



HAL
open science

Influence de la pathologie de Lewy sur le phénotype clinique de la maladie d'Alzheimer

Jennifer Roudil

► **To cite this version:**

Jennifer Roudil. Influence de la pathologie de Lewy sur le phénotype clinique de la maladie d'Alzheimer. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931850

HAL Id: hal-01931850

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931850>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2017

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Jennifer ROUDIL

Le Vendredi 20 Octobre 2017

INFLUENCE DE LA PATHOLOGIE DE LEWY SUR LE PHENOTYPE CLINIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Membres du jury :

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE

Président

Mme le Professeur Florence PASQUIER

Juge

M. le Professeur Vincent DERAMECOURT

Juge

Mme le Docteur Lucie HOPES

Juge

M. le Docteur Thibaud LEBOUVIER

Directeur de thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A mon Maître et Président,

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur et chef de service du département de neurologie

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury pour ce travail.
Merci pour votre disponibilité et vos enseignements dont j'ai pu bénéficier au cours de cet internat. J'espère que ce travail répondra à vos attentes.

A mes Maîtres et Juges,

Madame le Professeur Florence PASQUIER
Professeur et chef de service du CMRR du CHU de Lille

Merci de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail. Merci pour vos enseignements durant mes 6 mois passés à Lille et vos conseils pendant l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Professeur Vincent DERAMECOURT
Professeur au sein du département de neurologie du CHU de Lille

Merci de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail. Merci pour ta disponibilité et tes conseils pendant son élaboration.

Madame le Docteur Lucie HOPES
Praticien hospitalier au sein du département de neurologie

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour ta patience et ton implication au cours de l'élaboration de mon mémoire.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Thibaud LEBOUVIER

Maitre de Conférences universitaire au sein du département de neurologie du CHU de Lille

Merci pour ta patience et ton encadrement au cours de l'élaboration de ce travail. Ta passion pour la neurologie et ton enthousiasme permanent sont pour moi un modèle.

A tous mes Maîtres au cours de cet internat,

A Patrick Beauchesne pour sa disponibilité et son humour de tous les instants.

A Camille Dahan pour sa gentillesse et sa générosité. Tu es un modèle pour moi.

A Alice Fraser pour avoir égayé mes journées à Lay Saint Christophe.

A Solène Frismand pour ses connaissances et son enseignement.

A Lisa Humbertjean pour son soutien durant mon premier semestre d'internat.

A Irina Klemina pour sa gentillesse et son écoute.

A Jean Christophe Lacour pour sa sagesse et sa méfiance.

A Guillaume Mathey pour son humour et sa bonne humeur communicative.

A Maud Michaud pour m'avoir transmis sa passion pour l'EMG.

A Gioa Mione pour sa disponibilité et son caractère bien trempé.

A Sophie Pittion pour son humanité et son écoute.

A Sébastien Richard pour m'avoir « presque » fait aimer le vasculaire.

A tous les autres médecins qui m'ont accompagné au cours de cet internat : Mme le Professeur Louise Tyvaert, Mrs les Professeurs Louis Maillard, Luc Taillandier, Serge Bracard, René Anxionnat et Xavier Ducrocq, Lavinia Jager, Nicolaie Gospodaru, Marie Blonski, Chifaou Abdallah, Basile Wittwer, Jean Pierre Vignal, Jean Luc Schaff, Philippe Lonchamp, Andrei Arosoaie, Ana Enea, Jean Marie Beis, Gabrielle Carpentier, Nathalie Khalil, Loïc Le Chapelain, Nadine Bertoni, Bernard Huttin, Nicolas Carpentier, Sébastien Delassaux, Alexandrine Larue, Romain Boyer, Simon Gaud, et tous ceux que j'oublie...

A Mathieu, ma moitié, ma plus belle rencontre. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi et surtout d'avoir supporté mon sale caractère. J'ai une chance inouïe d'avoir croisé ta route et crois moi, tu n'es pas prêt de te débarrasser de moi.

A Léo, mon fils, pour avoir été un enfant modèle durant cette année de thèse. Ma vie a basculé depuis que tu es arrivé et elle en est devenue tellement plus belle.

A ma mère, pour toutes ces belles valeurs que tu m'as transmises. Merci pour ton soutien durant ces années d'étude (et aussi pour les plats tupperwares du dimanche). J'espère t'avoir rendu fière.

A mon père, pour ta gentillesse et aux bons moments passés ensemble bien que trop rares.

A Alex, ma sœur, pour m'avoir toujours soutenu et avoir su me remonter le moral dans les moments les plus durs.

A Anthony, mon frère, pour t'être toujours soucieux du bien être de ta petite sœur.

A Matteo, mon neveu, pour ces moments passés au téléphone tellement drôle.

A mes beaux parents, Annie et Mich, pour avoir pris soin de mes parents et pour les avoir rendu heureux.

A mes oncles et tantes, Anna et Jérôme, Serge et Sophie, Laurent et Toï, Nathalie, Franck et Isabelle et à mes nombreux cousins, pour ces fêtes de familles complètement folles et inoubliables qui ont su me changer les idées durant ces longues années études.

A ma belle famille, Blaise et Christine, Jeremy et Sabrina pour ces bons moments passés au soleil à Aix.

Une pensée pour mes grands-parents, partis en cours de route et qui restent cher à mon cœur.

A mes meilleurs cointernes et amis, Anne Laure (Kakaminskyky) mon binôme de choc, merci d'avoir toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments, tu seras une de mes plus belles rencontres, Claire (Chagotte), je suis tellement contente de poursuivre cette aventure avec toi, on va bien se marrer et Guillaume (Pischou), une seule chose à dire « I Love Pische ».

A mes autres cointernes neuro Clotilde, Walid (le Prince), Micka (merci d'avoir sauvé Roger de son OAP), Marion (dynastie Selton), Morgan (tête à claque et susceptible mais je t'aime bien quand même), Hélène (la vieille Ducrocq), Arnaud (mon petit Lardon), Inès (le sourire le plus radieux de la neurologie), Salomé (la chtti), Lysiane (la princesse), Chloé (ma protégée), Mathilde et Thomas (les inséparables), Nicolas, Pauline, Nolwenn et Emmanuelle (tati danielle).

A mes cointernes non neuro, Celso (mon Pouget, mon premier cointerne, je te kiffe !!), Guillaume (mon médecin kiné préféré) et tous les radiologues Solène, Doriane, Pierre, Gauthier, Charles, Alex et PO, on s'est vraiment bien marrés.

A toute l'équipe de la neuroradio, Emmanuelle, Sophie, Liang, Florence, Anne Laure, Remi, Laure, Jean Even, Marie Alexia sans oublier les manips, ce stage était tellement bien à vos côtés.

A toute l'équipe du CMRR de Lille, Marie-Anne, Adeline x 2, Stéphanie, Yao, Pascaline, mes cointernes Adeline et Marc, l'équipe d'infirmiers, neuropsychologues, ARC et secrétaires pour m'avoir si bien accueilli et tellement appris.

A toutes les infirmières, AS, ASH, secrétaires, kinés, ergos, orthos et neuropsychologues que j'ai pu croisé durant mon internat et plus particulièrement, l'équipe d'HDJ de central qui m'a entendu râler tellement souvent, Angélique, Isabelle, Anne, Nathalie, Sarah, Katia, Agnès, Catherine et Sylvie.

Aux copains Lorrains, Sylvain et Audrey et les Aixois « les tontons » pour ces bonnes soirées passées en votre compagnie à faire le « ninja ».

SERMENT

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	16
<i>Maladie d'Alzheimer.....</i>	<i>17</i>
<i>Démence à corps de Lewy.....</i>	<i>18</i>
<i>Variant corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer.....</i>	<i>24</i>
<i>Les corps de Lewy amygdaliens.....</i>	<i>25</i>
<i>Objectif de l'étude.....</i>	<i>27</i>
<i>Bibliographie.....</i>	<i>28</i>
ARTICLE.....	31
<i>Abstract.....</i>	<i>33</i>
<i>Introduction.....</i>	<i>34</i>
<i>Material and Methods.....</i>	<i>35</i>
<i>Results.....</i>	<i>37</i>
<i>Discussion.....</i>	<i>39</i>
<i>References.....</i>	<i>43</i>
<i>Figures and Tables.....</i>	<i>46</i>
CONCLUSION.....	50

PREMIERE PARTIE :

INTRODUCTION

1. MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative progressive responsable de troubles cognitifs et comportementaux. Elle représente la plus fréquente des démences. Plus de 800 000 patients souffrent de cette affection en France et l'incidence de la MA est estimée à plus de 160 000 nouveaux cas par an.

C'est à Alois Alzheimer (1864 – 1915) qu'on doit la première description anatomo-pathologique de la MA et de ses deux lésions emblématiques. Les dégénérescences neurofibrillaires d'une part, correspondent à des inclusions intraneurales de protéine Tau. Les plaques séniles d'autre part, correspondent à des dépôts focaux de peptide A β circonscrits par une couronne de prolongements chargés en protéine Tau.

Les stades de Braak décrivent la progression spatio-temporelle de la pathologie neurofibrillaire (1). Les stades I et II correspondent aux stades confinés au cortex entorhinal, les stades III et IV s'étendent à l'hippocampe et les stades V et VI s'étendent au cortex (Figure 1). Ces stades sont aujourd'hui utilisés pour évaluer le stade neuropathologique d'une MA et la pathologie Tau est corrélée aux stades cliniques de la maladie.

Sur le plan clinique, la MA débute le plus souvent par des troubles de la mémoire épisodique en rapport avec l'atteinte des structures temporales internes et notamment de l'hippocampe. L'atteinte des autres fonctions cognitives telles que les fonctions instrumentales et exécutives est en règle générale plus tardive, corrélée à l'extension de la pathologie neurofibrillaire isocorticale. Il existe cependant des formes atypiques dites focales de la MA. En outre la MA peut être associée à

d'autres pathologies cérébrales neurodégénératives ou vasculaires qui peuvent modifier le phénotype clinique.

Sur le plan thérapeutique, il n'y a à l'heure actuelle aucun traitement curatif. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours. La plupart testent des molécules à visée étiopathogénique tel que les immunothérapies ciblées contre le peptide amyloïde et la protéine Tau.

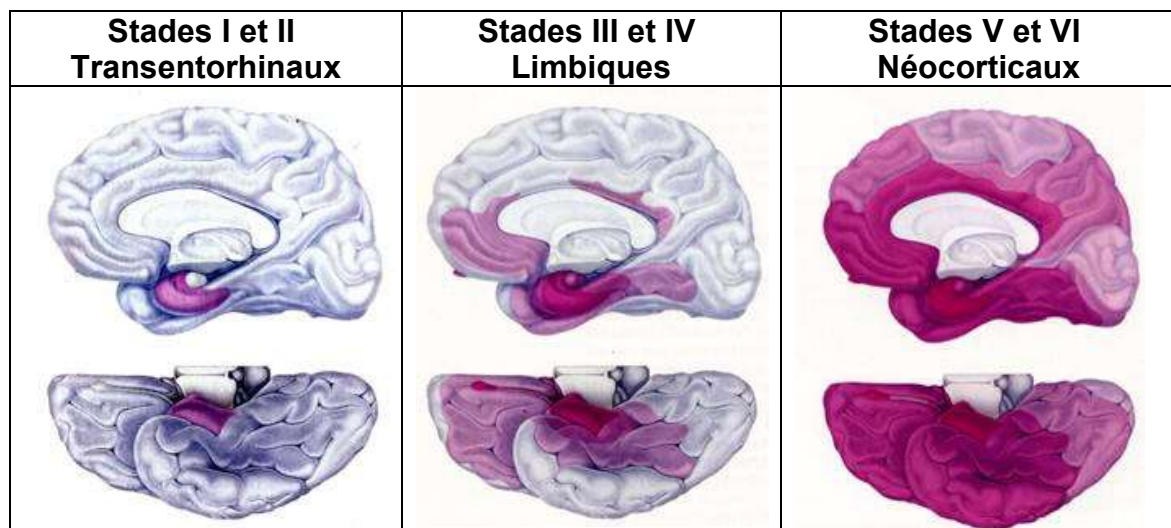


Figure 1 - Progression des lésions neurofibrillaires dans la MA (Braak et Braak).

2. DEMENCE A CORPS DE LEWY

La démence à corps de Lewy (DCL) arrive au second rang des pathologies neurodégénératives. Les corps de Lewy ont été individualisés pour la première fois au niveau sous cortical, au début du siècle, dans la maladie de Parkinson idiopathique. Ce n'est que bien plus tard que des corps de Lewy ont été identifiés dans le cortex. C'est Kosaka, qui après avoir rapporté plusieurs cas de démence

associée à la présence de corps de Lewy diffus (2), a établi les « maladies à corps de Lewy de type diffus » (diffuse type of Lewy body disease) (3) comme une entité clinicopathologique spécifique se manifestant le plus souvent par une démence présénile. Le concept de DCL a été progressivement précisé grâce à la publication des critères anatomopathologiques et cliniques en 2005 (4) puis plus récemment en Juillet 2017 (5).

Les corps de Lewy sont des inclusions cytoplasmiques dont le constituant principal est l'alpha-synucléine. La répartition des corps de Lewy et leur progression dans le cerveau ne semblent pas aléatoires et semblent se faire de façon séquentielle (Figure 2). La progression chronologique des corps de Lewy selon Braak diffèrent des stades de Braak décrit dans la MA (6). Le premier stade correspond à l'atteinte du noyau dorsal moteur du nerf vague, du bulbe olfactif et de la zone réticulaire intermédiaire. Au cours du deuxième stade, l'atteinte du noyau dorsal du nerf vague s'intensifie et d'autres structures commencent à être touchés comme le noyau du raphé caudal, le noyau réticulaire gigantocellulaire de la formation réticulée et le complexe coeruleus/subcoeruleus. Au cours du troisième stade, la substance noire pars compacta, le noyau pédonculo-pontin, les noyaux gris non thalamiques et l'amygdale sont atteints par le processus pathologique. Au cours du quatrième stade, le processus pathologique s'intensifie et atteint pour la première fois une structure du cortex cérébral, le mésocortex antéromédial temporal. Et enfin, au cours du cinquième et sixième stade, le processus pathologique s'étend largement au néocortex.

La pathologie de Lewy n'est pas aussi bien corrélée que ne l'est la pathologie fibrillaire dans la MA. Néanmoins, des corrélations ont été suggérées entre

l'extension de la pathologie de Lewy et les symptômes des maladies à corps de Lewy. Dans le tronc cérébral, l'atteinte du noyau dorsal du vague pourrait rendre compte des troubles végétatifs, l'atteinte du complexe coeruleus/subcoeruleus expliquerait la dépression et les troubles du sommeil et l'atteinte de la substance noire explique en grande partie les symptômes moteurs (7). Les conséquences cliniques des lésions du noyau basal de Meynert (8) et de l'amygdale sont encore mal connues (9). Les corps de Lewy du cortex cérébral ne sont pas bien corrélés à l'atteinte cognitive (10). Ils sont souvent abondants dans la démence de la maladie de Parkinson ou dans les DCL, ce qui rend la distinction entre ces deux affections difficile sur les seules données de la neuropathologie (11).

Les critères cliniques de diagnostic de DCL actuellement utilisés sont ceux de Mc Keith révisés en Juillet 2017 (Tableau 1) avec un critère central (le syndrome démentiel), 4 critères majeurs (syndrome extrapyramidal, fluctuations cognitives, hallucinations et troubles du comportement au sommeil paradoxal) et des biomarqueurs indicatifs qui peuvent se substituer aux critères majeurs (diminution du transporteur de la dopamine en imagerie fonctionnelle (SPECT ou PET), scintigraphie myocardique MIBG anormale et absence d'atonie en sommeil paradoxal à la polysomnographie) (5).

Le déclin cognitif progressif indispensable au diagnostic comporte à la fois des altérations corticales et sous corticales avec des troubles de l'attention, un syndrome dysexécutif et des troubles visuo-spatiaux. A la différence de la MA, l'atteinte mnésique n'est pas un élément au premier plan surtout à la phase initiale de la maladie. Les symptômes de dysfonctionnement frontal sont fréquents. L'atteinte

dysexécutive peut être mise en relation avec une atteinte lésionnelle directe des lobes frontaux mais surtout avec l'atteinte indirecte des circuits sous-cortico-frontaux.

Il est particulièrement important de diagnostiquer une DCL compte tenu des conséquences thérapeutiques. La possibilité d'un effet symptomatique des inhibiteurs de la cholinestérase et la sensibilité aux effets secondaires des neuroleptiques peuvent modifier profondément la prise en charge. Le diagnostic de DCL reste vraisemblablement sous estimé du fait du manque de sensibilité et de précision des critères cliniques (12).



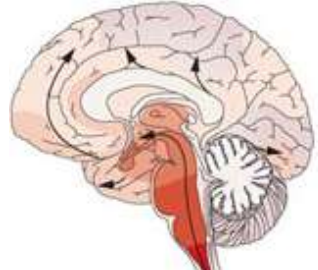
<p>Stade I : noyau dorsal du vague, zone réticulée intermédiaire du bulbe.</p> <p>Stade II : complexe coeruleus – subcoeruleus du pont.</p>	
<p>Stade III : mésencéphale, noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus, noyaux magnocellulaires de la base du cerveau.</p> <p>Stade IV : néocortex temporal interne.</p>	
<p>Stade V : néocortex associatifs pariétaux polymodaux.</p> <p>Stade VI : cortex prémoteurs, primaires ou associatifs unimodaux.</p>	

Figure 2 – Progression chronologique de la pathologie de Lewy (Braak et Braak)

Tableau 1 - Critères cliniques de démence à corps de Lewy (McKeith et al, 2017)

Critères essentiels
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.
Critères principaux
Fluctuation de l'état cognitif avec variations dans l'attention et la vigilance. Hallucinations visuelles récurrentes et élaborées. Syndrome parkinsonien spontané. Troubles du comportement en sommeil paradoxal.
Critères de soutien
Sensibilité sévère aux neuroleptiques ; instabilité posturale ; chutes répétées ; syncopes ; pertes de connaissance brèves ; dysautonomie sévère (constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire) ; hypersomnie ; hyposmie ; hallucinations d'autres modalités ; délire systématisé ; apathie ; anxiété ; dépression.
Biomarqueurs indicatifs
Diminution du transporteur de la dopamine en imagerie fonctionnelle (SPECT/PET). Scintigraphie myocardique MIBG anormale. Absence d'atonie en sommeil paradoxal à la polysomnographie.
Biomarqueurs de soutien
Relative préservation des structures du lobe temporal médian au scanner ou à l'IRM ; salves d'ondes lentes postérieures sur l'EEG avec des fluctuations périodiques dans la gamme pré alpha ou thêta ; diminution globale et occipitale du métabolisme et de la perfusion en SPECT ou PET.

Diagnostic de DCL probable si :

- a) 2 ou plusieurs critères cliniques principaux avec ou sans biomarqueurs indicatifs.
- b) 1 seul critère clinique principal avec 1 ou plusieurs biomarqueurs indicatifs.

Diagnostic de DCL possible si :

- a) 1 seul critère clinique principal avec ou sans biomarqueurs indicatifs.
- b) 1 ou plusieurs biomarqueurs indicatifs sans critère clinique principal.

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.

3. VARIANT CORPS DE LEWY DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Les études neuropathologiques montrent une intrication de la MA et de la DCL. Les deux pathologies coexistent souvent : les études autopsiques montrent la présence de la pathologie de Lewy dans 24 à 61% des cas de MA (13). Dans la littérature, cette association pathologique est dénommée variablement « *variant à corps de Lewy de la MA* » ou « *MA et DCL* » ou « *MA et corps de Lewy* ». Néanmoins, les répercussions de cette pathologie de Lewy associée à la MA sur le phénotype restent controversées.

Pourtant, l'identification d'une pathologie de Lewy concomitante pourrait avoir des conséquences sur la prise en charge et notamment sur le traitement pharmacologique.

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence de la pathologie de Lewy sur le phénotype clinique de la MA avec des résultats discordants. Il reste à établir si les signes majeurs de la pathologie de Lewy (syndrome parkinsonien, hallucinations visuelles, fluctuations) sont plus fréquents dans la MA avec corps de Lewy par rapport à la MA « pure ». De même, il y a peu de données dans la littérature sur les répercussions sur le profil cognitif.

L'étude de Stern *et al.* (14) ne montre par exemple aucune relation entre la pathologie de Lewy et le phénotype clinique des patients présentant une MA. A l'inverse, l'étude de Chung *et al.* (15), montre des scores plus élevés à l'échelle neuropsychiatrique NPI-Q (*Neuropsychiatric Inventory Questionnaire*) et à l'échelle motrice UPDRS (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) chez les patients présentant une MA avec corps de Lewy. Sur le plan neuropsychologique, l'étude de

Kraybill et *al.* (16) montre qu'il n'y a pas de différences sur les mesures neuropsychologiques entre les patients MA avec et sans corps de Lewy. Par contre, les patients présentant une DCL pure ont de moins bonnes performances au niveau des fonctions exécutive et attentionnelle par rapport aux patients présentant une MA avec et sans corps de Lewy.

4. LES CORPS DE LEWY AMYGDALIENS

Les études neuropathologiques indiquent que l'accumulation des corps de Lewy suit un schéma stéréotypé commençant dans les noyaux du tronc cérébral et les régions olfactives, puis progressent aux aires limbiques et dans la plupart des cas avancés, jusqu'au néocortex (3). L'amygdale temporale est intéressée dès le stade IV de Braak, et les lésions sont marquées aux stades ultérieurs.

Dans la MA cependant, les corps de Lewy peuvent aussi être concentrés dans l'amygdale sans implication significative du tronc cérébral et des régions néocorticales. Ce cas particulier a été appelé *MA avec corps de Lewy amygdalien* (17).

A l'heure actuelle, la pathologie de Lewy circonscrite ou prédominante dans l'amygdale est une entité controversée et ses conséquences sur le phénotype clinique sont méconnues. Or l'amygdale est un composant majeur du système limbique et semble avoir un rôle majeur dans la mémoire, l'apprentissage, la motivation, la régulation des émotions et le contrôle autonome (Figure 3). La pathologie de l'amygdale serait associée à des perturbations du système mnésique et émotionnel.

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée en détails aux MA avec corps de Lewy amygdaliens (18). La pathologie de Lewy amygdalienne y était associée à une plus grande fréquence de syndrome dépressif.

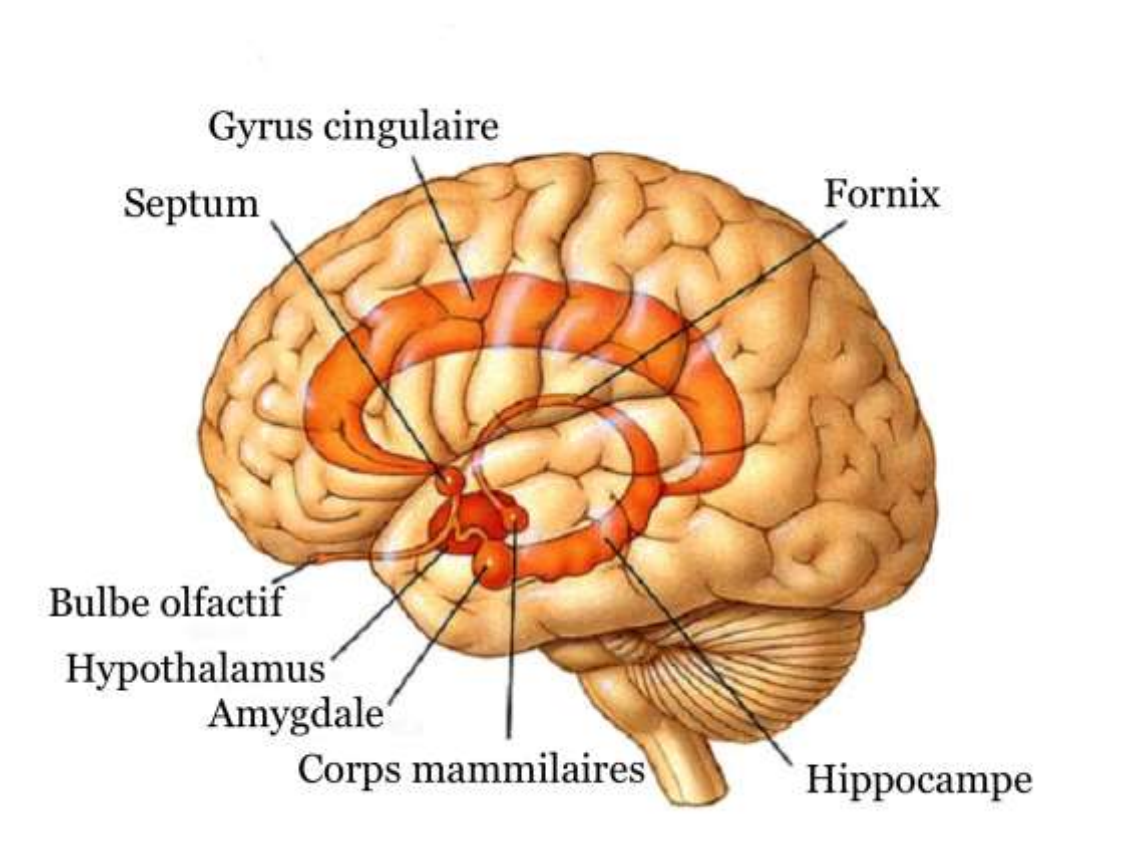


Figure 3 : Représentation schématique des régions du système limbique.

5. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est de déterminer l'influence de la présence de la pathologie de Lewy selon sa distribution anatomique sur les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques sur une cohorte de patient présentant une MA neuropathologique.

Pour cela, ont été inclus des patients décédés suivis en centre expert et ayant bénéficié d'un prélèvement cérébral post mortem qui confirme le diagnostic de MA neuropathologique. Ces patients ont ensuite été répartis en trois groupes : MA pure sans corps de Lewy, MA avec corps de Lewy amygdalien et MA avec corps de Lewy dans le néocortex, le tronc cérébral ou la région limbique.

Le recueil de donnée a porté sur les critères démographiques (âge de début de maladie, âge de décès, âge de la visite initiale en centre expert, niveau d'éducation, sexe et score MMSE initial), les critères cliniques (diagnostic pré-mortem, présence d'un syndrome parkinsonien, fluctuations cognitives et de vigilance, troubles psychocomportementaux) et les données neuropsychologiques.

Nous avons étudié l'influence de la présence mais aussi de la localisation des corps de Lewy sur les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques des patients suivis pour une MA.

6. BIBLIOGRAPHIE

- (1) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991 ; 82(4) : 239-59.
- (2) Kosaka K. Lewy bodies in cerebral cortex. Report of three cases. *Acta Neuropathol.* 1978 ; 42 : 127-134.
- (3) 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.* 1984 Sep-Oct ; 3(5) : 185-92.
- (4) Mc Keith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Friedman H et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report on the DLB Consortium. *Neurology* 2005 ; 65 : 1863-72.
- (5) Mc Keith IG and al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017 ; 89(1) : 88-100.
- (6) Braak H, Del Tredici K, Rüb IJ, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003 ; 24 : 197-211.
- (7) Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease – Is it possible to detect brain areas for specific symptoms ? *J Neural Transm Suppl.* 1999 ; 56 : 1-29.
- (8) Arendt T, Bigl V, Arendt A, Tennstedt A. Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropathol.* 1983 ; 61 : 101-8.
- (9) Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J et al. Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* (Berlin) 1994 ; 88 : 483-500.

- (10) Hughes AJ., Daniel SE, Blankson S, Leed AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1993 ; 50 : 140-8.
- (11) Mc Keith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996 ; 47 : 1113-24.
- (12) 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.* 2014 Mar ; 44(4) : 673-83.
- (13) Galasko D, Hansen LA, Katzman R, Wiederholt W, Masliah E, Terry R, Hill LR, Lessin P, Thal LJ. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol.* 1994 Sep ; 51(9) : 888-95.
- (14) Stern Y, Jacobs D, Goldman J, Gomez-Tortosa E, Hyman BT, Liu Y, Troncoso J, Marder K, Tang MX, Brandt J, Albert M. An investigation of clinical correlates of Lewy bodies in autopsy-proven Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001 Mar ; 58(3) : 460-5.
- (15) Chung EJ., Babulal GM., Monsell SE., Cairns NJ., Roe CM., Morris JC. Clinical Features of Alzheimer Disease With and Without Lewy Bodies. *JAMA Neurol.* 2015 Jul ; 72(7) : 789-96.
- (16) M.L. Kraybill, E.B. Larson, D.W. Tsuang, L. Teri, W.C. McCormick, J.D. Bowen, W.A. Kukull, J.B. Leverenz and M.M. Cherrier. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* 2005 ; 64 ; 2069-2073.
- (17) Uchikado H, Lin WI, DeLucia MW, Dickson DW. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies : a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006 Jul ; 65(7) : 685-97.

(18) Lopez OL, Hamilton RL, Becker JT, Wisniewski S, Kaufer DI, DeKosky ST. Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of Alzheimer's disease with Lewy bodies. *Neurology* 2000 ; 54 : 1780-1787.

DEUXIEME PARTIE :
ARTICLE

Influence of Lewy pathology on Alzheimer's disease phenotype : a retrospective clinico-pathological study

Jennifer Roudil^{1,2}, Vincent Deramecourt¹, Bruno Dubois³, Mathieu Ceccaldi⁴, Charles Duyckaerts⁵, Florence Pasquier¹ and Thibaud Lebouvier^{1*}

¹University Lille, Inserm, CHU-Lille, LabEx DISTALZ, Lille, France.

²Department of Neurology, University Nancy, CHU-Nancy, Nancy, France.

³Department of Neurology, Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer - IM2A, Paris, France.

⁴Memory Resource and Research Centre of Marseille, CHU-Marseille, Hôpital La Timone, Marseille, France.

⁵Laboratoire de Neuropathologie Escourolle, AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France.

*Correspondence to: Dr Thibaud Lebouvier, CMRR, Hôpital Roger Salengro, rue Emile Laisne, F-59000 Lille; telephone: +33 3 20 44 60 21; e-mail : thibaud.lebouvier@chru-lille.fr

Short title

Influence of Lewy pathology on Alzheimer's disease.

Key words

Alzheimer's disease; Dementia with Lewy bodies; Lewy bodies; neurofibrillary tangles; Braak stages; Lewy body variant of Alzheimer's disease; Alzheimer's disease with amygdala Lewy bodies.

Abstract

Background/Aims: Alzheimer disease (AD) and Dementia with Lewy bodies (DLB) are two leading cause of degenerative dementia in the elderly. Studies have shown the frequent coexistence of Lewy pathology in AD. The aim of this study was to determine the influence of Lewy pathology on the clinical and cognitive phenotype in a cohort of patients with a neuropathological diagnosis of AD.

Methods: We reviewed cases with autopsy-proven AD reaching Braak stages V and VI in the brain banks of Lille and Paris between 1993 and 2016, and classified them according to Lewy pathology extension (amygdalar, brainstem, limbic or neocortical). We then searched patient files for all available clinical and neuropsychiatric features and neuropsychological data.

Results: Thirty-three subjects were selected for this study, among which 16 were AD without Lewy pathology and 17 were AD with Lewy pathology. The latter were stratified into 2 subgroups according to Lewy pathology distribution: 7 were AD with amygdala LBs and 10 were AD with extra-amygdalar (brainstem, limbic or neocortical) LB. The mean age at onset was significantly younger for subjects who had AD with amygdala LBs (53.6 ± 4.4 years) than for subjects with AD without LB (61.9 ± 8.4 years) and AD with extra-amygdalar LBs (66.2 ± 9.6 years; $p=0.01$). When analysing the incidence of each clinical feature at any point during the disease course, we found no significant difference in symptom frequency between the 3 groups. However, fluctuations appeared significantly earlier in patients with extra-amygdala LBs (2 ± 3.5 years) than in patients with AD without LB (7 ± 1.7 years) or with amygdala LBs (8 ± 2.8 years; $p < 0.01$). There was no significant difference in cognitive profiles.

Conclusion: Our findings suggest that Lewy pathology influence on the clinical phenotype of AD is subtle. Core DLB features do not allow clinical diagnosis of a concomitant Lewy pathology on a patient-to-patient basis.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) and Dementia with Lewy bodies (DLB) are two leading causes of degenerative dementia in the elderly. AD on the one hand is pathologically characterised by intraneuronal inclusions of Tau protein forming neurofibrillary tangles, and by extracellular deposits of β -amyloid peptide ($A\beta$) in senile plaques [1]. While senile plaques are widespread early in the course of AD, neurofibrillary tangles progress according to Braak stages from the transentorhinal cortex (stage 1) to the neocortex (stages 5-6), where AD becomes fully symptomatic [1,2]. Lewy bodies (LBs) on the other hand are intraneuronal inclusions of α -synuclein. The anatomical extension of Lewy pathology has been divided into three main subtypes (brainstem, limbic [transitional] and diffuse neocortical) [3,4]. DLB is mostly diagnosed when Lewy pathology reaches this latest stage. Additionally, Lewy pathology can be concentrated in the amygdala without significant involvement of the brainstem, limbic areas or the neocortex [3].

However, AD and DLB are often intertwined. Studies have shown the frequent coexistence of Lewy pathology in AD [5-7], a situation referred to as *LB variant of AD*, *AD with DLB* or *AD with LBs* in the literature. Furthermore, up to one third of AD cases without significant Lewy pathology in the brainstem, limbic areas or neocortex present with Lewy pathology in the amygdala [8,9], a condition termed *AD with amygdala LBs*.

Several studies have tried to determine whether Lewy pathology in AD had an influence on the clinical phenotype. Findings have been inconsistent so far. Stern *et al.* did not observe any relation between Lewy pathology and AD clinical phenotype [10]. In a much broader retrospective clinic-pathological cohort, Chung *et al.* showed that patients who had AD with LBs had higher Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) and Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) motor scores as compared with those without [11]. However,

there were no data on specific Lewy pathology subtypes. In particular, there is a notorious scarceness of data on the clinical correlates of AD with amygdala LBs.

Identification of concomitant Lewy pathology may however be crucial for AD management. DLB patients have a cognitive profile characterised by fluctuations, prominent attentional deficits, and executive and visuospatial dysfunction, which requires specific cognitive training and caregiver education. Therapeutic approaches must take into account the potential reduction of neuropsychiatric symptoms with cholinesterase inhibitors and the sensitivity to serious adverse events with antipsychotics. Furthermore, acknowledgement of a concomitant pathology contributing to cognitive dysfunction is paramount for clinical trials targeting AD pathology.

The aim of this study was to determine the influence of concomitant presence of Lewy pathology according to its anatomical extension on clinical and neuropsychological characteristics in a cohort of patients with neuropathological AD.

Materials and Methods

Subjects

We reviewed cases with autopsy-proven AD in Lille and Paris brain banks between 1993 and 2016. To avoid any ambiguity as to whether certain cases should have been requalified as DLB rather than AD, AD diagnosis was retained only if National Institute on Aging–Alzheimer’s Association (NIA-AA) pathology score was high and Braak neurofibrillary pathology score was V-VI [2,12]. Depending on the presence and extent of concomitant Lewy pathology, this situation corresponds to a low-to-intermediate likelihood that the pathological findings are associated with DLB [4]. Additionally, we excluded the subjects who are other

confounding pathologic diagnoses like cerebrovascular disease. Subjects had to have been followed up by an expert centre with sufficient clinical and neuropsychological data available.

Neuropathological assessment

Autopsies were performed in Lille, Paris, Marseille, Nice and Montpellier University Hospitals and the brains were recovered in the department of neuropathology of Lille and Paris. AD diagnosis was established according to the NIA-AA criteria for the neuropathological assessment of AD [12]. LBs and Lewy pathology were screened according to current protocols using a monoclonal antibody against α -synuclein. The extension of Lewy pathology was classified into one of the aforementioned subtypes [3]. Cerebrovascular lesions were classified according to Deramecourt *et al.* [13].

Informed consent for autopsy was obtained before death from the patient or at the time of death from the next of kin.

Clinical and Neuropsychological assessment

Demographic data included sex, age at onset, age at the initial visit, age at death and education. Disease duration was calculated based on age at onset and age at death.

For each patient, all the available reports were searched for clinical features (parkinsonism, fluctuations) and neuropsychiatric symptoms (hallucinations, delusions, anxiety, apathy, irritability, disinhibition, depression and agitation). Each symptom was placed on a timeline from disease onset until death, to report their appearance and duration during the course of AD. We collected Mini Mental Status Examination (MMSE), Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) and Frontal Assessment Battery (FAB) scores when they were informed.

The final clinical diagnostic was collected.

Statistical analysis

The results of quantitative variables are presented as a mean or median +/- standard deviation. For dichotomous variables, numbers and calculated percentages are presented. The comparative analyzes of clinical and demographic data were performed by the Fisher test and chi-square test for dichotomous variables and one-way analysis of variance for quantitative variables. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Study population

Thirty-three subjects were selected for this study, among which 16 were AD without LB and 17 were AD with LBs. The 17 subjects with LBs were stratified into 2 groups based on Lewy pathology distribution. Seven subjects had AD with amygdala LBs and 10 had AD with limbic, brainstem or diffuse neocortical LBs ([Figure 1](#)).

Demographic characteristics

The characteristics of patients with pure AD, AD with amygdala LBs and AD with other localisation of LBs are summarised in [Table 1](#). Disease duration, éducation, sex distribution and age at death did not significantly differ between groups. The mean age at onset was significantly younger for subjects who had AD with amygdala LBs (53.6 ± 4.4 years) than for subjects who had AD without LB (61.9 ± 8.4 years) or AD with extra-amygdala LBs (66.2 ± 9.6 years; $p = 0.01$).

Antemortem clinical diagnosis

Of the 16 subjects without LB, 14 (88%) were diagnosed with AD before death, among which one was diagnosed with AD with DLB. The remainder was diagnosed with DLB (n=1) and semantic dementia (n=1). The two clinical cases mimicking a pure or concomitant LB disease are presented in [Box 1](#).

Of the 17 subjects with LBs, 15 (88%) were diagnosed with AD before death, among which one was correctly diagnosed with AD with DLB. The remainder was diagnosed with DLB (n=1) and corticobasal degeneration (n=1). All 7 subjects with amygdala LBs were diagnosed with AD.

Lastly, overall, of the 33 pure or combined AD patients included in the study, 29 (88%) were correctly diagnosed with AD antemortem.

Clinical characteristics

Comparisons of the clinical features between patients with pure AD, AD with amygdala LBs and AD with extra-amygdala LBs is summarised in [Table 2](#) and [Table 3](#).

When analysing the incidence of each clinical feature at any point during the disease course, we found no significant difference in symptoms frequency between the 3 groups. Parkinsonism was more frequent in AD with extra-amygdala LBs (80% versus 44% in AD without LB and 43% in AD with amygdala LBs) but results were not significant. Hallucinations were not specific to AD with extra-amygdala LBs (50%) but were also common in AD without LBs (50%) and in AD with amygdala LBs (71%). Anxiety and apathy appeared to be more frequent in AD with amygdala LBs (86% and 57%) than in AD without LB (38% and 31%) and AD with extra-amygdala LBs (40% and 10%, respectively) but then again results were not significant.

We then looked for the delay of onset of each clinical symptom from the start of the disease. Although there was no difference in the frequency of fluctuations between groups, fluctuations appeared significantly earlier in patients with extra-amygdala LBs (2 ± 3.5 years) than in patients with AD without LB (7 ± 1.7 years) or with amygdala LBs (8 ± 2.8 years; $p < 0.01$). Hallucinations and anxiety tended to appear earlier in AD with extra-amygdala LBs but results were not significant.

Neuropsychological tests

Comparison of the MMSE, FAB and MDRS scores between the three groups is summarised in [Table 4](#). Analysis of covariance revealed no significant differences. Analysis of FAB subscores (conceptualization, mental flexibility, programming, sensitivity to interference, inhibitory control and environmental autonomy) as well as analysis of MDRS subscores (attention, initiation, construction, conceptualization and memory) revealed no significant differences.

Discussion

The main finding of this retrospective clinico-pathological study is that concomitant Lewy pathology in AD was not reliably diagnosed in expert memory centres. Lewy pathology was correctly predicted in only 2 of 17 AD cases, one of which was thought to be ‘pure’ DLB. Sensitivity of the clinical diagnosis of Lewy pathology was particularly low (2/17 cases with any kind of Lewy pathology and 2/8 cases with extra amygdalar Lewy pathology). Interestingly, positive predictive value was low as well, since only 2/5 cases with a predicted LB disease did have Lewy pathology ([Box 1](#)). Indeed, we showed that the core clinical features of DLB lose their specificity in the context of a full-blown AD. Hallucinations were

common in all subgroups, irrespective of the presence and extension of Lewy pathology. There was only a tendency for parkinsonism to be more frequent and hallucinations to appear earlier in AD with extra-amygdalar LB.

Noticeably, fluctuations appeared significantly earlier in the latter group. The importance of fluctuations in DLB diagnosis has been confirmed in the latest clinical criteria [4]. Of the three historical core clinical features, *e.g.* parkinsonism, hallucinations and fluctuations, it is the most counter-intuitive feature. Accurate diagnosis of fluctuations requires training, and the use of semi-structured questionnaires provides a valuable help [17]. Yet fluctuations stand among the most specific features of DLB. Like other core features, fluctuations can be part of ‘pure’ AD in later stages [18]. However, we show here that it might be the feature that best differentiates ‘pure’ AD from AD with extra-amygdalar LB when it is present early in the course of the disease.

DLB is characterised by cortical and sub-cortical impairments with attentional deficits and executive and visuospatial dysfunction [4]. However, this distinctive cognitive profile seems to wane when AD pathology is present. We did not find any significant differences between subgroups in FAB or MDRS scores and subscores. Consistent with our findings, previous studies showed that patients with AD with LBs did not differ significantly from ‘pure’ AD patients on any of the neuropsychological measures [11,19]. Only patients with ‘pure’ DLB performed worse on measures of executive function and attention [19]. Likewise, we did not show any difference in behavioural and psychological symptom beyond hallucinations. We did not confirm in our sample the greater prevalence of agitation, delusion or hallucinations previously reported in the in LB variant of AD [11,21,22].

Last, disease duration was not significantly different between subgroups in our sample. Literature generally supports a faster decline in the Lewy variant of AD. However results are inconsistent when it comes to disease duration ([11,19,23], reviewed in [24]). Overall, our

findings are similar to that of other comparative studies [25,26] suggesting that the Lewy variant of AD is hard to distinguish from pure AD on the basis of cognitive profile and core clinical features.

The second main interest of our work is its focus on AD with amygdala LBs, a subgroup that is often neglected in the literature [8]. Interestingly, we found a younger age at onset in AD with amygdala LBs. With the noticeable exception of Chung *et al.* [11], most studies have found no significant differences in age at onset in AD with or without LBs [22,26-28]. However, to our knowledge, there was no specific data on the amygdala variant. It may be that concomitant pathologies on the medial temporal lobe lower the threshold for AD to become symptomatic, as was shown for argyrophilic grain disease [29].

AD with amygdala LBs is generally thought to be an incidental finding without clinical correlate [19]. Yet amygdala is a major component of the limbic system and has a major role in memory, learning, motivation, emotional regulation and autonomic control [30]. Interestingly we found that anxiety and apathy were more frequent in AD with amygdala LBs, but results fell short to be significant. Likewise, Lopez *et al.* showed that AD with amygdala LBs was associated with a higher prevalence of major depression [31]. Future studies should continue to decipher the clinical phenotype associated with amygdala LBs.

Our study has several weaknesses. The low sample size is obviously the main limitation of our work as compared with others [11,32]. However, it also allowed in-depth analysis of clinical reports from our three specialised memory clinics. Data search was unbiased, blinded to neuropathological results, looking for clinical features that could allow prediction of Lewy pathology in AD. We posit that although limited, the sample size would have allowed for detection of clinically relevant differences that could be of use for diagnosis. The lack of standardised scales to evaluate behavioural and psychological symptoms, fluctuation, parkinsonism or sleep disorders has to be acknowledged as well. Last, scarce or absent data on

dysautonomia, olfactory impairment and sleep disorders may have precluded identification of specific clinical markers of Lewy pathology that could resist AD pathology.

In conclusion, our findings suggest that Lewy pathology does not sufficiently change the cognitive presentation of AD. While bigger samples could identify differences, the clinical overlap with AD precludes DLB core features to be used as reliable diagnostic markers of Lewy pathology in AD. Early fluctuation is perhaps the best clinical clue of Lewy pathology in AD. Last, our study contributes to decipher the clinical phenotype associated with Lewy pathology in the amygdala.

References

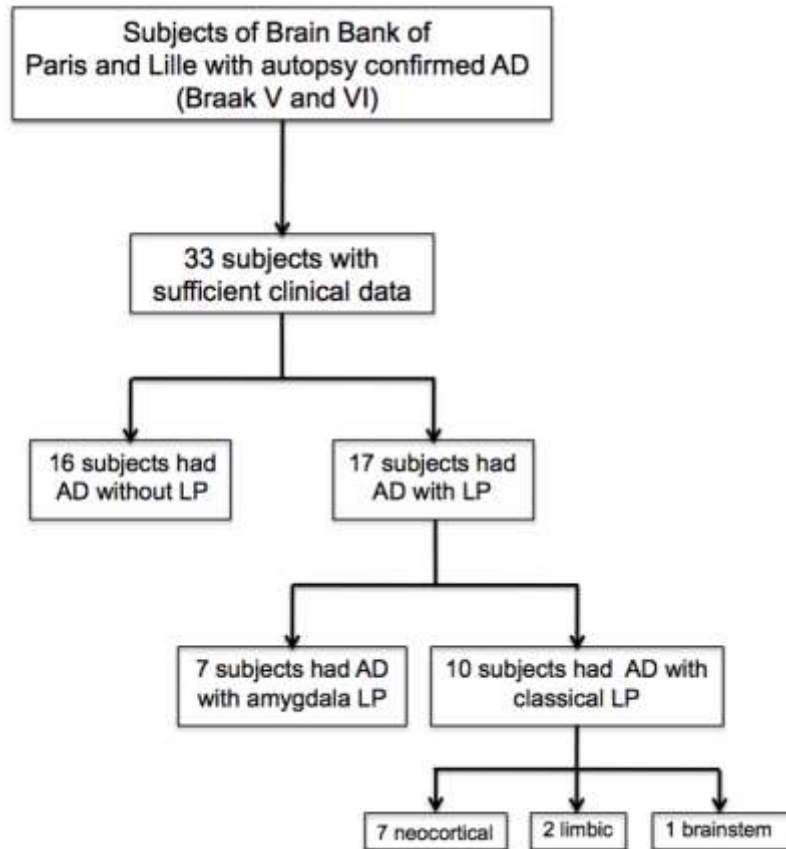
1. Duyckaerts C, Delatour B, Potier M-C: Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2009 Apr 21;118:5–36.
2. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K: Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006 Aug 12;112:389–404.
3. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell J, Bodi I, et al.: Staging/typing of Lewy body related α -synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol* 2009 Mar 28;117:635–652.
4. 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* 2017 Jul 4;89:88–100.
5. Hamilton RL: Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol* 2000 Jul;10:378–384.
6. Parkkinen L, Soinen H, Alafuzoff I: Regional distribution of alpha-synuclein pathology in unimpaired aging and Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003 Apr;62:363–367.
7. 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* 2011 Sep;10:785–796.
8. 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* 2006 Jul;65:685–697.
9. Popescu A, Lippa CF, Lee VMY, Trojanowski JQ: Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha-synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Arch Neurol* 2004 Dec;61:1915–1919.
10. Stern Y, Jacobs D, Goldman J, Gomez-Tortosa E, Hyman BT, Liu Y, et al.: An investigation of clinical correlates of Lewy bodies in autopsy-proven Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001 Mar;58:460–465.
11. Chung EJ, Babulal GM, Monsell SE, Cairns NJ, Roe CM, Morris JC: Clinical Features of Alzheimer Disease With and Without Lewy Bodies. *JAMA Neurol* 2015 Jul 1;72:789–12.
12. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al.: National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2012 Jan;8:1–13.
13. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, Perry RH, Ince PG, Maurage CA, et al.: Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012 Apr 3;78:1043–1050.

14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12:189–198.
15. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, Reinhart B, Grieshofer P, Koch M, et al.: The Mattis Dementia Rating Scale: Normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology* 1994;44:964–964.
16. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B: The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000 Dec 12;55:1621–1626.
17. 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* 2004 Jan 27;62:181–187.
18. Escandon A, Al-Hammadi N, Galvin JE: Effect of cognitive fluctuation on neuropsychological performance in aging and dementia. *Neurology* 2010 Jan 19;74:210–217.
19. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, et al.: Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* 2005 Jun 28;64:2069–2073.
20. Hashimoto M, Yatabe Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Kaneda K, Honda K, et al.: Relationship between Dementia Severity and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015 Sep 17;5:244–252.
21. 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* 1990 Jan;40:1–8.
22. Weiner MF, Risser RC, Cullum CM, Honig L, White C, Speciale S, et al.: Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases. *Am J Psychiatry* 1996 Oct;153:1269–1273.
23. 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* 1998 Aug;51:351–357.
24. Breitve 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 Sep 16;6:445–13.
25. Lopez OL, Hamilton RL, Becker JT, Wisniewski S, Kaufer DI, DeKosky ST: Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of AD with Lewy bodies. *Neurology* 2000 May 9;54:1780–1787.
26. Yoshizawa H, Vonsattel JPG, Honig LS: Early neuropsychological discriminants for Lewy body disease: an autopsy series. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013 Dec;84:1326–1330.

27. Samuel W, Galasko D, Masliah E, Hansen LA: Neocortical lewy body counts correlate with dementia in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996 Jan;55:44–52.
28. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ: Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998 Jul;55:994–1000.
29. Thal DR, Arnim von CAF, Griffin WST, Mrazek RE, Walker L, Attems J, et al.: Frontotemporal lobar degeneration FTLN-tau: preclinical lesions, vascular, and Alzheimer-related co-pathologies. *J Neural Transm (Vienna)* 2015 Jul;122:1007–1018.
30. Murray EA: The amygdala, reward and emotion. *Trends in Cognitive Sciences* 2007 Nov;11:489–497.
31. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, Martin-Sanchez FJ, Hamilton RL: Lewy bodies in the amygdala increase risk for major depression in subjects with Alzheimer disease. *Neurology* 2006 Aug 22;67:660–665.
32. Schneider JA, Arvanitakis Z, Yu L, Boyle PA, Leurgans SE, Bennett DA: Cognitive impairment, decline and fluctuations in older community-dwelling subjects with Lewy bodies. *Brain* 2012 Oct;135:3005–3014.

Figures and tables

Figure 1: flow chart



Abbreviations: AD, Alzheimer disease; LP, Lewy pathology.

Table 1. Demographic characteristics of patients with pure AD, AD with amygdala LP and AD with classical LP.

Characteristics	Subjects who had AD			P Value
	Without LP (n = 16)	Amygdala LP (n = 7)	Classical* LP (n = 10)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age of onset (years)	61.9 (8.4)	53.6 (4.4)	66.2 (9.6)	0.01
Age of initial visit (years)	66.6 (7.9)	56.7 (4.8)	68.6 (6.8)	0.004
Age of death (years)	72.0 (8.2)	65.0 (3.4)	73.5 (6.8)	0.08
Disease duration (years)	9.9 (4.0)	11.4 (1.7)	9.5 (3.1)	0.50
Education (years)	14.6 (4.0)	13.9 (4.3)	15.4 (4.3)	0.75
Female sex, No. (%)	7 (43.8)	1 (14.3)	7 (70.0)	0.08

* neocortical, limbic and brainstem Lewy bodies

Abbreviations: AD, Alzheimer disease; LP, Lewy pathology.

Table 2. Clinical characteristics: Frequency of clinical symptoms of patients with pure AD, AD with amygdala LP and AD with classical LP.

Clinical symptoms	Subjects who had AD			P value
	Without LP (n = 16) n(%)	Amygdala LP (n = 7) n(%)	Classical LP (n = 10) n(%)	
Parkinsonism	8 (44)	3 (43)	8 (80)	0.13
Fluctuations	6 (38)	2 (29)	4 (40)	1
Hallucinations	8 (50)	5 (71)	5 (50)	0.66
Delusions	4 (25)	1 (14)	2 (20)	1
Anxiety	6 (38)	6 (86)	4 (40)	0.11
Apathy	5 (31)	4 (57)	1 (10)	0.13
Irritability	6 (38)	1 (14)	0 (0)	0.06
Disinhibition	3 (19)	2 (29)	2 (20)	0.87
Depression	6 (38)	3 (43)	3 (30)	0.90
Aggression/Aggressive behaviour	5 (31)	4 (57)	5 (50)	0.47

* neocortical, limbic and brainstem LBs

Abbreviations: AD, Alzheimer disease; LP, Lewy pathology

Table 3. Clinical characteristics: Delay of clinical symptoms of patients with pure AD, AD with amygdala LP and AD with classical LP.

Clinical symptoms delay (years)	Subjects who had AD			P value
	Without LP (n = 16) Mean (SD)	Amygdala LP (n = 7) Mean (SD)	Classical LP (n = 10) Mean (SD)	
Parkinsonism	6.4 (4.5)	6.7 (3.5)	4.6 (3.5)	0.61
Fluctuations	7.0 (1.7)	8.0 (2.8)	2.0 (3.5)	<0.01
Hallucinations	8.8 (3.9)	7.6 (3.4)	4.6 (3.9)	0.18
Delusions	9.3 (4.0)	8.0 (0)	6.0 (7.1)	NC
Anxiety	8.3 (4.9)	5.5 (2.4)	3.3 (2.9)	0.13
Apathy	5.8 (5.7)	6.3 (2.6)	3.0 (0)	NC
Irritability	4.8 (3.8)	9.0 (0)	0 (0)	NC
Disinhibition	8.7 (5.7)	8.0 (4.2)	10.0 (1.4)	0.54
Depression	4.2 (4.0)	2.7 (3.1)	2.0 (1.0)	0.63
Aggression/Aggressive behaviour	9.2 (3.9)	5.8 (3.4)	6.6 (3.8)	0.37

* neocortical, limbic and brainstem LBs

Abbreviations: AD, Alzheimer disease; LP, Lewy pathology; NC, Not Calculable.

Table 4. Neuropsychological data of patients with pure AD, AD with amygdala LP and AD with classical LP.

Neuropsychological data	Subjects who had AD			P value
	Without LP Mean (SD)	Amygdala LP Mean (SD)	Classical* LP Mean (SD)	
First MMSE score Score / 30	n = 16 18.6 (7.1)	n = 7 16.6 (6.7)	n = 10 17.8 (6.9)	0.81
FAB Score / 18	n = 10 9.6 (3.7)	n = 5 7.2 (2.9)	n = 7 8.6 (4.5)	0.52
MDRS Score / 144	n = 7 107.7 (17.7)	n = 4 111.3 (12.9)	n = 6 101.8 (13.3)	0.62

* neocortical, limbic and brainstem LBs

Abbreviations: AD, Alzheimer disease; LP, Lewy pathology; MMSE, Mini-Mental State Examination; FAB, Frontal Assessment Battery; MDRS, Mattis Dementia Rating Scale.

Box 1. Clinical cases with erroneous clinical diagnosis of Lewy body disease.

Case 1 A 57-year-old male patient was referred to the memory clinic for a cognitive impairment evolving for two years. Cognitive profile at referral was dominated by an impairment of executive and attentional functions and visuo-constructive abilities. At 3 years of disease onset mild parkinsonism was reported together with apathy and irritability. At 6 years appeared cognitive fluctuation, visual hallucinations, delusions and agitation. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse atrophy predominating in the left temporal pole and mild leukoaraiosis. 99mTc-HMPAO single photon emission computed tomography (SPECT) showed a severe left cortical hypoperfusion and a moderate right parieto-occipital hypoperfusion. The patient died at the age of 62 years. He was diagnosed with AD with DLB before death, taking account cognitive profile and core features. Yet post-mortem neuropathological study showed pure AD.

Case 2 A 75-year-old male patient was referred to the memory clinic for a cognitive impairment evolving for five years. His cognitive profile at referral was dominated by storage deficits in episodic memory tests. At 7 years of disease onset parkinsonism and fluctuations were reported. Brain MRI showed diffuse atrophy with mild leukoaraiosis. HMPAO SPECT showed hypoperfusion of the primary occipital and visual associative cortex. The patient died at the age of 78 years. Although they appeared late, the presence of core clinical features and compatible SPECT prompted a clinical diagnosis of DLB. Yet post-mortem neuropathological study showed pure AD.

TROISIEME PARTIE :

CONCLUSION

L'objectif de notre étude était donc de déterminer l'influence de la présence de la pathologie de Lewy selon sa distribution anatomique sur les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques dans une cohorte de patients présentant une MA neuropathologique.

Les corps de Lewy sont présents dans 52% de notre population de MA aux stades V et VI de Braak (Figure 1). Ceci confirme la coexistence fréquente de ces deux pathologies et l'intérêt qu'il faut porter à cette pathologie neurodégénérative qui pourrait être considérée comme une entité à part entière. Ces résultats ne peuvent cependant être considérés comme représentatifs de la population générale des MA : les sujets suivis jusqu'à l'autopsie sont vraisemblablement plus jeunes et plus souvent atypiques.

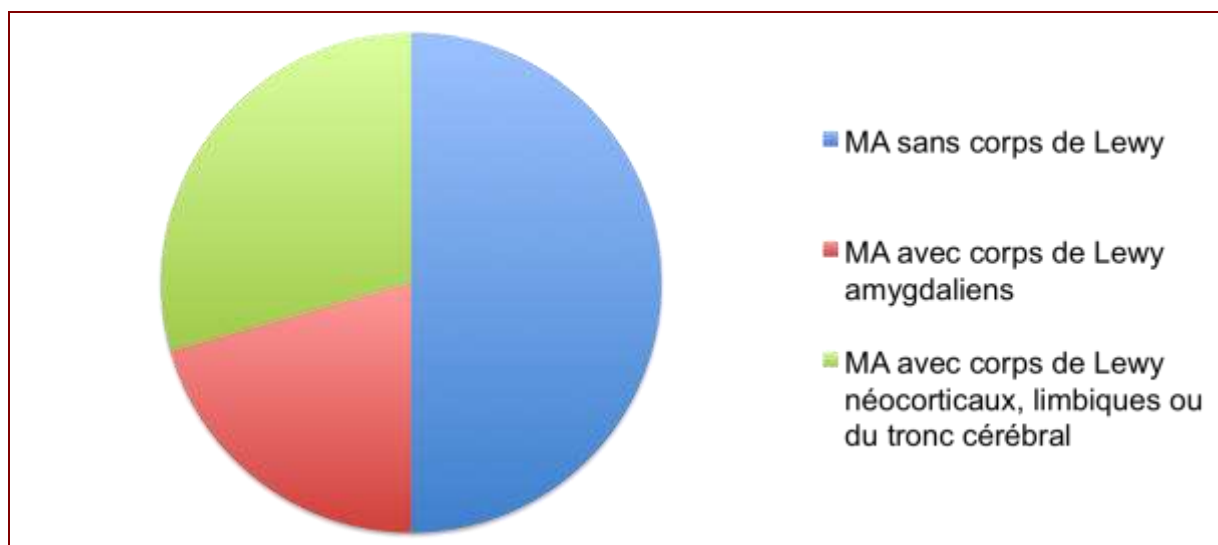


Figure 1 : Proportion de MA avec et sans corps de Lewy dans notre étude.

Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative dans la fréquence de symptômes tel que le syndrome extrapyramidal, les fluctuations et les hallucinations

dans les groupes MA avec et sans corps de Lewy. Il n'y avait également pas de différence significative dans les données neuropsychologiques entre les deux groupes. Notre étude suggère ainsi que la pathologie de Lewy ne modifie pas de façon majeure la présentation clinique et cognitive de la MA.

Cependant, l'une des principales limites de notre étude est le petit nombre de patients inclus. Il est probable que le manque de puissance statistique ait pu limiter les conclusions de cette étude.

En effet, certaines tendances mériteraient d'être contrôlé sur de plus grands effectifs. Dans le sous-groupe des patients présentant une MA avec des corps de Lewy amygdaliens, on observe une fréquence supérieure des symptômes neuropsychiatriques avec plus d'hallucinations, d'apathie et d'anxiété (Figure 2).

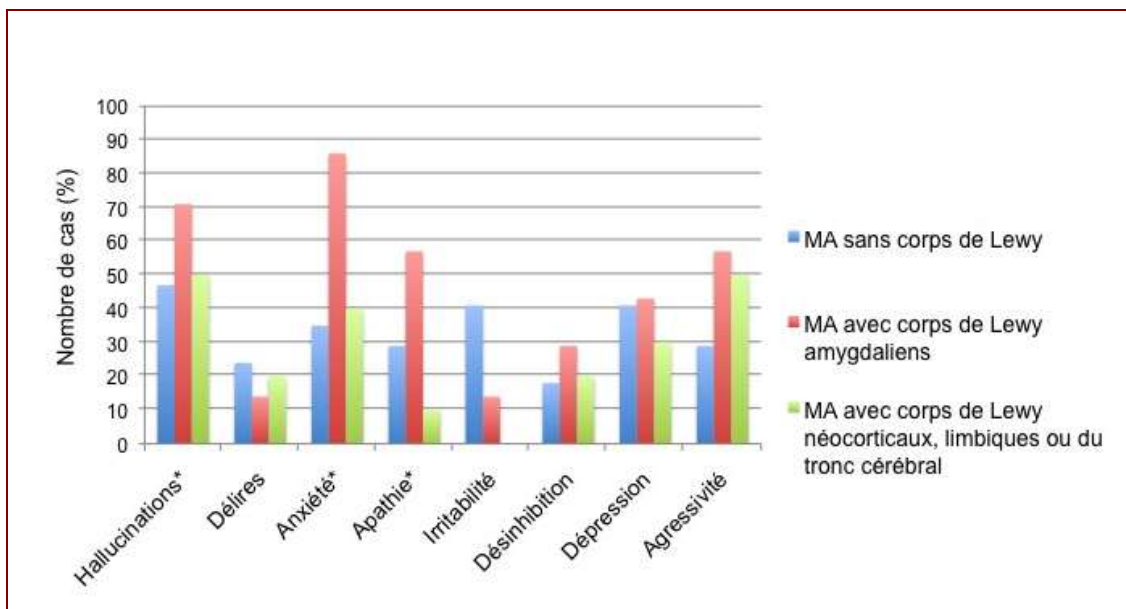


Figure 2 : Fréquence des symptômes neuropsychiatriques dans notre étude.

A l'heure du développement de thérapeutiques dirigées contre les agrégats, le défi est d'améliorer la prédiction de la pathologie sous-jacente et des pathologies associées. La problématique de la pathologie de Lewy dans la maladie d'Alzheimer est particulièrement importante compte tenu de sa fréquence et de ses conséquences potentielles sur les symptômes, le traitement symptomatique et étiopathogénique. Au-delà de ses limitations, notre étude montre que la pathologie Alzheimer détermine l'essentiel du phénotype clinique et que la pathologie de Lewy a vraisemblablement des conséquences modestes mais non nulles sur les symptômes.

RESUME DE LA THESE

Objectif: La maladie d'Alzheimer (MA) et la Démence à Corps de Lewy (DCL) sont les deux premières causes de démence dégénérative du sujet âgé. Les études ont montré une coexistence fréquente de la pathologie de Lewy et de la MA. L'objectif de cette étude était de déterminer l'influence de la présence de la pathologie de Lewy sur les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques sur une cohorte de patient présentant une MA neuropathologique. **Méthode:** Nous avons inclus des cas des banques de cerveau de Lille et de Paris entre 1993 et 2016 dont l'autopsie était en faveur d'une MA de stades V ou VI de Braak. Ils ont été classés en fonction de la localisation des corps de Lewy (amygdale, tronc cérébral, limbique et néocortex). Pour chaque patient, nous avons recueilli les données cliniques, neuropsychiatriques et neuropsychologiques. **Résultats:** Trente-trois patients ont été sélectionnés pour cette étude, parmi eux 16 avaient une MA sans pathologie de Lewy et 17 avaient une MA avec corps de Lewy. Ce dernier groupe a été stratifié en 2 sous-groupes en fonction de la distribution de la pathologie de Lewy : 7 étaient des MA avec CL amygdaliens et 10 étaient des MA avec CL extra-amygdaliens (tronc cérébral, limbique et néocortex). La moyenne d'âge au début de la maladie était significativement plus jeune pour les sujets avec une MA avec CL amygdaliens (53.6 ± 4.4 ans) que les sujets avec MA sans corps de Lewy (61.9 ± 8.4 ans) ou avec des CL extra-amygdaliens (66.2 ± 9.6 ans; $p=0.01$). Il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence des symptômes cliniques entre les 3 groupes. Cependant, les fluctuations apparaissaient significativement plus précocement chez les patients présentant des CL extra-amygdaliens (2 ± 3.5 ans) que les patients présentant une MA sans CL (7 ± 1.7 ans) ou avec CL amygdaliens (8 ± 2.8 ans; $p < 0.01$). Il n'y avait pas de différence dans le profil cognitif. **Conclusion:** Nos résultats suggèrent que la pathologie d'Alzheimer détermine l'essentiel du phénotype clinique et que la pathologie de Lewy a vraisemblablement des conséquences modestes mais non nulles sur les symptômes.

TITRE EN ANGLAIS : Influence of Lewy pathology on Alzheimer's disease's phenotype : A retrospective clinicopathological study.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2017

MOTS CLEFS : maladie d'Alzheimer ; démence à corps de Lewy ; variant à corps de Lewy de la maladie d'Alzheimer ; maladie d'Alzheimer avec corps de Lewy amygdalien

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
