

Diagnostic et prise en charge des démences à corps de Lewy

*Nathalie Faucher,
Hôpital Bichat, Paris*

Une mise à jour de la conférence de consensus pour le diagnostic clinique et physiopathologique de la démence à Corps de Lewy (DCL) a fait l'objet d'une publication dans la revue *Neurology* à la fin de l'année 2005. Cette forme de démence est une pathologie neuro-dégénérative fréquente dont l'incidence augmente avec l'âge. Une meilleure connaissance des signes cliniques permet un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée.

EPIDEMIOLOGIE

La DCL serait la deuxième cause d'atteinte démentielle dégénérative après la maladie d'Alzheimer chez le sujet âgé. Il existe malheureusement très peu d'études épidémiologiques disponibles. La prévalence de la DCL varierait, selon les études, de 0 à 5 % dans la population générale et de 0 à 30,5 % dans tous les cas de démences confondus. L'incidence serait de 0,1 % / an pour la population générale et de 3,2 %/ an pour tous les nouveaux cas de démences.

CRITERES DIAGNOSTIQUES

On distingue des critères cliniques et para-cliniques qui sont fortement évocateurs d'une DCL, i.e. qui sont significativement plus fréquents que dans les autres atteintes démentielles et des critères complémentaires moins spécifiques.

L'existence d'un trouble cognitif évolutif est une condition nécessaire au diagnostic de DCL même si ce n'est pas le seul élément. Le profil cognitif comprend à la fois des atteintes corticales et sous-corticales associées à des déficits attentionnels importants et un dysfonctionnement visuo-spatial et exécutif marqué. On peut différencier les patients atteints de DCL de ceux atteints d'une maladie d'Alzheimer du fait de la relative préservation de la reconnaissance et d'une atteinte plus marquée de la fluence verbale, de la perception visuelle et des tâches de performance. Certains patients peuvent toutefois présenter des déficits mnésiques plus marqués, évocateurs d'une maladie d'Alzheimer. Le MMS ne permet pas de distinguer la DCL des autres atteintes démentielles, certains patients ayant des scores normaux.

La plupart des patients qui souffrent d'une maladie de Parkinson développent une démence dans les dix ans ou plus qui suivent l'apparition des troubles moteurs. Hormis l'âge de début, l'évolution temporelle et la possible réponse à la L-dopa, plusieurs études montrent qu'il n'y a pas de différences majeures entre DCL et démence parkinsonienne en ce qui concerne le profil cognitif, les performances attentionnelles, les troubles neuro-psychiatriques, les troubles du sommeil, la dysautonomie, le type et la sévérité du parkinsonisme, la sensibilité aux neuroleptiques et la réponse aux anticholinestérasiques. Certains auteurs considèrent ces présentations cliniques comme différents éléments appartenant au spectre commun d'une entité plus vaste, la maladie à Corps de Lewy. Cette approche unitaire semble préférable pour les études génétiques et moléculaires ainsi que pour le développement de traitements. La DCL est suspectée quand la démence précède ou apparaît en même temps que le syndrome parkinsonien et la démence parkinsonienne quand la démence survient dans un contexte bien établi de maladie de Parkinson.

Il existe **trois caractéristiques principales**, essentielles au diagnostic de DCL : la fluctuation des

troubles cognitifs, les hallucinations visuelles et le parkinsonisme. Les fluctuations sont difficiles à évaluer par une simple question comme « le patient a-t-il des moments de lucidité et des moments de confusion ? » puisque deux études récentes ont montré que 75 % des aidants d'un patient Alzheimer ou ayant une DCL répondent oui ! Il est donc recommandé d'utiliser des échelles comme la « *Clinician Assessment of Fluctuation Scale* », la « *Semi-structured One Day Fluctuation Assessment Scale* » ou la « *Mayo Fluctuations Composite Scale* ». Les hallucinations visuelles sont complexes et récurrentes. Elles sont généralement précoces mais sous-estimées par les aidants et sont un des signes les plus utiles pour le diagnostic clinique. Le NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) permet d'évaluer leur fréquence et leur intensité et de les différencier des autres types d'hallucinations.

Les patients ayant des hallucinations ont un dysfonctionnement visuo-perceptuel plus marqué. Un nombre élevé de corps de Lewy dans le lobe temporal antérieur, inférieur et dans l'amygdale est retrouvé chez ces patients à l'autopsie. Ces zones sont impliquées dans la genèse d'images visuelles complexes. L'imagerie fonctionnelle montre une diminution de perfusion des régions correspondant au cortex visuel. Les hallucinations visuelles sont associées à un déficit plus marqué en acétylcholine corticale et leur existence prédit une meilleure réponse aux anticholinestérasiques. La sévérité du syndrome extra-pyramidal est identique dans la DCL et la maladie de Parkinson avec ou sans démence. Néanmoins, on observe une prédominance axiale avec une plus grande instabilité posturale, à la marche et une amimie plus nette. Le tremblement de repos est moins fréquent. Une échelle comme l'UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) peut s'avérer utile dans une DCL pour évaluer le syndrome moteur. La réponse à la L-dopa est moindre dans les DCL que dans la maladie de Parkinson non compliquée, probablement à cause d'une dégénérescence striatale intrinsèque et du fait que la plupart des symptômes parkinsoniens ne sont pas d'origine dopaminergique. Cependant 75 % des patients sont quand même améliorés par ce traitement.

Il existe des **critères évocateurs** de DCL comme l'existence de troubles du sommeil paradoxal, la sensibilité accrue aux neuroleptiques et une diminution du transporteur de la dopamine à l'imagerie fonctionnelle. Si une ou plusieurs des caractéristiques évocatrices sont présentes et associées à un ou plusieurs critères principaux, alors le diagnostic de DCL doit être posé. Une possible DCL peut être suspectée si un ou plusieurs de ces critères évocateurs existent chez un patient dément même en l'absence de critères principaux. Les troubles du sommeil paradoxal ou REM (*rapid eye movement*) se manifestent par des rêves souvent colorés et effrayants sans atonie musculaire. Les patients "vivent" leur rêve avec des cris, des mouvements des jambes et une agitation importante. Les conjoints rapportent l'existence de ces troubles bien avant l'apparition du syndrome parkinsonien ou de la démence. Ils sont fréquemment associés à une alphasynucléinopathie sous jacente comme la DCL, la maladie de Parkinson ou l'atrophie multisystématisée et rarement présents dans les autres atteintes neurodégénératives. Les troubles du sommeil paradoxal et la somnolence diurne contribuent aussi aux fluctuations cognitives. Il est indispensable d'interroger le patient et son entourage sur l'existence de tels troubles avec au besoin un questionnaire sur le sommeil. Le diagnostic peut être confirmé par une polysomnographie.

La sensibilité accrue aux neuroleptiques est fortement évocatrice d'une DCL mais son absence n'exclut pas le diagnostic puisque 50 % des patients qui reçoivent des neuroleptiques, atypiques ou non, ne présentent pas d'intolérance. L'imagerie fonctionnelle du transporteur de la dopamine définit l'intégrité du système dopaminergique nigrostrié et a une implication diagnostique devant un tremblement d'étiologie incertaine. La densité du transporteur est anormale dans la maladie de Parkinson idiopathique, l'atrophie multisystématisée et la paralysie supra-nucléaire. Une faible activité dopaminergique striatale se voit aussi dans la DCL mais les images sont normales dans la maladie d'Alzheimer. L'imagerie fonctionnelle peut donc être utile pour distinguer les deux pathologies.

Enfin, on observe des **critères supplémentaires** souvent présents dans la DCL mais non spécifiques. Une dysautonomie sévère peut s'observer au stade précoce de la maladie avec une hypotension orthostatique, une instabilité cardio-circulatoire neurovégétative, une incontinence urinaire, une constipation, une asthénie et des troubles de la déglutition. Cette atteinte est souvent responsable de chutes à répétition, de syncopes et de pertes de connaissance brèves. Les patients présentent parfois des hallucinations d'autre type, un syndrome dépressif ou un délire systématisé qui peuvent orienter à tort le diagnostic, au stade initial, vers une pathologie psychiatrique. Le diagnostic différentiel exclut normalement les autres pathologies systémiques ou neurologiques mais à l'autopsie on observe des

atteintes de la substance blanche, de la microcirculation ou la présence de lacunes chez 30 % des patients avec DCL.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Il existe plusieurs examens complémentaires qui aident au diagnostic. Il n'y a pas, pour l'instant, d'application clinique des différents marqueurs cellulaires. On observe une préservation du volume de l'hippocampe et du lobe temporal médian à l'IRM, une atrophie du putamen et une hypoperfusion occipitale au SPECT, un hypométabolisme au PET sans atrophie occipitale à l'IRM. Par contre, le degré d'atrophie globale du cerveau, la progression de cette dernière et la sévérité des atteintes de la substance blanche n'aident pas au diagnostic. La scintigraphie à la métaiodobenzyl guanidine (MIBG) qui quantifie le degré d'innervation sympathique cardiaque est diminuée dans la DCL. Ce serait un examen hautement sensible et spécifique dans le diagnostic différentiel entre une maladie d'Alzheimer et une DCL. L'électroencéphalogramme standard peut montrer un ralentissement précoce avec des salves d'ondes dans les territoires temporaux et frontaux.

ANATOMOPATHOLOGIE

Au niveau anatomopathologique, les corps de Lewy correspondent à des agrégats d'alphasynucléine visibles grâce à des méthodes immunohistochimiques et semi-quantitatives permettant de calculer la densité des lésions et de graduer la sévérité de l'atteinte à l'autopsie. Il semble que la localisation cérébrale soit plus importante que la quantité de corps de Lewy.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge repose sur une détection et un diagnostic précoce de la maladie associés au traitement des différents symptômes par le biais de thérapeutiques médicamenteuses et d'un soutien orthophonique, kinésithérapique et psychothérapique. La L-dopa peut être utilisée dans le syndrome parkinsonien de la DCL et chez les parkinsoniens déments, à faible dose et en augmentant progressivement jusqu'à la dose minimale efficace pour éviter les effets secondaires. Les anticholinergiques sont proscrits. Les hallucinations visuelles, souvent associées à un délire, une anxiété et des troubles du comportement peuvent être traitées par des anticholinestérasiques. Ils ont un effet antipsychotique dans la DCL mais pas dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer. Si des études ouvertes ont mis en évidence leur effet bénéfique, seule la rivastigmine a montré son efficacité contre placebo. Les hallucinations régressent quand on améliore les troubles attentionnels. Aux effets secondaires digestifs classiques de ces composés, s'ajoutent l'hypersalivation, le larmolement et l'instabilité vésicale voire une exacerbation du syndrome extra-pyramidal.

Si ces médicaments n'ont pas ou peu d'effets, des neuroleptiques atypiques (quétiamine, clozapine, aripiprazole) peuvent être prescrits en prévenant le malade et son aidant du risque d'hypersensibilité. En cas de dépression, les inhibiteurs spécifiques ou non de la recapture de la sérotonine sont efficaces. Les antidépresseurs tricycliques et à effet anticholinergique ne sont pas recommandés. En cas de troubles du sommeil, certains utilisent le clonazepam 0,25 mg, la mélatonine 3 mg au ou la quétiamine 12,5 mg au coucher, avec un ajustement progressif. Les anticholinestérasiques agissent aussi sur l'apathie et sur les troubles du sommeil. Ils peuvent être bénéfiques sur les fluctuations cognitives avec un impact sur le fonctionnement global et les activités de la vie quotidienne. Leurs effets seraient plus importants que dans la maladie d'Alzheimer mais nous ne disposons pas d'études au long cours.

CONCLUSION

La DCL est donc une pathologie neuro-dégénérative fréquente et complexe, d'évolution plus courte que la maladie d'Alzheimer. De nombreux progrès ont été faits tant sur le plan physiopathologique que celui de l'imagerie, permettant un diagnostic plus précoce. Même s'il existe peu d'études cliniques en double-aveugle sur les thérapeutiques médicamenteuses, la place des anticholinestérasiques, de la L-dopa et des nouveaux antipsychotiques se dessine peu à peu.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Ferchichi S, Giraud M, Smaghe A. La démence à corps de Lewy. La Revue de Gériatrie. 2000 ; 25 : 493-498
- 2- Greffard S., Marquis C, Boddaert J, Dieudonné B, Verny M. La démence à corps de Lewy : la diagnostiquer et la traiter. Repères en Gériatrie. 2004 ; 43 : 31-34
- 3- Lebert F., Le Rhum E. Prise en charge thérapeutique de la démence à corps de Lewy. Rev Neurol. 2006 ; 162 : 1, 131-136
- 4- McKeith G et al. for the Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. Neurology. 2005 ; 65 : 1863-1972
- 5- Zaccai J., McCracken C., Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. Age Ageing 2005. 34 : 561-566

Critères cliniques de démence à corps de Lewy (d'après McKeith et al, 2005)

1- Critères principaux (essentiels au diagnostic de possible ou probable DCL).

Déclin cognitif de sévérité suffisante pour interférer avec les activités sociales ou professionnelles.
Troubles de la mémoire pouvant manquer au début de l'évolution.
Troubles attentionnels, visuo-spatiaux, profil d'atteinte cortico-sous-corticale.

2- Critères associés (2 de ces critères sont suffisants pour le diagnostic probable de DCL, 1 pour le diagnostic possible de DCL).

Fluctuation de l'état cognitif avec variations dans l'attention et la vigilance.
Hallucinations visuelles récurrentes et élaborées.
Syndrome parkinsonien spontané.

3- Critères évocateurs (si un ou plus de ces critères est présent avec un ou plusieurs critères principaux, le diagnostic de probable DCL peut être fait. En l'absence d'un ou plusieurs critères principaux, un ou plusieurs critères évocateurs est suffisant pour le diagnostic de possible DCL. Le diagnostic de probable DCL ne doit pas être basé sur les seuls critères évocateurs).

Troubles du sommeil paradoxal (REM).
Sensibilité accrue aux neuroleptiques.
Diminution du transporteur de la dopamine en imagerie fonctionnelle (SPECT ou PET).

4- Critères associés (fréquemment présents mais non spécifiques).

Chutes répétées et syncopes.
Pertes de connaissance brèves.
Dysautonomie sévère : hypotension orthostatique, incontinence urinaire.
Hallucinations d'autres modalités.
Délire systématisé.
Dépression.
Relative préservation des structures du lobe temporal médian au scanner ou à l'IRM.
Scintigraphie au MIBG anormale.
Ralentissement précoce avec des salves d'ondes dans les territoires temporaux à l'EEG.

5- Le diagnostic de DCL est moins vraisemblable:

En présence de maladie cérébrovasculaire évidente cliniquement ou en imagerie cérébrale.
En présence de toute autre maladie somatique générale ou d'une autre pathologie cérébrale qui pourrait expliquer le tableau clinique et l'imagerie.
Si le parkinsonisme apparaît à un stade sévère de démence.