

La démence à corps de Lewy

Lewy body dementia

S. FERCHICHI*, M. GIRAUD*, A. SMAGGHE*

RESUME

La démence à corps de Lewy est une entité qui a été récemment identifiée, puisque la description des premiers cas remonte à 1980.

Elle se voit accorder par les cliniciens une attention de plus en plus croissante justifiée par le fait qu'elle pourrait représenter la deuxième cause de démence observée, en fréquence, après la maladie d'Alzheimer. Le nom de cette maladie provient de la présence d'inclusions intra-neurales cytoplasmiques, initialement décrites dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson.

La démence à corps de Lewy se caractérise par la présence de ces inclusions intra-neurales au niveau du cortex limbique de l'hippocampe et de l'amygdale, puis du cortex associatif.

Cliniquement, les principales caractéristiques de cette pathologie peuvent associer :

- Le développement d'une démence cliniquement proche de la maladie d'Alzheimer.
- La présence de signes cliniques observés dans la maladie de Parkinson.
- La fluctuation au cours du temps des signes cliniques.
- La présence d'hallucinations

Il n'existe pas actuellement de traitements spécifiques de cette atteinte neurodégénérative. Le traitement se limite à gérer les symptômes, en particulier les hallucinations, le syndrome extra pyramidal et le déficit cognitif.

Mots-clés : Démence à corps de Lewy - Syndrome parkinsonien - Maladie d'Alzheimer - Alpha-synucléine.

* Service de Réadaptation Gériatrique, Hôpital Notre Dame de Bon Secours - 75014 Paris.

SUMMARY

Lewy body dementia is an entity which has been recently identified, since the first case has been reported in 1980.

Clinicians pay a growing attention to Lewy body dementia which represents the second commonest cause of neurodegenerative dementia following Alzheimer's disease.

The name for the disease comes from the presence of inclusions inside nerve cells (Lewy bodies) formerly described in Parkinson's disease.

Dementia with Lewy body is characterized by the presence of Lewy bodies in the limbic cortex, hippocampus, amygdal and to the associative cortex.

Clinically, the main characteristics of the disease associate :

- The development of dementia similar to Alzheimer's disease.
- The presence of clinic signs found in the Parkinson's disease.
- The fluctuation of clinic signs in the course of the time.
- The presence of hallucinations.

Currently no specific therapy was found capable to stop the process of neurodegeneration in this form of dementia. Therapy is limited to managing the symptoms, especially hallucinations, the extra pyramidal syndrome and the cognitive deficit.

Key words : Lewy body dementia - Parkinson's syndrome - Alzheimer disease - Alpha-synuclein.

La démence à corps de Lewy est une entité clinique ancienne, puisque la publication des premiers cas remonte à 1961, mais sa description a été formalisée surtout à partir de 1980 par des auteurs japonais ⁽¹⁾. Elle pourrait représenter la deuxième cause de démence neurodégénérative, soit 15 à 25% des vérifications anatomiques dans certaines séries de patients déments recrutés de façon consécutive ⁽²⁾.

Elle se définit par l'association d'un syndrome démentiel de profil clinique particulier et de la présence au niveau du cortex cérébral d'une lésion neuropathologique : les corps de Lewy. La nature des liens entre les signes cliniques et la lésion neuropathologique reste discutée et le terme de démence à corps de Lewy ne préjuge pas du rôle des corps de Lewy dans la survenue de la démence.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Les corps de Lewy sont des inclusions neuronales intra-cytoplasmiques éosinophiles et habituellement sphériques. Ils sont principalement constitués de filaments neuronaux dits « intermédiaires », éléments normaux du cytosquelette, et d'une protéine normale du neurone, anormalement agrégée en filaments insolubles, l'alpha-synucléine, protéine présynaptique qui aurait un rôle dans l'apprentissage ^(3,4).

Les maladies à corps de Lewy sont multiples. Les corps de Lewy ont été décrits pour la première fois par Friedrich H. Lewy en 1912 dans les neurones de patients atteints de maladie de Parkinson. Initialement considérés comme pathognomoniques de cette maladie, ils sont en fait retrouvés anatomiquement dans un large éventail de situations cliniques. Ainsi, dans certaines affections, la présence des corps de Lewy associés à la perte neuronale représente la lésion anatomopathologique principale (maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, essentiellement). Dans d'autres affections la présence des corps de Lewy est au second plan et s'associe avec les lésions anatomopathologiques caractéristiques de ces affections (maladie d'Alzheimer, atrophie multisystémique, paralysie supra nucléaire, dégénérescence cortico-basale, syndrome de Down, maladies du motoneurone ...)

Sur le plan neuropathologique la Démence à corps de Lewy se caractérise par la présence de **corps de Lewy corticaux, toujours associés à des corps de Lewy sous-corticaux**, mais en nombre variable.

Les corps de Lewy corticaux sont retrouvés de façon préférentielle dans certaines aires cérébrales avec par ordre de fréquence décroissante : le cortex entorhinal et le cortex cingulaire puis le cortex temporal puis le cortex frontal et le cortex pariétal puis le cortex occipital.

Les corps de Lewy sont associés à la présence, dans certains prolongements neuronaux, de filaments d'alpha-synucléine non-agrégés en corps de Lewy («**Lewy related neurites**») ⁽⁵⁾. Ces anomalies des neurites sont retrouvées au niveau de l'hippocampe, du noyau amygdalien et du noyau de Meynert. Il est probable que le dépôt anormal d'alphasyneucléine dans les neurites précède la formation des corps de Lewy.

Les corps de Lewy sont aussi associés à des pertes neuronales l'importance discutée :

- Au niveau de la substantia nigra, avec une diminution des projections dopaminergiques striatales responsable du syndrome parkinsonien.
- Au niveau du locus coeruleus, origine des projections noradrénergiques corticales.
- Au niveau du noyau basal de Meynert, origine des projections cholinergiques corticales. Dans ce noyau, la perte neuronale est identique voire supérieure à celle retrouvée dans la maladie d'Alzheimer ⁽⁶⁾.

Enfin, des lésions compatibles avec l'existence d'une maladie d'Alzheimer associée (plaques de tout type et dégénérescences neurofibrillaires) ne sont pas rares. Selon les critères utilisés pour le diagnostic anatomopathologique de la maladie d'Alzheimer (plaques et dégénérescences neurofibrillaires ou plaques seules) la fréquence d'une maladie d'Alzheimer associée peut varier de façon importante dans une même série autopsique ⁽⁷⁾.

L'association anatomique des lésions des deux affections est donc possible, avec une fréquence discutée, mais il est important de noter qu'il existe des démences à corps de Lewy sans aucune lésion de maladie d'Alzheimer (ni plaque ni dégénérescence neurofibrillaire). Ces démences à corps de Lewy sont dites « pures » ⁽⁸⁾.

CLINIQUE

Les signes cliniques de la démence à corps de Lewy ont été précisés par un groupe de travail international qui s'est réuni en octobre 1995 à Newcastle ⁽⁹⁾. Ces signes associent un critère obligatoire et des critères associés.

Critère obligatoire

La caractéristique centrale requise pour le diagnostic de démence à corps de Lewy est un déclin cognitif

d'amplitude suffisante pour interférer avec un fonctionnement normal, social ou professionnel. Une altération mnésique au premier plan, ou persistante est habituelle. Elle peut ne pas survenir nécessairement pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution. Les déficits aux tests explorant l'attention, les fonctions exécutives ou les capacités visuo-spatiales peuvent être au premier plan.

Critères associés principaux

Deux des signes cardinaux suivants sont nécessaires pour un diagnostic de forme probable, un pour une forme possible :

- Fluctuations des performances cognitives avec des variations franches de la vigilance et de l'attention.
- Hallucinations visuelles récidivantes, typiquement très précises et détaillées.
- Syndrome parkinsonien spontané, en dehors de tout effet secondaire d'un traitement

Critères associés secondaires

De fréquence plus rare, ils renforcent le diagnostic :

- Syncopes et/ou pertes de conscience transitoires (probablement secondaires à une dysautonomie).
- Hypersensibilité aux neuroleptiques.
- Délire systématisé.
- Hallucinations autres que visuelles.

Critères d'élimination

Le diagnostic est moins probable si l'on retrouve :

- Un accident vasculaire cérébral avec des signes focaux et/ou neuroradiologiques.
- Une maladie générale ou une autre affection cérébrale pouvant expliquer le tableau clinique.

La sensibilité et la spécificité des critères cliniques du consensus restent à estimer dans des séries cliniques suffisamment larges avec contrôle anatomopathologique. Les séries actuellement rapportées retrouvent une spécificité et une valeur prédictive positive élevée, mais la sensibilité et la valeur prédictive négative restent basse ^(10,11).

QUELQUES PRÉCISIONS SUR LA CLINIQUE

Les fluctuations ⁽¹²⁾

Elles peuvent être difficile à objectiver et se traduire par :

- Soit des variations d'un jour à l'autre des performances cognitives.
- Soit des épisodes confusionnels en apparence spontanés et d'évolution régressive.
- Soit des épisodes de plusieurs minutes de baisse

importante de la vigilance avec retour rapide à l'état antérieur pouvant être confondus avec des accidents ischémiques transitoires.

Les hallucinations visuelles ^(12,13)

Elles sont élaborées (personnages, objets, enfants, animaux) et souvent mobiles.

Elles peuvent être angoissantes et sont souvent persistantes.

Elles peuvent être le premier symptôme et simuler une psychose hallucinatoire chronique tardive ou une dépression psychotique jusqu'à l'apparition du déficit cognitif.

Le syndrome parkinsonien ⁽¹²⁾

Il est en général moins sévère que celui de la maladie de Parkinson et le tremblement de repos est souvent absent.

La relation dans le temps entre le syndrome Parkinsonien et le syndrome démentiel n'a pas été précisée par le consensus clinique final, mais un certain nombre de membres de la conférence avaient proposé de limiter à un an le délai d'apparition entre les troubles cognitifs et le syndrome parkinsonien, quel que soit l'ordre d'apparition des ces deux types de signe. Si ce critère temporel n'est pas retenu, il est très difficile de différencier cliniquement la démence à corps de Lewy de certaines maladies de Parkinson présentant en fin d'évolution un syndrome démentiel.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la démence à corps de Lewy reste mal comprise à l'heure actuelle.

L'accumulation intracellulaire sous forme insoluble de l'alpha-synucléine semble jouer un rôle équivalent à celui du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer ⁽¹⁴⁾.

Le mécanisme de déclenchement de cette accumulation peut être lié à une mutation du gène de l'alpha-synucléine dans certaines formes familiales de maladies de Parkinson ⁽¹⁵⁾. De rares cas de forme familiale de démence à corps de Lewy ont été décrites mais les gènes en causes ne sont pas encore identifiés ⁽¹⁶⁾.

De même, les facteurs épigénétiques pouvant conduire à l'accumulation de l'alpha-synucléine sont inconnus.

La nature du lien entre cette accumulation pathologique et les altérations fonctionnelles ou les lésions neuronales est à déterminer.

Dans la production des symptômes, le rôle respectif du nombre et de la topographie des corps de Lewy limbiques et néocorticaux, de l'altération des noyaux

sous-corticaux notamment cholinergiques, et des lésions de maladie d'Alzheimer associées reste à préciser.

TRAITEMENT

Le traitement de la démence à corps de Lewy est **symptomatique** et il n'y a pas eu actuellement d'études contrôlées évaluant l'efficacité des thérapeutiques. Pour autant les études de cas imposent de ne pas céder au défaitisme thérapeutique et des améliorations cliniques prolongées sont parfois possibles.

La prise en charge non pharmacologique du patient et de son entourage est semblable à celle proposée dans la maladie d'Alzheimer.

La prise en charge médicamenteuse est difficile car le traitement de chaque manifestation symptomatique est susceptible d'en aggraver une autre, notamment à l'intérieur du triptyque : syndrome parkinsonien, hallucinations, troubles cognitifs.

- *L'interruption de certains médicaments anti-parkinsoniens* est systématique du fait de leur rôle possible dans la production des hallucinations : anticholinergiques, agonistes dopaminergiques, selegiline.

- *L'interruption éventuelle de la dopathérapie* est à discuter cas par cas, car cet arrêt risque d'aggraver l'état moteur, et la L - dopa ne paraît pas jouer un rôle important dans la production des hallucinations qui persistent le plus souvent après son interruption.

- *Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase* peuvent être utiles car les hallucinations seraient favorisées par la diminution de l'activité cholinergique du cortex pariéto-temporal, plus importante dans les cas avec hallucinations que dans les cas où elles sont absentes (17, 18). Par ailleurs, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase seraient globalement plus actifs sur le déficit cognitif de la démence à corps de Lewy que sur celui de la maladie d'Alzheimer du fait de l'importance du déficit cholinergique cortical.

Il existe cependant un risque théorique d'aggravation du syndrome extrapyramidal par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui peuvent majorer, au niveau du striatum, l'hypercholinergie secondaire au déficit en dopamine.

- *L'utilisation des neuroleptiques*, en cas d'hallucinations sévères et sources de souffrance pour le malade, est très problématique du fait de la possible hypersensibilité de certains patients liée à la perte de neurones dopaminergiques au niveau de la substantia nigra qui ne serait pas compensée par une augmentation des récepteurs D2 post-synaptiques striataux (19). Les effets secondaires graves sont fréquents, se traduisant par la survenue d'une somnolence puis d'une hypertonie

sévère avec instabilité posturale et chutes, confusion majeure et complications de décubitus parfois létales. Ils surviennent en règle dès les premiers jours de traitement. Bien que moins fréquents avec les nouveaux antipsychotiques (risperidone, olanzapine, clozapine) ces effets graves peuvent être observés avec tous les produits de cette classe thérapeutique (20). Leur utilisation éventuelle ne peut être envisagée qu'en milieu hospitalier avec une surveillance attentive des premiers jours de traitement et un arrêt immédiat dès l'apparition du moindre signe d'intolérance.

- *L'utilisation symptomatique du méprobamate*, des thymorégulateurs, des antidépresseurs peut-être une alternative aux neuroleptiques (19).

CONCLUSION

Les anomalies de l'alpha-synucléine jouent probablement un rôle central dans les maladies à corps de Lewy et donc principalement dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy, conduisant à introduire pour ces affections le concept d'alpha-synucléinopathies (21).

Ce concept s'intègre bien dans le cadre plus vaste des affections neurodégénératives secondaires à l'agrégation anormale de protéines conduisant à des dépôts fibrillaires insolubles, de topographie :

- intranucléaire, comme dans la maladie de Huntington,
- intracytoplasmique, comme dans la démence à corps de Lewy, les taupathies ou les dégénérescences neuro-fibrillaires de la maladie d'Alzheimer,
- extracellulaire, comme dans les plaques de la maladie d'Alzheimer ou les maladies à prions.

Nul doute que des reclassements nosologiques sont à venir dans ce vaste cadre pathologique. ■

Remerciement : Les auteurs remercient le Pr Belmin (Sevran) pour avoir relu le manuscrit.

RÉFÉRENCES

- 1- KOSAKA K, MATSUSHITA M, OYANAGI S, MEHRAEIN P.: A clinicopathological study of the Lewy body disease. *Psychiatr Neurol Japon* 1980;82:292-311.
- 2- DRACH L.M, SCHUBERT S.: Evaluation of clinical diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 1998 ; Supp 4S : Abstract n° 857
- 3- SPILLANTINI M.G.: Alpha synucleine and Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-840.
- 4- CONWAY KA.: Structure and function of synucleine. *Neurobiol Aging* 1998; Supp 4S : Abstract n°849
- 5- DICKSON D.W, RUAN D, CRYSTAL H, MARK M.H.: Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease from Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991;41:1402-1409
- 6- JELLINGER &A, BANCHER C.: Relationships to Parkinson's and Alzheimer's diseases in dementia with Lewy bodies. In *Dementia with Lewy bodies*. Perry R.H, Mc Keith I.G, E.K(Eds). 1996; 268. Cambridge University Press.

La démence à corps de Lewy.

- 7- HANSEN LA, SAMUEL W.: Criteria for Alzheimer's disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1997;48:126-132.
- 8- KOSAKA K, ISEKI I.: Diffuse Lewy body disease within the spectrum of Lewy body disease. In *Dementia with Lewy bodies* PERRY R.H, Mc KEITH I G, PERRY EX (Eds). 1996;238. Cambridge University Press.
- 9- Mc KEITH I.G, GALASKO D.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
- 10- LITVAN I, Mac INTYRE A., GOETZ C.G et al.: Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies. *Archives of Neurology* 1998;55:969- 978.
- 11- Mc KEITH I.G, PERRY EX, PERRY R.H.: Report of the second dementia with Lewy body international workshop. *Neurology* 1999;53:902-905.
- 12- LONDOS E, BRUN A, PASSANT U.: Lewy body dementia-clinical characteristics and neuropathology. *Neurobiol Aging* 1998;Supp 4S : Abstract n° 855.
- 13- BALLARD C, HOLMES C, Mc KEITH.: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies : A prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999;156 (7): 1039-1045.
- 14- TROJANOWSKI J.Q.: Fatal attractions : Abnormal protein aggregation and neuronal death in parkinson's disease and Lewy body dementia. *Cell death and différenciation* 1998;5:832-837.
- 15- RIESS O, JAKES R , KRUGER R.: Genetic dissection of familial Parkinson's disease. *Molecular Medicine Today* 1998;4(10):438-444.
- 16- OHARA K, TAKAUCHI S, KOKAI M, MORIMURA T. Familial dementia with Lewy bodies. *Clinical Neuropathology* 1999;18(5):232-239.
- 17- KAUFER I) . Dementia with lewy bodies: Response of delirium-like féatures to donepezil. *Neurology* 1998;51(5):1512.
- 18- SHEA C, MACKNIGHT C, ROCKWOOD K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies : a case serie of rune cases. *Int Psychogeriatr* 1998;10:229-238.
- 19- PERRY R.H.: Management of the noncognitive symptoms of Lewy body dementia. In *dementia with Lewy bodies*. PERRY R.H, Mc KEITH I.G, PERRY E.K (Eds) 1996 : 381 Cambridge University Press.
- 20- BALLARD C, GRACE J, HOLMES C.: Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimers disease. *Lancet* 1998;351:1032-1033.
- 21- VAN DUINEN S.G.: Numerous and widespread alpha- synuclein-negative Lewy bodies in an asymptomatic patient. *Acta Neuropathol (Berlin)* 1999, 97(5): 533-539.

QCM - LA DÉMENCE À CORPS LEWY

1 - Sur le plan neuropathologique, la démence à corps de lewy se caractérise par la présence :

- A. De corps de lewy corticaux toujours associés à des corps de lewy sous-corticaux
- B. De corps de lewy corticaux
- C. De corps de lewy sous-corticaux
- D. De corps de lewy temporo -pariétaux
- E. De corps de lewy occipitaux.

2 - Parmi les critères suivants, quels sont ceux retenus comme critères associés principaux par la conférence de consensus de Newcastle en 1995 :

- A. Fluctuations des performances cognitives avec variations franches de la vigilance et de l'attention
- B. Hallucinations visuelles récidivantes typiquement très précises et détaillées
- C. Syndrome parkinsonien spontané, en dehors de tout effet secondaire d'un traitement
- D. Délire systématisé
- E. Syncopes et/ou pertes de conscience transitoires.

3 - Parmi les critères suivants, quels sont ceux retenus comme critères associés secondaires par la conférence de consensus de Newcastle en 1995 :

- A. Hallucinations autres que visuelles
- B. Fluctuation des performances cognitives avec variations franches de la vigilance et de l'attention
- C. Hypersensibilité aux neuroleptiques
- D. Syndrome Parkinsonien spontané, en dehors de tout effet secondaire d'un traitement
- E. Délire systématisé.

4 - Les Corps de Lewy sont :

- A. Des inclusions intra-nucléaires acidophiles
- B. Des inclusions neuronales intra-cytoplasmiques éosinophiles et habituellement sphériques
- C. Principalement constitués de filaments neuronaux dits «intermédiaires»
- D. Des inclusions argyrophiles,
- E. Principalement constituées d'une protéine anormalement agrégée en filaments insolubles l'alpha-synucéline.

5 - Le traitement actuel de la démence à Corps de Lewy :

- A. Est curatif
- B. Se limite à corriger les symptômes
- C. Peut faire appel aux anticholinergiques
- D. Peut faire appel à la dopathérapie
- E. Peut faire appel aux antipsychotiques.

RÉPONSES Q.C.M.

5 - B, D, E
4 - B, C, E
3 - A, C, E
2 - A, B, C
1 - A