant 2 ans (77). Par contre cette dernière étude montre que la valeur de la protéine A β 1-42, est associée à un déclin cognitif plus rapide chez les patients atteints de MCL, comme ce qui a été retrouvé dans la maladie de Parkinson (78). Ces résultats suggèrent que le dosage de la protéine A β 1-42, bien que de peu de valeur diagnostique, pourrait avoir un intérêt pronostique significatif chez les patients atteints de MCL.

Imagerie métabolique dopaminergique

Dans le contexte du diagnostic différentiel d'un déclin cognitif, la destruction des neurones dopaminergiques de la substance noire mesurée par l'imagerie dopaminergique est relativement spécifique de la pathologie de Lewy, la substance noire étant largement épargnée par la pathologie Alzheimer (79). En outre, les études autopsiques suggèrent que la dénervation

dopaminergique est un bon reflet de la charge lésionnelle globale de la pathologie de Lewy (7). L'innervation dopaminergique striatale peut être mesurée par différentes techniques : la scintigraphie au ¹²³I-ioflupane (FP-CIT) : Dat-Scan, ou la tomographie par émission de positons (TEP) à la Fluoro-DOPA (¹⁸F-Dopa).

La scintigraphie au Dat-Scan a obtenu l'AMM pour le diagnostic différentiel entre la MA et la MCL en 2006. Il s'agit d'un examen qui a une sensibilité aux alentours de 80% et une spécificité d'environ 90% pour le diagnostic de MCL *probable* (80).

Un Dat Scan normal n'élimine pas le diagnostic. En effet chez certains patients avec une atteinte essentiellement corticale, il peut n'être retrouvé aucune dénervation dopaminergique pré synaptique, comme cela était le cas pour presque 10% des patients avec une MCL dans une série autopsique récente (81). Il existe en effet une corrélation linéaire significative entre la fixation au Dat-Scan et la densité de neurones nigro-striataux (81,82). Dans la maladie de Parkinson, plusieurs études ont montré une corrélation négative significative entre la fixation en Dat-Scan et la sévérité du syndrome Parkinsonien. On ne compte que quelques études dans la MCL avec des résultats discordants. En 2013, Ziebell *et al.* n'ont retrouvé aucune corrélation significative entre les critères majeurs de MCL et la fixation au Dat-Scan, chez 51 patients avec une MCL probable définie cliniquement, naïfs de traitements (83). Tandis que d'autres études ont retrouvé une corrélation négative entre la dénervation dopaminergique évaluée au Dat-Scan et les symptômes cliniques : le déficit cognitif, l'apathie, les hallucinations visuelles et le syndrome parkinsonien, évalué par le score UPDRS III (84–87).

La TEP à la Fluoro-DOPA a la même indication que le Dat-Scan mais offre une meilleure résolution spatiale, et un couplage assez systématique des caméras TEP à un scanner (plus rare pour les gamma-caméras conventionnelles) permettant une correction d'atténuation et un repérage anatomique du striatum plus précis.

4.3 Optimisation des critères diagnostiques

Préciser le profil cognitif

Le profil cognitif de la MCL est caractérisé par des troubles visuo-spatiaux, visuo-constructifs, des troubles attentionnels et un syndrome dysexécutif. Il peut exister des troubles mnésiques mais au second plan. Dans une étude avec preuves anatomopathologiques, les troubles visuo-spatiaux étaient présents chez 74% des patients avec une MCL débutante contre 45% chez les sujets atteints de MA (88). Leur présence précoce chez les patients avec une MCL prédirait un déclin rapide et le développement d'hallucinations visuelles, et pourrait permettre d'identifier les patients dont le syndrome clinique est dû aux corps de Lewy plutôt qu'à la pathologie de la maladie d'Alzheimer (89).

Très peu d'études avec confirmation neuropathologique des diagnostics se sont intéressées au profil cognitif dans la MCL et la MA (5,88,90–93). Hansen *et al.* ont retrouvé un déficit visuo-spatial, une altération de la fluence verbale et des déficits attentionnels plus importants chez les patients avec une co-pathologie plutôt que chez les patients avec une MA pure. Toutefois cette étude était limitée par le faible effectif de patients (5). Deux autres études ont comparé le profil neuropsychologique chez des patients avec une MA pure, une MCL pure et une co-pathologie MA-MCL. La première a montré que les sujets ayant une MCL pure présentaient un déficit visuo-spatial plus marqué que les deux autres groupes, mais des performances mnésiques meilleures. Les auteurs n'ont pas montré de différence significative en termes de performances neuropsychologiques entre les MA pures et les co-pathologies MA-MCL (92). Ces résultats confortent ceux d'une étude plus ancienne qui n'avait pas retrouvé de différence significative des performances mnésiques entre les patients avec une MA pure ou une co-pathologie MA-MCL, mais des performances mnésiques cependant inférieures à celle du groupe MCL pure. Les performances en mémoire épisodique ne sont pas discriminantes pour distinguer les formes pures de MA d'une co-pathologie Lewy-Alzheimer. Contrairement à l'étude de Yoshizawa *et al.*, dans cette étude, le groupe de patients avec une co-pathologie MCL-MA présentait des

performances plus faibles à un score composite visuo-spatial que chez les patients avec une MCL ou MA pure (90).

Faute d'outils neuropsychologiques adaptés et consensuels, il est difficile de mettre en évidence un profil neuropsychologique spécifique de co-pathologie Alzheimer-Lewy. Récemment, Chung *et al.* ne sont pas parvenus à montrer de différence de profil neuropsychologique entre des sujets avec une MA (n= 316) et une co-pathologie MA-MCL (n=215) du fait en partie de l'utilisation de tests neuropsychologiques peu adaptés à la pathologie de Lewy (93). Aucune batterie n'a été développée pour dépister le profil neuropsychologique de MCL en pratique courante.

Mieux définir les critères majeurs

Dans les formes pures de MCL, l'identification des critères majeurs ne pose souvent pas de difficulté. Lors d'une co-pathologie Alzheimer-Lewy en revanche, la symptomatologie de Lewy, occultée par le phénotype de MA, rend plus difficile l'analyse de ces symptômes majeurs, d'autant plus en l'absence de définitions précises de ceux-ci, ni de méthodes consensuelles d'identification.

Le syndrome parkinsonien

Bien que faisant partie des critères majeurs des critères diagnostiques, il faut savoir qu'environ 14% des patients avec une MCL ne présente pas de syndrome parkinsonien clinique, ce qui participe à la baisse de sensibilité du diagnostic. De plus, se pose le problème de la définition précise du syndrome parkinsonien, et de son évaluation standardisée.

Il pourrait être utile d'utiliser des outils validés pour son évaluation, et définir des seuils de significativité permettant de retenir son existence, tel que l'échelle UPDRS simplifiée proposée par Ballard *et al.* (57).

Les études ayant évaluées l'intensité du syndrome parkinsonien entre des sujets avec une pathologie Alzheimer et des sujets avec une pathologie de Lewy montrent des résultats

divergents. L'étude de Kaur *et al.* dans laquelle les patients étaient définis sur des critères cliniques, rapporte un syndrome parkinsonien plus important chez les patients avec une pathologie de Lewy qu'elle soit associée ou non à une maladie d'Alzheimer. L'amimie semblait être le symptôme le plus discriminant pour différencier une pathologie de Lewy d'une maladie d'Alzheimer pure (94). Une étude neuropathologique ayant évalué la fréquence du syndrome parkinsonien chez des patients avec une MA associée ou non à la présence de corps de Lewy à l'examen anatomopathologique confirmait ces résultats en retrouvant un score total à l'échelle UPDRS moteur plus élevé dans le groupe avec pathologie de Lewy associée que sans (93). Une autre étude neuropathologique, ayant inclus 19 patients avec une pathologie Alzheimer pure, 18 avec une pathologie de Lewy isolée, et 22 avec l'association des deux types de lésions, a retrouvé des résultats divergents. En effet, un syndrome parkinsonien était plus fréquent chez les patients avec une pathologie de Lewy isolée par rapport au MA pure quel que soit le stade d'évolution de la maladie. Et aucune différence de fréquence du syndrome parkinsonien n'était retrouvée entre les MCL pures ou MA pures et les sujets avec une co-pathologie (48).

Les fluctuations

L'utilisation d'échelle standardisée semble indispensable afin d'identifier les fluctuations cognitives de la MCL. En 2004, Ferman *et al.* ont décrit une échelle simple reposant sur 4 items. Les auteurs ont commencé par un questionnaire de 19 items remis aux aidants de 70 patients atteints de MCL, de 70 patients atteints de la MA et de 200 personnes âgées cognitivement normales. Quatre des 19 items du questionnaire sont rarement survenus chez les personnes âgées normales, qui pouvaient être distinguées des patients atteints de MCL ou de MA sur cette base. Les quatre items distinctifs étaient :

- Somnolence ou léthargie de jour.
- Sommeils de plus de 2 heures de jour.
- Regard fixe pendant de longues périodes.
- Episodes où le langage/la pensée est désorganisé(e).

63% des patients atteints de MCL présentaient 3 ou 4 de ces items contre 12% des patients atteints de MA, ce qui donnait une valeur prédictive positive de 83% pour le diagnostic clinique de la MCL. La présence de moins de 3 de ces items avait une valeur prédictive négative de 70% pour l'absence de MCL. Ainsi, dans ces populations, les quatre caractéristiques composites avaient une bonne valeur discriminante (55), pourtant ces quatre items sont rarement considérés comme des possibles fluctuations. L'identification de ces caractéristiques élargit le spectre clinique à explorer lors d'une suspicion de pathologie de Lewy seule ou associée à une MA. En effet les fluctuations de la MCL se distinguent de celles retrouvées dans la MA. Dans la MCL, les fluctuations sont décrites comme périodiques, transitoires et similaires à une interruption du flux de conscience ou d'attention. Tandis que dans la MA, ces fluctuations correspondent à des changements d'état plus durable sous forme de bons et mauvais jours (95). L'interprétation et l'application de ce critère clinique continuent à limiter la sensibilité diagnostique des critères consensuels de MCL, il est donc indispensable d'utiliser des échelles cliniques standardisées.

Hallucinations visuelles

Dans la MCL, les hallucinations visuelles ont des caractéristiques propres. Elles sont souvent complexes, ayant comme sujet des figures humaines ou des animaux. Elles sont bien vécues par le patient, rarement source d'angoisse. Tiraboschi *et al.* ont montré que les hallucinations visuelles étaient le symptôme le plus spécifique permettant de différencier les patients avec une MA d'une MCL, définis neuropathologiquement (88).

Thomas *et al.* ont étudié des patients avec une co-pathologie et ont retrouvé que quel que soit le stade évolutif de la pathologie, les hallucinations visuelles étaient présentes chez 94% des patients avec une pathologie de Lewy pure, chez 50% des patients avec une co-pathologie et chez 16% des patients avec une MA pure. Elles étaient donc significativement plus fréquentes dans le groupe avec une co-pathologie que dans le groupe présentant des lésions Alzheimer pures, leur présence permettant de prédire la présence de lésions de type synucléopathie (48).

Dans une autre étude, les hallucinations visuelles étaient plus fréquentes dans le groupe co-pathologie MA-MCL que dans le groupe MCL pure, mais les patients MCL étaient identifiés cliniquement et l'association à une pathologie Alzheimer était définie par un ratio t-tau/A β 42 élevé dans le LCS (38).

Dans tous les cas, il semble indispensable d'être vigilant à la présence ou l'apparition d'hallucinations visuelles au cours d'une pathologie d'Alzheimer, ce qui doit faire évoquer la présence d'une MCL associée. Il est donc indispensable de savoir identifier ces phénomènes d'hallucinations visuelles, parfois non verbalisés.

Promouvoir les critères accessoires

Les symptômes psychotiques, critères majeurs de la MCL, sont restreints aux hallucinations visuelles dans les critères Mc Keith 2005 ou 2017. Les hallucinations d'une autre modalité sont considérées comme des critères accessoires. Or, en 2010, Fénelon *et al.* montrent que les phénomènes psychotiques mineurs (les sensations de présence, les illusions de passage, les illusions visuelles) et les hallucinations non visuelles occupent une part importante des symptômes psychotiques chez les patients parkinsoniens. En effet les hallucinations non visuelles sont présentes chez 35% des patients parkinsoniens alors que seulement 16% présentent des hallucinations visuelles (96). Les symptômes psychotiques dit mineurs sont présents chez 45% des patients parkinsoniens. La forte prévalence des hallucinations non visuelles confirme que l'utilisation de questionnaires détaillés est obligatoire pour identifier l'ensemble du spectre hallucinatoire associé à la pathologie de Lewy. L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) s'avère insuffisamment précis. Fénelon *et al.* proposent ainsi l'utilisation d'un questionnaire évaluant la totalité du spectre des manifestations psychotiques et hallucinatoires dans la maladie de Parkinson, qui pourrait être utilisé dans la MCL. Il n'existe en effet pas de questionnaire ou échelles de dépistage des manifestations psychotiques dans la MCL.

À côté de ces symptômes psychotiques dit mineurs, on retrouve également des symptômes psychiatriques autre que psychotiques, tels que la dépression, l'anxiété, et l'apathie, qui sont intégrés aux critères accessoires dans les critères de Mc Keith 2017. Ces symptômes pourraient être précisés. La littérature apporte des preuves de leur fréquence et de leur sévérité dans la MCL par rapport à la MA (97,98). Les épisodes dépressifs majeurs étant plus fréquents, et la dépression pouvant être persistante chez 73% des patients. L'étude de Donaghy montre qu'au sein de tous les items du NPI, échelle d'évaluation des symptômes neuropsychiatriques, l'apathie et l'anxiété étaient les symptômes les plus discriminants pour différencier une MA prodromale d'une MCL prodromale définies sur des critères cliniques. En effet les patients avec une MCL présentaient 4 fois plus souvent au moins au 2 symptômes psychiatriques mineurs parmi l'anxiété, l'apathie, les illusions, les hallucinations non visuelles, que les patients avec une MA (99). De plus, certaines particularités sémiologiques de l'anxiété de la MCL pourraient améliorer la valeur diagnostique des critères (100). L'anxiété de la MCL est marquée par des manifestations physiques (tension physique, sueurs, visage figé). Des plaintes somatoformes sont régulièrement rapportées à la phase d'état chez 12% des patients dans les 6 mois à 10 ans précédant le diagnostic (101).

Ces symptômes en étant mis au même plan que les hallucinations visuelles en termes de valeur diagnostique pourraient peut-être permettre d'améliorer la sensibilité des critères diagnostiques.

L'anosmie, autre critère accessoire dans les critères diagnostiques Mc Keith 2005 et 2017, est un symptôme précoce de la MCL, en lien avec l'atteinte initiale du bulbe olfactif par la pathologie de Lewy, et pouvant précéder le début des troubles cognitifs de plusieurs années. Fréquent mais pas spécifique de la pathologie, son dépistage permettrait par contre d'augmenter la sensibilité du diagnostic (102,103). Une étude neuropathologique composée de sujets avec une MA pure ou une co-pathologie Alzheimer-Lewy rapportait une augmentation de 29% de la sensibilité pour le diagnostic de pathologie de Lewy associée, lorsque l'anosmie était rajoutée

aux critères majeurs (102). Une échelle simple de dépistage de l'anosmie a été validée dans la maladie de Parkinson, ayant une sensibilité de 70% et une spécificité de 85% (104).

5. L'échelle LeSCoD

5.1 Qu'est-ce que l'échelle LeSCoD

L'échelle LeSCoD a été conçue pour combler le manque d'outil clinique simple et fiable, pour dépister la pathologie de Lewy chez les patients consultant pour des troubles cognitifs.

Cette échelle a été bâtie à partir d'une réécriture des critères révisés de McKeith 2005 avec deux objectifs :

- définir précisément chaque critère, pour améliorer la reproductibilité du diagnostic ;
- interpréter les résultats sous une forme semi-quantitative plutôt que dichotomique, de façon à améliorer la sensibilité du diagnostic.

Transformer les critères de McKeith en échelle semi-quantitative place les critères mineurs ou accessoires au même niveau que les critères majeurs, permettant ainsi d'améliorer la sensibilité du diagnostic comme cela a été rapporté dans plusieurs études (20,62).

5.2 Présentation de l'échelle

L'échelle reprend les principaux critères de McKeith 2005, sans considération de hiérarchie : critère central, majeurs, mineurs et accessoires contribuent à part égale au score total. L'échelle LeSCoD se divise en 9 catégories cliniques, elles-mêmes subdivisées en 4 items, qui peuvent être des tests cognitifs simples, des signes d'interrogatoire ou des signes d'examen clinique. Ces items sont issus chaque fois que possible d'échelles cliniques publiées et validées. En effet des questionnaires structurés permettent de rechercher de façon systématique des symptômes mal définis dans les critères actuels : hallucination, fluctuation, syndrome parkinsonien.

❖ Critère central : **déclin cognitif**

L'échelle LeSCoD suit la procédure de dépistage de la démence du Parkinson récemment proposée par la *Movement Disorders Society* (105), combinant des tests de fluence verbale littérale, d'attention, de visuo-construction et/ou de perception visuelle. Ainsi le déficit cognitif, critère central du diagnostic clinique est précisé.

❖ Critères majeurs :

- * Le **syndrome parkinsonien** est défini par les 4 signes de l'échelle UPDRS les plus discriminants pour le diagnostic de syndrome parkinsonien dans la MCL (57) : l'amimie, le tremblement de repos ou postural, l'instabilité posturale et la rigidité.
- * La présence **d'hallucinations** insidieuses est recherchée par une série de 4 questions issues du questionnaire validé de Fénelon publié en 2010 dans la maladie de Parkinson (96). A la recherche d'hallucinations visuelles, élément majeur des critères de McKeith, s'ajoute la recherche de symptômes psychotiques mineurs : illusions visuelles, sensation de présence, et de passages.
- * Les **fluctuations** de la cognition et de la vigilance propres à la MCL sont dépistées par le questionnaire en 4 points de la Mayo Clinic (55).
- * Les **troubles du comportement en sommeil paradoxal**, symptôme majeur dans les nouveaux critères Mc Keith 2017, sont recherchés grâce à des questions issues du questionnaire validé de la Mayo Clinic (62).

❖ Critères mineurs et accessoires :

Les critères mineurs et accessoires de McKeith 2005 ou 2017 ont été réorganisés afin que ces critères aient le même poids que les critères majeurs dans le diagnostic de MCL.

- * La **dysautonomie** respectivement cardiovasculaire et vésicosphinctérienne, est identifiée par des questions issues de l'échelle SCOPA-Aut (106).

- * L'**anosmie** a été intégrée sous la forme du questionnaire validé dans la maladie de Parkinson (104).

L'intérêt majeur de LeSCoD réside dans son caractère *semi-quantitatif* sur 36 points, qui permet d'apprécier la charge lésionnelle de la pathologie de Lewy. La population cible de cette échelle est l'ensemble du continuum pathologique, des MCL, où le score LeSCoD attendu est élevé ; aux MA, qui représentent la majorité des patients des consultations mémoire. **LeSCoD se posant comme la première échelle clinique permettant le diagnostic des pathologies mixtes MA-MCL.**

6. Objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectif principal la **validation clinique de l'échelle LeSCoD**, échelle de dépistage semi-quantitative de la pathologie de Lewy. Pour ce faire, notre étude propose de tester cette échelle chez trois groupes distincts de patients ayant un déclin cognitif au stade débutant à modéré (MMSE 26-18) : (1) des patients avec une *MCL probable* selon McKeith (« témoins positifs ») ; (2) des patients avec une *MA probable sans signe de pathologie de Lewy* ; (3) des patients avec une *possible co-pathologie MA-MCL*, car remplissant les critères de MA possible ou probable et les critères de MCL possible, mais ne remplissant pas les critères de MCL probable. Dans ces trois groupes, le dépistage de la MCL par l'échelle de LeSCoD sera comparé au diagnostic de MCL possible ou probable par les critères de McKeith.

Cette étude de validation a pour objectifs secondaires de déterminer des profils phénotypiques spécifiques de pathologies (MA sans signe de MCL, MCL probable, pathologies mixtes), indépendamment de leur diagnostic par les critères de McKeith. Nous proposons également de

corrélér l'échelle LeSCoD avec l'imagerie fonctionnelle dopaminergique par TEP à la Fluoro-DOPA.

7. Méthodes

7.1 Population étudiée

Des patients avec un diagnostic de MA, de MCL ou des patients avec une co-pathologie Lewy-Alzheimer ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient :

- un âge entre 60 à 90 ans
- une acuité visuelle et auditive normale
- une maîtrise de la langue française suffisante pour réaliser les tests neuropsychologiques
- le patient devait être affilié au régime de sécurité sociale ou système équivalent
- la présence d'un aidant fiable lors de la consultation d'inclusion
- un déclin cognitif au stade débutant à modéré (MMSE 26-18)
- l'absence de pathologie constituant un critère d'exclusion

Les patients avec les caractéristiques suivantes étaient non inclus :

- âge < 60 ans ou > 90 ans
- autre pathologie neurologique, psychiatrique ou générale susceptible d'expliquer les troubles cliniques
- prise de traitement neuroleptique actuelle ou passée
- absence de l'aidant
- opposition orale à la passation de l'échelle LeSCoD
- pathologie vasculodégénérative extensive (score de Fazekas 2) en IRM
- majeurs sous tutelle, sous curatelle

Les patients sous traitements psychotropes non neuroleptiques, sous anticholinestérasiques et sous traitements dopaminergiques pouvaient être inclus. Le traitement par mémantine n'était pas un critère d'exclusion.

Les patients devaient avoir eu un bilan neuropsychologique de moins de 6 mois et une IRM encéphalique, au préalable à la consultation spécialisée au Centre Mémoire, Ressources et Recherche (CMRR). Les patients de moins de 60 ans n'ont pas été inclus, afin d'éviter les formes génétiques de MA.

7.2 Design de l'étude

L'étude LeSCoD est une étude monocentrique, transversale, non contrôlée, non randomisée, ouverte. L'étude a été menée au CMRR de Nantes, entre novembre 2014 et novembre 2017. L'échelle LeSCoD a été remplie en consultation courante chez des patients présentant des troubles cognitifs débutants (MMSE 26-18), attribués à une MA ou à une MCL, ou à une co-pathologie MA-MCL, en l'absence de critères d'exclusion ou d'opposition orale.

Le recrutement consécutif a assuré une représentativité de la population des consultants en CMRR, qui est la population cible de notre échelle.

Les patients remplissant les critères d'inclusion ont été inclus dans l'étude. Ils ont été en premier lieu répartis dans 3 groupes, selon la présence de signes cliniques suggestifs de MA selon les critères de la NINCDS-ADRDA et/ou de MCL selon les critères de Mc Keith :

- **Groupe MA** : Critères de Maladie d'Alzheimer probable selon la NINCDS-ADRDA et aucun signe de MCL (les patients ne remplissant pas les critères ni de MCL, ni de maladie d'Alzheimer seront par définition exclus)

- **Groupe MCL probable** : Maladie à corps de Lewy probable selon les critères de Mc Keith 2005, définie par la présence de deux critères majeurs, ou d'un critère majeur et au moins un mineur.

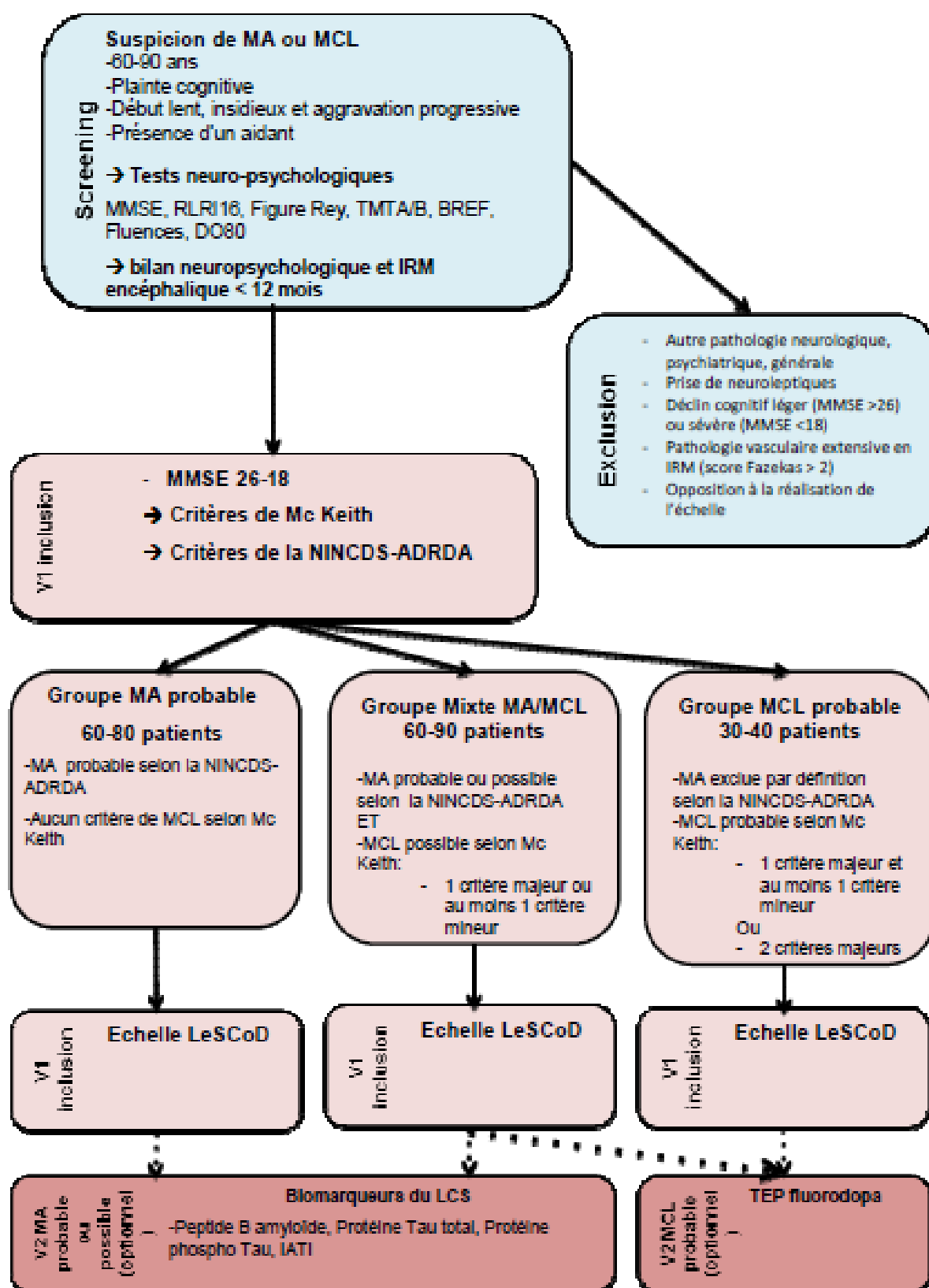
- **Groupe mixte MA-MCL** : MA probable ou possible selon les critères de la NINCDS-ADRDA et maladie à corps de Lewy possible selon les critères de McKeith, définie par la présence d'un critère majeur ou d'un critère mineur isolément.

A la suite de leur répartition dans un des groupes, ces patients se sont vu proposer l'échelle LeSCoD, dans le cadre de l'interrogatoire du patient et de l'aidant et d'un examen clinique complet.

La non opposition orale à la réalisation de cette échelle clinique en soins courant a été consignée dans le dossier médical et le CRF électronique.

Secondairement dans le cadre d'une visite optionnelle, certains patients se sont vu proposer la réalisation d'une TEP à la FluoroDOPA, et/ou une ponction lombaire.

Le tableau ci-dessous reprends le schéma de l'étude.



7.3 Examens paracliniques

TEP à la FluoroDOPA

L'examen TEP est réalisé dans le service de médecine nucléaire CHU / ICO Nantes (TEP Siemens Biograph mCT 40 ou 68). La Fluoro-DOPA (18F) est un traceur de routine clinique couramment utilisé en oncologie et en neurologie.

Préparation de l'examen :

Dans le cadre de la réalisation de l'examen TEP à la Fluoro-DOPA (18F), en raison d'un possible phénomène de compétition avec certains traitements pouvant modifier la fixation striatale de la Fluoro-DOPA (18F), les médicaments ci-dessous ont été arrêtés avec l'accord du médecin traitant du patient en fonction de leur demi-vie, puis repris le jour même après l'examen :

- Halopéridol ou Haldol® : interruption le matin de l'examen
- Réserpine ou Tensionorme® : arrêt 72 heures avant l'examen

Le patient était également si possible à jeun de traitement antiparkinsonien 12 heures avant l'injection de la Fluoro-DOPA (18F).

Le contrôle de la glycémie capillaire et le repos neuro-sensoriel n'étaient pas nécessaires pour la TEP Fluoro-DOPA (18F). Il n'y avait pas de prémédication avant l'examen. Le patient était à jeun depuis 4 heures minimum.

Réalisation de l'examen :

L'injection a été réalisée par un manipulateur en électroradiologie médicale après pose d'une voie veineuse périphérique, 2 MBq/kg de 18F-Dopa (min : 100 MBq – max : 150 MBq) ont été injecté en injection intraveineuse lente.

L'acquisition des images a eu lieu 70 à 90 minutes après l'injection. Le patient était positionné en décubitus dorsal, bras le long du corps, tête maintenue dans une têtère, dans le plan orbitoméatal.

Le protocole d'acquisition consistait en un pas de 20 minutes centré sur l'encéphale, réalisé sur une caméra TEP 3D.

Dosimétrie :

A cette posologie, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 140 MBq de Fluoro-DOPA (18F) est de 3.5 mSv environ (pour un adulte de 70 kg). Cette activité correspond à l'activité proposée en neurologie par le laboratoire et s'appuie sur les recommandations de la Société Européenne de Médecine Nucléaire (EANM).

Cette dose s'ajoute celle de l'examen TDM réalisé avant l'acquisition TEP, qui permettait la correction de l'atténuation et aidait également au positionnement des régions d'intérêt. Dans le cadre de cette exploration, l'exposition due au TDM (Siemens Somaton Definition AS+) pour une exploration cérébrale est évaluée à 558 mGy.cm (PDL) pour une dose efficace de 1,2 mSv. Il n'existe pas d'effet secondaire décrit dans la littérature pour de telles valeurs d'exposition chez le sujet adulte. A titre de comparaison la dose efficace reçue par le patient lors d'une tomodensitométrie thoracique ou abdominale est d'ordre 10 mSv.

Quantification striatale :

La quantification a été réalisée par le médecin nucléaire en aveugle des connaissances du dossier. Des régions d'intérêt standardisées ont été positionnées sur une coupe axiale moyennée, sur les noyaux caudés, les putamen, les striatum et au niveau occipital permettant d'obtenir les valeurs moyennes d'activité et de calculer ratio striato-occipital (Striatal-to-Occipital Ratio SOR) pour chaque structure.

Analyse du liquide cébrospinal

Dans le cadre de l'étude LeSCoD, la ponction lombaire est optionnelle. Le LCS était prélevé dans des conditions strictes d'asepsie, au lit du patient, par ponction lombaire. Le prélèvement du LCS est effectué dans un tube en polypropylène dédié de 5 mL (Sarstedt 62.558.201 PP).

Au laboratoire de Biochimie du site hôpital G&R Laënnec du CHU de Nantes, dès réception (dans un délai optimal d'une heure), les prélèvements ont été centrifugés puis aliquotés dans des tubes à sérothèque en polypropylène (recommandation : Tube 1,7ml Low Binding Sorenson Bioscience Référence 27210), minimum 500µl nécessaires par aliquote, au moins 4 aliquotes, et une congélation immédiate à -70°C. Le dosage des biomarqueurs, peptide amyloïde β 1-42, protéines Tau, protéines Tau phosphorylées (pTau181) ont été réalisés par technique ELISA avec les kits « Innogenetics – Fujirebio » (Fujirebio France SARL Les Conquérants, 1 avenue de l'Atlantique, 91976 ZA Courtaboeuf cedex).

Ces techniques font référence, et un contrôle de qualité international est mis en place : « the Alzheimer's Association QC program for biomarkers in CSF » Göteborgs universitet, Box 100, 405 30 Göteborg (S).

7.4 Analyses statistiques

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été rapportées en utilisant les moyennes et les écarts-types pour les données continues et des pourcentages pour les données catégorielles. Afin de comparer les groupes de patients, des analyses de variance à un facteur (ANOVA) ont été utilisées pour les données continues, et des tests du chi2 ont été utilisés pour les données catégorielles. La validité interne de l'échelle LeSCoD a été évaluée en vérifiant l'unidimensionnalité des items à l'aide d'une analyse factorielle confirmatoire (RMSEA<0.08, CFI>0.90, TLT>0.90) et à l'aide d'une validation par un modèle de Mokken (H>0.3 pour chaque item et pour l'échelle). La validité externe a été évaluée en comparant à l'aide d'une ANOVA les scores dans les différents groupes cliniques de patients (validité discriminante) et

en évaluant la validité concourante de l'échelle déterminée par la mesure de la corrélation linéaire entre le score LeSCoD et la mesure de la dénervation dopaminergique striatale évaluée en TEP à la FluoroDOPA. La fiabilité des scores LeSCoD a été évaluée en utilisant l'alpha de Cronbach pour la cohérence interne : une cohérence interne correcte a été prise en compte si le coefficient alpha de Cronbach était $> 0,7$. La validité diagnostique de l'échelle LeSCoD a été évaluée à l'aide de courbe ROC reliant le score LeSCoD à la présence d'une synucléopathie (MCL ou co-pathologie MA-MCL) réalisé à partir des critères de Mc Keith. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) ont été définis après recherche du meilleur seuil possible.

8. Résultats : article

LeSCoD: a new clinical scale for the detection of Lewy pathology in neurocognitive disorders

Abstract

Background Lewy body pathology is the second cause of cognitive neurodegenerative disorders in the elderly in the autopsy series but remains under-diagnosed in routine practice due to a low sensitivity of current diagnostic criteria and almost overlap with Alzheimer's pathology, masking the phenotype of Lewy body. The objective of this study was to validate the LeSCoD scale, a scale of detection of signs of Lewy pathology in current practice, and secondly to correlate this scale with PET imaging with Fluoro-DOPA.

Methods Patients with Lewy body disease, Alzheimer's disease or patients with criteria of both pathologies, were included and divided into 3 groups: AD, DLB and Mixed groups. Some subjects had PET imaging and /or lumbar puncture with biomarkers of CSF. The LeSCoD scale was administered during a consultation of current practice.

Results 133 patients were included: AD (n = 77), DLB (n = 34), and AD-DLB pathology (n = 22). The LeSCoD scale showed robust internal and external validity. We determined a cut off of 10 above which the sensitivity and the specificity for the Lewy pathology diagnosis were respectively of 86% and 95%. The LeSCoD scale was correlated with dopaminergic denervation in striatum assessed in PET.

Conclusions The LeSCoD scale seemed to be a simple tool for screening for Lewy pathology in current practice, with better sensitivity and specificity for the detection of Lewy body pathology than current criteria of McKeith. This scale could also be an alternative to the realization of dopamine-specific PET or SPECT imaging.

Keywords: Lewy body disease; dementia with Lewy bodies; Alzheimer's disease; Fluoro-DOPA PET

Introduction

Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second cause of dementia in the elderly after Alzheimer's disease (AD) representing up to 15–20% of dementia cases (28,107). In sharp contrast, DLB accounts for only around 4 % of the dementia diagnoses in memory centers (26,27,108), suggesting that it is under-diagnosed, with more than 20-50% of cases missed (58,59). In an huge clinicopathological cohort, clinical sensitivity for the diagnosis of DLB was lower than 50% (49). Indeed, despite an have an excellent specificity (79%–100%), consensus criteria for DLB (12,61), lack sensitivity (lowest 12%) (49). The incorporation of REM sleep behavior disorder (RBD) and FP-CIT imaging in the criteria may contribute to improve sensitivity (61). A recent meta-analysis showed that sensitivity tended to increase over time with the improvement of clinical criteria, at the expense of specificity (59).

The principal reason accounting for the limited sensitivity of current criteria to detect Lewy pathology is the frequent concomitance of Alzheimer pathology. From a neuropathological point of view, there is a huge overlap between AD and DLB. A significant Lewy pathology is found in 24 to 61% of autopsic cases of AD (41,109). Conversely, DLB is almost constantly associated with Alzheimer's disease, amyloid deposits and neurofibrillary degeneration (52). Taking this overlap into account, the neuropathological diagnosis only provides a probability that the antemortem dementia was due to DLB, according to the respective lesion loads of Lewy and Alzheimer pathology (12,61). From a clinical point of view, Alzheimer's pathology alters the clinical phenotype of DLB (47). Identification of DLB syndrome is inversely related to the

extent of AD pathology (50,51), and more specifically to neurofibrillary pathology (47,52). Once AD pathology reaches a certain threshold, the clinical phenotype of mixed AD-DLB is very hard to distinguish from the one of pure AD (93,110). However, the subjectivity of current diagnostic criteria also contribute to the limited sensitivity of current criteria. Although clinical scales have been developed for discrete syndromes such as parkinsonism (57), fluctuations (55) or RBD (62), there is a lack of clinical tools to assess the full spectrum of Lewy pathology phenotype. Determining whether the clinical phenotype is severe and comprehensive enough to raise a diagnosis of DLB is often a subjective choice, since neuroimaging is of limited value (81). In line with the subjectivity of current DLB diagnosis, there is a variable prevalence of the clinical diagnosis of DLB between regions (26). Finally, the contribution of non-motor symptoms for DLB diagnosis should be reassessed. Non-motor symptoms only appear as supportive features that do not contribute to the diagnosis in current criteria (61). However, a recent study suggests that the assessment of non-motor symptoms associated with synucleopathy like anosmia, constipation, or dysautonomia can assist with differentiating DLB from AD (111). In contrast, non-motor symptoms are better highlighted in the newest Parkinson's disease criteria (112). Better clinical tools are all the more necessary that neuroimaging or biomarkers are of little value. The best marker of DLB, at this time, is dopaminergic imaging (DatScan and Fluorodopa PET) with a preference for the latter especially for monitoring (113) given its better resolution.

To improve the reproducibility of DLB diagnosis, we developed the semi-quantitative Lewy body Screening in Cognitive Disorders (LeSCoD) scale to predict Lewy pathology in neurocognitive disorders. We undertook the present study to assess the validity of the Lewy body Screening in Cognitive Disorders (LeSCoD) scale across the AD-DLB spectrum. Additionally, in a subgroup of patients, we assessed the correlation between LeSCoD score and dopaminergic denervation.

It is necessary to improve the sensitivity of the diagnosis of DLB, resulting in prognostic and therapeutic implications.

Methods

Study design and participants

This study was a prospective study, conducted in the expert memory center of Nantes University Hospital (AOI2013). The study protocol was approved by the Ethics Committee on Ethics and Human Research (Comité de Protection des Personnes Ouest VI). All the subjects provided written informed consent prior to participation.

Patients were recruited according to the following criteria: (i) a clinical diagnosis of AD, DLB or both pathology according the revised criteria of McKeith in 2005 or NINCDS-ADRDA criteria (12,114), (ii) age comprised between 60 and 90 years old, (iii) Mini-Mental State Examination (MMSE) score between 18 and 26, (iv) available neuropsychological assessment <12 months before inclusion, (v) normal visual and auditive functions, (vi) presence of a caregiver.

We did not include patients (i) with systemic illnesses that could interfere with cognitive functioning; (ii) with others neurologic or psychiatric pathology; (iii) with current or past neuroleptic treatment; (iv) with severe cortical or sub-cortical vascular lesions on MRI (Fazekas grade > 2), (v) under guardianship.

Clinical and cognitive assessment

Subjects underwent a neuropsychological examination including at least the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Free and Cued Selective Reminding Test for verbal (FCSRT) episodic memory (115), the picture naming (DO80) test and word generation tasks (category and letter fluencies) for language, the copy of the Rey figure to examine visuoconstructive

functions (116,117), the Trail making test and the frontal battery assessment for executive functions (118–120), and the Silhouettes and Cubes on the Visual Object and Space Perception Battery to assess visuo spatial and visuo perceptive function (121). Disease duration was estimated as the time elapsed since the initial symptoms according to the patient and their relatives.

At inclusion, patients were allocated to one of three groups: AD group, DLB group or the Mixed group (where patients met both AD and DLB criteria). Extrapyrmidal features were assessed with the Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor subscale part III (UPDRS), and a measurement of hypotension orthostatic was performed.

Lewy body Screening in Cognitive Disorders scale

Description

The scale incorporates McKeith's main criteria regardless of hierarchy. A central feature, core features, suggestive and supportive features, all contribute equally to the total score. The LeSCoD scale is divided into 9 clinical categories, subdivided into 4 items, which can be simple cognitive tests, signs of interrogation or clinical signs of examination. These items are derived whenever possible from clinical scales published and validated. As such, several LeSCoD items are taken from clinical scales validated for Parkinson's disease.

The LeSCoD scale follows the Parkinson's Dementia Screening Procedure recently proposed by the Movement Disorders Society, combining attention, verbal fluency tests literal, visuo spatial ability and / or visual perception (105). About core features, Parkinson's syndrome is defined by the most discriminant signs of the UPDRS for the diagnosis of Parkinson's syndrome in DLB (57). The presence of insidious hallucinations is assessed by 4 questions from a validated questionnaire in Parkinson's disease (96). Fluctuations in cognition and vigilance, specific to the DLB are detected by the questionnaire in 4 points of the Mayo

Clinic (55). The REM sleep behavior disorder (RBD) is identified by the questionnaire of the Mayo Clinic (122). With regards to suggestive features, two criteria for dysautonomia - respectively cardiovascular and urinary autonomic dysfunction - were presented in LeSCoD, identified by items on the SCOPA-AUT scale (106) and as an item for the psychiatric symptomatology. In addition, an item for anosmia has been added in the form of a questionnaire validated in Parkinson's disease (104).

Procedure

The LeSCoD scale was administered through a 3-step process: (1) semi-structured interview of patient and caregiver (allowing to fulfill items 2.1, 2.2, 2.4 and item 3); (2) clinical examination including blood pressure measurements (allowing to fulfill item 2.3 and 3.2); (3) analysis of the psychometric tests administered prior to the consultation (allowing extraction of item 1.1).

The LeSCoD scale was not entirely completed for five patients, which were excluded from analysis.

Pathophysiological biomarkers

CSF biomarker analysis

CSF samples obtained by lumbar puncture were centrifuged for 10 minutes at 2100 rpm at 4°C to remove cells, aliquoted in polypropylene tubes of 2mL and stored at -80°C until measurement of AD biomarkers. CSF biomarker levels of T-tau, P-Tau at threonine 181 and A β -42 were measured in duplicate using commercially available ELISAs Innostest, (Fujirebio, Les Ulis, France) according to the manufacturer's instruction. We also calculated derived ratios from single biomarkers, including t-tau/A β 42 and p-tau/A β 42. Analyses for all patients were performed in the Metabolic Biochemistry Department at Nantes University Hospital. All operators were blind to clinical information. The CSF-AD biomarker profile was defined with

a IATI score < 0.8 (calculated with the formula: $\text{amyloid-b42}/[240 + (1.18 \times T\text{-tau})]$). This conservative threshold was used to ensure the pathophysiological diagnosis of AD (123).

[¹⁸F] F-DOPA PET

L-6-^[18F] fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanine (18F- DOPA) is a positron emission tomography (PET) agent that measures the uptake of dopamine precursors for assessment of presynaptic dopaminergic integrity (124) and has been shown to accurately reflect the monoaminergic disturbances in Parkinson disease.

A standard protocol was used for 18F-DOPA PET scans at our institution. All subjects fasted for at least 6 h prior to F-DOPA administration. Haloperidol, reserpine and all antiparkinsonian medications were stopped at least 12 h before the PET studies.

PET images were acquired using Biograph 40 or 64 PET/CT scanners (Siemens Healthineers®, Erlangen, Germany) with the standard imaging/reconstruction protocols. A 20-min static brain scan was started 90 min after injection of 2 MBq/kg MBq of 18F-DOPA (minimum 100 MBq, maximum 150 MBq). Carbidopa pre-treatment was not used. 18F-DOPA PET scans were examined by a nuclear medicine physician with expertise in nuclear neurology, blinded of clinical data and other imaging results. The software package Dopasoft 1.2 (developed by PMOD®) was used for semi-quantitative calculations of striatal uptake. In brief, this software uses standard Volume-of-Interest (VOI) template on F-DOPA PET normalized images. VOIs fixed-size were semi-automatically placed over the right and left putamen, caudate nuclei, and occiput. Nuclear physician can adapt manually the position of the VOIs to represent as accurately as possible the putamen and caudate nucleus activity. Specific FDOPA uptake was expressed as a striato-occipital ratio (SOR) index. SOR was calculated for caudate nucleus and putamen, by dividing the mean counts per pixel in the corresponding VOI by the mean count per pixel in the occipital lobe VOI.

Statistical analysis

Continuous outcomes were described using mean and standard deviations and categorical outcomes were described using percentages. To compare the groups of patients, one-way analysis of variance (ANOVA) and chi-square tests were used for continuous and categorical outcomes respectively. The reliability of the LeSCoD scores was assessed using Cronbach's alpha for internal consistency: a correct internal consistency was considered if the Cronbach's alpha coefficient was >0.7 . The scalability construct validity was assessed using confirmatory factor analysis (CFA) and with Loevinger's H indices. The unidimensional structure is validated if the main fit indices respect the following conditions: $RMSEA < 0.08$, $CFI > 0.90$ and $TLI > 0.90$. The scalability of the LeSCoD score is assumed if all the Loevinger's H indices (associated to each item or to the global scale) are greater than 0.3. The validity of the LeSCoD scores was assessed using known groups validity searching a significant difference on LeSCoD score between the three groups of patients. The concurrent validity was assessed by the linear correlation between LeSCoD scale and striatal binding assessed by ^{18}F -DOPA PET. Receiver operator characteristic (ROC) curves were used to assess the discriminative ability of the LeSCoD scores to differentiate DLB or Mixed group from AD, reported as the AUC with 95% confidence intervals. Sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, and likelihood ratios were reported.

Results

Clinical characteristics of subjects

One hundred and thirty-three patients were prospectively enrolled between November 2014 and November 2017. The distribution was as follow: AD (n = 77), DLB (n = 34), and AD-DLB pathology (n = 22). The demographic characteristics of patients and caregivers, as well as the disease main features at inclusion, are summarized in Table 1.

Demographic and neuropsychological data

There was no difference regarding age, educational level or disease duration between the three groups. AD and mixed groups had lower episodic memory scores than the DLB group. Mixed and DLB groups performed worse in executive functions (letter fluency, ROCF copy, FAB total, TMT A) than the AD group. AD and mixed groups also differed in visuospatial functions. AD had lower performance to visuospatial and visuoperceptive tests compared to Mixed and DLB groups. Note that UPDRS III score was significantly lower in the AD group as compared with both DLB and mixed groups.

There was no difference for the number of treated patients by acetylcholinesterase inhibitors or memantine but there were more patients in mixed and DLB groups treated by anti-Parkinson drugs and by selective serotonin or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors.

Radiological data

There was no significant difference for cortical or sub-cortical vascular lesions on MRI (Fazekas grade) between the three groups ($p=0.12$) and no difference for hippocampal atrophy between AD and Mixed groups ($p=0.26$).

CSF data

CSF biomarkers were available in 60 (47%) patients. In the AD group 41/42 patients had a cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers profile suggestive of AD (as defined above), as compared with 0/11 in the DLB and 4/7 in the mixed group.

There was no significant difference in CSF biomarkers between AD and mixed groups. Additionally, there was no difference in CSF amyloid β 1-42 between the three groups.

Table 1: Characteristics of the subjects

	AD	DBL	Mixed group	p	p AD vs mixed group
Demographics characteristics					
n	77	34	22		
Age (years)	73.4 (7.5)	71.6 (5.4)	76.0 (6.0)	0.069	
Sex ratio (%male)	49%	76%	59%	0.028	
Education (years)	8.4 (3.8)	6.8 (3.3)	9.1 (3.9)	0.087	
Disease duration	3.5 (1.9)	3.9 (2.6)	3.6 (2.2)	0.68	
Treatments					
AChEI	49.3%	38.2%	45.4%	0.55	
Memantine	6.5%	0%	0%	0.15	
SSRIs or SSNIs	14.2%	47.1%	41.1%	< 0.001	
Levodopa	0	50%	13.6%	< 0.001	
Motors features					
UPDRS III	2.6 (4.1)	23.2 (13.0)	12.7 (12.0)	< 0.001	< 0.001
Amimia (%)	12%	94%	68%	< 0.001	< 0.001
Rigidity (%)	9%	88%	68%	< 0.001	< 0.001
Tremor (%)	5%	65%	32%	< 0.001	0.002
Postural Instability (%)	6%	50%	36%	< 0.001	0.001
Cognitive Tests					
MMSE	22.7 (2.9)	22.9 (3.7)	21.0 (3.1)	0.055	
FCSRT Immediate recall (16)	12.5 (2.6)	14.4 (1.9)	12.5 (2.7)	< 0.001	0.94
FCSRT free recall (48)	6.9 (6.0)	17.5 (6.6)	10.0 (7.5)	< 0.001	0.055
FCSRT total recall (48)	19.2 (12.7)	39.2 (7.9)	28.2 (13.7)	< 0.001	0.017
Denomination (80)	72 (8)	73 (7)	73 (4)	0.75	
Letter fluency (2 minutes)	15.9 (6.5)	12.7 (6.5)	12.6 (7.3)	0.035	0.058

Category fluency (2 minutes)	16.5 (7.0)	15.3 (6.5)	13.7 (4.7)	0.25	
ROCF copy (36)	30.6 (5.8)	21.8 (10.8)	24.8 (9.7)	< 0.001	0.003
ROCF recall (36)	6.4 (3.8)	13.5 (6.9)	7.3 (5.1)	0.002	0.58
FAB total (18)	13.3 (3.1)	10.4 (3.2)	12.1 (2.7)	< 0.001	0.003
TMT A (sec)	69.0 (37.0)	110.0 (67.0)	110.0 (57.0)	< 0.001	< 0.001
TMT B (sec)	184.0 (114.0)	253.0 (142.0)	219.0 (149.0)	0.22	
VOSP: Progressive Silhouettes (20)	17.6 (3.4)	14.5 (5.3)	15.3 (4.0)	0.002	0.015
VOSP : Cube Analysis (10)	8.4 (1.5)	6.6 (2.7)	6.7 (2.5)	< 0.001	0.001
MRI markers					
Hippocampus atrophy (% Scheltens score ≥ 2)	90%	50%	80%	0.001	0.26
MRI Fazekas grade	0.78 (0.73)	0.50 (0.67)	0.57 (0.60)	0.12	
CSF biomarkers					
CSF Amyloid β 1- 42 protein	682 (226)	820 (217)	777 (355)	0.20	
CSF Tau total protein	739 (342)	201 (73)	636 (420)	< 0.001	0.47
CSF phospho-Tau total protein	102 (43)	62 (72)	90 (50)	0.068	
CSF IATI	0.72 (0.36)	1.67 (0.51)	0.97 (0.42)	< 0.001	0.11

Values are given as means (SD) unless otherwise indicated. With age, education level and disease duration as covariates.

Key: AD, Alzheimer's disease; AChEI, Acetylcholinesterase inhibitors; SSRIs, Selective serotonin reuptake inhibitors; SSNIs, Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State examination; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test, maximal score = 48; ROCF recall, Rey figure recall, maximal score = 36; FAB, Frontal Assessment Battery; TMT, Trail Making Test version A and B; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery; CSF, cerebrospinal fluid; IATI, Innotech Amyloid Tau Index; SD, standard deviation.

Validation of LeSCoD scale

Reliability of the LeSCoD

The degree to which the LeSCoD was free from random error was assessed using Cronbach α for the total score. The internal consistency was excellent for the total score with $\alpha = 0.89$.

Unidimensionality and scalability of the LeSCoD

The related 9-item raw score showed adequate scalability: Loevinger's scalability coefficient H was 0.50 for the complete item set of the LeSCoD and the Loevinger's H coefficient associated to each item was all greater or equal to 0.39. Table 2 demonstrates the inter-item and item-total correlations for the LeSCoD as well as the factor loadings. Concerning the CFA, even if the RSMSEA was large (0.10), CFI and TLI was respectively estimated at 0.94 and 0.91. By considering local correlation between item 2.2 and 3.1, the RSMEA was estimate at 0.07, the CFI at 0.97 and the TLI at 0.96.

Table 2: LeSCoD inter-items correlations, item-total correlations and factor loadings

LesCoD inter-item correlation matrix										Item-Total correlation	Factor loading
	1	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2	3.3	4	5		
1	1									0.46	1.00
2.1	0.36	1								0.77	1.57
2.2	0.50	0.66	1							0.80	1.68
2.3	0.44	0.70	0.65	1						0.76	1.59
3.1	0.47	0.63	0.76	0.57	1					0.73	1.54
3.2	0.37	0.50	0.57	0.57	0.57	1				0.65	0.94
3.3	0.35	0.40	0.44	0.56	0.40	0.39	1			0.51	0.97
4	0.19	0.50	0.47	0.37	0.39	0.43	0.25	1		0.52	1.23
5	0.25	0.56	0.46	0.55	0.43	0.40	0.35	0.33	1	0.57	1.22

Known-groups validity of the LeSCoD

The extent to which the LeSCoD scale separates the known-groups of cognitive impairment, defined by an independent evaluation, is evidence of known-group validity. LeSCoD total scores were significantly different between DLB and AD and between AD and Mixed group

(Table 3). Indeed, LeSCoD total scores were equal to 4.5 ± 3.5 in AD group, 14.2 ± 7.8 in Mixed group and 21.6 ± 5.4 in DLB group ($p < 0.001$ between AD and Mixed groups, and between the three groups). Results by items are presented in Table 3.

Table 3: Performance of LeSCoD total scores and individual questions across different groups

Item LeSCoD	AD	DBL	Mixed group	p	p AD versus Mixed group
	n=77	n=32	n=19		
Item 1					
Attention deficit	43%	68%	64%	0.059	0.25
Executive deficit (letter fluency)	38%	71%	64%	0.003	0.070
Visuoconstruction abilities	10%	56%	41%	<0.001	0.002
Visual perception deficit	19%	71%	50%	<0.001	0.015
Total item score	1.1 (1.0)	2.7 (1.4)	2.2 (1.5)	<0.001	<0.001
Item 2.1					
Fluctuating delirium	12%	76%	50%	<0.001	<0.001
Diurnal somnolence	14%	76%	73%	<0.001	<0.001
Excessive sleepiness	4%	32%	41%	<0.001	<0.001
Fluctuating attention	13%	76%	73%	<0.001	<0.001
Total item score	0.4 (0.8)	2.6 (1.0)	2.4 (1.2)	<0.001	<0.001
Item 2.2					
Visual illusion	3%	59%	32%	<0.001	<0.001
Feeling of presence	4%	62%	36%	<0.001	<0.001
Passage hallucinations	1%	65%	41%	<0.001	<0.001
Vivid visual hallucinations	5%	62%	41%	<0.001	<0.001
Total item score	0.1 (0.5)	2.5 (1.6)	1.5 (1.6)	<0.001	<0.001
Item 2.3					
Masked Facies	12%	94%	68%	<0.001	<0.001
Tremor	5%	65%	32%	<0.001	0.002

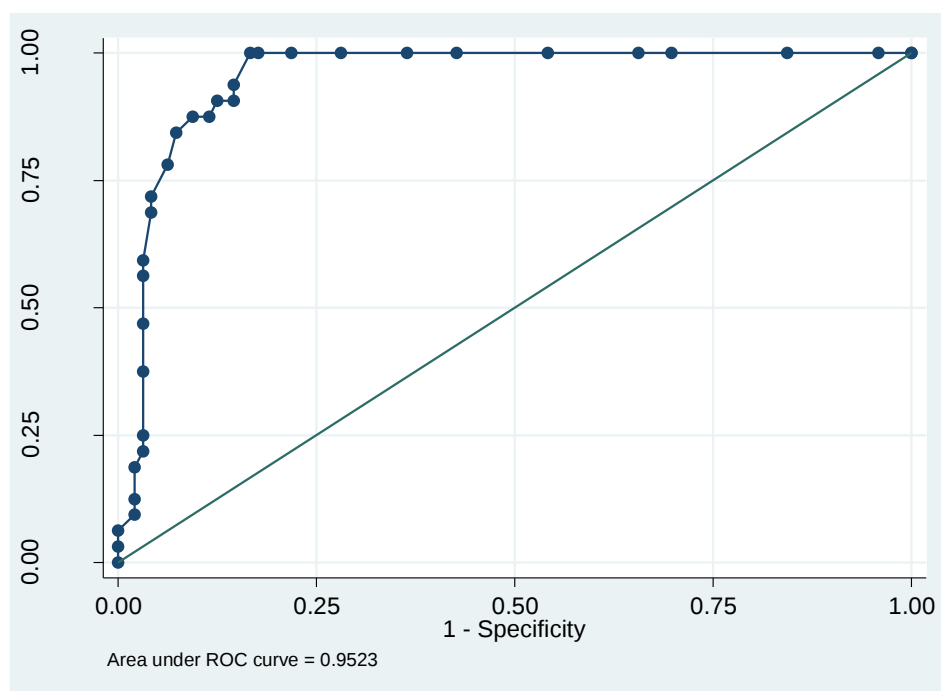
Rigidity	9%	88%	68%	<0.001	<0.001
Postural Instability	6%	50%	36%	<0.001	0.001
Total item score	0.3 (0.6)	3.0 (0.8)	2.0 (1.2)	<0.001	<0.001
Item 3.1					
Dream enactment behavior	16%	74%	50%	<0.001	<0.001
Fall or injury during sleep	1%	38%	36%	<0.001	<0.001
Movements during sleep	4%	62%	32%	<0.001	0.001
Nocturnal hallucinations	5%	50%	50%	<0.001	<0.001
Total item score	0.3 (0.6)	2.3 (1.5)	1.7 (1.6)	<0.001	<0.001
Item 3.2					
Signs of orthostatic hypotension	12%	62%	41%	<0.001	0.004
Syncope	5%	21%	9%	0.047	0.61
Measured orthostatic hypotension	9%	62%	32%	<0.001	<0.001
Hypertensive drugs	0%	6%	9%	0.007	0.010
Total item score	0.3 (0.6)	1.6 (1.0)	0.8 (1.2)	<0.001	0.001
Item 3.3					
Constipation	13%	71%	45%	<0.001	0.004
Urinary urgencies	18%	44%	45%	0.004	0.021
Pollakiuria	14%	41%	45%	0.001	0.006
Use of Laxative drugs	13%	44%	23%	0.002	0.31
Total item score	0.6 (1.0)	2.0 (1.2)	1.6 (1.4)	<0.001	<0.001
Item 3.4					
Hyposmia	19%	62%	45%	<0.001	0.024
Difficulty in perceiving pleasant smells	14%	59%	36%	<0.001	0.031
Difficulty in perceiving unpleasant smells	16%	56%	36%	<0.001	0.067
Ageusia	17%	41%	32%	0.030	0.33
Total item score	0.7 (1.2)	2.2 (1.8)	1.5 (1.7)	<0.001	0.013
Item 3.5					

Feelings of severe anxiety	38%	68%	59%	0.008	0.090
Physical symptoms of anxiety	10%	44%	32%	<0.001	0.048
Anhedonia	18%	68%	41%	<0.001	0.043
Fluctuating anxiety	8%	68%	23%	<0.001	0.063
Total item score	0.7 (1.0)	2.5 (1.2)	1.5 (1.3)	<0.001	0.004
Total LeSCoD score	4.5 (3.5)	21.6 (5.4)	14.2 (7.8)	<0.001	<0.001

Discriminative ability of the LeSCoD

ROC curves were generated to measure the effectiveness of the LeSCoD to discriminate between AD and patients with Lewy pathology (pure DLB and mixed groups). Two cut-offs were defined from the ROC curves. LeSCoD scale was able to discriminate AD from patients with synucleinopathy (AUC, 0,95; 95% CI, 1.21–1.46; p , .001). Using the cutoff of 5, LeSCoD scale was able to discriminate pure AD groups from DLB or mixed group with a sensitivity of 100%, a specificity of 57%, a PPV of 61%, and a NPV of 100%. Using the cutoff of 10, the LeSCoD scale was able to discriminate pure AD groups from DLB or mixed group with a sensitivity of 86%, specificity of 95%, a PPV of 92%, and a NPV of 91%.

Figure 1: Receiver operator characteristic curve for LeSCoD score cut points.



Legend: The area under the receiver operator characteristic curve (AUC) was 0.95

Table 4: Diagnostic accuracy of LeSCoD for AD pathology and co-pathology DLB-AD

	AD (n=77)	Mixed group (n=19)	DLB (n=32)
LeSCoD <5	44 (57%)	0 (0%)	0 (0%)
$5 \leq \text{LeSCoD} \leq 10$	29 (38%)	7 (37%)	0 (0%)
LeSCoD >10	4 (5%)	12 (63%)	32 (100%)

Legend: Number of patients (%)

LeSCoD scale and dopaminergic denervation assessed with SPECT

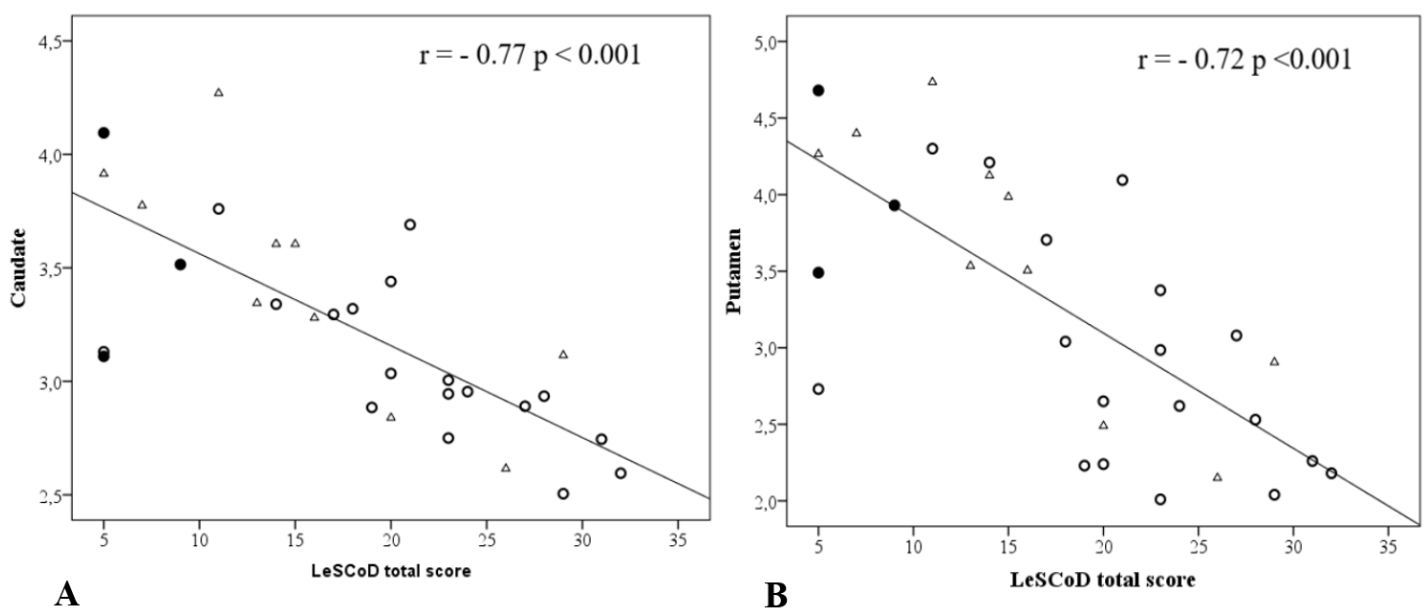
Thirty-one patients had an ^{18}F -DOPA PET: 3 AD, 10 patients mixed AD-DLB and 19 DLB patients. All AD patients had a negative ^{18}F -DOPA PET. In the DLB group, 11/19 had an abnormal PET, 5/19 had normal and 3 had borderline results. In the mixed group, 3/10 had an abnormal PET, 4/10 had normal and 3/10 had borderline results. Table 4 presents the SOR in

caudate nucleus, putamen and striatum in the different groups. We observed a significant negative correlation between LeSCoD total score and ^{18}F -DOPA uptake in the caudate nucleus (respectively right and left; $r = -0.75$, and $r = -0.77$; $p < 0.001$), putamen (respectively right and left; $r = -0.77$, and $r = -0.79$; $p < 0.001$), and striatum (respectively right and left; $r = -0.79$, and $r = -0.81$; $p < 0.001$) (Fig. 2). The correlation remained significant when taking into account only the non-motor symptoms, by withdrawing the item 2.3 assessing parkinsonism.

Table 5: ^{18}F -DOPA PET binding ratio (SUVr) between groups

	AD (n=3)	Mixed group (n=10)	DLB (n=19)
Caudate nucleus left	3.46 (0.30)	3.40 (0.52)	3.09 (0.36)
Caudate nucleus right	3.68 (0.74)	3.48 (0.51)	3.09 (0.38)
Putamen left	4.00 (0.63)	3.60 (0.90)	2.94 (0.74)
Putamen right	4.10 (0.58)	3.62 (0.92)	2.96 (0.78)
Striatum left	3.73 (0.45)	3.50 (0.70)	3.01 (0.53)
Striatum right	3.9 (0.65)	3.55 (0.66)	3.02 (0.55)

Figure 2: Correlations between the LeSCoD total score and ^{18}F -DOPA PET SOR in the whole group



Legend:

A: in the left and right caudate nucleus

B: in the left and right putamen

Signal intensity: normalized signal intensity in the locus area, black circles = patients with Alzheimer's disease, open circles= patients with Lewy Body's disease, triangle = Mixed group.

Discussion

Validity of LeSCoD scale

In this study, we demonstrated that LeSCoD scale had good internal consistency and known-group validity. LeSCoD efficiently discriminated DLB, AD, and mixed group. LeSCoD sensitivity and specificity for the diagnosis of DLB were 86% and 95% using the cut off of 10. We observed that in the 5 to 10 range of the LeSCoD score, there were 38% of patients with AD and 37% of Mixed patients. This interval of score discriminates poorly between AD and Lewy phenotype. This study is a cross-sectional study, the LeSCoD scale was performed only once, at some point in the evolution of each patient. Although there is no statistically significant difference in the duration of disease progression between groups, at the individual level, patients do not have the same duration of disease progression and this suggests that in the group of patients with a LeSCoD score between 5 and 10, there may be an heterogeneity of disease duration and different synucleinopathy burden: some with an early stage synucleinopathy, others without synucleinopathy, but who may develop it subsequently, and eventually patients with AD. A prospective use of LeSCoD over several years could be interesting and help us to specify the clinical evolution of patients with an AD phenotype and a LeSCoD score between 5 and 10. We can hypothesize that some patients with LeSCoD score in the 5-10 range will develop synucleinopathy and identify predictors symptoms of its development. A recent study showed that hallucinations emerging later in the course of an AD-type dementia suggest the presence of additional LB disease pathology and, thus, Mixed AD-DLB (48).

Until now, only one score was developed to improve the ability to detect DLB and to determining whether Lewy bodies are contributing pathology to the cognitive diagnosis

(125,126). The Lewy body composite risk score (LBCRS) was derived from clinical features that predicted Lewy bodies at autopsy including extrapyramidal signs, cognitive fluctuations, hallucinations and sleep disturbances. The LBCRS allows discrimination between AD and DLB cases with an AUC of 96.8% (95% confidence interval [CI], 0.93–1.0). A cutoff score of 3 provided a sensitivity of 90% and a specificity of 87% (125). The LeSCoD scale has the advantage of covering a greater part of the spectrum of Lewy's pathology, including more non-motor symptoms of Lewy body pathology.

[¹⁸F]-DOPA PET

The correlations between the scores of the LeSCoD scale and the [¹⁸F]-DOPA PET binding in striatal region for a subgroup of patients confirms the external validity of the LeSCoD scale by including a paraclinical criterion. The correlations remained significant even after removal of the motor criteria (parkinsonism). In line with of previous studies (84,85,87), the motor and non-motor symptom of DLB are correlated with striatal dopaminergic denervation. Some studies demonstrated a negative correlation between severity of parkinsonism and binding of dopamine transporter ligands in the striatum assessed by 123I-FP-CIT SPECT (86,87), while others studies did not (83,127). No studies have reported a correlation between striatal dopamine function and fluctuations. Roselli *et al.* showed a high inverse correlation between the degree of hallucinations, apathy and delusions and striatal function assessed with 123I-FP-CIT (85). These results were not confirmed by others studies which found no correlation between low striatal binding and the presence of hallucinations (83,87). However, comparisons between these studies are delicate, as disease severity, cognitive tests, and SPECT methods were different between these surveys. Indeed, the tracers used are different as well as the acquisition techniques (PET or SPECT) and the quantification methods.

One of the limitations of our study was the small number of patients included, especially in Mixed group. This illustrates the fact that the current criteria are insufficient to detect dementia and cognitive impairment due to Lewy body pathology when the dominant phenotype is AD. Another limitation of our study is that the absence of neuropathological examination, and not all patients had biomarkers. However, current diagnostic criteria were applied, and the frequency and severity of core clinical characteristics were comparable with that of other studies on patients with DLB.

In conclusion, our findings support the use of the LeSCoD scale to determine - in current clinical practice - the probability that Lewy body pathology contribute to the cognitive impairment of a patient with a phenotype of AD. It's important to systematically think of the possibility of a double pathology: Alzheimer's disease and Lewy body, and to search for signs of the pathology of Lewy, whatever the main diagnosis retained, especially if it is a AD.

Indeed, improve the detection of Lewy body pathology will allow to precise the prognosis. Associated with the AD, a Lewy pathology has a worse prognosis than a pure form of DLB (37,38) . Furthermore, it is well recognized the clinical importance of identifying DLB to avoid inappropriate and dangerous use of antipsychotics. So, it is important to research LB pathology in patients with AD phenotype, who may be taking neuroleptics, and so be at risk of adverse reactions and increasing mortality. Indeed, neuroleptic treatments may lead to serious side effects such as catatonia, impaired level of consciousness, and neuroleptic malignant syndrome. By being correlated with the loss of presynaptic dopamine, this scale could also limit the use of DatScan SPECT or F-Dopa PET. The use of these explorations could be reserved for patients without Parkinson's Syndrome and with a LeSCoD score between 5 and 10, and thus limit public health costs as well as exposing the patient to unnecessary radiation.

Finally, LeSCoD scale could help to better select patients in trials, and so avoid a confounding effect in current therapeutic trials.

This scale constitutes a simple diagnostic tool, usable in common practice, allowing the detection of a Lewy pathology. It has better sensitivity than current normal diagnostic criteria what are less sensitive. It would be interesting to evaluate its use in a prospective study that would clarify the clinical course of patients in groups between 5-10 and define a predictive score and symptoms of the development of synucleopathy in patients with AD.

9. Discussion

9.1 Validité de l'échelle LeSCoD

Nous avons cherché à déterminer la validité interne et externe de l'échelle LeSCoD, échelle de dépistage des signes de pathologie de Lewy, créée au CMRR du CHU de Nantes. L'échelle LeSCoD a démontré une bonne validité structurelle, une très bonne fiabilité, et une bonne validité discriminante entre les 3 groupes de patients. En utilisant cette échelle, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de la synucléinopathie versus MA étaient de 86% et 95% en utilisant le seuil de 10. Aucun patient du groupe MCL n'avait un score LeSCoD inférieur à 5. Dans l'intervalle entre 5 et 10 du score LeSCoD, le phénotype des patients apparaît hétérogène. En effet, 38% des patients avaient une MA et 37% avait un phénotype mixte. Les scores dans cet intervalle discriminant donc mal les patients avec une pathologie d'Alzheimer de ceux avec une pathologie de Lewy associée. Parmi ces patients, il est possible que certains développent au cours de leur évolution des signes évocateurs de synucléopathie. Un suivi prospectif de ces patients avec un score LeSCoD réalisé de façon prospective pourrait permettre de préciser l'évolution de ces patients avec un score entre 5 et 10 et déterminer les signes cliniques prédicteurs d'apparition d'une synucléopathie. Thomas *et al.* ont rapport récemment, que l'apparition d'hallucinations visuelles faisait suggérer l'association d'une synucléopathie, confirmée à l'examen neuropathologique, chez des patients avec une maladie d'Alzheimer (48).

L'échelle LeSCoD constitue le premier outil clinique à visée diagnostique regroupant un spectre large de la symptomatologie de Lewy. Jusqu'à maintenant seule une échelle visant à dépister la pathologie de Lewy existait (125,126). Le "Lewy body composite risk score" (LBCRS) a été conçu à partir des symptômes les plus prédicteurs de pathologie de Lewy après confirmations autopsique : syndrome parkinsonien, fluctuations cognitives, hallucination et troubles du sommeil. Un cut off de 3 permettant de discriminer une maladie d'Alzheimer d'une maladie à corps de Lewy avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 87% (125). Il s'agit d'une échelle clinique simple, courte, mais qui n'inclue qu'une partie de la symptomatologie de Lewy. L'échelle LeSCoD a l'avantage de couvrir un spectre plus large de la symptomatologie de Lewy en incluant les signes non moteur de la pathologie.

9.2 Imagerie métabolique à la ^[18]F-DOPA PET

Nous retrouvons des corrélations négatives significatives entre le score LeSCoD et la fixation striatale en TEP. Point intéressant, cette corrélation reste significative même en excluant les items moteur du syndrome parkinsonien du score de LeSCoD. Les symptômes non moteur de la maladie à corps de Lewy que sont la dysautonomie, des hallucinations et les autres manifestations neuropsychiatriques sont donc à elles seules corrélées à la dénervation dopaminergique évaluée en TEP. Ce résultat corrobore ceux d'études antérieures. Une corrélation négative entre le syndrome parkinsonien et la dénervation dopaminergique évaluée en SPECT a été retrouvée dans plusieurs études (86,87). Roselli *et al.* ont retrouvé quant à eux une corrélation négative entre les hallucinations visuelles et la dénervation dopaminergique en SPECT (85). Bien que ces corrélations n'aient pas été retrouvées dans d'autres études, ce résultat conforte la validité externe de notre échelle.

En étant corrélée à la dénervation dopaminergique en TEP, l'échelle LeSCoD pourrait constituer une alternative à la réalisation d'imagerie métabolique de la dopamine, et ainsi limiter à la fois les coûts de santé publique et l'irradiation inutile des patients. L'imagerie métabolique

dopaminergique pourrait être réservée à une population plus ciblée, définie par l'échelle LeSCoD, telle que le groupe hétérogène de patients avec un score entre 5 et 10.

9.3 Profil clinique et neuropsychologique des patients du groupe mixte

Cette étude a également permis de conforter les caractéristiques cliniques des patients avec une probable co-pathologie MA-MCL.

Concernant le profil cognitif, nous avons observé des fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives, ainsi que des fonctions exécutives nettement plus altérées dans le groupe mixte que dans le groupe MA. Contrairement à ce qui avait été rapporté dans d'autres études, nous n'avons pas retrouvé de performances plus basses dans ces domaines en cas de co-pathologie comparativement aux patients avec une MCL pure (90). Concernant les fonctions mnésiques, les patients du groupe mixte présentaient des performances aussi altérées que les patients avec une MA en rappel immédiat et en rappel libre au test de mémoire épisodique verbale du RL-RI 16. Par contre leurs performances en terme de rappel indicé étaient significativement supérieures à celles des patients avec une MA, et significativement inférieures à celles des patients avec une MCL pure. Concernant la mémoire épisodique visuelle, les performances au rappel de la figure de Rey sont aussi faibles dans le groupe MA que dans le groupe mixte. Ce résultat ne peut être seulement expliqué par un déficit visuo constructif ou dysexécutif, en effet les patients avec une MCL altérés sur les capacités visuoconstructives et dysexécutives, ont pourtant des résultats meilleurs que les deux autres groupes à ce test. Ce résultat pourrait donc évoquer une atteinte de la mémoire épisodique en modalité visuelle chez ces patients avec une co-pathologie. Au total, un profil neuropsychologique caractérisé par une atteinte visuoconstructive/visuo-spatiale, un déficit en mémoire épisodique en modalité verbale et visuelle, associée à un syndrome dysexécutif chez des patients avec un profil de MA, doit faire évoquer l'existence d'une pathologie de Lewy.

Concernant les critères cliniques de MCL, ils semblent que certains puissent être des outils de dépistage d'une pathologie de Lewy chez des patients avec un phénotype de MA. En ce qui concerne les hallucinations visuelles, nous observons que 62% des patients avec une pathologie de Lewy en rapportent, contre 41% dans le groupe mixte et seulement 5% dans le groupe MA. Tiraboschi *et al.* ont montré que les hallucinations visuelles étaient prédictives d'une co-pathologie confirmée histologiquement, au sein d'une cohorte de patients avec une MA et une MCL (88). Comme attendu, un syndrome parkinsonien, était plus fréquent chez les patients avec une MCL ou une co-pathologie et plus spécifiquement une amimie ou une rigidité. Ces résultats sont concordants avec des résultats d'études récentes ayant montré que l'amimie était une des meilleurs signe clinique du syndrome parkinsonien, permettant de différencier la MA d'une co-pathologie MA-MCL (94).

9.4 Biomarqueurs du LCS et marqueurs morphologiques en IRM

Nos résultats concernant les biomarqueurs du LCS sont concordants avec ceux de la littérature. Aucune différence n'a été retrouvée concernant la protéine amyloïde 1-42 entre le groupe MA et le groupe mixte, cette protéine étant abaissée au même niveau dans les deux groupes. La protéine Tau totale était significativement plus basse dans le groupe MCL pure que dans les deux autres groupes et aucune différence statistique n'était observée entre les groupes MA et Mixte. Ces résultats confortent ceux d'études précédentes. La protéine amyloïde A β 1-42 semble abaissée de façon similaire dans la MA et chez des patients avec une co-pathologie Alzheimer-Lewy (65–68), mais pas de façon aussi importante (67,69). Concernant la protéine Tau total, ses concentrations dans la MCL sont très variables suivant les études mais apparaissent le plus souvent plus basses que dans la MA (66,67,70,71). Dans notre étude aucune différence n'a été observée concernant la concentration de phospho-tau entre les 3 groupes. Pourtant il semble que la protéine phospho-tau ne soit pas augmentée dans la MCL, participant ainsi à la discrimination entre une MA et une MCL (72,73).

Concernant les comparaisons des anomalies morphologiques observées en IRM, il apparaît que l'atrophie hippocampique est aussi importante dans la MA et dans le groupe Mixte, mais significativement moins importante que dans le groupe MCL. L'atrophie hippocampique n'est en effet pas spécifique de la MA, et plusieurs études avaient en effet déjà retrouvé des modifications de volume hippocampique dans la MCL, bien que rarement aussi prononcées que dans la MA (128–130). Une co-pathologie pourrait être à l'origine d'une atrophie hippocampique plus importante qu'en cas de MCL pure.

Une des limites de notre étude est le faible nombre de sujets inclus et spécifiquement dans le groupe mixte. Ceci illustre la difficulté réelle de déterminer cliniquement une co-pathologie MA-MCL sur la seule utilisation des critères diagnostiques actuels. Une autre limite de cette étude est l'absence de preuve histologique de la pathologie à l'origine du phénotype clinique, ainsi que l'absence de biomarqueur pour l'ensemble de nos patients. Cette limite est expliquée par le fait qu'il s'agisse d'une étude de soins courants, et que dans la pratique courante des centres mémoires, la réalisation de la ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs de MA, n'est pas un acte systématiquement réalisé. Cependant malgré ces limites, nous observons que la fréquence et la sévérité des signes cliniques de pathologies de Lewy est comparable dans notre étude à celles observées dans d'autres études avec preuves neuropathologiques.

10. Conclusion

Cette étude démontre la validité de l'échelle clinique LeSCoD, comme un outil simple de dépistage d'une pathologie de Lewy en pratique courante. En reprenant d'une part les items des critères diagnostiques McKeith et en laissant une place équivalente aux signes non moteurs de la maladie, cette échelle améliore la sensibilité des critères cliniques McKeith 2005. En

améliorant la sensibilité du diagnostic de pathologie de Lewy, cette échelle permet l'identification d'une co-pathologie Lewy-Alzheimer chez des patients avec un phénotype de maladie d'Alzheimer. Il en découle un impact thérapeutique immédiat. En effet mieux identifier les patients avec une pathologie de Lewy, permet d'éviter la prescription de neuroleptiques chez ces patients, à l'origine d'effets indésirables parfois graves en cas de pathologie de Lewy. Il en résulte également une meilleure sélection des patients dans les essais thérapeutiques, autrement dit une homogénéisation des pathologies et la limitation de facteurs confondants à l'évaluation de l'efficacité de thérapies ciblées.

Cette étude a permis de définir deux seuils : le seuil de 5 en dessous duquel les patients ne présentent pas de pathologie de Lewy et un seuil de 10 au-dessus duquel il existe une pathologie de Lewy avec une sensibilité de 86%, et une spécificité de 95%. Entre ces seuils, les MA pures et les co-pathologies Alzheimer-Lewy semblent coexister. Il sera nécessaire de préciser l'évolution de ses patients au cours de nouvelles études prospectives. Celles-ci permettraient d'identifier les symptômes prédicteurs de l'apparition d'une synucléopathie associée à une pathologie d'Alzheimer.

En plus de son caractère semi quantitatif, permettant l'établissement de seuils diagnostiques, l'échelle LeSCoD apparait corrélée à la dénervation dopaminergique évaluée en TEP. Cette échelle pourrait ainsi constituer une alternative à la réalisation d'une imagerie fonctionnelle et donc limiter les coûts de santé publique.

De nouvelles études sont nécessaires pour d'une part confirmer la validité de l'échelle LeSCoD chez des patients avec une MA tous définis sur des critères clinico-biologiques, et d'autre part préciser l'évolution des patients avec un score LeSCoD entre 5 et 10.

Points clés

- ❖ L'échelle LeSCoD a démontré une bonne validité interne, une validité de groupe connue et une discrimination pour distinguer entre la maladie d'Alzheimer pure et la maladie associée à la pathologie à corps de Lewy.
- ❖ Nous avons défini deux seuils d'échelle LeSCoD :
 - < 5 : identification d'une pathologie Alzheimer sans pathologie à corps de Lewy avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 57%.
 - > 10 : identification d'une pathologie de Lewy avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 95%.
- ❖ L'échelle LeSCoD est corrélée à la fixation du [18] F-DOPA évaluée en TEP dans la région striatale.
- ❖ L'échelle LeSCoD est une échelle clinique novatrice de dépistage de la pathologie du corps de Lewy.
- ❖ De nouvelles études sont nécessaires pour évaluer l'échelle LeSCoD au cours d'un suivi prospectif et préciser l'évolution des patients avec un score LeSCoD compris entre 5 et 10.

11. Bibliographie

1. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol.* avr 1961;20:237-44.
2. Woodard JS. Concentric hyaline inclusion body formation in mental disease analysis of twenty-seven cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* juill 1962;21:442-9.
3. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* nov 1996;47(5):1113-24.
4. 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.* oct 1984;3(5):185-92.
5. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology.* janv 1990;40(1):1-8.
6. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci.* févr 1990;95(2):119-39.
7. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* avr 2003;24(2):197-211.
8. McKeith IG, Galasko D, Wilcock GK, Byrne EJ. Lewy body dementia--diagnosis and treatment. *Br J Psychiatry.* déc 1995;167(6):709-17.
9. Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett.* 23 mai 1994;345(1):27-32.
10. Spillantini MG, Divane A, Goedert M. Assignment of human alpha-synuclein (SNCA) and beta-synuclein (SNCB) genes to chromosomes 4q21 and 5q35. *Genomics.* 20 mai 1995;27(2):379-81.
11. Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Südhof TC. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science.* 24 sept 2010;329(5999):1663-7.
12. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 27 déc 2005;65(12):1863-72.
13. Marui W, Iseki E, Nakai T, Miura S, Kato M, Ueda K, et al. Progression and staging of Lewy pathology in brains from patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci.* 30 mars 2002;195(2):153-9.

14. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2008;115(4):399-407.
15. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology*. oct 1984;87(4):848-56.
16. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1988;76(3):217-21.
17. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2010;119(6):689-702.
18. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 13 mai 2008;70(20):1916-25.
19. Braak H, Sastre M, Bohl JRE, de Vos RAI, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2007;113(4):421-9.
20. Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2007;78(7):671-7.
21. Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen J-M, et al. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PloS One*. 14 sept 2010;5(9):e12728.
22. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P. Lewy pathology in gastric and duodenal biopsies in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. mai 2012;27(6):708.
23. Beach TG, Corbillé A-G, Letournel F, Kordower JH, Kremer T, Munoz DG, et al. Multicenter Assessment of Immunohistochemical Methods for Pathological Alpha-Synuclein in Sigmoid Colon of Autopsied Parkinson's Disease and Control Subjects. *J Park Dis*. 19 2016;6(4):761-70.
24. McKeith I. Dementia with Lewy bodies. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2004;6(3):333-41.
25. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2003;74(6):720-4.
26. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A, Barker SAH, Taylor J-P, Thomas AJ, et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther*. 15 févr 2018;10(1):19.
27. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. mars 2014;44(4):673-83.

28. Jellinger KA, Attems J. Prevalence and pathology of dementia with Lewy bodies in the oldest old: a comparison with other dementing disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(4):309-16.
29. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boyle P, Bennett DA. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):691-701.
30. Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology*. nov 1996;47(5):1148-52.
31. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology*. 27 août 2013;81(9):833-40.
32. Olichney JM, Galasko D, Salmon DP, Hofstetter CR, Hansen LA, Katzman R, et al. Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology*. août 1998;51(2):351-7.
33. Oesterhus R, Soennesyn H, Rongve A, Ballard C, Aarsland D, Vossius C. Long-term mortality in a cohort of home-dwelling elderly with mild Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38(3-4):161-9.
34. 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. *Int J Geriatr Psychiatry*. avr 2014;29(4):392-8.
35. Rongve A, Soennesyn H, Skogseth R, Oesterhus R, Hortobágyi T, Ballard C, et al. Cognitive decline in dementia with Lewy bodies: a 5-year prospective cohort study. *BMJ Open*. 29 févr 2016;6(2):e010357.
36. Breivte MH, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, Rongve A, Brønnick K, Janvin C, et al. A systematic review of cognitive decline in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5-8):53.
37. Blanc F, Mahmoudi R, Jonveaux T, Galmiche J, Chopard G, Cretin B, et al. Long-term cognitive outcome of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: dual disease is worse. *Alzheimers Res Ther*. 27 juin 2017;9(1):47.
38. Lemstra AW, de Beer MH, Teunissen CE, Schreuder C, Scheltens P, van der Flier WM, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2017;88(2):113-8.
39. van Steenoven I, Aarsland D, Weintraub D, Londos E, Blanc F, van der Flier WM, et al. Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarkers Across the Spectrum of Lewy Body Diseases: Results from a Large Multicenter Cohort. *J Alzheimers Dis*. 18 2016;54(1):287-95.
40. Nelson PT, Kryscio RJ, Jicha GA, Abner EL, Schmitt FA, Xu LO, et al. Relative preservation of MMSE scores in autopsy-proven dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 6 oct 2009;73(14):1127-33.

41. Hamilton RL. Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol Zurich Switz.* juill 2000;10(3):378-84.
42. Arai Y, Yamazaki M, Mori O, Muramatsu H, Asano G, Katayama Y. Alpha-synuclein-positive structures in cases with sporadic Alzheimer's disease: morphology and its relationship to tau aggregation. *Brain Res.* 12 janv 2001;888(2):287-96.
43. Jellinger KA. Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain: incidence and topographic distribution--a pilot study. *Acta Neuropathol (Berl).* sept 2003;106(3):191-201.
44. Uchikado H, Lin W-L, DeLucia MW, Dickson DW. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* juill 2006;65(7):685-97.
45. Gearing M, Lynn M, Mirra SS. Neurofibrillary pathology in Alzheimer disease with Lewy bodies: two subgroups. *Arch Neurol.* févr 1999;56(2):203-8.
46. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* oct 1997;56(10):1095-7.
47. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 27 mai 2003;60(10):1586-90.
48. Thomas AJ, Mahin-Babaei F, Saidi M, Lett D, Taylor JP, Walker L, et al. Improving the identification of dementia with Lewy bodies in the context of an Alzheimer's-type dementia. *Alzheimers Res Ther.* 1 mars 2018;10(1):27.
49. Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Cooper G, et al. Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J Neurol.* mars 2010;257(3):359-66.
50. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* mars 2001;15(1):31-44.
51. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, Hamilton RL, Sweet RA, Klunk W, et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol.* janv 2002;59(1):43-6.
52. Weisman D, Cho M, Taylor C, Adame A, Thal LJ, Hansen LA. In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology.* 24 juill 2007;69(4):356-9.
53. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 14 mars 2000;54(5):1050-8.

54. Aarsland D, Rongve A, Nore SP, Skogseth R, Skulstad S, Ehrt U, et al. Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(5):445-52.
55. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 27 janv 2004;62(2):181-7.
56. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry*. sept 2000;177:252-6.
57. Ballard C, McKeith I, Burn D, Harrison R, O'Brien J, Lowery K, et al. The UPDRS scale as a means of identifying extrapyramidal signs in patients suffering from dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand*. déc 1997;96(6):366-71.
58. Palmqvist S, Hansson O, Minthon L, Londos E. Practical suggestions on how to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease with common cognitive tests. *Int J Geriatr Psychiatry*. déc 2009;24(12):1405-12.
59. Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, Alessandria M, Savica R, Fontana A, et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2018;89(4):358-66.
60. Skogseth R, Hortobágyi T, Soennesyn H, Chwiszczuk L, Ffytche D, Rongve A, et al. Accuracy of Clinical Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies versus Neuropathology. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(4):1139-52.
61. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 4 juill 2017;89(1):88-100.
62. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin S-C, Silber MH, Pedraza O, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 30 août 2011;77(9):875-82.
63. Treglia G, Cason E. Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: a systematic review and a meta-analysis. *J Neuroimaging*. avr 2012;22(2):111-7.
64. Blennow K, Vanmechelen E. CSF markers for pathogenic processes in Alzheimer's disease: diagnostic implications and use in clinical neurochemistry. *Brain Res Bull*. 15 août 2003;61(3):235-42.
65. Bousiges O, Cretin B, Lavaux T, Philippi N, Jung B, Hezard S, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau181, total-Tau, A β 42, and A β 40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(4):1069-83.
66. Tschampa HJ, Schulz-Schaeffer W, Wiltfang J, Poser S, Otto M, Neumann M, et al. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 27 févr 2001;56(4):576.

67. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Brechlin P, et al. CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. nov 2006;113(11):1771-8.
68. Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A, et al. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(12):1472-80.
69. Kasuga K, Tokutake T, Ishikawa A, Uchiyama T, Tokuda T, Onodera O, et al. Differential levels of alpha-synuclein, beta-amyloid42 and tau in CSF between patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2010;81(6):608-10.
70. Mollenhauer B, Bibl M, Wiltfang J, Steinacker P, Ciesielczyk B, Neubert K, et al. Total tau protein, phosphorylated tau (181p) protein, beta-amyloid(1-42), and beta-amyloid(1-40) in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(2):192-5.
71. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 9 mai 2000;54(9):1875-6.
72. Mukaetova-Ladinska EB, Monteith R, Perry EK. Cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with lewy bodies. *Int J Alzheimers Dis*. 17 oct 2010;2010:536538.
73. Tang W, Huang Q, Wang Y, Wang Z-Y, Yao Y-Y. Assessment of CSF A β 42 as an aid to discriminating Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment: a meta-analysis of 50 studies. *J Neurol Sci*. 15 oct 2014;345(1-2):26-36.
74. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2004;61(1):95-102.
75. Irwin DJ, Xie SX, Coughlin D, Nevler N, Akhtar RS, McMillan CT, et al. CSF tau and β -amyloid predict cerebral synucleinopathy in autopsied Lewy body disorders. *Neurology*. 20 mars 2018;90(12):e1038-46.
76. Boström F, Hansson O, Blennow K, Gerhardsson L, Lundh T, Minthon L, et al. Cerebrospinal fluid total tau is associated with shorter survival in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):314-9.
77. Abdelnour C, van Steenoven I, Londos E, Blanc F, Auestad B, Kramberger MG, et al. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in lewy body dementia. *Mov Disord*. 2016;31(8):1203-8.
78. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, et al. CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 21 sept 2010;75(12):1055-61.
79. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol*. mars 2003;60(3):337-41.

80. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, 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 Neurol.* avr 2007;6(4):305-13.
81. Colloby SJ, McParland S, O'Brien JT, Attems J. Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. *Brain.* sept 2012;135(Pt 9):2798-808.
82. Bezard E, Dovero S, Prunier C, Ravenscroft P, Chalon S, Guilloteau D, et al. Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 1 sept 2001;21(17):6853-61.
83. Ziebell M, Andersen BB, Pinborg LH, Knudsen GM, Stokholm J, Thomsen G, et al. Striatal dopamine transporter binding does not correlate with clinical severity in dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med.* juill 2013;54(7):1072-6.
84. David R, Koulibaly M, Benoit M, Garcia R, Caci H, Darcourt J, et al. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. *Clin Neurol Neurosurg.* janv 2008;110(1):19-24.
85. Roselli F, Pisciotta NM, Perneczky R, Pennelli M, Aniello MS, De Caro MF, et al. Severity of neuropsychiatric symptoms and dopamine transporter levels in dementia with Lewy bodies: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Mov Disord.* 30 oct 2009;24(14):2097-103.
86. Del Sole A, Perini G, Lecchi M, Mariani C, Lucignani G, Clerici F. Correlation between 123I-FP-CIT brain SPECT and parkinsonism in dementia with Lewy bodies: caveat for clinical use. *Clin Nucl Med.* janv 2015;40(1):32-5.
87. Siepel FJ, Dalen I, Grüner R, Booij J, Brønnick KS, Buter TC, et al. Loss of Dopamine Transporter Binding and Clinical Symptoms in Dementia With Lewy Bodies. *Mov Disord.* janv 2016;31(1):118-25.
88. 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.* mars 2006;129(Pt 3):729-35.
89. Hamilton JM, Landy KM, Salmon DP, Hansen LA, Masliah E, Galasko D. Early visuospatial deficits predict the occurrence of visual hallucinations in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry.* sept 2012;20(9):773-81.
90. Johnson DK, Morris JC, Galvin JE. Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 25 oct 2005;65(8):1232-8.
91. Jicha GA, Schmitt FA, Abner E, Nelson PT, Cooper GE, Smith CD, et al. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. *Neurobiol Aging.* oct 2010;31(10):1805-13.
92. Yoshizawa H, Vonsattel JPG, Honig LS. Early neuropsychological discriminants for Lewy body disease: an autopsy series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2013;84(12):1326-30.

93. Chung EJ, Babulal GM, Monsell SE, Cairns NJ, Roe CM, Morris JC. Clinical Features of Alzheimer Disease With and Without Lewy Bodies. *JAMA Neurol.* juill 2015;72(7):789-96.
94. Kaur B, Harvey DJ, DeCarli CS, Zhang L, Sabbagh MN, Olichney JM. Extrapyrarnidal signs by dementia severity in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013;27(3):226-32.
95. Bradshaw J, Saling M, Hopwood M, Anderson V, Brodtmann A. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mars 2004;75(3):382-7.
96. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 30 avr 2010;25(6):763-6.
97. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* juill 1999;156(7):1039-45.
98. Yamane Y, Sakai K, Maeda K. Dementia with Lewy bodies is associated with higher scores on the Geriatric Depression Scale than is Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* sept 2011;11(3):157-65.
99. Donaghy PC, Taylor J-P, O'Brien JT, Barnett N, Olsen K, Colloby SJ, et al. Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Psychol Med.* 24 janv 2018;1-7.
100. Rockwell E, Choure J, Galasko D, Olichney J, Jeste DV. Psychopathology at initial diagnosis in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer disease: comparison of matched groups with autopsy-confirmed diagnoses. *Int J Geriatr Psychiatry.* sept 2000;15(9):819-23.
101. Onofrj M, Bonanni L, Manzoli L, Thomas A. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 18 mai 2010;74(20):1598-606.
102. Olichney JM, Murphy C, Hofstetter CR, Foster K, Hansen LA, Thal LJ, et al. Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2005;76(10):1342-7.
103. Williams SS, Williams J, Combrinck M, Christie S, Smith AD, McShane R. Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2009;80(6):667-70.
104. Millar Vernetti P, Perez Lloret S, Rossi M, Cerquetti D, Merello M. Validation of a new scale to assess olfactory dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* mai 2012;18(4):358-61.
105. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* mars 2012;27(3):349-56.

106. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord.* nov 2004;19(11):1306-12.
107. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, Fleming J, Hunter S, Xuereb JH, et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(3):645-58.
108. Lebouvier T, Delrieu J, Evain S, Pallardy A, Sauvaget A, Letournel F, et al. [Dementia: Where are the Lewy bodies?]. *Rev Neurol (Paris).* nov 2013;169(11):844-57.
109. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* sept 2011;10(9):785-96.
110. Roudil J, Deramecourt V, Dufournet B, Dubois B, Ceccaldi M, Duyckaerts C, et al. Influence of Lewy Pathology on Alzheimer's Disease Phenotype: A Retrospective Clinico-Pathological Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(4):1317-23.
111. Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, Ota K, Kasanuki K, Hirayasu Y, et al. Retrospective survey of prodromal symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(4):273-81.
112. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* oct 2015;30(12):1591-601.
113. Brück A, Aalto S, Nurmi E, Vahlberg T, Bergman J, Rinne JO. Striatal subregional 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease: a two-year follow-up study. *Mov Disord.* juill 2006;21(7):958-63.
114. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* août 2007;6(8):734-46.
115. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* juin 1988;38(6):900-3.
116. Liberman J, Stewart W, Seines O, Gordon B. Rater agreement for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *J Clin Psychol.* juill 1994;50(4):615-24.
117. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In: *Geriatrics Psychiatry: A Handbook for Psychiatrists and Primary Care Physicians.* New York: Grune & Stratton. Bellak L, Karasu T; 1976. p. 77-121.
118. Reitan R. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *1958;8:271-276.*
119. Wechsler D. *The Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.* San Antonio: Psychological Corporation; 1981.
120. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 12 déc 2000;55(11):1621-6.

121. Warrington EK, James M. A new test of object decision: 2D silhouettes featuring a minimal view. *Cortex*. sept 1991;27(3):370-83.
122. Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Lin S-C, Bieniek K, Tippmann-Peikert M, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *J Clin Sleep Med*. 15 mai 2013;9(5):475-80.
123. de Souza LC, Corlier F, Habert M-O, Uspenskaya O, Maroy R, Lamari F, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain*. juill 2011;134(Pt 7):2036-43.
124. Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*. juill 2009;1792(7):722-9.
125. Karantzoulis S, Galvin JE. UPDATE ON DEMENTIA WITH LEWY BODIES. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep*. 1 sept 2013;2(3):196-204.
126. Galvin JE. IMPROVING THE CLINICAL DETECTION OF LEWY BODY DEMENTIA WITH THE LEWY BODY COMPOSITE RISK SCORE. *Alzheimers Dement (Amst)*. 1 sept 2015;1(3):316-24.
127. Walker Z, Costa DC, Walker RWH, Lee L, Livingston G, Jaros E, et al. Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison. *Neurology*. 11 mai 2004;62(9):1568-72.
128. Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*. mars 2007;130(Pt 3):708-19.
129. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*. janv 2009;132(Pt 1):195-203.
130. Chow N, Aarsland D, Honarpisheh H, Beyer MK, Somme JH, Elashoff D, et al. Comparing hippocampal atrophy in Alzheimer's dementia and dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(1):44-50.

12. Annexes

12.1 Echelle LeSCoD

Echelle LeSCoD

Lewy pathology Screening in Cognitive Disorders

1. Critère central

Déclin cognitif progressif compromettant l'autonomie, comprenant précocement (MMSE ≥ 18) les troubles suivants :		
1	Troubles attentionnels Echec au calcul du MMSE ou aux mois à l'envers	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Troubles exécutifs Fluence verbale littérale <10 en 1'	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Troubles visuo-constructifs Echec à la copie de figures du MMSE ou de la MDRS	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Troubles visuo-perceptifs Echec aux lettres dégradées ou au comptage des cubes	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
Total item		/4

2. Critères majeurs

2.1. Fluctuations cognitives et somnolence diurne		
1	Confusion fluctuante <i>Votre proche a-t-il par moment des propos confus ou incohérents ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Somnolence diurne <i>Est-il somnolent pendant la journée même s'il a bien dormi ? (sauf période post-prandiale)</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Hypersomnie <i>Fait-il des siestes de plus de 2 heures par jour ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Fluctuations attentionnelles <i>A-t-il des « absences » ? Reste-t-il de longs moments le regard dans le vide ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
Total item		/4

2.2. Hallucinations et illusions visuelles

1	Illusions visuelles <i>Vous est-il arrivé de voir autre chose à la place d'un objet réel, par exemple de voir une personne ou un animal à la place d'un arbre, ou encore des insectes à la place des miettes sur la table? Est-il déjà arrivé que votre conjoint ... ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Sensations de présence <i>Avez-vous parfois l'impression qu'il y a quelqu'un avec vous alors qu'il n'y a personne ? Avez-vous remarqué que votre conjoint ... ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Illusions de passage <i>Avez-vous parfois la sensation de voir un animal ou une personne passer brièvement sur le côté alors qu'il n'y a rien ? Est-il déjà arrivé que votre conjoint ... ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Hallucinations visuelles caractérisées <i>Vous est-il arrivé de voir des personnes, des animaux ou des objets que les autres ne voyaient pas, qui n'étaient pas réellement là ? Est-il déjà arrivé que votre conjoint ait des hallucinations, c'est-à-dire ... ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
Total item		/4

2.3. Syndrome parkinsonien spontané (en l'absence de cause vasculaire/médicamenteuse)

1	Amimie Diminution de l'expression faciale	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Tremblement Tremblement de repos ou tremblement postural ou d'action des mains	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Rigidité parkinsonienne Rigidité spontanée ou aux manœuvres de sensibilisation (membres supérieurs et cou)	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Instabilité posturale (chute à la manœuvre de rétropulsion)	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
Total item		/4

3. Critères mineurs

3.1. Troubles du comportement en sommeil paradoxal		
1	Rêves actifs <i>Votre conjoint fait-il des mouvements et parle-t-il pendant son sommeil comme s'il vivait ses rêves ? (agiter ou frapper avec ses bras, pousser des cris ou hurler) (oui si au moins 3 épisodes)</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Chutes/blessure pendant le sommeil <i>Vous êtes vous déjà blessé pendant votre sommeil ? S'est-il déjà blessé pendant son sommeil (chute du lit, bleus...) ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Mouvements pendant le sommeil <i>Avez-vous déjà frappé votre conjoint pendant votre sommeil ou fait tomber des objets de la table de nuit ? Avez-vous déjà pris des coups la nuit ? S'est-il blessé ou a-t-il déjà cassé des objets sur la table de nuit ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Hallucinations nocturnes <i>Est-il arrivé que vous voyiez des choses qui n'existent pas la nuit ? Que vous confondiez rêve et réalité ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
Total item		/4

3.2. Dysautonomie d'expression cardiovasculaire		
1	Symptômes d'hypotension orthostatique <i>Avez-vous souvent des étourdissements en vous relevant de votre chaise ou de votre lit ? Votre conjoint a-t-il des malaises ou devient-il tout pâle lorsqu'il se lève de sa chaise ou de son lit ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Syncopes (au cours de la dernière année) <i>Avez-vous perdu connaissance au cours de la dernière année ? A-t-il perdu connaissance au cours de la dernière année ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Hypotension orthostatique mesurée <i>(chute de ≥ 10 mmHg de systolique lors du passage à la position debout)</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Traitement hypertenseur <i>(GUTRON, DHE, bas de contention...)</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
Total item		/4

3.3. Dysautonomie d'expression vésicosphinctérienne

1	Constipation (<1 selle /48h) ou dyschésie (efforts pour déféquer) <i>Etes-vous constipé (≤1 selle tous les 2 jours) ? Devez-vous forcer pour aller à la selle ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Impériosités <i>Avez-vous des difficultés à vous retenir quand vous avez envie d'uriner ? Votre conjoint se presse-t-il ... ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Pollakiurie <i>Devez-vous vous relever plus d'une fois la nuit pour uriner ? Avez-vous besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fait ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Prise de laxatifs	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
Total item		/4

3.4. Hyposmie / anosmie

1	Perte d'odorat <i>Avez-vous des problèmes d'odorat? Sentez-vous correctement les odeurs ? Votre proche a-t-il des problèmes d'odorat?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Difficultés à percevoir des odeurs agréables <i>Est-ce qu'il vous arrive de ne plus remarquer... Avez-vous l'impression que votre conjoint ne perçoit plus...</i> - l'odeur des fleurs, par exemple chez le fleuriste - l'odeur du parfum lorsqu'on embrasse quelqu'un - l'odeur de la cuisine lors de la préparation des repas Cocher oui si au moins 1 réponse positive	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Difficultés à percevoir des odeurs désagréables <i>Est-ce qu'il vous arrive de ne plus remarquer... Avez-vous l'impression que votre conjoint ne perçoit plus...</i> - l'odeur du gaz - les odeurs fortes (poubelles, égouts) - les odeurs de transpiration dans les espaces confinés Cocher oui si au moins 1 réponse positive	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Perte de goût <i>Avez-vous l'impression que les aliments n'ont plus de goût ? Avez-vous l'impression que votre conjoint a perdu le goût ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui

Total item	/4
------------	----

3.5. Dépression et anxiété		
1	Anxiété psychique sévère (expression anxieuse, ruminations) <i>Vous sentez-vous par moments (ou toujours) inquiet ou anxieux ? Est-ce que le moindre imprévu entraîne un sentiment de panique ? Est-ce que votre conjoint.... ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
2	Anxiété observable (tension anxieuse, sueurs, teint cireux, agitation physique) <i>Est-ce que le clinicien remarque chez le patient des signes cliniques d'angoisse, visibles : expression anxieuse, tension anxieuse, sueurs, teint cireux, signes même discrets d'agitation physique ? Est-ce que l'aidant remarque que le patient est angoissé ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
3	Anhédonie (perte du plaisir) <i>Avez-vous perdu le plaisir, le goût de faire les choses (sortir, voir la famille, les amis, faire du jardinage, du bricolage, aller au cinéma...) Est-ce que selon vous votre conjoint a perdu... ?)</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
4	Fluctuations des symptômes en rapport avec les symptômes physiques <i>Est-ce que ces signes (angoisse, perte du plaisir) fluctuent dans la journée, en fonction notamment de l'état physique ?</i>	☐ 0-Non ☐ 1-Oui
Total item		/4

SCORE TOTAL QUANTIFICATION DE LA PATHOLOGIE DE LEWY

SCORE DE SEVERITE = Somme des sous items	/36
--	-----

12.2 Consignes de passation de l'échelle LeSCoD

LESCOD Echelle semi-quantitative de dépistage de la pathologie de Lewy dans les pathologies cognitives

Consignes de Passation

La passation de l'échelle LESCOOD s'intègre totalement dans la consultation mémoire et s'effectue en 3 temps : (1) interrogatoire semi-structuré du patient et de l'aidant (critères 2.1, 2.2, 2.4 et items 3) ; (2) examen clinique (critère 2.3) incluant une prise de PA assis/debout ; (3) tests cognitifs (critère 1.1), qui peuvent être extraits d'une évaluation neuropsychologique réalisée à un autre temps. Elle s'adresse en priorité aux patients présentant une **démence débutante** (MMSE >18) adressés pour la première fois.

Pour valider un critère, deux réponses positives aux items simples ou une réponse positive aux items en gras sont nécessaires. La somme des items correspond au Score LESCOOD de « quantification » de la pathologie de Lewy. Le diagnostic de DCL selon McKeith peut également être établi en utilisant les critères. Il est probable si deux critères majeurs sont validés, possible si un critère majeur et 2 critères mineurs sont validés.

I. INTERROGATOIRE SEMI-STRUCTURE DU PATIENT ET DE L'AIDANT

Le recueil des antécédents et du traitement effectué permet déjà de remplir certains items.

- Prise de laxatifs
- Traitement hypertenseur (GUTRON, DHE, bas de contention prescrits pour hypotension...)

Exemples de questions à poser au patient et/ou à l'aidant pour valider les critères.

Critère 2.1 : Fluctuations (à l'aidant)

- *Votre conjoint a-t-il par moment des propos confus ou incohérents ?*
- *Est-il somnolent pendant la journée même s'il a bien dormi ? (sauf période post-prandiale)*
- *Fait-il des siestes de plus de 2 heures par jour ?*
- *A-t-il des « absences » ? Reste-t-il de longs moments le regard dans le vide ?*

Critère 2.2 : Hallucinations (au patient et à l'aidant)

- *Vous est-il arrivé de voir autre chose à la place d'un objet réel, par exemple de voir une personne ou un animal à la place d'un arbre, ou encore des insectes à la place des miettes sur la table ? Est-il déjà arrivé que votre conjoint ... ?*
- *Avez-vous parfois l'impression qu'il y a quelqu'un avec vous alors qu'il n'y a personne ? Avez-vous remarqué que votre conjoint ... ?*
- *Avez-vous parfois la sensation de voir un animal ou une personne passer brièvement sur le côté alors qu'il n'y a rien ? Est-il déjà arrivé que votre conjoint ... ?*
- *Vous est-il arrivé de voir des personnes, des animaux ou des objets que les autres ne voyaient pas, qui n'étaient pas réellement là ? Est-il déjà arrivé que votre conjoint ait des hallucinations, c'est-à-dire ... ?*

Critère 3.1 : Troubles du comportement en sommeil paradoxal (à l'aidant et au patient)

- *Votre conjoint fait-il des mouvements et parle-t-il pendant son sommeil comme s'il vivait ses rêves ? (agiter ou frapper avec ses bras, pousser des cris ou hurler) (oui si au moins 3 épisodes)*
- *Vous êtes vous déjà blessé pendant votre sommeil ? S'est-il déjà blessé pendant son sommeil (chute du lit, bleus...) ?*
- *Avez-vous déjà frappé votre conjoint pendant votre sommeil ou fait tomber des objets de la table de nuit ? Avez-vous déjà pris des coups la nuit ? S'est-il blessé ou a-t-il déjà cassé des objets sur la table de nuit ?*

Critère 3.2 : Dysautonomie d'expression cardiovasculaire (au patient et à l'aidant)

- *Avez-vous souvent des étourdissements en vous relevant de votre chaise ou de votre lit ? Votre conjoint a-t-il des malaises ou devient-il tout pâle lorsqu'il se lève de sa chaise ou de son lit ?*
- *Avez-vous perdu connaissance au cours de la dernière année ? A-t-il perdu connaissance au cours de la dernière année ?*

Critère 3.3 : Dysautonomie d'expression vésico-sphinctérienne (au patient et à l'aidant)

- *Etes-vous constipé (≤1 selle tous les 2 jours) ? Devez-vous forcer pour aller à la selle ?*
- *Avez-vous des difficultés à vous retenir quand vous avez envie d'uriner ? Votre conjoint se presse-t-il ... ?*
- *Avez-vous vous relever plus d'une fois la nuit pour uriner ? Avez-vous besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fait ?*

Critère 3.4 : Hyposmie

- *Avez-vous des problèmes d'odorat ? Sentez-vous correctement les odeurs ? Votre conjoint a-t-il des problèmes d'olfaction ?*
- *Est-ce qu'il vous arrive de ne plus remarquer... Avez-vous l'impression que votre conjoint ne perçoit plus... l'odeur des fleurs, par exemple chez le fleuriste, l'odeur du parfum lorsqu'on embrasse quelqu'un, l'odeur de la cuisine lors de la préparation des repas*
- *Est-ce qu'il vous arrive de ne plus remarquer... Avez-vous l'impression que votre conjoint ne perçoit plus... l'odeur du gaz, les odeurs fortes (poubelles, égouts), les odeurs de transpiration dans les espaces confinés*
- *Avez-vous l'impression que les aliments n'ont plus de goût ? Avez-vous l'impression que votre conjoint a perdu le goût ?*

Critère 3.5 : Anxiété et dépression sévères (patient et aidant)

- *Vous sentez-vous par moments (ou toujours) inquiet ou anxieux ? Est-ce que le moindre imprévu entraîne un sentiment de panique ? Est-ce que votre conjoint... ?*
- *Est-ce que le clinicien remarque chez le patient des signes cliniques d'anxiété, visibles : expression anxieuse, tension anxieuse, sueurs, teint cireux, signes même discrets d'agitation physique ? Est-ce que l'aidant remarque que le patient est angoissé ?*

- *Avez-vous perdu le plaisir, le goût de faire les choses (sortir, voir la famille, les amis, faire du jardinage, du bricolage, aller au cinéma...) Est-ce que selon vous votre conjoint a perdu... ?*
- *Est-ce que ces signes (angoisse, perte du plaisir) fluctuent dans la journée, en fonction notamment de l'état physique ?*

II. EXAMEN CLINIQUE

Intégrée à l'examen clinique routinier, cette section comporte une recherche soigneuse de syndrome parkinsonien guidée par les items de l'UPDRS et une prise de PA couché et debout.

Critère 2.3 : Syndrome parkinsonien spontané

La cotation n'est possible qu'en l'absence de cause vasculaire/médicamenteuse évidentes.

- Expression faciale : Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale, hypomimie modérée, lèvres souvent entrouvertes, voire masque facial ou facies figé (UPDRS-III item 19 score ≥ 2)
- Tremblement de repos et/ou d'action : tremblement de repos de faible amplitude mais persistant ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente, tremblement modéré présent lors de l'action et/ou de la posture, ou tout tremblement d'intensité supérieure (UPDRS-III items 20 et 21 scores ≥ 2).
- Rigidité : rigidité spontanée ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation, sans épuisement (UPDRS-III item 22 score ≥ 1.5)
- Stabilité posturale (en réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu) : Absence de réponse posturale, peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur (UPDRS-III item 29 score ≥ 2)

Critère 3.2 : Dysautonomie d'expression cardiovasculaire

- Hypotension orthostatique mesurée (chute de ≥ 10 mmHg de systolique lors du passage à la position debout)

III. TESTS COGNITIFS

Si le MMSE a été réalisé en totalité, les éléments contenus dans l'échelle LESCOG en seront extraits (soustractions, dessins). De même, les autres sous-tests (MATTIS, VOSP) peuvent être extraits d'une évaluation neuropsychologique réalisée à un autre temps.

Critère 1.1 : Déclin cognitif progressif comprenant précocement (MMSE >18) des troubles attentionnels, exécutifs, visio-perceptifs et visioconstructifs

- Soustractions du MMSE
 - Pouvez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?
 - S'agissant d'un test d'attention, les instructions ne doivent pas être répétées. Une réponse incorrecte autorisée.
 - En cas de bas niveau culturel, le test des soustractions est remplacé par la récitation des mois à l'envers (à partir de décembre). Une omission autorisée. Le test est échoué si le temps de passation dépasse 90 s.
- Fluence verbale littérale
 - Pouvez-vous me donner le plus rapidement possible le maximum de mot commençant par la lettre S ?
 - Echec si <10 mots en 1'
- Copie des figures de la MDRS et du MMSE
 - Echec si erreur à l'une des figures
- Lettres dégradées et au comptage des cubes de la VOSP
 - Echec si $\leq 17/20$ aux lettres dégradées
 - L'épreuve des cubes n'est réalisée qu'en cas de succès aux lettres dégradées. Echec si $\leq 5/10$ au comptage des cubes.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur Pascale JOLLIET

NOM: ROD-OLIVIERI

PRENOM : Pauline

Titre de Thèse :

Validation de LeSCoD, une échelle clinique de détection des signes de pathologie de Lewy

RESUME

La pathologie à corps de Lewy est la deuxième cause de troubles cognitifs neurodégénératifs du sujet âgé dans les séries autopsiques, mais reste sous diagnostiquée en pratique courante du fait d'un manque de sensibilité des critères diagnostiques actuels et d'une intrication quasi constante avec une pathologie d'Alzheimer dominant le phénotype. L'objectif de cette étude était de valider l'échelle LeSCoD, échelle de dépistage des signes de pathologie de Lewy en pratique courante, et secondairement de corrélérer son score à l'imagerie TEP à la Fluoro-DOPA. 133 patients ont été inclus. L'échelle LeSCoD a montré une robuste validité interne et externe et une amélioration de la sensibilité du diagnostic de pathologie de Lewy avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 95%. L'échelle LeSCoD était corrélée à la dénervation dopaminergique évaluée en TEP. Ainsi l'échelle LeSCoD constitue un outil simple de dépistage de la pathologie de Lewy en pratique courante et pourrait de plus être une alternative à la réalisation d'imagerie TEP ou SPECT spécifique de la dopamine. Des études prospectives restent nécessaires.

MOTS-CLES

Lewy body disease; Alzheimer disease; TEP à la Fluoro-DOPA