

ANNEE 2020

N°

Comparaison des résultats au questionnaire NPI entre les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ceux atteints de la démence à corps de Lewy : une revue systématique.

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

23 octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Vincent Ribot

Né(e) le 20 octobre 1984

A Perpignan

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

Comparaison des résultats au questionnaire NPI entre les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ceux atteints de la démence à corps de Lewy : une revue systématique.

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

23 octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Vincent Ribot

Né(e) le 20 octobre 1984

A Perpignan

Année Universitaire 2020-2021

au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :

Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Pr Chauvet-Gelinier Jean-Christophe

Service de Psychiatrie Adulte, CHU Dijon

Membres :

Pr Maurice Giroud

Service de Neurologie, CHU Dijon

Pr Cyriaque Patrick Manckoundia

Service de gériatrie, CHU Dijon

Dr Eddy Ponavoy

Service de Psychiatrie Adulte, CHU Dijon

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

A notre Maître et Président du jury de thèse:

Monsieur le Professeur Jean-Christophe Chauvet-Gelinier

Merci pour l'honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse. Merci pour l'investissement dont vous faites preuve dans la formation et dans l'accompagnement des jeunes médecins.

A notre Maître et membre du jury:

Monsieur le Professeur Maurice Giroud

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury. J'espère que nous aurons la possibilité de travailler ensemble dans le cadre de la neuro-psychiatrie de la personne âgée.

A notre Maître et membre du jury:

Monsieur le Professeur Patrick Manckoundia

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury. Merci pour vos conseils et la confiance que vous me faites notamment dans les services de gériatrie.

A Monsieur le Professeur Philippe d'Athis :

Merci pour votre disponibilité et vos conseils très précieux, votre aide nous a été indispensable dans la réalisation de cette thèse. Merci pour votre réactivité, la clarté de vos explications et la patience dont vous avez fait preuve durant les multiples corrections.

A notre Maître et Directeur de thèse:

Monsieur le Docteur Eddy Ponavoy

Merci d'avoir accepté d'être le directeur de cette thèse. Merci pour l'aide apportée au cours de ce travail ainsi que pour tous les conseils prodigués dans le domaine de la psychiatrie de la personne âgée.

A Joseph et Noémie, les centres de mon univers.

A mes parents et mes frères ainsi qu'à toute ma famille, merci pour tout.

A mes amis catalans, toulousains, bretons et même bourguignons ; merci d'être là. A très vite,...

A Eléonore qui a eu le courage de relire ma thèse, enfin de la parcourir, surtout l'introduction et le résumé.

Merci à la totalité des équipes que j'ai pu rencontrer durant mes stages. Merci pour votre confiance, vos conseils et votre expérience.

Préambule

Dans le cadre de notre DES de psychiatrie et de l'option psychiatrie du sujet âgé, nous avons été amenés à effectuer plusieurs stages notamment en psychiatrie de liaison du sujet âgé, dans les services de gériatrie de Champmaillot, au CM2R (Centre mémoire ressources et Recherche) mais également dans des services de psychiatrie adulte où la prévalence de sujets âgés est loin d'être négligeable.

C'est au cours de ces stages que nous avons rencontré plusieurs patients âgés avec des signes pouvant faire évoquer une maladie à corps de Lewy comme les hallucinations visuelles, les fluctuations cognitives ou le syndrome Parkinsonien. Compte tenu de l'importance du diagnostic de cette pathologie, il est nécessaire de la distinguer de la maladie d'Alzheimer qui a une prévalence bien supérieure à celle-ci.

Nous avons alors réalisé, dans une première partie de ce travail, une recherche dans la littérature afin de savoir si les résultats du questionnaire NPI (Neuropsychiatric inventory) (habituellement utilisé pour évaluer la présence, la gravité et le retentissement des troubles du comportement) étaient significativement différents entre la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer. Nous avons alors constaté qu'aucun travail ne répertoriait les études qui comparaient le résultat au questionnaire NPI chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ceux atteints de la démence à corps de Lewy. C'est pour cette raison que nous avons choisi de réaliser notre travail de thèse sur ce sujet.

Nous avons, dans la seconde partie de ce travail (qui est complètement indépendante de la première), réalisé une revue de la littérature qui compare les éléments délirants de la maladie à corps de Lewy et de la maladie d'Alzheimer. Vont être exposés les nombreux éléments de comparaison (clinique, chronologie, facteurs de risque,...) afin d'aider le praticien dans le diagnostic différentiel de ces deux pathologies dans le but d'améliorer le dépistage de la maladie à corps de Lewy.

Comparaison des résultats au questionnaire NPI entre les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ceux atteints de la démence à corps de Lewy : une revue systématique.

Table des matières

1	Introduction	13
1.1	Contexte.....	13
1.2	Objectifs.....	14
2	Méthode.....	14
2.1	Protocole.....	14
2.2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	14
2.3	Recherche.....	15
2.4	Sélection des études.....	15
2.5	Extraction des données.....	16
2.6	Analyse statistique.....	16
3	Résultats.....	16
3.1	Les articles inclus dans la revue systématique.....	19
3.2	Caractéristiques des patients.....	20
3.2.1	Caractéristiques des patients DCL et MA.....	20
3.2.2	Analyse des différences de moyennes (DCL-MA) des caractéristiques.....	21
3.3	Résultats au questionnaire NPI.....	22
3.3.1	Comparaison des résultats au questionnaire NPI des patients DCL et MA.....	22
3.3.2	Différences de moyennes (DCL-MA) des scores NPI.....	23
4	Discussion.....	24
4.1	Résumé des preuves.....	24
4.2	Limites de l'étude.....	25
4.2.1	Populations étudiées.....	25
4.2.2	Critères diagnostiques des démences.....	25
4.2.3	Réponses au questionnaire NPI.....	26
4.2.4	Le faible nombre de résultats.....	26
4.3	Interprétation.....	26
5	Conclusion.....	29
6	Bibliographie.....	30
7	Annexes.....	36

Table des tableaux

Tableau 1 : Effectif des patients dans les 24 études de la revue systématique.....	19
Tableau 2 : Caractéristiques des patients trouvées dans les articles.....	20
Tableau 3 : Bilan sur 24 articles des différences DCL-MA sur les caractéristiques des patients.....	21
Tableau 4 : Résultats moyens au questionnaire NPI trouvés dans les articles.....	22
Tableau 5 : Comparaison des patients DCL et MA selon chaque item du questionnaire NPI....	23

Table des figures

Diagramme de flux de la sélection des articles	18
--	----

Annexes

Annexe 1 : Liste des 24 études de la revue systématique.....	36
Annexe 2 : Modalités de calcul.....	39

Liste des abréviations

CL : Corps de Lewy

CMA : Comportement moteur aberrant

DCL : Démence à corps de Lewy

DLB : Dementia with Lewy Bodies

DP : Démence associée à la maladie de Parkinson (traduction française de PDD)

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

HV : hallucinations visuelles

LBCRS : Lewy body Composite risk score

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MCL : Maladie à corps de Lewy

MMSE : Mini mental state examination

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NPI : Neuropsychiatric inventory

PA : Personne âgée

PDD : Parkinson's disease dementia

Ratio F/H : ratio femmes/ hommes

RBD : Rem Sleep Behavior Disorder

SCPD : Symptômes psycho-comportementaux de la démence

1 Introduction

1.1 Contexte

La démence (ou trouble neurocognitif majeur dans le DSM 5) est définie par un déclin significatif dans au moins un des domaines cognitifs, qui va entraîner des répercussions sur l'autonomie du patient dans ses activités de tous les jours (1). Celui-ci est progressif et mis en exergue lors de tests neuro psychologiques ; il est important de préciser que le diagnostic de la pathologie démentielle n'est jamais réalisé lors de confusion ou de trouble mental aigu (1). Il en existe de nombreuses causes : dégénérative, toxique, métabolique, post traumatique, inflammatoire ou infectieuse.

La démence à corps de Lewy (DCL) est la deuxième cause de démence neurodégénérative en termes de prévalence chez le sujet âgé après la maladie d'Alzheimer (2). Cette pathologie a des répercussions fonctionnelles plus importantes, un impact plus sévère, une entrée en institution plus précoce ainsi qu'une mortalité plus forte que la maladie d'Alzheimer (3) (4) (5) (6). La présence d'une démence étant indispensable au diagnostic, les signes cardinaux de cette pathologie sont des fluctuations cognitives, des hallucinations visuelles fréquentes, la présence spontanée d'au moins un des signes du syndrome parkinsonien et des troubles du comportement en sommeil paradoxal (7). Il est primordial de faire le diagnostic de la DCL le plus précocement possible dans le but d'améliorer le quotidien du malade, de limiter les dépenses pour la société mais également pour éviter une réaction d'hypersensibilité aux neuroleptiques dans les suites d'une prescription inadaptée (3).

Les SPCD constituent un ensemble divers de symptômes et de comportements chez les patients déments comme les délires, l'anxiété ou l'agitation (8). Plusieurs études ont démontré que le profil neuropsychiatrique d'une personne démente dépendait, entre autres, de la nature du processus démentiel (en fonction des zones cérébrales atteintes) mais également de son stade d'évolution (8). Le NPI (Neuropsychiatric inventory) est, depuis de nombreuses années, un des questionnaires les plus utilisés pour évaluer les SPCD chez les patients atteints de démence (9). A l'aide de questions posées à l'aidant (le plus proche), il évalue, entre autres, l'intensité et la fréquence de douze items ce qui a pour but de repérer, d'évaluer et de permettre le suivi des symptômes psycho-comportementaux (9).

Le diagnostic de DCL peut s'avérer délicat car la concomitance d'une pathologie MA chez un patient diagnostiqué DCL est courante ; cela est d'autant plus difficile lorsque la MA est avancée (10) (11). Mac Keith a posé des critères permettant le diagnostic de démence à corps de Lewy lors de différents consensus en 1996, 2005 puis en 2017 (7) (12) (13). La sensibilité de ces critères est meilleure pour un diagnostic possible que probable mais aussi supérieure pour un stade tardif que précoce (14). La sensibilité augmentant au détriment de la spécificité (14). La présence de formes mixtes (MA et DCL), l'imprécision ainsi que le manque de sensibilité des critères de Mac Keith péjorent la sensibilité du diagnostic de maladie à corps de Lewy (15).

Les critères de DCL de Mac Keith en 2017 comprennent des signes cliniques, psychiatriques mais aussi des « résultats » à des examens pas toujours disponibles en urgence (comme le

DAT scan, la scintigraphie myocardique et la polysomnographie (7). Au vu de la gravité de ce processus démentiel, de l'intérêt de la spécificité de sa prise en charge thérapeutique, il serait intéressant de se demander si la réalisation d'un questionnaire rapide à réaliser comme le NPI permettrait au clinicien de s'orienter vers une DCL plutôt que vers une MA.

1.2 Objectifs

Cette revue systématique des articles porte sur la comparaison des résultats obtenus au questionnaire NPI entre les patients MA et les patients DCL. L'objectif principal est de savoir si les différences de résultats observées sont les mêmes dans les différentes études.

L'objectif secondaire est de déterminer les items (du questionnaire NPI) dont les différences de résultats (entre la MA et la DCL) sont les plus concordantes d'une étude à l'autre.

Jusqu'à aujourd'hui, aucune revue systématique n'avait été faite sur ce sujet.

2 Méthode

2.1 Protocole

La revue systématique a été basée sur le protocole PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols), qui développe le sujet, les objectifs, les critères d'inclusion et d'exclusion, la méthode à utiliser et les biais possibles.

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus les articles publiés dans la littérature en français ou en anglais entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 octobre 2019. Cette date de bornage a été choisie car c'est en 2005 que les critères de la DCL de Mc Keith ont été modifiés (13). Ces critères ont par la suite été modifiés en 2017 mais l'inclusion d'articles ne datant que depuis 2017 aurait entraîné l'obtention d'un nombre trop faible d'articles (7). Les articles inclus sont des études observationnelles ou interventionnelles, des méta-analyses et des revues systématiques, réalisées exclusivement chez l'être humain. Les articles inclus doivent évaluer les symptômes psycho-comportementaux de la démence à l'aide du questionnaire NPI (à dix ou douze items) chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ceux atteints de la démence à corps de Lewy. Le NPI à 10 items est le questionnaire décrit par Cummings dans son article ; la version à 12 items comprenant en plus les items troubles du sommeil et troubles de l'appétit. (16).

Les articles inclus reposent sur des études réalisées chez des personnes âgées de 18 ans ou plus, atteintes d'une démence. Les articles inclus reposent sur des études réalisées chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer régis par les critères de la NINCDS-ADRDA (critères Mc Khann 1984 ou 2011) et les patients atteints d'une DCL régis par les critères de Mac Keith (critères de 1996, 2005 ou 2017) (7) (12) (13) (17) (18). Ces diagnostics étant possibles ou probables.

Nous avons exclu les articles portant sur des études réalisées chez l'animal, les articles sous forme de lettre à l'éditeur et les cas cliniques. Les articles non inclus dans les dates de bornage et ceux ne comparant pas les symptômes psycho-comportementaux de la maladie d'Alzheimer et de la démence à corps de Lewy ou n'utilisant pas le questionnaire NPI à dix ou douze items ont également été exclus. Nous avons exclu les études chez des patients âgés de moins de 18 ans ou non atteints de démence. Nous n'avons pas retenu les articles qui incluaient dans un même groupe les patients avec un diagnostic de DCL et ceux avec un diagnostic de démence de la maladie de Parkinson.

2.3 Recherche

Nous avons réalisé une recherche dans trois bases électroniques : Pubmed, Cochrane Libray et Web of Science.

Dans un premier temps, pour rechercher dans la littérature si des études avaient déjà comparé la prévalence et l'intensité des SCPD entre la MA et la DCL, nous avons recherché sur Pubmed les termes Neuropsychiatric symptoms, Lewy Body, Neuropsychiatric inventory AND Dementia.

Nous avons trouvé de nombreux articles comparant les SPCD de ces deux maladies. Les modalités d'évaluation des SCPD variaient selon les articles. De plus, le stade d'évolution de la pathologie neurodégénérative n'était pas forcément les mêmes selon les articles. Nous avons décidé de nous focaliser sur les articles comparant ces deux pathologies au stade démentiel à l'aide du questionnaire NPI.

Nous avons ensuite recherché plus spécifiquement sur l'opérateur MeSH.

(« **Neuropsychiatric symptoms** » OR « **pareidolias** » OR « **Cognitive** » OR « **Symptoms** » OR « **loss** » OR « **compared** » OR « **Behavioural symptoms** » OR « **Behavioural** » OR « **Behavioural profiles** » OR « **Behavior** » OR « **Diagnosis** » OR « **Psychological** ») AND « **dementia** » AND (« **Lewy body** » OR « **Lewy Bodies** » OR « **Lewy** » OR « **Lewy body disease** » OR (« **Lewy** » AND « **Body** » AND « **Disease** »)) AND (« **Neuropsychiatric** » OR « **illusions** » OR « **patterns** » OR « **connectivity** » OR « **year** » OR « **differentiate** » OR « **assessment** » OR « **NPI** » OR « **early** » OR « **Comparison** »).

Formule de recherche utilisée pour la base de données PubMed

2. 4 Sélection des études

Une première phase de sélection a été réalisée par un lecteur (VR) sur les titres des articles, en éliminant déjà ceux qui étaient à ce stade non conformes aux critères d'inclusion. Les articles pour lesquels il y avait des doutes vis-à-vis des critères d'inclusion ont été conservés pour la deuxième phase.

La deuxième phase consistait à la lecture par deux lecteurs indépendants (VR et ER) des

abstracts des articles sélectionnés ; cela a permis d'exclure les articles qui ne vérifiaient pas les critères d'inclusion. En cas de doute, les articles ont été conservés pour la troisième phase. Lors de la troisième phase, les articles sélectionnés ont été lus en intégralité par les deux lecteurs précédents, et ont été conservés quand ils vérifiaient les critères d'inclusion.

2. 5 Extraction des données

Pour extraire les données des articles, nous avons utilisé le système PICOS (Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study design) mentionnée dans le protocole Prisma. Les données ont été extraites par le lecteur VR.

2. 6 Analyse statistique

Nous avons calculé dans chaque étude, quand cela était possible, la différence DCL - MA des moyennes de chaque caractéristique et de chaque item du questionnaire NPI.

Nous avons ensuite calculé la médiane de ces différences.

Pour chaque élément (caractéristique et item du questionnaire NPI), nous avons compté les différences de moyennes (DCL-MA) ainsi que les différences positives.

Nous avons ensuite, pour chaque élément, utilisé le « test du signe » pour rechercher une différence significative ($p < 0,05$) entre les patients DCL et MA : le test devait être significatif si les différences étaient, d'une étude à l'autre, majoritaires dans un sens.

Nous avons calculé pour chaque item un intervalle de pari à 95% pour la différence en utilisant la formule (basée sur la loi de probabilité normale) $m \pm 1,96$ écart type, la moyenne et l'écart type étant ceux de la différence.

Nous avons ensuite rapporté chaque produit $1,96$ écart type à la moyenne globale de l'item pour tous les patients : un petit rapport indiquait une faible variabilité inter-études de la différence DCL-MA.

3 Résultats

Avec notre requête, 5393 articles ont été trouvés, soit 3845 après retrait de 1548 doublons. Après lecture des titres, 3769 articles ont été exclus.

Des 76 articles restants, nous avons éliminé, après lecture des résumés

- 21 articles qui ne comparaient pas MA et DCL,
- 13 articles qui ne comparaient pas avec le questionnaire NPI (à 10 ou 12 items),
- 2 articles qui confondaient dans un même groupe les patients atteints de DCL et ceux atteints de démence parkinsonienne (PDD),
- 1 article dont le diagnostic étiologique de démence était réalisé après autopsie et non fondé sur des critères cliniques,
- 6 articles hors sujet

Et

- 1 article en espagnol.

Les 32 articles gardés ont été lus en intégralité. On en a alors exclu

- 5 qui comparaient les prévalences et non les scores du questionnaire NPI,
- 1 où des patients diagnostiqués PDD étaient dans le même groupe que des patients atteints de DCL,
- 1 où les patients n'étaient pas au stade de démence

et

- 1 où la période d'observation des signes (reflétée par les réponses au questionnaire NPI) n'était pas d'un mois.

Nous avons donc finalement réalisé la revue systématique de 24 articles qui vérifiaient les critères d'inclusion.

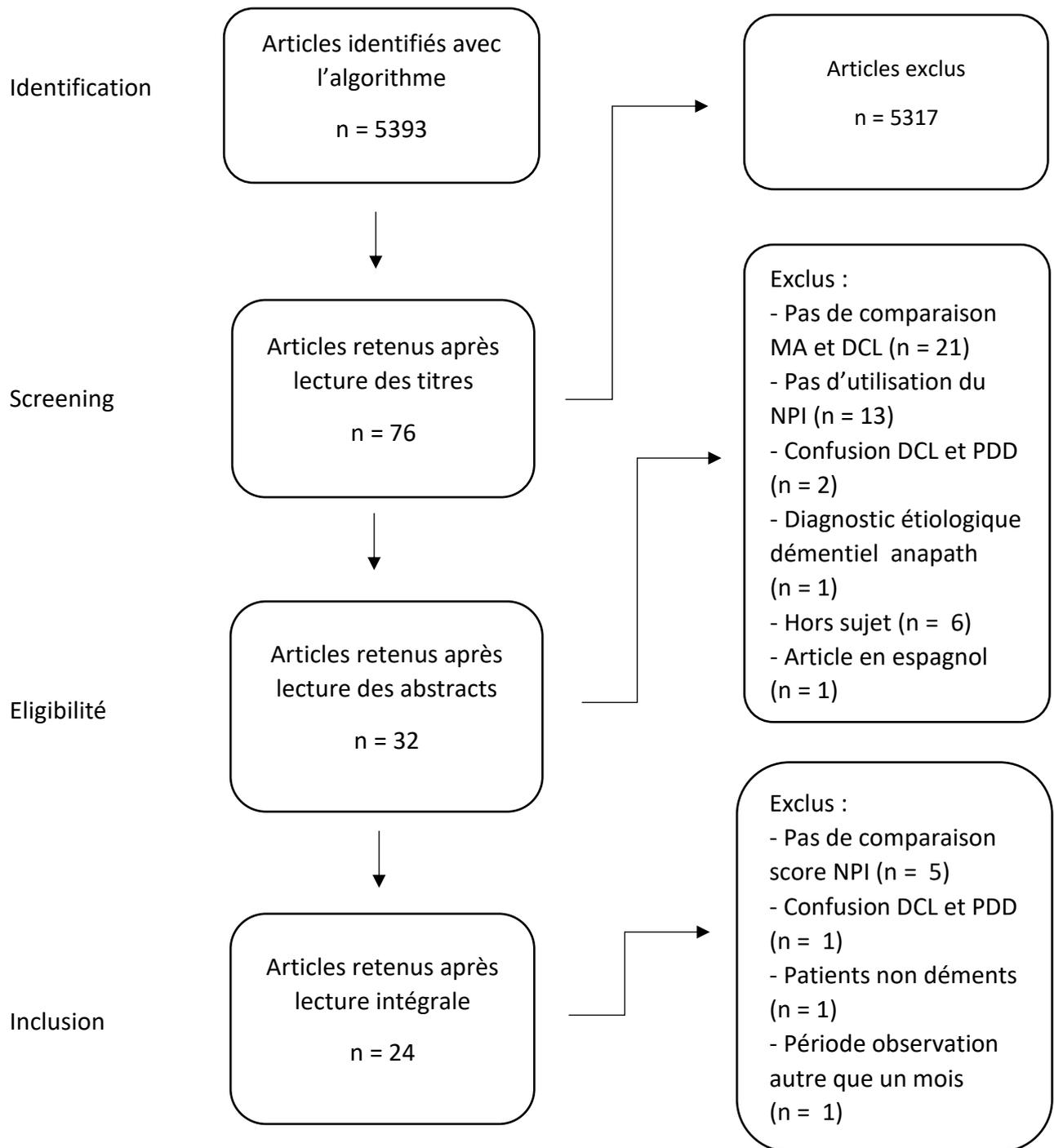


Diagramme de flux de la sélection des articles

3. 1 Les articles inclus dans la revue systématique

	Auteurs	Année de publication	Nombre de patients MA	Nombre de patients DCL
Etude 1	Bougea et al.	2018	19	28
Etude 2	Chiu et al.	2016	500	250
Etude 3	Hashimoto et al.	2015	393	97
Etude 4	Shea et al.	2014	14	7
Etude 5	Kazui et al.	2016	1091	249
Etude 6	Uchimaya et al.	2012	34	34
Etude 7	Mamiya et al.	2016	52	52
Etude 8	Mukherjee et al.	2017	66	4
Etude 9	Varanese et al.	2010	18	33
Etude 10	Caputo et al.	2008	690	100
Etude 11	Ricci et al.	2009	12	16
Etude 12	Svendsboe et al.	2016	100	86
Etude 13	Rongve et al.	2016	107	67
Etude 14	Walker et al.	2012	100	58
Etude 15	Breitve et al.	2016	122	72
Etude 16	Rongve et al.	2014	122	43
Etude 17	Lowther et al.	2014	13	15
Etude 18	Terum et al.	2019	97	62
Etude 19	Auning et al.	2011	109	61
Etude 20	Lee et al.	2013	30	29
Etude 21	Mak et al.	2015	25	14
Etude 22	Lanuti et al.	2012	38	14
Etude 23	Colloby et al.	2014	47	41
Etude 24	Liu et al	2017	110	22

(Les références bibliographiques de ces 24 articles se trouvent en annexe 1)

Tableau 1 : Effectif des patients dans les 24 études de la revue systématique

Les articles ont été publiés entre 2008 et 2019 dans des journaux scientifiques reconnus : PloS One, Journal of Neurology, Brain : a journal of neurology, British Medical journal Open, Dementia and geriatric cognitive disorders extra, Psychogeriatrics : the official journal of the japanese psychogeriatric society, Acta psychiatrica Scandinavica, Archives of gerontology and geriatrics, International journal of geriatric psychiatry, Alzheimer's Research & Therapy, Psychiatry Research, NeuroImage : Clinical, Neurobiology of Aging et Aging & Mental Health.

L'effectif total de patients varie selon l'étude, de 21 à 1340 patients.

3. 2 Caractéristiques des patients

3. 2. 1 Caractéristiques des patients DCL et MA

	MA			DCL			n
	Min	Médiane	Max	Min	Médiane	Max	
Ratio F/H	0,42	1,38 (1,06-2,44)	3	0,07	0,73 (0,575-0,943)	1,48	24
Age	69	75,7 (75-77,45)	80	63,7	76,1 (74,45-78)	81	23
Durée mal.	1,7	2,5 (2,34-3,40)	4,66	2,6	3 (2,85-3,19)	4,32	11
Durée éduc.	5,1	9,7 (9,28-10,23)	11,9	5,1	9,75 (9,57-10,3)	12,1	16
Score CDR	1,1	1,2 (1,15-1,4)	2,1	1	1,3 (1,1-1,45)	2,1	7
Score MMSE	14,7	19,9 (18,2-23,1)	23,8	14	19,9 (18,5-22,7)	24,3	22

MA : maladie d'Alzheimer

F : Femmes

Durée mal. : durée de la maladie (en années)

Min : Valeur minimale

Max : valeur maximale

DCL : démence à corps de Lewy

H : Hommes

Durée éduc : durée des études (en années)

Médiane (1^{er} quartile-3^e quartile)

n : nombre d'articles

Tableau 2 : Caractéristiques des patients trouvées dans les articles

La médiane du ratio F/H des 24 patients MA est nettement plus importante que celle des 24 patients DCL.

Concernant les autres caractéristiques (âge, durée de la maladie, durée d'éducation, score CDR et score MMSE, les médianes apparaissent comparables entre les patients MA et DCL.

3. 2. 2 Analyse des différences de moyennes (DCL-MA) des caractéristiques

	Ratio F/H	Age	Durée mal.	Durée éduc.	Score CDR	Score MMSE
Nombre d'articles où l'on connaît la différence de moyennes (DCL-MA)	24	23	11	16	7	22
Nombre d'articles où la différence de moyennes (DCL-MA) est >0	2	15	6	8	4	8
P	0	0,105	0,5	0,598	0,5	0,143

Durée mal : durée de la maladie (en années)

MA : maladie d'Alzheimer

Durée éduc : durée des études (en années)

DCL : démence à corps de Lewy

F : femmes

H : hommes

P : degré de signification du test du signe

Tableau 3 : Bilan sur 24 articles des différences DCL-MA sur les caractéristiques des patients

Le seul résultat significatif ($P < 0,05$) concerne le ratio F/H : la fréquence d'articles le trouvant plus grand pour MA que pour DCL dépasse significativement 1/2. Cela correspond à un accord très majoritaire sur le sexe : la femme est plus représentée que l'homme pour la maladie d'Alzheimer.

Il n'y a pas de majorité pour associer à une maladie plutôt qu'une autre, âge, durée de la maladie, durée d'éducation, score CDR et score MMSE.

3.3 Résultats au questionnaire NPI

3.3.1 Comparaison des résultats au questionnaire NPI des patients DCL et MA

	MA			DCL			n
	Min	Méd.	Max	Min	Méd.	Max	
Délires	1,17	1,7 (1,2- 2,96)	3	2,2	2,8 (2,59- 3,75)	6,1	7
Hallucinations	0	0,22 (0,165- 1,02)	1,2	1,4	3,23 (2,9- 4,8)	6,5	9
Agitation	0,9	1,25 (0,975- 2,1)	3,55	0,7	1,7 (1,2- 3,72)	6	8
Irritabilité	0,94	2,09 (1,19- 2,95)	4	0,7	2,2 (1,25- 2,72)	4	8
Dépression	0,6	1,9 (0,97- 2,8)	4	1,1	2,4 (1,46-3,1)	5	9
Anxiété	0,9	2,2 (1,03- 2,27)	4	1,46	2,4 (2,2- 2,8)	6	9
Euphorie	0	0,085(0,028-0,18)	0,3	0	0,19 (0,0525- 0,325)	0,4	8
Apathie	0,4	3,74 (3,05- 4,13)	5	3,8	4,73 (4,42- 5)	7,3	8
Désinhibition	0	0,555 (0,302- 0,8)	1,2	0,25	0,6 (0,387- 0,875)	5	8
CMA	1	1,31 (1,15- 1,65)	2,2	0	1,58 (1,15- 2,25)	4,4	8
Troubles du s.	0	1,13 (0,61- 2,19)	4,2	1,87	3 (2,69- 3,75)	5,4	7
Troubles ap.	0	1,35 (1,27- 1,5)	2,05	0,9	1,84 (1,66- 2,47)	4	7
Score total	7	15,8 (12,8- 20,3)	25,5	13,5	23,4 (21,7- 27,1)	35,5	18

MA : Maladie d'Alzheimer

Troubles du s. : troubles du sommeil

CMA comportement moteur aberrant

Max : valeur maximale

n : nombre d'articles

DCL : démence à corps de Lewy

Troubles ap : troubles de l'appétit

Min : valeur minimale

Méd : Médiane (1^{er} quartile-3^e quartile)

Tableau 4 : Résultats moyens au questionnaire NPI trouvés dans les articles

Dans les deux pathologies, les médianes les plus faibles concernent l'euphorie tandis que les plus élevées concernent l'apathie.

La médiane des moyennes est plus importante pour DCL que pour MA pour tous les scores NPI ; les médianes diffèrent nettement plus pour les items : délires, hallucinations, troubles du sommeil et score total. En dehors du score total, l'item pour lequel DCL et MA diffèrent le plus est celui des hallucinations.

Concernant les items agitation, irritabilité, dépression, euphorie, désinhibition, comportement moteur aberrant et troubles de l'appétit, les médianes semblent peu différer entre les patients MA et DCL.

3. 3. 2 Différences de moyennes (DCL-MA) des scores NPI

	Délires	Hall.	Agitation	Irritabilité
Nombre d'articles où l'on connaît la différence de moyennes (DCL-MA)	7	9	8	8
Nombre d'articles où la différence de moyennes (DCL-MA) est > 0	7	9	6	5
P	0,0078	0,02	0,144	0,363
Moyenne des différences de moyennes DCL-MA (Ecart type)	1,65 (0,934)	3,06 (1,69)	0,794 (1,16)	-0,029(0,502)
Intervalle de pari à 95% pour les différences (DCL-MA)	(-0,174- 3,48)	(-0,25; 6,37)	(-1,48; 3,06)	(-1,01; 0,954)
Demi-étendue 95% des différences (DCL-MA)	1,83	3,31	2,28	0,985
Moyenne des patients	2,57	2,01	2,09	2,2
Rapport (Demi étendue 95% des différences DCL-MA / moyenne des patients) %	71,20%	164%	109%	44,80%

	Dépression	Anxiété	Euphorie	Apathie
Nombre d'articles où l'on connaît la différence de moyennes (DCL-MA)	9	9	8	8
Nombre d'articles où la différence de moyennes (DCL-MA) est > 0	7	8	6	7
P	0,0898	0,0195	0,144	0,0352
Moyenne des différences de moyennes DCL-MA (Ecart type)	0,421 (0,573)	0,722 (0,65)	0,083 (0,122)	1,49 (1,5)
Intervalle de pari à 95% pour les différences (DCL-MA)	(-0,699;1,54)	(-0,55; 2)	(-0,156; 0,32)	(-1,45; 4,43)
Demi-étendue 95% des différences (DCL-MA)	1,12	1,27	0,24	2,93
Moyenne des patients	2,29	2,37	0,15	4,15
Rapport (Demi étendue 95% des différences DCL-MA / moyenne des patients) %	49,08%	53,80%	160%	70,70%

	Désinhibition	CMA	Troubles s.	Troubles ap.	Score total
Nombre d'articles où l'on connaît la différence de moyennes (DCL-MA)	8	8	7	7	18
Nombre d'articles où la différence de moyennes (DCL-MA) est > 0	3	6	7	6	17
P	0,363	0,144	0,078	0,0625	0,0001
Moyenne des différences de moyennes DCL-MA (Ecart type)	0,615 (1,80)	0,285 (1,535)	1,74 (0,901)	0,867 (1,43)	8,32 (5,29)
Intervalle de pari à 95% pour les différences (DCL-MA)	(-2,92; 4,15)	(-2,72; 3,29)	(-0,02; 3,5)	(1,93; 3,67)	(-2,04; 18,7)
Demi-étendue 95% des différences (DCL-MA)	3,54	3,01	1,77	2,8	10,4
Moyenne des patients	0,86	1,6	2,44	1,71	20,3
Rapport (Demi étendue 95% des différences DCL-MA / moyenne des patients) %	411%	188%	72,40%	164%	51,10%

CMA : comportement moteur aberrant

Troubles ap. : troubles de l'appétit

MA : maladie d'Alzheimer

Troubles s. : troubles du sommeil

P : degré de signification du test du signe

DCL : démence à corps de Lewy

Tableau 5 : Comparaison des patients DCL et MA selon chaque item du questionnaire NPI

Les modalités de calcul de l'intervalle de pari à 95% et de la demi-étendue 95% des différences sont expliquées en annexe 2.

Les résultats significatifs ($P < 0,05$) concernent les items délires, hallucinations, anxiété, apathie, troubles du sommeil et score total : la fréquence d'articles trouvant la moyenne du score NPI plus grande pour DCL que pour MA dépasse significativement 1/2. Il y a donc majorité d'articles où chacun de ces items est significativement plus important pour DCL que pour MA. Concernant les autres items (agitation, irritabilité, dépression, euphorie, désinhibition, comportement moteur aberrant et troubles de l'appétit), il n'est pas trouvé de majorité d'articles trouvant une moyenne plus grande pour DCL que pour MA.

Concernant l'intervalle de pari à 95% pour les différences (DCL-MA), pour tous les items : il commence négatif et finit positif. Pour les items délires, hallucinations, anxiété, apathie, troubles du sommeil et score total, il est surtout positif (comme par exemple hallucinations qui donne $[-0,25 ; 6,37]$). Ces résultats sont cohérents avec le score significativement plus important pour DCL que pour MA. Il n'y a, par-contre, pas de consensus pour chiffrer la différence (DCL-MA) pour ces items NPI tant les résultats varient selon les études.

Concernant le rapport (demi-étendue 95% des différences DCL-MA / moyenne DCL+MA), il varie de 44,8% pour l'irritabilité à 411% pour la désinhibition. Quand le score est significativement plus important pour DCL que pour MA le rapport varie de 51,2% pour le score total à 164% pour les hallucinations. Il n'y a donc pas de consensus puisqu'aucun de ces rapports n'est inférieur à 20%.

4 Discussion

4. 1 Résumé des preuves

Cette revue systématique de 24 articles a pour but de savoir si les différences observées au questionnaire NPI entre MA et DCL étaient les mêmes dans les différentes études. L'objectif secondaire était de déterminer quels items du questionnaire montraient les différences (MA-DCL) les plus concordantes d'une étude à l'autre.

Notre étude montre que les scores NPI sont en majorité significative plus importants pour DCL que pour MA concernant les items délires, hallucinations, anxiété, apathie, troubles du sommeil et le NPI total. Il n'existe, par-contre, pas de consensus pour chiffrer la différence (DCL-MA) de score NPI tant la variabilité des résultats selon les études est importante. Le rapport (variation 95% des différences DCL-MA / moyenne DCL+MA) est supérieur à 20% pour tous les items. Cela signifie que même si les scores NPI sont significativement plus importants pour DCL que pour MA pour ces 5 items (et le score total), la valeur de la différence ne fait pas consensus.

Notre étude ne montre pas une majorité significative des différences (DCL-MA) de moyennes pour les autres items du questionnaire NPI.

Dans cette revue systématique, en dehors du ratio F/H qui est en majorité significative plus grand dans la maladie d'Alzheimer que dans la DCL, il n'y a pas de majorité significative pour

les différences (DCL-MA) d'âge, de durée d'études, de durée de maladie ou de score CDR, et celles-ci ne peuvent donc expliquer les différences de scores NPI.

4. 2 Limites de l'étude

4. 2. 1 Populations étudiées

Une première limite est que seuls les articles en anglais et en français ont été sélectionnés. Une deuxième est l'effectif faible de certaines études, même si le nombre total de patients (MA et DCL) est important (5363 au total).

Il existe probablement un biais de sélection dans chaque étude, où les patients ont été choisis avec des caractéristiques proches pour les deux démences. Les patients ainsi choisis ne représentent pas chaque population de démence.

Une autre limite est le manque d'informations sur le traitement en cours : seulement 7 articles sur 24 indiquent une thérapeutique (anti dépressive, neuroleptique, anti parkinsonienne ou anticholinestérasique). On ne peut donc pas chercher s'il y a une différence entre MA et DCL pour le traitement. Ensuite ces médicaments, ayant un impact sur plusieurs symptômes du NPI, pourraient expliquer les différences de score NPI.

Plus généralement, on manque d'information sur de nombreux facteurs ayant un impact sur les SPCD comme les comorbidités psychiatriques, la qualité des interactions sociales ou les troubles sensoriels, et on ne peut pas là non plus chercher une différence entre MA et DCL (19).

4. 2. 2 Critères diagnostiques des démences

Notre étude est aussi limitée par la présence de différents critères diagnostiques de DCL et MA pour l'inclusion des patients. Ces différences pourraient, entre autres, expliquer des discordances entre les études.

L'inclusion de patients dont le diagnostic de démence (DCL ou MA) est possible ou probable augmente l'hétérogénéité clinique et peut aussi expliquer certaines différences de résultats entre les études.

Une autre limite est due au diagnostic des démences DCL et MA qui n'a été réalisé que sur une base clinique sans confirmation histo-pathologique, entraînant ainsi des erreurs de classification. De plus, on ne peut pas exclure des démences mixtes, comme celles révélées par des corps de Lewy trouvés à l'autopsie chez au moins 50% des patients diagnostiqués MA (7) (20). Les études divergent sur les conséquences de la présence de corps de Lewy dans la MA. Selon Chung les corps de Lewy chez le patient MA augmentent significativement le score NPI, alors que selon Stern ils n'auraient pas d'effet clinique (21) (22).

Une autre limite encore est que le diagnostic de DCL repose sur les critères de Mac Keith, qui comprennent (entre autres) les hallucinations visuelles et la dépression (7). Cela peut avoir comme conséquence de majorer le score NPI de ces items chez les patients DCL. La question du sous-diagnostic de la démence parkinsonienne se pose chez certains patients DCL vus tardivement dans l'évolution de la pathologie neurodégénérative. A noter qu'en dehors des critères cliniques de la PDD, il est souvent utilisé la « règle des un an » pour différencier les patients PDD et DCL (23). Des patients PDD pourraient avoir des scores différents des patients

DCL au questionnaire NPI car leurs profils neuropsychiatriques diffèrent (le profil du PDD semblant plus proche de celui de la MA que celui de la DCL) (24).

4. 2. 3 Réponses au questionnaire NPI

Le questionnaire NPI est rempli par l'aidant le plus proche du patient, qui connaît probablement (ce n'est pas précisé dans les études) l'étiologie de la démence MA ou DCL : cela peut créer un biais dans les réponses et donc dans l'estimation des SPCD (biais d'évaluation). A noter qu'une étude a montré que la fiabilité inter-évaluateurs du NPI se situe entre 93,6% à 100% (15).

De plus, le recrutement des patients dans différentes structures (hôpital, hôpital psychiatrique, consultations mémoire, cliniques) dans différents pays peut expliquer certaines fluctuations de la prise en charge des patients (notamment de la thérapeutique) et du passage du questionnaire NPI.

Un biais existe donc en raison d'absence de précision dans les études sur le respect des modalités de réalisation du questionnaire NPI.

Le questionnaire NPI donnant une estimation rétrospective (jusqu'à 1 mois) par le soignant le plus proche, il existe probablement un biais de rappel (25). Il n'est d'ailleurs pas précisé les capacités cognitives de l'aidant principal interrogé.

Le questionnaire NPI permet d'estimer, entre autres, la fréquence et la gravité de 10 ou 12 SPCD au cours du mois précédent (25). Cummings a proposé de modifier cette période selon l'intérêt de l'évaluation, comme par exemple la dernière prise d'un médicament (16) (25). Plusieurs auteurs inclus dans la revue systématique ne mentionnent pas la durée d'observation et certains n'ont pas répondu à mes demandes d'information. Les études qui précisaient une période d'observation différente d'un mois ont été exclues comme celle de Marra (26).

4. 2. 4 Le faible nombre de résultats

L'étude est limitée par le faible nombre de résultats tant pour les caractéristiques que pour les scores NPI. En effet, le test du signe de différence nécessite au moins six différences non nulles pour permettre un résultat $P < 0,05$. Le score CDR fournit 7 différences dont 4 positives : des données plus nombreuses auraient peut-être fourni une tendance car Kazui a montré une évolution différente, selon l'étiologie démentielle, de certains items NPI en fonction du stade CDR (27). Hashimoto a montré que des scores (aux items délirants) tendaient à augmenter avec le score CDR dans la MA tandis qu'ils restaient stables dans la DCL (8). Une disparité des scores CDR dans les études contribuerait donc à expliquer la disparité des résultats publiés. Concernant les scores NPI, plusieurs sont décrits par moins de 9 différences : les délires, l'agitation, l'irritabilité, l'euphorie, l'apathie, la désinhibition, le comportement moteur aberrant, les troubles du sommeil et les troubles de l'appétit.

Enfin de nombreuses études n'ont donné que la moyenne du score NPI total dans les deux démences, en omettant le résultat de chaque item. Plusieurs études ont fourni des scores NPI médians, ce qui a rendu leurs résultats inexploitable.

4. 3 Interprétation

Hormis la proportion de femmes, qui est en majorité (des articles) plus importante en MA

qu'en DCL, il n'y a pas de différence significative pour l'âge, la durée d'études, la durée de maladie, le score CDR et le score MMSE qui pourrait expliquer des différences de scores NPI. Pour tout item, le rapport (demi-étendue 95% des différences DCL-MA / moyenne DCL+MA) dépasse 20% ce qui informe peu sur la différence DCL-MA en général.

Plusieurs éléments peuvent expliquer la disparité des scores NPI. Il y a d'abord ceux déjà évoqués dans les limites de l'étude (comme par exemple le faible nombre de résultats, le manque d'information sur les traitements ou bien les différents critères diagnostiques). On peut citer en plus l'origine multifactorielle des SPCD, dont la présence et l'intensité dépendent non seulement de l'étiologie démentielle et du stade d'évolution mais aussi de nombreux autres facteurs (somatiques, psychiatriques, personnalité, qualité de l'environnement, troubles sensoriels...) : ces éléments ne sont pas considérés dans cette étude (19).

La différence significative entre MA et DCL des scores NPI des items délires et hallucinations est en accord avec de nombreuses études qui ont montré pour les délires une prévalence et un score NPI plus importants lors de DCL que dans la MA (28) (29) (30) (31), (32) (33). Des auteurs ont mis en évidence, entre autres, des éléments morphologiques, chimiques (dysfonction des neurotransmetteurs), une atteinte de la perfusion et du métabolisme cérébral pouvant expliquer les éléments délirants dans ces deux pathologies. Ces éléments n'étant pas les mêmes dans ces deux processus neurodégénératifs, cela peut expliquer, en partie, les différences de scores NPI.

La différence significative du score NPI anxiété ne s'accorde qu'avec certaines études (32) (34) (35). Segers et Rockwell trouvent une prévalence de l'anxiété plus grande pour DCL que pour MA ; Johnson met en avant une fréquence plus forte (31) (36) (37). Bjoerke Bertheussen ne trouve pas de différence significative du score NPI anxiété (33). De même, Engelborghs trouve des scores d'anxiété (avec le questionnaire Behave AD) assez proches pour les deux démences (38). De nombreuses études ont trouvé une anxiété importante dans les années précédant le diagnostic de MCL : Donaghy montre au stade de prodrome un score NPI anxiété plus élevé pour MCL que pour MA (39) Selon Segers, la présence d'anxiété aurait une sensibilité de 63,4% et une spécificité de 75,6% pour diagnostiquer une MCL (36). Boot a suggéré que l'anxiété serait un facteur de risque de DCL (40). Tsuang montre que des hallucinations visuelles (fréquentes dans la DCL) augmentent la prévalence de l'anxiété chez le patient DCL (41).

La différence significative du score NPI troubles du sommeil est en accord avec plusieurs études qui trouvent des troubles du sommeil plus importants et plus fréquents lors de DCL que dans la MA (42) (43). Les patients DCL montreraient (plus fréquemment que les patients MA) une somnolence diurne, une léthargie et un sommeil diurne supérieur à deux heures (44). Les patients DCL font davantage de cauchemars et ressentent davantage que les patients MA un sommeil de mauvaise qualité (42). De plus, les patients DCL tendraient à s'endormir à des moments inappropriés de la journée, avec en plus des troubles du sommeil nocturnes (42) (45). Les patients DCL auraient, plus que les MA, des troubles du sommeil concomitants ainsi qu'une plus grande prévalence des troubles du comportement en sommeil paradoxal, des mouvements de jambes sans repos, des insomnies et du somnambulisme (43) (46). Contrairement à nous, Rockwell montre une prévalence proche des troubles du sommeil pour

les patients DCL et MA diagnostiqués par autopsie (31). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces troubles du sommeil plus importants pour la MCL. La dégénérescence du tronc cérébral, plus précoce dans les synucléopathies que dans les amyloïdopathies, aurait une action sur les noyaux pédonculo-pontin et sublatéro-dorsal et sur la formation réticulaire magnocellulaire entraînant une dysfonction de la régulation de l'atonie normale du sommeil paradoxal (45). Selon certains auteurs, l'hypersomnolence diurne pourrait être liée à l'apathie qui a une prévalence plus importante lors de DCL (45). Wennstrom montre que la concentration d'orexine A dans le LCR diminue davantage dans la DCL que dans la MA (47). La perturbation de cette protéine (stimulant l'éveil et la vigilance) pourrait être une des causes de la perturbation du sommeil chez les patients DCL. Certains auteurs ont montré chez les patients MA les répercussions sur le sommeil de certains symptômes comme l'humeur dépressive, l'apathie, l'anxiété (48) (49) (50). Ces symptômes, généralement plus importants lors de DCL que dans la MA, pourraient expliquer la prédominance des troubles du sommeil dans la DCL.

La différence significative du score NPI apathie concorde avec l'étude de Bjoerke Bertheussen qui trouve un score NPI et une prévalence de l'apathie plus élevés chez les patients DCL que chez les patients MA (33). Elle s'accorde également avec l'étude de Johnson qui trouve une plus grande fréquence de l'apathie chez les patients DCL que chez les patients MA (37). Hasegawa montre un score NPI apathie plus faible lors de DCL que dans la MA (32). Pour Olivieri, l'anxiété et l'apathie de NPI permettraient de distinguer une MCL d'une MA au stade prodromal (15). On peut expliquer de plusieurs façons une apathie plus importante pour DCL que pour MA. Craig a montré pour MA une relation entre l'apathie et les anomalies de perfusion cérébrale dans les régions cingulaire et orbito frontale et la structure fronto subcorticale ; ces régions jouant un rôle majeur dans les processus motivationnels (51) (52). Tsuang montre que la présence d'hallucinations visuelles (fréquentes dans la DCL) augmente la prévalence de l'apathie chez le dément DCL (41).

La différence significative des scores NPI totaux concorde avec certaines études qui ont trouvé un score NPI total plus grand pour les patients DCL que pour les patients MA (33) (34). Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer cela. Dans les démences, la présence d'hallucinations (fréquentes dans la DCL) est associée à une majoration des délires, de l'anxiété et de l'apathie, ce qui peut augmenter le score NPI (41).

Thaipisuttikul montre que lors de DCL le syndrome de Capgras (plus fréquent pour DCL que pour MA) est corrélé à un score NPI total plus élevé ainsi qu'à une anxiété plus importante (54). La différence de score NPI entre DCL et MA, présente pour de nombreux items (délires, hallucinations, apathie, anxiété, troubles du sommeil), pourrait expliquer que le score NPI total soit plus important lors de DCL que lors de MA.

Concernant les autres items du questionnaire NPI, les résultats varient selon les études. La comparaison faite par Hasegawa des scores NPI concorde avec notre revue pour les items agitation, dépression, euphorie et désinhibition mais pas pour les items irritabilité (plus importante dans la MA) et comportement moteur aberrant (plus important dans la DCL) (32). Johnson trouve comme nous des scores d'occurrence de la dépression, de l'agitation, de l'irritabilité, de la désinhibition et de l'euphorie semblables pour les deux démences (37). En revanche certains auteurs ne trouvent pas comme nous : Stavistki et Segers disent que la

prévalence de la dépression semble plus importante lors de DCL que dans la MA (30) (36). Et Mac Keith dit que la dépression est en faveur de la DCL (7).

Le NPI a eu d'excellentes notes de fiabilité et de validité (55). La fiabilité inter-évaluateurs variait de 93,6% à 100%, selon l'item du questionnaire tandis que la fiabilité test-retest était également importante (55).

Cummings a montré que le NPI pouvait informer sur les changements de comportement, aidant à différencier la MA des autres démences (25). Il a comparé les profils neuropsychiatriques de la MA, de la démence fronto-temporale, de la paralysie supra-nucléaire progressive et des lésions cérébrales traumatiques (25). Il a conclu que les patients avec démence fronto-temporale avaient par exemple, des scores NPI plus importants que pour MA pour les items apathie, désinhibition, euphorie et comportement moteur aberrant (25). Selon Cummings, un profil de comportement réalisé à l'aide du questionnaire NPI permettrait d'améliorer le diagnostic des processus démentiels (25). En revanche, une étude basée sur un profil neuropsychiatrique de la dégénérescence cortico-basale et de la paralysie supra-nucléaire a montré que de nombreux symptômes étaient présents dans les deux pathologies (25).

Le LBCRS (Lewy body composite risk score) est un questionnaire basé sur les symptômes les plus fréquents lors de MCL (confirmée par l'histologie) : le syndrome parkinsonien, les hallucinations visuelles, la fluctuation cognitive et les troubles du sommeil ; un score supérieur à 3 distinguerait une MA d'une MCL avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 87% (15). L'échelle Lescod a l'avantage sur le LBCRS de questionner en plus sur des signes non moteurs (15). Elle a montré une bonne validité et une bonne fiabilité et, en utilisant un seuil de 10, on peut diagnostiquer MCL versus MA avec la sensibilité 86% et la spécificité 95% (15). Cette échelle reprend plusieurs items NPI comme les troubles du sommeil (sommolence diurne et troubles du comportement en sommeil paradoxal), les hallucinations visuelles ainsi que la dépression et l'anxiété (15).

5 Conclusion

La DCL est la deuxième démence neurodégénérative en termes de prévalence après la MA. En raison de ses comorbidités, un diagnostic doit être le plus précoce possible mais il est difficile d'obtenir en urgence certains examens visant au diagnostic. Nous avons alors considéré le questionnaire NPI : celui-ci permet, entre autres, l'hétéro-évaluation de la fréquence et de l'intensité des SPCD au cours de la démence et nous avons regardé s'il permettrait au clinicien de discerner DCL de MA.

Nous avons donc cherché si les différences de résultats observées au questionnaire NPI entre ces deux maladies sont les mêmes dans les différentes études. Nous avons trouvé, dans une majorité significative d'articles, que le score NPI des items délire, hallucinations, anxiété, apathie, troubles du sommeil et score total est plus important chez les patients DCL que chez les patients MA ce qui est cohérent avec la majorité des études. Nous n'avons, en revanche, pas trouvé de consensus pour les valeurs des différences de scores. Il n'a pas été trouvé de différence significative du score NPI pour les autres items : agitation, irritabilité, dépression, euphorie, désinhibition, comportement moteur aberrant et troubles de l'appétit.

Malgré l'originalité de notre étude, les différences significatives de score NPI trouvées entre les patients DCL et MA sont insuffisantes pour justifier l'utilisation du questionnaire NPI pour différencier les deux pathologies.

L'évaluation de certains symptômes (où il a été trouvé une différence significative dans notre revue systématique comme par exemple les hallucinations) à l'aide de questionnaires autres que le NPI pourrait possiblement permettre d'orienter le praticien vers une de ces deux pathologies.

Il serait intéressant de réaliser une revue systématique qui comparerait les différences de résultats au score NPI chez des patients MA et MCL au stade prodromal afin de voir si l'on peut utiliser ce questionnaire pour distinguer ces deux pathologies avant le stade de démence.

Il est toutefois indispensable de rester très prudent lors de l'utilisation de neuroleptiques chez un patient âgé en raison de la fréquence et des différentes présentations cliniques possibles de la co-pathologie MA-DCL.

6 Bibliographie

- 1) Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Geriatr Med* . 2014 Aug;30(3):421-42.
- 2) Jurek L, Herrmann M, Bonze M, Brunet S, Padovan C, Dorey JM. Behavioral and psychological symptoms in Lewy body disease: a review. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2018 Mar 1;16(1):87-95.
- 3) Mamiya Y, Nishio Y, Watanabe H, Yokoi K, Uchiyama M, Baba T, Iizuka O, Kanno S, Kamimura N, Kazui H, Hashimoto M, Ikeda M, Takeshita C, Shimomura T, Mori E. The Pareidolia Test: A Simple Neuropsychological Test Measuring Visual Hallucination-Like Illusions *PLoS One*. 2016 May 12;11(5):e0154713.
- 4) Ricci M, Vittoria Guidoni S, Sepe-Monti M, Bomboi G, Antonini G, Blundo C, Giubilei F. Clinical findings, functional abilities and caregiver distress in the early stage of dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. Sep-Oct 2009;49(2):e101-e104.
- 5) Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):1935-41.
- 6) Rongve A, Vossius C, Nore S, Testad I, Aarsland D. Time until nursing home admission in people with mild dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Apr;29(4):392-8.

- 7) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 Jul 4;89(1):88-100.
- 8) Hashimoto M, Yatabe Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Kaneda K, Honda K, Seiji Y, Ogawa Y, Imamura T, Kazui H, Kamimura N, Shinagawa S, Mizukami K, Mori E, Ikeda M. 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 Jun 6;5(2):244-52.
- 9) Morganti F, Soli A, Savoldelli P, Belotti G. The Neuropsychiatric Inventory-Diary Rating Scale (NPI-Diary): A Method for Improving Stability in Assessing Neuropsychiatric Symptoms in Dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2018 Sep 10;8(3):306-320.
- 10) Keren R. Diagnosis and Management of Dementia with Lewy Bodies. *The Canadian Alzheimer Disease Review*.
- 11) Weisman D, Cho M, Taylor C, Adame A, Thal LJ, Hansen LA. In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4):356-9.
- 12) Mc Keith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos, G K Wilcock RA, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996 Nov;47(5):1113-24.

- 13) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VMY, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1863-72.
- 14) Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, Alessandria M, Savica R, Fontana A, Liguori R, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):358-366.
- 15) ROD OLIVIERI P. 2018. Validation de Lescod, une échelle clinique de détection des signes de pathologie de Lewy. Thèse de doctorat de médecine. Consulté sur file:///C:/Users/vribo/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/olivieriMED18%20(1).pdf
- 16) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2308-14.
- 17) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.
- 18) McKhann G, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9.
- 19) Haute autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Consulté sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf
- 20) Toledo JB, Cairns NJ, Da X, Chen K, Carter D, Fleisher A, Householder E, Ayutyanont N, Roontiva A, Bauer RJ, Eisen P, Shaw LM, Davatzikos C, Weiner MW, Reiman EM, Morris JC, Trojanowski JQ. Clinical and multimodal biomarker correlates of ADNI neuropathological findings. *Acta Neuropathol Commun* 2013. *Acta Neuropathol Commun*. 2013 Oct 9;1:65.

- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Sep 15;22(12):1689-707; quiz 1837.
- 24) Chiu PY, Tsai CT, Chen PK, Chen WJ, Lai TJ. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Dementia Are More Similar to Alzheimer's Disease than Dementia with Lewy Bodies: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4).
- 25) Ky Lai C. The merits and problems of Neuropsychiatric Inventory as an assessment tool in people with dementia and other neurological disorders. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 1051–1061.
- 26) Marra C, Quaranta D, Profice P, Pilato F, Capone F, Iodice F, Di Lazzaro V, Gainotti G. Central cholinergic dysfunction measured “in vivo” correlates with different behavioral disorders in Alzheimer’s disease and dementia with Lewy body. *Brain Stimul.* 2012 Oct;5(4):533-8.
- 27) Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, Ikeda M, Tanaka H, Hatada Y, Matsushita M, Nishio Y, Mori E, Tanimukai S, Komori K, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Yokoyama K, Shimomura T, Kabeshita Y, Adachi H, Tanaka T. Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One.* 2016 Aug 18;11(8):e0161092.
- 28) Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of Dementia With Lewy Bodies to Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease With Dementia *Mov Disord.* 2004 Jan;19(1):60-7.
- 29) López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Pons S, Cucurella MG. Characterisation and prevalence of the psychological and behavioural symptoms in patients with dementia. *Rev Neurol.* 2007 Dec 1-15;45(11):683-8.
- 30) Stavitsky K, Brickman AM, Scarmeas N, Torgan RL, Tang MX, Albert M, Brandt J, Blacker D, Stern Y. The Progression of Cognition, Psychiatric Symptoms, and Functional Abilities in Dementia With Lewy Bodies and Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2006 Oct;63(10):1450-6.

- 31) Rockwell E, Choure J, Galasko D, Olichney J, Jeste DV. Psychopathology at initial diagnosis in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer disease: comparison of matched groups with autopsy-confirmed diagnoses. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Sep;15(9):819-23.
- 32) Hasegawa N, Hashimoto M, Yuuki S, Honda K, Yatabe Y, Araki K, Ikeda M. Prevalence of delirium among outpatients with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2013 Nov;25(11):1877-83.
- 33) Bjoerke-Bertheussen J, Ehrt U, Rongve A, Ballard C, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in mild dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(1):1-6.
- 34) Breitve M, Hynninen M, Brønnick K, J Chwiszczuk L, H Auestad B, Aarsland D, Rongve A. A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* . 2016 Jan 26;8:3.
- 35) Hynninen MJ, Breitve M, Rongve A, Aarsland D, Nordhus IH. The frequency and correlates of anxiety in patients with first-time diagnosed mild dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012 Nov;24(11):1771-8.
- 36) Segers K, Benoit F, Meyts JM, Surquin M. Anxiety symptoms are quantitatively and qualitatively different in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease in the years preceding clinical diagnosis. *Psychogeriatrics*. 2020 May;20(3):242-246.
- 37) Johnson DK, Watts AS, Chapin BA, Anderson R, Burns JM. Neuropsychiatric profiles in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Oct-Dec 2011;25(4):326-32.
- 38) Engelborghs S, Maertens K, Nagels G, Vloeberghs E, Mariën P, Symons A, Ketels V, Estercam S, Somers N, De Deyn PP. Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Nov;20(11):1028-37.
- 39) Donaghy PC, Taylor JP, O'Brien JT, Barnett N, Olsen K, Colloby SJ, Lloyd J, Petrides G, McKeith IG, Thomas AJ. Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies *Psychol Med*. 2018 Oct;48(14):2384-2390.
- 40) Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, Dickson DW, Parisi J, Aakre JA, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC, Boeve BF. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology*. 2013 Aug 27;81(9):833-40.
- 41) Tsuang D, Larson EB, Bolen E, Thompson ML, Peskind E, Bowen J, McCormick W, Teri L, Kukull W, Vavrek D, Montine T, Leverenz JB. Visual Hallucinations in Dementia: A Prospective Community-Based Study With Autopsy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Apr;17(4):317-23.

- 42) Grace JB, Walker MP, McKeith IG. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Nov;15(11):1028-33.
- 43) Chwiszczuk L, Breitve M, Hynninen M, Gjerstad MD, Aarsland D, Rongve A. Higher Frequency and Complexity of Sleep Disturbances in Dementia with Lewy Bodies as Compared to Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis*. 2016;16(3-4):152-60.
- 44) Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, Graff-Radford N, Parisi J, Dickson DW. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):181-7.
- 45) Bliwise DL, Mercaldo ND, Avidan AY, Boeve BF, Greer SA, Kukull WA. Sleep Disturbance in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Multicenter Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):239-46.
- 46) Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*. 2015 Mar;15(1):65-74.
- 47) Wennström M, Londos E, Minthon L, Nielsen HM. Altered CSF orexin and α -synuclein levels in dementia patients. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(1):125-32.
- 48) McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Teri L. Anxiety and nighttime behavioral disturbances. Awakenings in patients with Alzheimer's disease. *J Gerontol Nurs*. 2004 Jan;30(1):12-20.
- 49) Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P, Caltagirone C, Cerroni G, Concari L, Cosentino FII, Ferrara S, Fermi S, Ferri R, Gelosa G, Lombardi G, Mazzei D, Mearelli S, Morrone E, Murri L, Nobili FM, Passero S, Perri R, Rocchi R, Sucasane P, Tognoni G, Zabberoni S, Sorbi S. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):50-8.
- 50) Mulin E, Zeitzer JM, Friedman L, Le Duff G, Yesavage J, Robert PH, David R. Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer's disease: an actigraphic study. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(1):85-91.
- 51) Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J, Mena I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1996 Nov;53(11):1116-20.
- 52) Duffy JD. The neural substrates of motivation. *Psychiatric Annals*. 1997;27(1):24-29.

- 53) Tzeng RC, Tsai CF, Wang CT, Wang TY, Chiu PY. Delusions in Patients with Dementia with Lewy Bodies and the Associated Factors. *Behav Neurol*. 2018 May 7;2018:6707291.
- 54) Thaipisuttikul P, Lobach I, Zweig Y, Gurnani A, Galvin JE. Capgras Syndrome in Dementia With Lewy Bodies. *Int Psychogeriatr*. 2013 May;25(5):843-9.
- 55) Ferreira AR, Martins S, Ribeiro O, Fernandes L. Validity and Reliability of the European Portuguese Version of Neuropsychiatric Inventory in an Institutionalized Sample. *J Clin Med Res*. 2015 Jan; 7(1): 21–28.

7 Annexes

Annexe 1 : Liste des 24 études de la revue systématique

Etude 1 : Bougea A, Stefanis L, Paraskevas G, Emmanouilidou E, Efthymiopoulou E, Vekrelis K, Kapaki E. Neuropsychiatric symptoms and α -Synuclein profile of patients with Parkinson's disease dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol* 2018 Oct;265(10):2295-2301.

Etude 2 : Chiu PY, Tsai CT, Chen PK, Chen WJ, Lai TJ. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Dementia Are More Similar to Alzheimer's Disease than Dementia with Lewy Bodies: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Apr 21;11(4).

Etude 3 : Hashimoto M, Yatabe Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Kaneda K, Honda K, Seiji Y, Ogawa Y, Imamura T, Kazui H, Kamimura N, Shinagawa S, Mizukami K, Mori E, Ikeda M. 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 Jun 6;5(2):244-52.

Etude 4 : Shea YF, Ha J, Chu LW. Comparisons of clinical symptoms in biomarker-confirmed Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia patients in a local memory clinic. *Psychogeriatrics*. 2015 Dec;15(4):235-41.

Etude 5 : Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, Ikeda M, Tanaka H, Hatada Y, Matsushita M, Nishio Y, Mori E, Tanimukai S, Komori K, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Yokoyama K, Shimomura T, Kabeshita Y, Adachi H, Tanaka T. Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One*. 2016 Aug 18;11(8):e0161092.

Etude 6 : Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Imamura T, Shimomura T, Mori E. Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2458-69.

Etude 7 : Mamiya Y, Nishio Y, Watanabe H, Yokoi K, Uchiyama M, Baba T, Lizuka O, Kanno S, Kamimura N, Kazui H, Hashimoto M, Ikeda M, Takeshita C, Shimomura T, Mori E. The Pareidolia Test: A Simple Neuropsychological Test Measuring Visual Hallucination-Like Illusions PLoS One. 2016 May 12;11(5):e0154713.

Etude 8 : Mukherjee A, Biswas A, Roy A, Biswas A, Gangopadhyay G, Kumar Das S. Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia: Correlates and Impact on Caregiver Distress. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2017 Nov 1;7(3):354-365.

Etude 9 : Varanese S, Perfetti B, Monaco D, Thomas A, Bonanni L, Tiraboschi P, Onofri M. Fluctuating cognition and different cognitive and behavioural profiles in Parkinson's disease with dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. J Neurol. 2010 Jun;257(6):1004-11.

Etude 10 : Caputo M, Monastero R, Mariani E, Santucci A, Mangialasche F, Camarda R, Senin U, Mecocci P. Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. Acta Psychiatr Scand. 2008 Jun;117(6):455-64.

Etude 11 : Ricci M, Vittoria Guidoni S, Sepe-Monti M, Bomboi G, Antonini G, Blundo C, Giubilei F. Clinical findings, functional abilities and caregiver distress in the early stage of dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease (AD). Arch Gerontol Geriatr. Sep-Oct 2009;49(2):e101-e104.

Etude 12 : Svendsboe E, Terum T, Testad I, Aarsland D, Ulstein I, Corbett A, Rongve A. Caregiver burden in family carers of people with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2016 Sep;31(9):1075-83.

Etude 13 : Rongve A, Soennesyn H, Skogseth R, Oesterhus R, Hortobágyi T, Ballard C, Auestad BH, Aarsland D. Cognitive decline in dementia with Lewy bodies: a 5-year prospective cohort study. BMJ Open. 2016 Feb 29;6(2):e010357.

Etude 14 : Walker Z, McKeith I, Rodda J, Qassem T, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, O'Brien J. Comparison of cognitive decline between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a cohort study. BMJ Open. 2012 Feb 8;2(1):e000380.

Etude 15 : Breitve MH, Hynninen MJ, Brønneck K, Chwiszczuk LJ, Auestad BH, Aarsland D, Rongve A. A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2016 Jan 26;8:3.

Etude 16 : Rongve A, Vossius C, Nore S, Testad I, Aarsland D. Time until nursing home admission in people with mild dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2014 Apr;29(4):392-8.

Etude 17 : Lowther ER, O'Brien JT, Firbank MJ, Blamire AM. Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks. Psychiatry Res. 2014 Sep 30;223(3):192-201.

Etude 18 : Terum TM, Testad I, Rongve A, Aarsland D, Svendsboe E, Andersen JR. The association between specific neuropsychiatric disturbances in people with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies and carer distress. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Oct;34(10):1421-1428.

Etude 19 : Auning E, Rongve A, Fladby T, Booij J, Hortobágyi T, J Siepel F, Ballard C, Aarsland D. Early and Presenting Symptoms of Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(3):202-8.

Etude 20 : Lee DR, McKeith I, Mosimann U, Ghosh-Nodyal A, Thomas AJ. Examining carer stress in dementia: the role of subtype diagnosis and neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb;28(2):135-41.

Etude 21 : Mak E, Su L, Williams GB, Watson R, Firbank M, Blamire AM, O'Brien JT. Longitudinal assessment of global and regional atrophy rates in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroimage Clin*. 2015 Feb 7;7:456-62.

Etude 22 : Lanuti P, Ciccocioppo F, Bonanni L, Marchisio M, Lachmann R, Tabet N, Pierdomenico L, Santavenere E, Catinella V, Lacone A, Thomas A, Gambi D, Miscia S, Onofri M, Kern F. Amyloid-specific T-cells differentiate Alzheimer's disease from Lewy body dementia. *Neurobiol Aging*. 2012 Nov;33(11):2599-611.

Etude 23 : Colloby SJ, O'Brien JT, Taylor JP. Patterns of cerebellar volume loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease : A VBM-DARTEL study. *Psychiatry Res*. 2014 Sep 30;223(3):187-91.

Etude 24 : Liu S, Jin Y, Shi Z, Ruth Huo Y, Guan Y, Liu M, Liu S, Ji Y. The effects of behavioral and psychological symptoms on caregiver burden in frontotemporal dementia, Lewy body dementia, and Alzheimer's disease: clinical experience in China. *Aging Ment Health*. 2017 Jun;21(6):651-657.

Annexe 2 : Modalités de calcul

- Calcul de la demi-étendue 95% des différences :

Demi-étendue 95% des différences (DCL-MA) =
 $1,96 * \text{Ecart type des différences de scores moyen (DCL-MA)}$

Soit par exemple pour l'item hallucinations :

Demi-étendue 95% des différences (DCL-MA) = $1,96 * 1,69 = 3,31$

- Calcul de l'intervalle de pari à 95% :

Intervalle de pari à 95% =
moyenne de différences de scores moyens (DCL-MA)
+/- Demi-étendue 95 % des différences (DCL-MA)

Soit par exemple pour l'item hallucinations :

Intervalle de pari à 95% = $3,06 +/- 3,31$ donc compris entre -0,25 et 6,37

Les différences entre les éléments délirants de la MA et ceux de la MCL ?

Table des matières :

1	Introduction : Histoire des éléments délirants.....	41
2	Qu'est-ce qu'un élément délirant ?.....	41
3	Les idées délirantes chez la personne âgée.....	42
4	Description symptomatologique des éléments délirants.....	42
5	Les répercussions des éléments délirants chez les patients déments.....	43
6	Comparaison de la prévalence des éléments délirants entre la MA et la MCL.....	43
6.1	Prévalence des éléments délirants dans la MA.....	43
6.2	Prévalence des éléments délirants dans la MCL.....	44
7	Description de la sémiologie psychiatrique des éléments délirants dans la MA et la MCL.....	45
7.1	Description de la sémiologie psychiatrique des éléments délirants dans la MA.....	45
7.2	Description de la sémiologie psychiatrique des éléments délirants dans la MCL.....	45
7.3	Les formes mixtes.....	46
8	Chronologie des éléments délirants dans la MA et la MCL.....	46
8.1	Chronologie des éléments délirants dans la MA.....	46
8.2	Chronologie des éléments délirants dans la MCL.....	47
9	Les facteurs de risque des éléments délirants dans la MA et la MCL.....	47
9.1	Les facteurs de risque des éléments délirants dans la MA.....	47
9.2	Les facteurs de risque des éléments délirants dans la MCL.....	48
10	Les causes pouvant expliquer les différences des éléments délirants dans la MA et la MCL.....	48
10.1	Les causes pouvant expliquer les différences des éléments délirants dans la MA....	48
10.2	Les causes pouvant expliquer les différences des éléments délirants dans la MCL.....	49
11	Les hypothèses pouvant expliquer les différences de prévalence et d'intensité des éléments délirants entre la MA et la MCL.....	50
11.1	L'aggravation du déficit cholinergique d'origine iatrogénique dans la MCL ?.....	50
11.2	Une fréquence supérieure des symptômes dépressifs dans la MCL?.....	51
11.3	Une prévalence plus importante de l'anxiété dans la MCL?.....	52
11.4	Les éléments délirants secondaires aux HV ?.....	52
12	Conclusion.....	53
13	Bibliographie.....	55

1 Introduction : Histoire des éléments délirants

Le mot délire provient du terme « *delirare* » qui signifie « dérailler » ou « s'écarter du sillon » (1). Ce symptôme (pouvant être concomitant à la fièvre) a été décrit par de nombreux médecins depuis plusieurs millénaires (2). William Cullen (1710-1790) a défini le délire comme « *un jugement faux ou trompeur d'une personne éveillée sur les choses qui se présentent le plus fréquemment dans la vie, particulièrement quand les jugements de cette personne sont très différents de ceux qu'elle avait, avant cela, coutume de porter* » (2) (3). Ce médecin a notamment décrit la différence entre le délire concomitant à un état fébrile et celui de la folie (qui, selon lui, serait secondaire à une disparité dans l'excitation cérébrale) (2).

Philippe Pinel (1745- 1826) a remplacé le mot manie (qui décrivait la symptomatologie délirante) par celui d'aliénation mentale (2). Etienne Georget (1795- 1828) a par la suite décrit la folie comme « *une affection du cerveau ; elle est idiopathique, la nature de la cause organique nous est inconnue* » (2) (4). Il a, par ailleurs, opposé la démence à la confusion par son caractère irréversible (5).

Pour Jean-Etienne Esquirol (1772-1840), les monomanies n'ont pour sujet qu'un seul thème (comme par exemple la monomanie homicide) (2). Ce dernier a écrit « *Le phénomène de l'hallucination ne ressemble point à ce qu'il arrive lorsqu'un homme, en délire, ne perçoit pas les sensations comme il les percevait avant d'être malade, et comme les perçoivent les autres hommes... Dans les hallucinations, il n'y a ni sensation, ni perception, pas plus que dans les rêves et dans le somnambulisme puisque les objets extérieurs n'agissent plus sur les sens* » (6). Emil KRAEPELIN (1856-1926) a, quant à lui, décrit le délire présénile de préjudice chez des patients délirants ayant des idées de préjudice, de vol et d'hypochondrie (1)

Au XIXe et au début du XXe siècle, certains médecins dont Victor Parant (1848-1924) et Alois Alzheimer (1864-1951) avaient déjà noté la présence d'éléments délirants concomitants à une pathologie a priori démentielle (7).

La présence d'éléments délirants au cours des démences est bien documentée, elle nécessite un repérage et une prise en charge spécifique. Le but de ce travail est de comparer (tant sur la présentation clinique, la prévalence, la chronologie et les causes possibles) les éléments délirants de la MA et de la MCL à l'aide d'études et de revues de la littérature. Le terme MCL va être utilisé dans cette partie pour évoquer cette maladie au stade prodromal.

L'intérêt de cette partie est d'émettre certaines hypothèses sur le plan neuropsychologique et d'aider le praticien (notamment le psychiatre) sur le diagnostic différentiel entre MA et MCL chez un sujet délirant.

2 Qu'est-ce qu'un élément délirant ?

Il est important de distinguer dans les éléments délirants : le délire, l'hallucination et le trouble de l'identification. Le délire est une altération du contenu de la pensée entraînant une altération du contact avec la réalité ; d'une « évidence interne » inébranlable et inaccessible au raisonnement ou à la contestation par les faits. L'hallucination, quant à elle, correspond à

une perception sans objet et sans critique possible. Les troubles de l'identification (TI) correspondent à la conviction pour le patient qu'un objet ou une personne s'est transformé ou dupliqué.

3 Les idées délirantes chez la personne âgée (PA)

La psychiatrie du sujet âgé possède certaines spécificités : en effet, celui-ci a par exemple plus facilement tendance à délirer qu'un adulte jeune ; Bazin a émis plusieurs hypothèses pour tenter de l'expliquer comme la fragilisation cérébrale liée à l'âge, l'hypothèse psychodynamique, l'hypothèse psychologique et le contexte socio-affectif (1) (8). Il est indispensable de distinguer les délires anciens (chez des patients schizophrènes qui vieillissent par exemple) des délires de novo (lors d'une confusion par exemple), cela pouvant s'avérer délicat pour le praticien sur le plan clinique (1).

Il existe de multiples causes pouvant provoquer des délires de novo chez la PA comme la confusion, la dépression, la désafférentation sensorielle, les troubles neurologiques, les démences, les toxiques (ou le sevrage de certains médicaments) et la psychose aiguë réactionnelle (correspondant à une symptomatologie délirante secondaire à une angoisse importante). Devant la survenue d'hallucinations visuelles chez la personne âgée, les causes à rechercher sont également très nombreuses, comme l'épilepsie focale, les démences (dont celles d'Alzheimer ou à corps de Lewy), les AVC, certaines pathologies psychiatriques (comme la schizophrénie et les troubles thymiques), mais aussi des causes métaboliques ou toxiques. Les causes de troubles de l'identification sont aussi multiples ; le syndrome de Capgras par exemple se retrouve au cours de nombreuses pathologies comme l'épilepsie, les pathologies neurodégénératives, la schizophrénie, les troubles schizo-affectifs mais également lors de tumeurs hypophysaires (9).

Dans ce travail, les éléments délirants survenant au cours de la MA et de la MCL vont être approfondis.

4 Description symptomatologique des éléments délirants

Il est nécessaire, lors d'un entretien psychiatrique, d'obtenir la description la plus précise de l'élément délirant.

Un délire est défini par de nombreux critères : la durée (aiguë ou chronique), le thème, le mécanisme, la systématisation, l'organisation, l'adhésion mais également son impact sur le plan émotionnel (1). Il est important de noter que, chez le sujet âgé, le mécanisme du délire est souvent interprétatif, le thème concernant généralement son environnement proche (son corps, ses voisins, sa santé...) (8). Une hallucination est une perception survenant en l'absence de stimulus externe à la différence d'une illusion qui correspond à l'interprétation erronée d'un stimulus réel, cette dissemblance n'étant pas toujours aisée à distinguer (10) (11) (12). Il

est important de la différencier de l'hallucinoïse qui est une perception sans objet mais reconnue comme telle par le sujet qui n'y adhère pas. Il existe deux types d'hallucinations : les psychosensorielles (affectant les sens comme la vision ou l'audition par exemple) et les intrapsychiques (qui concernent uniquement la pensée).

Il existe plusieurs troubles de l'identification et délires d'identité comme les fausses reconnaissances, les erreurs d'identité, les erreurs d'interprétation et les paramnésies réductives (duplication ou déplacement de lieux) (9). Lors du syndrome de Capgras, par exemple, le patient est persuadé que des sosies ou des imposteurs ont remplacé des personnes de son entourage (9) (11). Lors du délire de Clérambault, le patient pense être l'objet du désir secret d'une autre personne (9). Lors du syndrome de réduction de lieu, le malade est persuadé d'être dans une réplique d'un endroit qu'il connaît (en général son domicile) (11).

5 Les répercussions des éléments délirants chez les patients déments

Ces éléments ont un impact notable sur le bien-être du patient mais également sur l'évolution de la maladie neurodégénérative, entraînant une augmentation de l'incidence des hospitalisations et une majoration de la mortalité (13) (14) (15) (16). Ils contribuent à l'épuisement des aidants et sont un motif fréquent d'institutionnalisation (15). Ils représentent un coût pour la société et sont considérés comme des facteurs de risque de troubles de comportement et de comorbidités psychiatriques (17). En effet, l'étude de Chiu retrouve une majoration de certains symptômes comme l'agitation, l'anxiété et la désinhibition chez les patients MA lorsqu'ils présentent des HV (18) (19). La présence de délires péjore le pronostic de la maladie neurodégénérative et accentue le ressenti de détresse du malade (20) (21).

6 Comparaison de la prévalence des éléments délirants entre la MA et la MCL

6.1 Prévalence des éléments délirants dans la MA

Elle varie selon les auteurs entre 4 et 76%, ces différences pouvant s'expliquer par de très nombreux paramètres comme l'hétérogénéité des populations étudiées, leur méthode de diagnostic et la durée d'observation, l'incidence pouvant également fluctuer entre 1 à 34% (14).

La prévalence des délires paranoïdes est évaluée entre 14.5% et 46% (entre 7 et 40% pour les délires de persécution) selon les études (14). Celle du délire de vol (le plus fréquent) varie de 2% à 39% tandis que celle du délire de jalousie est entre 1.1% et 26% (14). D'autres délires ont été décrits comme celui de référence (prévalence variant de 2% à 18.7%) ou celui dirigé sur des plaintes somatiques (prévalence de 1.3% à 3.3%) (14). Il y a également la conviction que

sa maison n'est pas la sienne (5,5%), que ses proches ont l'intention de l'abandonner (4,4%), celle d'être trompé (2,2%), qu'une personne étrangère vit dans son logement (2,2%) (10). Les hallucinations les plus fréquentes dans la MA sont psychosensorielles notamment visuelles (prévalence de 4 à 59%) et acoustico-verbales (prévalence de 1 à 29%) mais d'autres sont également possibles : olfactives, cénesthésiques et tactiles (prévalence entre 0,4 et 8%) (14). Certaines études montrent que les TI les plus prévalents sont le syndrome du partenaire fantôme, le syndrome de Capgras et le trouble d'identification des personnes (10) (21).

6. 2 Prévalence des éléments délirants dans la MCL

La prévalence des éléments délirants est estimée entre 13 et 78 % (11).

Selon l'étude de Tzeng, le délire de vol présente la prévalence la plus élevée (35,3%), suivi de celui de craindre pour sa vie (21,3%) puis que son logement n'est plus le sien (10,8%), d'être trompé par son conjoint (7,2%), d'être persuadé que l'on va être abandonné (4,8%), qu'une personne étrangère vit dans son logement (2,9%), que des médias se trouvent à domicile (2,9%) et enfin que certaines personnes mentent sur leurs identités (1 %) (22). Certains éléments psychotiques dits « mineurs » (le patient a alors le sentiment qu'il y a quelqu'un tout près de lui) peuvent toucher jusqu'à 40 % des malades (11).

Selon les études, la prévalence des hallucinations visuelles se situe entre 32 et 85%, leur présence étant un des éléments les plus spécifiques de cette pathologie par rapport aux autres étiologies démentielles (12) (23) (24). En effet, dans les critères de Mac Keith 2017, la présence d'HV (récurrentes, typiquement bien détaillées et construites) fait partie des signes cardinaux du diagnostic de DCL (25). Elles affectent la moitié des malades au stade prodromal et jusqu'à 80 % au stade démentiel (11). Les hallucinations auditives touchent entre 10 et 45 % des patients et ne surviennent quasiment jamais si le malade n'a pas d'hallucinations visuelles (11). Ont déjà été signalées d'autres modalités d'hallucinations psychosensorielles : tactiles (prévalence de 3%) et olfactives (prévalence de 8%) (11).

La prévalence des TI est fréquemment sous-estimée, le syndrome de Capgras pouvant toucher par exemple jusqu'à 15% des patients (11). La prévalence des TI est plus élevée lors de MCL que dans la MA (15). A noter que le syndrome de Capgras est plus prévalent dans la MCL qu'au cours de la MA tandis que c'est l'inverse pour les phénomènes de substitution familiale (23). Ce premier est très souvent concomitant aux hallucinations visuelles (26).

Il est important de garder en tête que les prévalences des éléments délirants citées ci-dessus dépendent de très nombreux facteurs et que c'est pour cela que les écarts de valeurs sont souvent importants entre les études (le délire de jalousie a par exemple une prévalence estimée entre 1.1% et 26% dans la MA). En dehors de l'étiologie de la maladie neurodégénérative, ces facteurs peuvent être le stade d'évolution de la pathologie, les comorbidités (somatiques et psychiatriques), l'environnement, les troubles sensoriels, l'échelle pour quantifier les éléments délirants... (27).

7 Description de la sémiologie psychiatrique des éléments délirants dans la MA et la MCL

7. 1 Description de la sémiologie psychiatrique des éléments délirants dans la MA

Il a été vu dans la partie précédente qu'il existe de nombreux délires possibles chez le patient MA et que ceux de persécution (souvent en lien avec un vol) sont les plus souvent observés (19). Chez un patient MA, les hallucinations sont généralement identiques d'une fois sur l'autre, celui-ci ne reconnaissant pas souvent leur aspect pathologique (15). Les hallucinations et les TI sont fréquemment concomitants à des états de confusion associées à de l'agitation et à un délire de persécution (10) (15). Il peut être délicat cliniquement de distinguer un patient MA avec des HV d'un patient MCL (15). Selon une étude, les HV seraient présentes chez 94% des patients avec MCL pure, 50% chez ceux avec une co-pathologie MA-MCL (également appelés variants à corps de Lewy) et 16% chez ceux ayant une MA pure (28). Il est donc indispensable, durant un entretien, de rechercher la présence d'HV au cours d'une MA qui pourrait orienter sur la présence concomitante d'une MCL (28).

En plus du syndrome de Capgras, il est possible d'observer le syndrome de Fregoli (le patient est alors persuadé que les autres se déguisent dans le but de l'influencer) mais également d'autres délires (croire par exemple que des personnes vues à la télévision sont près de lui). (15). Différentes formes de délires d'identité de personnes ont été décrits comme la méconnaissance systématique de proches ou la sensation d'une présence étrangère menaçante au domicile (9).

7. 2 Description de la sémiologie psychiatrique des éléments délirants dans la MCL

Dans cette pathologie, les délires peuvent fluctuer (et sont généralement contemporains des épisodes d'hallucination) ou bien persister dans le temps (11). Comme il a été vu précédemment, plusieurs thèmes peuvent être observés, les plus fréquents sont la persécution (notamment par le vol) et la jalousie (11). Le délire du patient MCL est habituellement plus hallucinatoire que celui du malade MA, en revanche les délires de jalousie et de compagnon tardif y sont moins souvent rapportés (15).

Les hallucinations sont généralement de courte durée, visuelles, en couleur, précises, redondantes et ne sont habituellement pas concomitantes d'un délire ; elles peuvent évoquer des humains (décédés ou non), des animaux, un décor (prenant par exemple forme humaine)... (10) (11) (15) (29). Le discernement du caractère pathologique de celles-ci n'est pas équivoque selon les auteurs (10) (11) (15). Il est à noter qu'à la différence de ceux atteints de PDD, les patients MCL vivent de façon plus intense leurs hallucinations, interagissant davantage avec ce qu'ils perçoivent (10) (11). A fur et à mesure de l'accroissement des troubles cognitifs, les facultés de critique s'amenuisent contribuant secondairement à des délires (11). La prééminence des hallucinations (et leur pérennité dans le temps) sur les idées délirantes distingue la MCL de la MA avec des symptômes psychotiques (29). Les

hallucinations auditives sont décrites comme assez floues et hétéroclites : bourdonnements, personnes frappant à la porte... (11). Les hallucinations acoustico-verbales sont moins fréquentes que ces dernières et sont décrites par les patients comme une discussion ou un échange peu intelligible (11). Il est également reporté des hallucinations nocturnes qui prennent la forme de confusion, d'onirisme entraînant des troubles du comportement à type d'agitation (20).

7. 3 Les formes mixtes

Il est important de noter qu'il est fréquent de trouver des corps de Lewy chez un patient diagnostiqué MA (20 à 60% des patients) (25) (28). Cela peut expliquer (en partie) l'hétérogénéité possible des tableaux cliniques délirants ainsi que certaines similitudes sémiologiques des éléments délirants au cours de ces deux pathologies.

De plus, lors de MCL, une pathologie d'Alzheimer y est presque toujours associée ; en effet, 90% des patients diagnostiqués MCL présentent des dépôts amyloïdes, la dégénérescence neurofibrillaire étant quant à elle plus variable (28). La présence d'une pathologie d'Alzheimer a un impact sur la sensibilité du diagnostic de MCL (celle-ci est meilleure lorsqu'il existe une faible charge pathologique de type Alzheimer) (28). Dans une étude, près de 15% des patients diagnostiqués cliniquement MA correspondaient à une MCL (caractérisée par des inclusions d'alpha synucléine diffuse) (28).

La prévalence importante de patients atteints d'une co-pathologie MA-MCL pourrait, en partie, expliquer la variabilité des résultats de différence de moyenne (DCL-MA) au questionnaire NPI de ma revue systématique.

8 Chronologie des éléments délirants dans la MA et la MCL

Il a été vu précédemment que la prévalence et la sémiologie des éléments délirants de ces deux pathologies diffèrent. Leurs chronologies sont également dissemblables, ce qui permet d'aider au diagnostic. Elles vont successivement être présentées.

8. 1 Chronologie des éléments délirants dans la MA

Les délires peuvent débuter dès les premiers stades d'évolution de la pathologie démentielle, à la différence des troubles de l'identification (à noter que la présence seule des TI sans autres idées délirantes est exceptionnelle) (15) (19).

La majorité des études a montré que les hallucinations sont également d'apparition plus tardive que les délires, les HV se développant à un stade d'évolution de la maladie neurodégénérative plus avancé pour la MA que pour la MCL (18). Malgré leur caractère inconstant, la prévalence des hallucinations se majore au fur et à mesure de l'évolution de la MA (16).

Une étude, basée sur l'évolution du score NPI en fonction du stade CDR de la MA, montre qu'au cours de l'évolution démentielle, le score de la fréquence des éléments délirants a tendance à augmenter tandis que celui de la sévérité, quant à lui, est relativement stable (30). Plusieurs études ont montré une prévalence peu importante des éléments délirants aux stades légers mais également très avancés de la MA (14). Celle-ci est en revanche plus conséquente au stade modéré (14).

8. 2_Chronologie des éléments délirants dans la MCL

Survenant dès le stade prodromal de MCL, la présence d'HV au cours des cinq premières années d'apparition cognitive majeure de façon importante la plausibilité de l'évolution vers cette pathologie démentielle (15) (23). Selon l'étude de Tzeng, la fréquence des délires s'intensifie au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie démentielle (28,6% pour le stade CDR 0,5, 47,5% pour le CDR 1 et 63,0% pour le CDR 2–3) tandis que leur sévérité reste relativement constante (22). Une autre étude, basée sur l'évolution du score NPI en fonction du stade CDR, montre qu'au cours de l'évolution démentielle, la fréquence et la sévérité des éléments délirants sont relativement stables (30).

Dans l'étude de Ferman, les TI apparaissent plus précocement dans l'évolution de la MCL que dans celle de la MA (23).

9 Les facteurs de risque des éléments délirants dans la MA et la MCL

Dans cette partie vont être abordés les facteurs de risque d'éléments délirants dans la MA et la MCL. Il est important de garder en tête qu'il en existe d'autres comme un éclairage insuffisant, l'heure du réveil, des déficits de la perception visuelle, la iatrogénie (notamment anticholinergique) et le manque de contacts (qui peuvent majorer les HV) (11).

9. 1 Les facteurs de risque des éléments délirants dans la MA

Dans certaines études, la présence d'éléments délirants était associée au sexe féminin et à un âge plus avancé (14). A l'inverse, une étude a montré que le sexe masculin était un facteur de risque d'apparition d'éléments délirants (14) (31). D'autres études n'ont démontré aucun lien entre la présence d'éléments délirants et des caractéristiques (genre, niveau d'éducation, âge ou durée depuis laquelle est survenue la pathologie démentielle) (14). Les résultats des études explorant la relation entre l'altération cognitive et la survenue des éléments délirants ne sont pas concordants (14) (19).

Concernant les délires, certaines études ont décrit une corrélation entre le vieillissement du patient et l'apparition de délires tandis que d'autres n'en ont pas montré entre leur survenue et des caractéristiques comme l'âge, le genre et le niveau d'éducation (14). Certains événements de vie ainsi que le type de personnalité auraient une influence (a priori faible) sur

leurs apparitions (19). Selon certains auteurs, il n'existe pas de facteur de risque ayant un impact fondamental dans la survenue de délires chez le patient MA (19).

L'âge du patient, le stade CDR, la présence de troubles neuropsychiatriques importants ainsi que la concomitance de la pathologie vasculaire semblent être des facteurs favorisant des HV dans la MA (14) (16) (18) (23) (32).

9. 2 Les facteurs de risque des éléments délirants dans la MCL

Plusieurs études montrent que ces symptômes délirants sont associés à un âge et un stade d'évolution dans la démence plus importants (29) (33).

L'étude de Chiu a prouvé que, chez les patients MCL au stade démentiel, le sexe féminin, la durée d'évolution de la pathologie démentielle et un score important au questionnaire NPI étaient associés à la présence d'HV (29). Chez les femmes, l'avancée en âge et un résultat important au questionnaire NPI étaient en lien avec celles-ci alors que, chez les hommes, elles sont plus corrélées à une sévérité de la pathologie démentielle ainsi qu'à une utilisation plus marquée de neuroleptiques (29). Les troubles visuo-spatiaux survenant tôt dans l'évolution de la MCL entraînent généralement un déclin rapide ainsi que l'installation d'HV (28).

10 Les causes pouvant expliquer les différences des éléments délirants dans la MA et MCL

Je vais, dans la partie suivante, aborder des causes (différences anatomiques, de perfusion cérébrale, génétique...) rapportées par des auteurs qui pourraient, en partie, expliquer la présence d'éléments délirants dans ces deux pathologies.

10. 1 Les causes pouvant expliquer les éléments délirants dans la MA

Une cause génétique a été évoquée : les résultats des études divergent sur le lien entre la présence de l'ApoE4 et la présence d'HV (13) (16) (18).

Morphologiquement, on retrouve à l'IRM une atrophie de certaines régions cérébrales (notamment frontales et temporales) chez le patient MA délirant (13). Il est également retrouvé à la tomodensitométrie lors de syndrome de Capgras, une atrophie cérébrale globale (celle-ci étant plus importante au niveau de l'hémisphère frontal droit) (9).

Une atteinte de la perfusion (en excès ou en défaut) de certaines régions cérébrales pourrait expliquer les délires selon l'étude de Nomura (21). Dans cette étude il a été retrouvé lors de délire de vol une hypoperfusion du thalamus et du gyrus cingulaire postérieur gauche ainsi qu'une majoration de la perfusion du lobe frontal inférieur gauche et du gyrus cingulaire antérieur (21). Il a été retrouvé, lors d'hallucinations, une baisse de la perfusion dans certaines régions cérébrales (fronto-temporale, pariétale droite, striatale ventrale gauche, cingulaire antérieure gauche, cortex pulvinare gauche et du cortex pariétal dorsolatéral) (16).

Une dysfonction du métabolisme cérébral pourrait également expliquer certains éléments

délirants ; en effet, une étude par TEP a révélé que leurs présences étaient corrélées à un hypométabolisme dans le cortex frontal droit (10).

Histologiquement, plusieurs études ont démontré qu'une forte densité d'emmêlements neurofibrillaires néocorticaux est en lien avec une majoration des hallucinations visuelles (et plus généralement des éléments délirants) chez les patients MA tandis qu'une étude démontre la relation inverse dans la MCL (10) (23).

Une perturbation du fonctionnement des neurotransmetteurs semble également expliquer certains éléments délirants. En effet, plusieurs études ont montré qu'un déséquilibre (cholinergique/sérotoninergique) pouvait être une des causes de leurs présences (10). La réduction du rapport (cholinacétyltransférase / sérotonine) ainsi qu'une réduction du niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT6 semblent être en corrélation avec l'intensité et la fréquence de ces éléments (10).

10. 2 Les causes pouvant expliquer les éléments délirants dans la MCL

La présence de certains troubles cognitifs (généralement plus marqués dans la MCL que dans la MA) notamment dans les domaines de la discrimination (d'objets, de formes...), d'identification mais aussi lors de réalisation de tâches spatiales (34) (35) (36). Les troubles de la perception visuelle (importants dans cette pathologie) pourraient expliquer les troubles de l'identification (36). A noter que les troubles visuospatiaux seraient présents chez 74% des patients MCL contre 45% chez les patients MA (28). Il a également été observé une altération de l'attention et des fonctions exécutives plus importante chez les personnes atteintes de MCL que chez les MA mais cela ne semble pas partagé par tous les auteurs (22) (35) (37). Il a déjà été évoqué la possibilité du lien entre l'atteinte du fonctionnement des zones d'association et la présence des HV (38).

Une dysfonction des voies visuelles : selon plusieurs auteurs, un déficit sensoriel de l'œil au cortex visuel peut provoquer une majoration de l'excitabilité de certaines régions cérébrales dédiées à la vision et donc entraîner des HV ; un mécanisme identique pourrait avoir lieu dans la MCL (38). Il a par ailleurs déjà été décrit chez les patients atteints de la maladie de Parkinson une atteinte des circuits de neurotransmetteurs de la dopamine au niveau rétinien, de la transmission neuronale inter-rétinienne ainsi que des anomalies des photorécepteurs (38). Une étude montre que l'acuité visuelle est préservée chez les patients MCL mais certaines études évoquent une diminution possible du champ visuel (39).

Une perturbation du fonctionnement des neurotransmetteurs (notamment de l'acétylcholine) pourrait également expliquer, en partie, les éléments délirants (22). En effet, il a été remarqué une diminution (plus importante que dans la MA) de l'acétylcholine estérase et de la cholineacétylase dans certains noyaux cholinergiques lors d'hallucinations (20) (40) (41). Il a, par ailleurs, été montré une relation entre la réduction de l'activité de la cholinacétyltransférase dans le lobe temporal et la fréquence des hallucinations (42). Une rupture de l'équilibre entre les systèmes de neurotransmetteurs cholinergiques et sérotoninergiques pourrait jouer un rôle dans la genèse des éléments délirants (43). Plus généralement, une atteinte du fonctionnement des neurotransmetteurs dopaminergiques,

cholinergiques et sérotoninergiques pourrait être en cause dans la présence des HV (43). Morphologiquement, certains auteurs ont montré que l'atrophie de certaines structures (comme le gyrus pariétal supérieur, le cuneus et le précuneus) était étroitement corrélée à la fréquence et à la gravité des HV (44).

Une dysfonction de la perfusion cérébrale : l'étude de Heitz a montré que la présence d'HV était en lien avec une hypoperfusion du cortex cingulaire antérieur gauche, du cortex orbitofrontal gauche et du cuneus gauche (45).

Une atteinte du métabolisme : une étude retrouve un hypométabolisme significatif dans certaines régions cérébrales comme les zones d'association visuelle lors d'éléments délirants (38).

Histologiquement, certaines études ont montré un lien entre la présence plus importante de corps de Lewy (CL) dans certaines régions cérébrales (lobe temporal, amygdale, région parahippocampique et transentorhinale, lobe frontal) et la présence d'HV (23) (24) (46). L'étude de Harding a montré un lien entre leurs densités dans le lobe temporal et la survenance plus rapide au cours de l'évolution démentielle des HV (24) (25). Chez les patients MCL, la distribution des CL semble différer en fonction de la présence ou non d'HV (46). En cas d'HV, ils se localisent principalement dans le néocortex (62%), le tronc cérébral (19%) et en zone limbique (9%) tandis qu'en cas d'absence leurs localisations se partagent entre le néocortex (33%), le tronc cérébral (22%), la zone limbique (20%) et au niveau de l'amygdale (20%) (46). La distribution dans le temps des CL diffère également entre les patients MCL et MA (pour ceux qui ont des CL) (47) (48).

Le polymorphisme du gène 5-HTTLPR pourrait être en lien avec la présence de délires dans la MCL (22).

11 Les hypothèses pouvant expliquer les différences de prévalence et d'intensité des éléments délirants entre la MA et la MCL

Les causes des éléments délirants dans ces deux pathologies sont multifactorielles : atrophie de certaines structures cérébrales, modification de la perfusion ou du métabolisme, génétique...

Je vais maintenant formuler des hypothèses sur des causes neuropsychologiques qui pourraient expliquer en partie les différences de prévalence et de présentation clinique entre les éléments délirants de la MCL et de la MA.

11.1 L'aggravation du déficit cholinergique d'origine iatrogénique dans la MCL

Il a été vu dans la partie précédente que la déficience cholinergique joue un rôle majeur dans la symptomatologie des éléments délirants de la MCL. Il a été observé l'effet favorisant des substances à activité anticholinergique sur les hallucinations et de l'effet au contraire bénéfique des médicaments procholinergiques (7). Différentes échelles ayant pour but d'estimer l'ensemble de l'effet anticholinergique iatrogène ont été conceptualisées comme

celle du risque anticholinergique (Anticholinergic Risk Scale), l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (Anticholinergic Cognitive Burden) et l'échelle des médicaments anticholinergiques (Anticholinergic Drugs Scale) (49). Selon elles, plusieurs psychotropes présentant un effet anticholinergique considérable sont les antidépresseurs tricycliques, l'hydroxyzine, les neuroleptiques ainsi que certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (notamment la Paroxétine) ; il est important de souligner que l'effet anticholinergique estimé n'est pas forcément le même selon l'échelle pour la même molécule (49). De plus, la Clozapine (qui est le neuroleptique de choix lors de MCL) présente un effet anticholinergique élevé selon l'échelle ADS (49). La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande, par exemple, d'utiliser dans les démences (quand cela le nécessite) des molécules ayant un effet anticholinergique le plus faible et déconseille par conséquent l'utilisation d'hydroxyzine (27). Un antidépresseur ayant peu d'effet anticholinergique est à préférer quand cela le nécessite (27).

Une étude a par exemple trouvé que les inhibiteurs de la cholinestérase (procholinergiques) sont prescrits à 90% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et à 80% des patients atteints de la démence à corps de Lewy (50). Des inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine sont prescrits pour 28 à 45% des patients atteints de la MA mais chez 16% des patients atteints de MCL (50). Les neuroleptiques atypiques sont prescrits pour 23 à 31% des patients, sans différence entre les deux types de démence (50). Une autre étude a montré une prescription de neuroleptiques chez 29,6% des patients déments ; de plus, c'est chez le patient atteint de MCL que la prévalence de patients sous neuroleptique était la plus forte (60% des patients) (les neuroleptiques les plus prescrits étant la Risperidone puis l'Haloperidol) (51). Il est à rappeler que la MCL est une contre-indication à l'utilisation de neuroleptique (à l'exception de la Clozapine dans certains cas).

La MCL étant responsable d'angoisses, de délires et d'hallucinations, l'utilisation à visée symptomatique de médicaments ayant un effet fortement anticholinergique (comme l'hydroxyzine ou certains neuroleptiques) peut s'avérer fréquente, ce qui va majorer secondairement les éléments délirants. Une autre cause de majoration des délires est qu'un patient atteint de MCL est plus à risque de confusion qu'un patient atteint de MA à la suite d'une prescription d'un médicament ayant un fort effet anticholinergique.

Se pose également la question du sous-diagnostic de MCL entraînant un excès de prescription de médicament ayant un effet fortement anticholinergique.

11. 2 Une fréquence supérieure des symptômes dépressifs dans la MCL?

La dépression du sujet âgé peut s'accompagner d'idées délirantes à thème de persécution ou de jalousie, mais les hallucinations y sont rares (7). La dépression est un des SCPD les plus fréquents dans la MA et la MCL en phase prodromale et démentielle, celle-ci ayant une répercussion importante sur la vie du patient (et de ses proches) (52). Dans son étude, El Haj a mis en évidence un lien entre la solitude et la présence d'hallucinations (53). Cela s'explique par le fait que des patients MA seuls vont fabriquer des stimuli pour contrer le déficit de contact et donc satisfaire le besoin de communiquer (53). Les hallucinations peuvent être perçues comme un moyen pour échapper au manque de contact social (53). Il a montré qu'il

existait un lien entre les hallucinations et la dépression même sans contexte d'isolement ou de solitude (16). Il a déjà été décrit la présence d'hallucinations auditives (généralement de courte durée) lors de syndrome dépressif sévère (16) (54). Selon El Haj, au regard de la prévalence des symptômes dépressifs (25% à 70%) et de celle des hallucinations chez les patients atteints de MA, il paraît logique qu'il y ait un lien entre ces deux symptômes (14) (16).

Plusieurs études ont démontré une prévalence plus importante de la dépression chez les MCL que chez les MA mais cela est inconstant selon les études (18). En effet, la prévalence des symptômes dépressifs chez les patients MCL est très variable (de 14 à plus de 50% selon les études) de même que son intensité (11) (55). L'étude de Chiu a montré que la dépression semblerait plus sévère et plus fréquente chez les patients MCL que MA (52). Il est important de noter que cette pathologie est un des symptômes en faveur de la MCL dans les critères de Mac Keith de 2017 (25). Comparé au patient MA, la dépression chez un patient MCL va davantage durer dans le temps et sera plus difficile à traiter (11) (56). Cette pathologie pouvant être vue comme un des premiers signes de la maladie neurodégénérative ou bien un facteur favorisant celle-ci (11).

La prévalence et l'intensité de la dépression qui semblent, selon certaines études, être plus importantes lors de MCL que de MA pourraient, en partie, expliquer les différences de prévalence et de présentation clinique des éléments délirants dans ces deux pathologies. De plus, comme il a été vu dans la partie précédente, l'utilisation d'antidépresseurs pouvant être plus importante dans la MCL pourra favoriser les éléments délirants lors d'utilisation de médicaments avec un effet anticholinergique important.

11.3 Une prévalence plus importante de l'anxiété dans la MCL ?

Plusieurs études retrouvent une prévalence plus forte de l'anxiété dans la MCL que dans la MA (11) (57) (58) (59).

Les manifestations anxieuses étant généralement contemporaines des symptômes dépressifs, il n'est pas toujours aisé de les séparer (11). Elles sont souvent concomitantes aux hallucinations visuelles et peuvent donner le tableau d'une attaque de panique (11). L'étude de Boot a montré que les patients MCL avaient 7,4 fois plus de risque que des témoins d'avoir des antécédents d'anxiété ; comme l'ont souligné les auteurs, la distinction entre un facteur de risque et un symptôme précoce peut être floue (59) (60). Une étude a montré que la présence d'une anxiété chez les patients MCL est associée à une prévalence plus importante des hallucinations auditives (23,1% vs 13,3 %) et des délires (38,5% vs 20%) (59).

Comme il a été vu dans la partie précédente, l'utilisation d'anxiolytiques (pouvant être plus importante dans la MCL que dans la MA) pourra favoriser l'apparition ou l'aggravation d'éléments délirants lors d'utilisation de médicaments avec un effet anticholinergique important (comme l'hydroxyzine par exemple).

11. 4 Les éléments délirants secondaires aux HV

L'étude de Tsuang montre que la présence d'HV chez le patient augmente la prévalence de certains SPCD : les délires (70,4% vs 39,7%), la dépression (70,4% vs 60,3%) et l'anxiété (70,4% vs 58,7%) (46). Il reste pourtant difficile de savoir si ces troubles sont des facteurs favorisants ou secondaires des hallucinations visuelles. L'étude a montré que la présence d'HV dans la MCL majorait sensiblement le score NPI total (29,6 vs 19,8) (29).

12 Conclusion

Il a été vu dans cette partie que la présence d'éléments délirants peut se retrouver dans de nombreuses pathologies (psychiatriques, neurologiques, neurodégénératives, métaboliques, toxiques...).

Cette partie expose les similitudes qui sont nombreuses entre les éléments délirants de la MA et de la MCL comme les hallucinations psychosensorielles, les délires mais également les troubles de l'identification. Les éléments délirants de ces deux pathologies s'opposent sur plusieurs points comme la prévalence (les HV étant bien plus fréquentes dans la MCL), la chronologie, la symptomatologie et les facteurs de risque. Cette revue de la littérature met en avant la nécessité d'un entretien psychiatrique rigoureux (rechercher par exemple des troubles de l'identification) et d'une anamnèse complète (car la chronologie d'apparition des éléments délirants a une importance capitale).

Malgré toutes ces différences, il peut s'avérer difficile pour le psychiatre de faire la distinction entre ces deux maladies en ne s'appuyant que sur l'entretien ; cela est d'autant plus complexe qu'il existe des formes mixtes (MA et MCL). Certaines présentations cliniques de MCL au stade démentiel peuvent, en effet, s'avérer très atypiques, le profil pouvant davantage faire penser à une MA qu'à une MCL (25) (61).

Le psychiatre peut alors s'aider de l'interrogatoire des proches (afin d'avoir accès à l'ensemble de la symptomatologie du patient) et des comptes rendus des dernières consultations (afin de retracer la chronologie des éléments délirants) dans le but d'avoir des éléments qui l'orienterait vers une des deux pathologies. Il serait intéressant de réaliser une revue de la littérature traitant de la comparaison de la symptomatologie psychiatrique (et pas seulement des éléments délirants) entre patients MA et MCL. Cela permettrait au praticien de rechercher, au cours de l'entretien, d'autres éléments d'orientation pour une MA ou une MCL.

En raison de l'impact important des éléments délirants dans la MCL et de l'intolérance à la majorité des neuroleptiques, il reste primordial d'améliorer la sensibilité de son diagnostic. Au vu de la prévalence des éléments délirants (mais également dépressifs et anxieux), le psychiatre est souvent l'un des premiers médecins à rencontrer un patient MCL. Même s'ils ne réalisent pas le diagnostic de MCL, une meilleure connaissance de celle-ci par les psychiatres mais également une recherche des principaux critères de Mac Keith devant des éléments évocateurs (en consultation ou au cours d'une hospitalisation) permettrait d'améliorer la sensibilité de son dépistage.

CONCLUSIONS

La DCL est la deuxième démence neurodégénérative en terme de prévalence après la MA. En raison de ses comorbidités, un diagnostic doit être le plus précoce possible mais il est difficile d'obtenir en urgence certains examens visant au diagnostic. Nous avons alors considéré le questionnaire NPI : celui-ci permet, entre autres, l'hétéro-évaluation de la fréquence et de l'intensité des SPCD au cours de la démence et nous avons regardé s'il permettrait au clinicien de discerner DCL de MA.

Nous avons donc cherché si les différences de résultats observées au questionnaire NPI entre ces deux maladies sont les mêmes dans les différentes études. Nous avons trouvé, dans une majorité significative d'articles, que le score NPI des items délires, hallucinations, anxiété, apathie, troubles du sommeil et score total est plus important chez les patients DCL que chez les patients MA ce qui est cohérent avec la majorité des études. Nous n'avons, en revanche, pas trouvé de consensus pour les valeurs des différences de scores. Il n'a pas été trouvé de différence significative du score NPI pour les autres items : agitation, irritabilité, dépression, euphorie, désinhibition, comportement moteur aberrant, troubles de l'appétit.

Malgré l'originalité de notre étude, les différences significatives de score NPI trouvées entre les patients DCL et MA sont insuffisantes pour justifier l'utilisation du questionnaire NPI pour différencier les deux pathologies.

L'évaluation de certains symptômes (où il a été trouvé une différence significative dans notre revue systématique comme par exemple les hallucinations) à l'aide de questionnaires autres que le NPI pourrait possiblement permettre d'orienter le praticien vers une de ces deux pathologies.

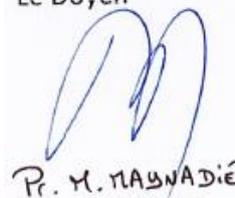
Il serait intéressant de réaliser une revue systématique qui comparerait les différences de résultats au score NPI chez des patients MA et MCL au stade prodromal afin de voir si l'on peut utiliser ce questionnaire pour distinguer ces deux pathologies avant le stade de démence. Il est toutefois indispensable de rester très prudent lors de l'utilisation de neuroleptiques chez un patient âgé en raison de la fréquence et des différentes présentations cliniques possibles de la co-pathologie MA-DCL.

Le Président du jury,



R. CHAUVET-GUILLAUME

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 30 Septembre 2020
Le Doyen



P. M. FLAGNADIÉ

13 Bibliographie

- 1) BIANCOLLI N. (2015). Le délire inaugural du sujet âgé : influence de la personnalité et impact des évènements de vie. A partir d'une étude cas/ témoins (Thèse de médecine). Consulté sur <http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/restAPI/preview/default/593ec555-a2e8-4197-8b7e-74fcaa7a5600/default/>.
- 2) Garrabe J. Le délire: une approche historique. Colledgepsychiatrie. Consulté sur http://www.colledgepsychiatrie.com/f/index.php?sp=liv&livre_id=79
- 3) Cullen W. Institutions de médecine pratique traduites de la 4ème édition de l'ouvrage anglais de M. Cullen par M. Pinel. Paris : P.J. Duplain, Versailles : André ; M D CC LXXXV.
- 4) Georget EJ. De la folie (1820). Textes choisis et présentés par J. Postel. Privat : Toulouse ; 1971.
- 5) Brion S, Massé G. History of senile and presenile dementias. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. Volume 167, Issue 3, April 2009, Pages 224-229.
- 6) Esquirol JED. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-social. Paris : J.B. Baillière ; 1838.
- 7) Fénelon G, Mahieux F. Hallucinations et démences Prévalence, sémiologie et pathophysiologie. Revue Neurologique. Volume 160, Issue 4, Part 2, April 2004, Pages 31-43.
- 8) Bazin N. La forte propension à délirer du sujet âgé : comment, quand, pourquoi ? NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. Volume 4, Issue 20, April 2004, Pages 5-7.
- 9) Woehrlé L, Ghika JA, Coutaz M, Eyer S. Syndrome de Capgras et maladie d'Alzheimer. Rev Med Suisse 2018; volume 14. 1310-1313.
- 10) Burghaus L, Eggers C, Timmermann L, Fink GR, Nico Diederich J. Hallucinations in Neurodegenerative Diseases. CNS Neurosci Ther. 2012 Feb;18(2):149-59.
- 11) Jurek L, Herrmann M, Bonze M, Brunet S, Padovan C, Dorey JM. Behavioral and psychological symptoms in Lewy body disease: a review. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2018 Mar 1;16(1):87-95.
- 12) Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Imamura T, Shimomura Ta, Mori E. Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. Brain. 2012 Aug;135(Pt 8):2458-69.
- 13) Prasad KM. Delusions in Alzheimer Disease: What Researchers Should Not Forget. Am J Geriatr Psychiatry. 2019 May;27(5):499-501.

- 14) Bassiony MM, Lyketsos CG. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: review of the brain decade. *Psychosomatics*. Sep-Oct 2003;44(5):388-401.
- 15) Pancrazi MP, Métais T. Les états délirants du sujet âgé. Caractéristiques cliniques. *Presse Med* 2003; 33: 742.
- 16) El Haj M, Roche J, Jardri R, Kapogiannis D, Gallouj K, Antoine P. Clinical and neurocognitive aspects of hallucinations in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec;83:713-720.
- 17) Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):2022-30.
- 18) Chiu PY, Hsu MH, Wang CW, Tsai CT, Pai MC. Visual hallucinations in Alzheimer's disease is significantly associated with clinical diagnostic features of dementia with Lewy bodies. *PLoS One*. 2017 Oct 31;12(10):e0186886.
- 19) Fischer C. Les idées délirantes dans la maladie d'Alzheimer : une revue de la littérature. *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer*. Avril 2004
- 20) Onofrij M, Taylor JP, Monaco D, Franciotti R, Anzellotti F, Bonanni L, Onofrij V, Thomas A. Visual Hallucinations in PD and Lewy body dementias: Old and new hypotheses *Behav Neurol*. 2013 Jan 1;27(4):479-93.
- 21) Nomura K, Kazui H, Wada T, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshiyama K, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takeda M. Classification of delusions in Alzheimer's disease and their neural correlates. *Psychogeriatrics* . 2012 Sep;12(3):200-10.
- 22) Tzeng RC, Tsai CF, Wang CT, Wang TY, Chiu PY. Delusions in Patients with Dementia with Lewy Bodies and the Associated Factors. *Behav Neurol*. 2018 May 7;2018:6707291.
- 23) Ferman TJ, Arvanitakis Z, Fujishiro H, Duara R, Parfitt F, Purdy M, Waters C, Barker W, Graff-Radford NR, Dickson DW. Pathology and temporal onset of visual hallucinations, misperceptions and family misidentification distinguishes Dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Feb;19(2):227-31.
- 24) Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. 2002 Feb;125(Pt 2):391-403.

- 25) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 Jul 4;89(1):88-100.
- 26) Thaipisuttikul P, Lobach I, Zweig Y, Gurnani A, Galvin JE. Capgras Syndrome in Dementia With Lewy Bodies. *Int Psychogeriatr*. 2013 May;25(5):843-9.
- 27) Haute autorité de Santé- Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Consulté sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf
- 28) ROD OLIVIERI P. 2018. Validation de Lescod, une échelle clinique de détection des signes de pathologie de Lewy. Thèse de doctorat de médecine. Consulté sur file:///C:/Users/vribo/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/olivieriMED18%20(1).pdf
- 29) Chiu PY, Teng PR, Wei CY, Wang CW, Tsai CT. Gender difference in the association and presentation of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Jan;33(1):193-199.
- 30) Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, Ikeda M, Tanaka H, Hatada Y, Matsushita M, Nishio Y, Mori E, Tanimukai S, Komori K, Yoshida T, Shimizu H, Matsumoto T, Mori T, Kashibayashi T, Yokoyama K, Shimomura T, Kabeshita Y, Adachi H, Tanaka T. Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One*. 2016 Aug 18;11(8):e0161092.
- 31) Gormley N, Rizwan MR. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998 Jun;13(6):410-4.
- 32) Fischer CE, Qian W, Schweizer TA, Millikin CP, Ismail Z, Smith ES, Lix LM, Shelton P, Munoz DG. Lewy Bodies, Vascular Risk Factors, and Subcortical Arteriosclerotic Leukoencephalopathy, but not Alzheimer Pathology, are Associated with Development of Psychosis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(1):283-95.
- 33) Caputo M, Monastero R, Mariani E, Santucci A, Mangialasche F, Camarda R, Senin U, Mecocci P. Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Jun;117(6):455-64.

- 34) Mitolo M, Hamilton JM, Landy KM, Hansen LA, Galasko D, Pazzaglia F, Salmon DP. Visual Perceptual Organization Ability in Autopsy-Verified Dementia With Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016 Jul;22(6):609-19.
- 35) Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Denning TR, Hodges JR. Perception, Attention, and Working Memory Are Disproportionately Impaired in Dementia With Lewy Bodies Compared With Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Feb;70(2):157-64.
- 36) Mori E, Shimomura T, Fujimori M, Hirono N, Imamura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Hanihara T. Visuo-perceptual Impairment in Dementia With Lewy Bodies. *Arch Neurol.* 2000 Apr;57(4):489-93.
- 37) Nervi A, Reitz C, Tang MX, Santana V, Piriz A, Reyes-Dumeyer D, Lantigua R, Medrano M, Jiménez-Velázquez IZ, Lee JH, Mayeux R. Comparison of clinical manifestations in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol.* 2008 Dec;65(12):1634-9.
- 38) Taylor JP, Firbank M, Barnett N, Pearce S, Livingstone A, Mosimann U, Eyre J, McKeith I, O'Brien JT. Visual hallucinations in dementia with Lewy bodies: transcranial magnetic stimulation study. *Br J Psychiatry.* 2011 Dec;199(6):492-500.
- 39) Armstrong RA. Visual Signs and Symptoms of Dementia With Lewy Bodies. *Clin Exp Optom.* 2012 Nov;95(6):621-30.
- 40) Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.* 1995 Aug;28(3):240-58.
- 41) Russo M, Carrarini C, Dono F, Rispoli MG, Di Pietro M, Di Stefano V, Ferri L, Bonanni L, Sensi SL, Onofri M. The Pharmacology of Visual Hallucinations in Synucleinopathies. *Front Pharmacol.* 2019 Dec 9;10:1379.
- 42) Minger SL, Esiri M, McDonald B, Keene J, Carter J, Hope T, Francis PT. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology.* 2000 Nov 28;55(10):1460-7.
- 43) Manfred M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain.* 1998 Oct;121 (Pt 10):1819-40.
- 44) Delli Pizzi S, Franciotti R, Tartaro A, Caulo M, Thomas A, Onofri M, Bonanni L. Structural Alteration of the Dorsal Visual Network in DLB Patients with Visual Hallucinations: A Cortical Thickness MRI Study. *PLoS One.* 2014 Jan 23;9(1):e86624.
- 45) Heitz C, Noblet V, Cretin B, Philippi N, Kremer L, Stackfleth M, Hubele F, Armspach JP, Namer I, Blanc F. Neural correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 2015 Feb 17;7(1):6.

- 46) Tsuang D, Larson EB, Bolen E, Thompson ML, Peskind E, Bowen J, McCormick W, Teri L, Kukull W, Vavrek D, Montine T, Leverenz JB. Visual Hallucinations in Dementia: A Prospective Community-Based Study With Autopsy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Apr;17(4):317-23.
- 47) 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.
- 48) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VMY, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1863-72.
- 49) Mebarki S, Trivalle C. Assessment scales for the anticholinergic effects of drugs. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* (2012) 12, 131—138.
- 50) Frisoni GB, Canu E, Geroldi C, Brignoli B, Anglani L, Galluzzi S, Zacchi V, Zanetti O. Prescription patterns and efficacy of drugs for patients with dementia: physicians' perspective in Italy *Aging Clin Exp Res*. 2007 Oct;19(5):349-55.
- 51) Calvó-Perxas L, De Eugenio RM, Marquez-Daniel F, Martínez R, Serena J, Turbau J, Vilalta-Franch J, Viñas M, urró-Garriga O, Roig AM, López-Pousa S, Garre-Olmo J. Registry of Dementias of Girona Study Profile and Variables Related to Antipsychotic Consumption According to Dementia Subtypes. *Int Psychogeriatr* . 2012 Jun;24(6):940-7.
- 52) Chiu PY, Wang CW, Tsai CT, Li SH, Lin CL, Lai TJ. Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2017 Jun 15;12(6):e0179399.
- 53) El Haj M, Jardri R, Larøi F, Antoine P. Hallucinations, loneliness, and social isolation in Alzheimer's disease. *Cogn Neuropsychiatry*. 2016;21(1):1-13.
- 54) CHAUDHURU S. Hallucinations: Clinical aspects and management. *Ind Psychiatry J*. 2010 Jan;19(1):5-12.
- 55) Ballard CG, Saad K, Patel A, Gahir M, Solis M, Coope B, Wilcok G. The prevalence and phenomenology of psychotic symptoms in dementia sufferers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, june 1995, 10(6), 477–485.
- 56) Fritze F, Ehrt U, Hortobagyi T, Ballard C, Aarsland D. Depressive symptoms in Alzheimer's disease and Lewy body dementia : a one year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(2):143-9.

- 57) Breivite M, Hynninen M, Brønnick K, J Chwiszczuk L, H Auestad B, Aarsland D, Rongve A. A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* . 2016 Jan 26;8:3.
- 58) Ricci M, Vittoria Guidoni S, Sepe-Monti M, Bomboi G, Antonini G , Blundo C, Giubilei F. Clinical findings, functional abilities and caregiver distress in the early stage of dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. Sep-Oct 2009;49(2):e101-e104.
- 59) Segers K, Benoit F, Meyts JM, Surquin M. Anxiety Symptoms Are Quantitatively and Qualitatively Different in Dementia With Lewy Bodies Than in Alzheimer's Disease in the Years Preceding Clinical Diagnosis. *Psychogeriatrics*. 2020 May;20(3):242-246.
- 60) Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, Dickson DW, Parisi J, Aakre JA, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC, Boeve BF. Risk factors for dementia with Lewy bodies. A case-control study. *Neurology*. 2013 Aug 27;81(9):833-40.
- 61) Tiraboschi P, Attems J, Thomas A, Brown A, Jaros E, Lett DJ, Ossola M, Perry RH, Ramsay L, Walker L, Mc Keith IG. Clinicians' ability to diagnose dementia with Lewy bodies is not affected by beta-amyloid load. *Neurology*. 2015 Feb 3; 84(5): 496–499.

TITRE DE LA THESE : Comparaison des résultats au questionnaire NPI entre les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et ceux atteints de la démence à corps de Lewy : une revue systématique.

AUTEUR : VINCENT RIBOT

RESUME :

CONTEXTE : La démence à corps de Lewy (DCL) a des répercussions plus importantes que la maladie d'Alzheimer (MA). Le questionnaire Neuropsychiatric inventory (NPI) permet d'évaluer les symptômes psycho-comportementaux de la démence (SPCD). L'objectif de cette revue est de savoir si les différences de résultats observées au NPI entre les patients atteints de DCL et ceux atteints de MA sont semblables dans les différentes études.

METHODES : Nous avons inclus les articles publiés entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 octobre 2019 évaluant les SPCD grâce au NPI chez des patients atteints de MA (critères de Mc Khann) et des patients atteints de DCL (critères de Mc Keith), tous majeurs et ayant une démence.

RESULTATS : Nous avons réalisé la revue systématique de 24 articles qui vérifiaient les critères d'inclusion. Dans une majorité significative d'articles, le score NPI des items délires, hallucinations, anxiété, apathie, troubles du sommeil et score total est plus important chez les patients DCL que chez les patients MA mais sans consensus pour les valeurs des différences de scores. Le score des autres items du questionnaire NPI n'est pas plus important chez les patients DCL que chez les patients MA dans une majorité d'articles.

CONCLUSION : L'utilisation du questionnaire NPI ne permet pas de différencier les deux pathologies. Il serait intéressant de se demander si ce questionnaire permettrait de distinguer la MCL et la MA au stade prodromal.

MOTS-CLES : DEMENCE A CORPS DE LEWY, MALADIE D'ALZHEIMER, NPI