

Année 2021/2022

N°1

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Pauline EVEN

Né(e) le 6 octobre 1995 à Rochefort sur mer (17)

TITRE

Description et comparaison de deux groupes issus d'une cohorte de patients atteints d'un syndrome de Benson, et étude des copathologies.

Présentée et soutenue publiquement le **19 octobre 2022** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Diane DUFOUR, Biophysique et médecine nucléaire, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Hélène-Marie LANOISELEE, Neurologie, PH, CH régional - Orléans

Directeur de thèse : Docteur Anna-Chloé BALAGEAS, Neurologie et Centre Mémoire Ressource et Recherche, PH, CHU - Tours

RESUME

Le syndrome de Benson se définit par des troubles visuo-perceptifs et visuo-spatiaux en lien avec une atrophie principalement située dans les cortex occipitaux et pariétaux et d'origine neurodégénérative. Il est le plus souvent sous-tendu par la maladie d'Alzheimer (MA) mais peut parfois se produire dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que la maladie à corps de Lewy (MCL) par exemple.

L'objectif de notre étude est, à partir d'une cohorte de 23 patients atteints par un syndrome de Benson, de comparer un groupe de 12 patients dont la ponction lombaire est en faveur d'une MA et un groupe de 11 patients non atteints par une MA, en termes neuropsychologique, paraclinique et clinique. L'objectif secondaire est de définir les étiologies finales retenues chez les 23 patients et d'étudier la présence de copathologies qui se définit par la coexistence de 2 protéinopathies chez un même patient puis de discuter l'intérêt du DAT scanner dans la démarche étiologique.

Parmi nos 2 groupes nous n'avons pas relevé de différence démographique, radiologique et neuropsychologique, malgré des distinctions sur le plan clinique. En revanche parmi les 12 patients du groupe MA, chez 9 patients ayant reçu un DAT scanner nous avons pu évoquer une copathologie de type synucléinopathie chez 4 d'entre eux.

Une meilleure connaissance des copathologies dans le cadre des maladies neurodégénératives représente un enjeu thérapeutique important permettant d'adapter la stratégie médicamenteuse dans le cadre des manifestations psychocomportementales. Enfin, cette précision diagnostique apparaît nécessaire maintenant qu'émergent des thérapies ciblées contre des protéinopathies spécifiques, ce qui souligne l'importance de développer des biomarqueurs pour une démarche diagnostique plus précise.

ABSTRACT

Description and comparison of two groups from a cohort of patients with Benson's syndrome, and study of copathologies.

Benson's syndrome is defined by visuoperceptive and visuospatial disorders related to neurodegenerative atrophy mainly located in the occipital and parietal cortices. It is generally underpinned by Alzheimer's disease (AD) but can sometimes be seen in other neurodegenerative pathologies such as Lewy body disease (LBD) for example. The objective of our study is, from a cohort of 23 patients affected by Benson's syndrome, to compare a group of 12 patients whose lumbar puncture is in favor of AD and a group of 11 patients not affected by an AD, in neuropsychological, paraclinical and clinical terms. The secondary objective is to define the final etiologies retained for the 23 patients and to study the presence of copathologies, which is defined by the coexistence of 2 proteinopathies in the same patient, then to discuss the interest of the DATSCAN scintigraphy in the etiological approach.

Among our 2 groups, we did not find any demographic, radiological or neuropsychological difference, despite clinical distinctions. On the other hand, among the 12 patients in the AD group, in 9 patients who received a DATSCAN scintigraphy, we were able to detect synucleinopathy-type copathology in 4 of them.

A better knowledge of copathologies in the context of neurodegenerative diseases represents an important therapeutic challenge allowing the drug strategy to be adapted in the context of psycho-behavioural manifestations. Finally, this diagnostic accuracy appears necessary now that targeted therapies against specific proteinopathies are emerging, which underlines the importance of developing biomarkers for a more precise diagnostic approach.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens - relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie
HOARAU Cyrille Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de
l'honneur et de la probité dans l'exercice de la
Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le
crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue
de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
fidèle à mes promesses. Que je sois couvert
d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe Corcia, merci d'avoir accepté de vous libérer afin de présider ce jury, merci pour votre enseignement et votre soutien tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Diane Dufour, merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse, et merci pour votre enseignement durant les réunions du CMRR.

A Madame le Docteur Hélène-Marie Lanoiselée, merci d'avoir accepté de faire partie du jury, merci pour votre aide pour sa réalisation ainsi que pour votre enseignement lors de mon stage au CHR d'Orléans.

A Madame le Docteur Anna-Chloé Balageas, merci d'avoir accepté de superviser ma thèse, merci pour le temps que cela vous a pris, ainsi que pour votre bienveillance concernant mon anxiété et mon niveau en informatique. Merci également pour mon stage au CMRR qui m'en a énormément appris quant aux pathologies neurodégénératives.

Au service de neurologie, aux docteurs de neurologie vasculaire Marie Gaudron, Mariam Annan, Oana Motica, Elisabeth Molinier, Emilie Stach, merci pour votre patience alors que j'étais une toute jeune interne et d'avoir favorisé une ambiance réconfortante pour l'apprentissage. Merci également à Docteur Marco Pazzi pour avoir mis en place avec les autres chefs du service des cours très enrichissants le mardi soir.

Aux docteurs de neurologie générale, Julien Biberon, Coline Duwicquet, Jeremie Belin, Nadège Limousin, Juliette Rakotoarison, Inès Doghri merci pour votre enseignement dans la bonne humeur, et votre patience en garde.

Aux docteurs dont je n'ai pas encore pu explorer le stage, Aude Maurousset, Stéphane Beltran, Lucille Gleyze, Anne-Sophie Piegay, merci également pour votre aide dans les situations pathologiques complexes ainsi que pour votre présence et votre bienveillance en garde (ainsi que pour les commandes de pizza récurrentes).

A mes chefs qui ont aussi été mes co-internes, les docteurs Arnaud Bretonnière, Inès Doghri, Céline Obradors, merci à la fois pour votre amitié, vos conseils de « vieux internes » et les bons apéros bus ensemble.

Merci à toute l'équipe paramédicale, pour leur savoir-faire, pour m'avoir donné goût au travail en équipe, et pour les goûters qui illuminaient les gardes.

Au service de neurologie d'Orléans, les docteurs Cannan Ozsancak, Pascal Auzou, Marie-Hélène Lemaitre, Guillaume Cami, Maud Pallix-Guyot, Andreea Aignatoaie, Hélène-Marie Lanoiselée, Christophe Tomasino, Mustafa Keita, Amélie Vallino-Laspougeas, merci pour tout ce que j'ai appris dans le service d'Orléans et son plateau technique très intéressant, ainsi que pour l'ambiance sereine dans un contexte de confinement.

Au service du CMRR, aux docteurs Anna-Chloé Balageas, Victoire Leroy, Pascal Blanc, Thomas Léonard et Thomas Desmidt, et à Maxime Brachet merci pour votre enseignement ainsi que pour les superbes discussions de l'heure du midi.

Au service de Bel Air, aux docteurs Celine Van Reeth, Carolina Cazan, Julien Esnault, Pierre-Marie Bougard, Marie-Claire Boudarène, merci pour nous avoir appris les secrets de la rééducation que je ne connaissais pas encore. Merci de nous avoir appris à réaliser des injections de toxine botulique. Merci également pour votre soutien dans ce temps de rédaction de ma thèse et pour m'avoir rassurée quand j'en avais besoin.

A mes co-internes de neurologie, Auriane, Sofiane, Rémi, Cynthia, Solenne, Guigü, Clémence la future neuroradiologue, Clémence qui a le plus bel accent du sud, Mélissa, Margaux, David, Valentin, Alice et Léna, merci pour votre amitié, l'ambiance de notre groupe et les soirées DES dans les suites desquelles on avait parfois du mal à se lever le lendemain.

A Mylène, merci pour ton aide et ta créativité dans la réalisation de mes schémas de cerveau. Je suis heureuse que tu fasses partie de la famille.

A France, merci pour ton implication dans la mise en page et ton enseignement dans la réalisation des figures. Tu as été d'une grande aide et je te promets de prendre des cours d'informatique dès que possible.

A mes ami(e)s rencontré(e)s à Tours, merci d'avoir su prendre le temps que je m'ouvre petit à petit, et m'accorder votre confiance qui m'est chère. Vous êtes tous et toutes extraordinaires et je vous remercie de faire partie de ma vie tourangelle.

A mes ami(e)s de Poitiers, merci d'avoir été là quand ça allait bien mais aussi quand ça allait mal. Merci d'avoir toujours été un soutien pendant ces 6 années difficiles. Ne changez pas, je sais que vous serez d'excellents médecins.

A Babass, merci pour ces longues discussions philosophiques qui nous ont permises de refaire un peu le monde, merci d'avoir accepté mon caractère et mes angoisses.

A Alex, mon amie de toujours, merci d'être toi simplement, merci pour nos fous rires de colonies, de voyages et de week-ends qu'on radotera encore bien longtemps.

A Jérôme et Philippe du « 22 sur vin », merci pour votre accueil qui a été le premier lors de mon arrivée à Tours et les bons vins que j'ai pu déguster.

A mes mamies, merci pour votre amour, votre patience et votre sagesse.

A mon parrain et ma tata Ghyslaine merci pour votre présence, votre bienveillance lors des choix d'affectation et merci d'être venus me rendre visite lors de ces soirées à Tours qui m'ont fait chaud au cœur.

A ma marraine Agnès et à mon Tonton Patrick, merci pour tout l'amour que vous m'avez apportée pendant toutes ces années, pour toutes les belles choses que vous m'avez montrées lorsque je venais les étés.

A mes cousins petits et grands, Loulou, Cécile et Christophe, Lola, Clément, Chhorn, Bastien, merci pour les belles cousinades, les pique-niques sur l'île de Ré et votre complicité.

A mes cousins de Castres, Chantal, Daniel, merci pour votre présence et votre sagesse du Sud-ouest. A Clément, Annabelle, Julie, Jan, Jeanne merci pour le renforcement positif et vos pensées à distance (même si le stade Rochelais reste la meilleure équipe au monde).

A Maxime, merci pour ta complicité et félicitation pour ton entrée en première année de vétérinaire.

A Patou, merci pour l'éducation et l'amour que tu m'as apportée. Nous avons vécu beaucoup de choses ensemble et tu fais partie intégrante de ma famille.

A mes parents, merci pour cet amour fusionnel et ce cocon familial sain et bienveillant dans lequel vous m'avez fait grandir, je n'aurais pas pu faire cela sans vous et je sais aujourd'hui à quels médecins je souhaite ressembler plus tard.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	13
-------------------------------------	-----------

INTRODUCTION.....	14
--------------------------	-----------

1. Comprendre les troubles neurovisuels	15
1.1. Voie ventrale du « What »	15
1.2. Voie dorsale du « Where »	15
2. Clinique.....	16
2.1. Symptômes cognitifs	17
2.2. Différents phénotypes cliniques sur le plan neuropsychologique	19
2.3. Critères diagnostiques	20
3. Hétérogénéité neuropathologique	22
3.1. Maladie d'Alzheimer	22
3.2. Maladie à corps de Lewy	23
3.3. Dégénérescence cortico-basale.....	24
3.4. Maladie de Creutzfeldt Jakob	25
4. Démarche diagnostique.....	26
4.1. Examen clinique	27
4.2. L'imagerie cérébrale morphologique : de préférence l'IRM cérébrale	28
4.3. L'imagerie métabolique en pratique courante : La tomographie par émission de positon cérébrale au 18-Fluoro-désoxy-glucose.....	29
4.4. Biomarqueurs du liquide céphalo rachidien	30
4.5. Les examens de seconde intention	32
4.5.1. La scintigraphie à l'Ioflupane ou scintigraphie au DATSCAN	32
4.5.2. La scintigraphie myocardique au 123-I-méta-iodobenzylguanidine	33
5. Un concept émergent, les copathologies	33
6. Objectifs de l'étude.....	35

MATERIEL ET METHODE.....	36
---------------------------------	-----------

1. Schéma de l'étude.....	36
2. Population de l'étude	36
2.1. Recrutement.....	36
2.2. Critères d'inclusion	37
2.3. Critères de non-inclusion	37
2.4. Critères d'exclusion	37
2.5. Constitution des groupes	37
3. Données recueillies.....	39

3.1.	Démographiques et anamnestiques	39
3.2.	Neuropsychologiques	39
3.3.	Biologiques	40
3.4.	Clinique.....	41
3.5.	Données radiologiques	42
3.5.1.	Imagerie morphologique	42
3.5.2.	Imagerie métabolique par TEP scanner cérébrale au 18-FDG.....	42
4.	Analyse statistique	43
RESULTATS		44
1.	Population de l'étude	44
2.	Description démographique	45
3.	Description biologique et clinique.....	47
3.1.	Clinique.....	47
3.2.	Biologique.....	48
4.	Description neuropsychologique	49
5.	Description radiologique.....	51
5.1.	IRM cérébrale	51
5.2.	TEP scanner cérébral au 18-FDG.....	52
6.	Analyse étiologique.....	53
6.1.	Scintigraphie au DATSCAN	53
6.2.	Diagnostics retenus.....	54
DISCUSSION.....		55
CONCLUSION		65
LISTES DES ANNEXES.....		66
BIBLIOGRAPHIE		96

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACP : Atrophie Corticale Postérieure
- MA : Maladie d'Alzheimer
- MCL : Maladie à Corps de Lewy
- DCB : Dégénérescence Cortico-Basale
- MCJ : Maladie de Creutzfeldt Jacob
- VOSP: Visual Object and Space Perception Battery
- PEGV : Protocole Montréal-Toulouse d'Évaluation des Gnosies Visuelles.
- HLH : Hémianopsie Latérale Homonyme
- IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
- 18-FDG : 18F-Fluoro-Désoxy-Glucose
- β A : Béta Amyloïde
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- IWG : International Working Group
- PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive
- EEG : Électroencéphalogramme
- NCJDRSU : National Creutzfeldt Jakob Disease Research and Surveillance Unit
- HAS : Haute Autorité de Santé
- TEP : Tomographie à émission de positons
- MIBG : Méta-IodoBenzylGuanidine
- TDP-43 : TarDNA Binding Protein 43
- MMSE : Mini Mental State Examination
- NFS : Numération Formule Sanguine
- TSH : Thyroid-Stimulating Hormone
- UPDRS III : Unified Parkinson Disease Rating Scale partie III (motrice)
- APO E : Apolipoprotéine E
- APP : Amyloid Precursor Protein
- MAPT : Microtubule Associated Protein TAU

INTRODUCTION

En 1988, les médecins Frank Benson, Jeffrey Davis et Bruce D. Snyder publiaient un article dans lequel ils rapportaient pour la première fois 6 cas de patients âgés de 54 à 75 ans qui présentaient des anomalies des fonctions visuelles supérieures et complexes (1).

Le syndrome de Benson ou atrophie corticale postérieure (ACP), se présente alors comme une dysfonction visuo-spatiale et visuo-perceptive en lien avec une atteinte des lobes occipitaux et pariétaux, d'origine neurodégénérative, alors que l'acuité visuelle est efficiente (2).

Le syndrome de Benson est le plus souvent sous-tendu par la maladie d'Alzheimer (MA) bien qu'on retrouve d'autres étiologies neurodégénératives telles que la maladie à corps de Lewy (MCL), la dégénérescence cortico-basale (DCB) et la maladie de Creutzfeldt Jakob (MCJ). Il s'agit d'un mode d'entrée précoce dans la maladie puisqu'il survient dans la 6^{ème} ou la 7^{ème} décennie (2-4).

Le syndrome de Benson est de diagnostic méconnu et souvent retardé. Ainsi, 53% des formes atypiques et précoces de MA ont des diagnostics erronés (5,6) et dans une étude de Crane et al. en 2019, 14% des patients diagnostiqués avec une forme clinique typique de maladie d'Alzheimer avaient en réalité une symptomatologie visuo-perceptive prédominante initiale (2).

Dans cette étude, nous allons décrire et comparer deux groupes issus d'une cohorte de patients atteints par un syndrome de Benson, et analyser les différentes étiologies en vue de mettre en évidence ou d'identifier des copathologies.

1. Comprendre les troubles neurovisuels

Lorsque l'on visualise une image, il se produit un processus neurologique complexe nécessitant dans un premier temps que l'objet soit « vu », ce qui est sous tendu par l'intégrité des globes oculaires ainsi que des aires visuelles primaires des lobes occipitaux. Or par la suite, l'image vue doit être « comprise » et pour ce faire, être localisée ; « je comprends l'orientation de cet objet et peut le placer dans mon environnement » et renvoyer vers les connaissances ; « je reconnais et sais ce qu'est cet objet », ce qui est sous tendu par un réseau de transit d'informations au niveau de l'encéphale, caractérisé par deux voies principales.

1.1. Voie ventrale du « What »

La voie occipito-temporale est l'identification visuelle de l'objet, l'aspect perceptif de l'analyse visuelle. L'information part de l'aire striée V1 vers les aires pré-striées V2-V3 jusque dans le cortex inféro-temporal V4. La voie passe par la reconnaissance de la forme, de la couleur, de la texture puis transite jusqu'aux pôles temporaux antérieurs régissant le stock sémantique, catégoriel, fonctionnel (« je reconnais cet objet »). Cette voie est en lien avec l'aire préfrontale pour la conservation des informations visuelles reçues en mémoire (7) (Annexe 1 : Schéma de la reconnaissance visuelle selon Humphreys et Riddoch).

1.2. Voie dorsale du « Where »

La voie occipito-pariétale est celle de la localisation des stimuli visuels. Cette voie permet de localiser l'objet dans l'environnement, d'appréhender son orientation (en lien avec le cortex temporo-polaire), de le suivre des yeux si celui-ci se déplace, et permet le contrôle des actions motrices pour orienter l'action sur l'objet (saccades oculaires et préhension). Il s'agit d'une voie complexe sous tendue par le cortex pariétal postérieur. L'information part de V1 pour se terminer dans l'aire pariétale postérieure en passant par V5 (aire médiane temporale). Elle est par ailleurs en lien avec l'aire prémotrice dorsale pour l'élaboration d'une poursuite oculaire appropriée (8).

Les deux voies ne se distinguent pas par l'information initiale mais par le traitement analytique de cette même information. Elles sont en lien avec le cortex moteur et prémoteur permettant de diriger l'action vers l'objet (9).

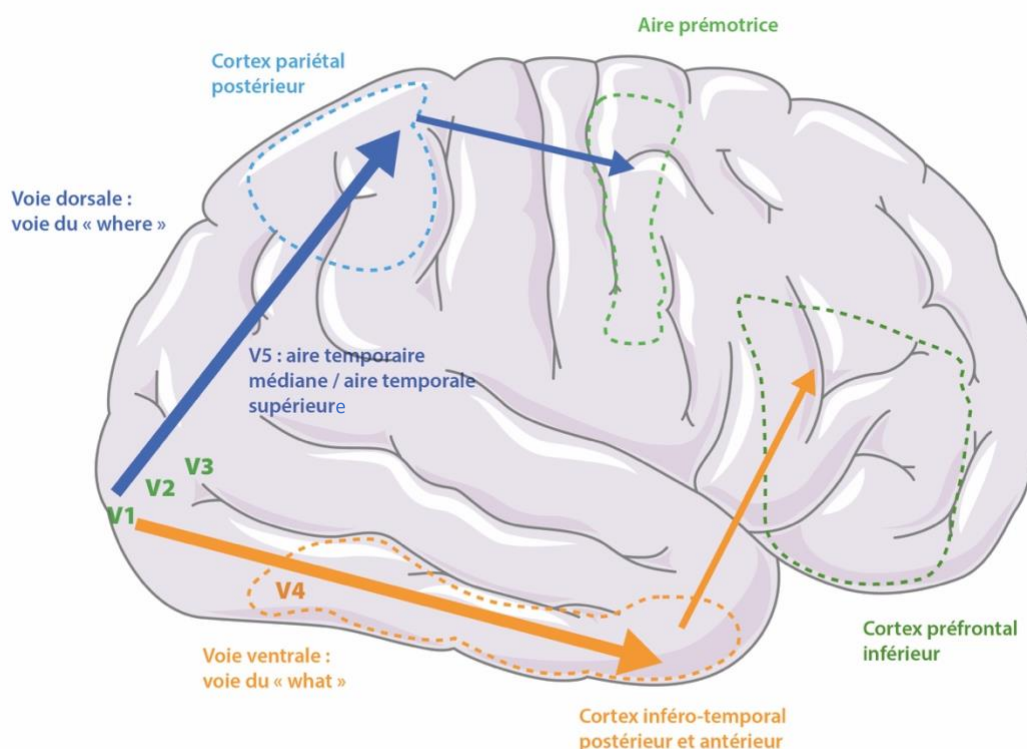


Schéma n°1 : Schéma de la voie du « Where » et voie du « What »

2. Clinique

La symptomatologie touchant les fonctions visuelles supérieures est souvent insidieuse et d'apparition très progressive, expliquant un diagnostic parfois complexe et retardé (2,10,11).

Les patients rapportent souvent une anxiété importante avant de focaliser leur plainte sur l'aspect visuel. Il existe de multiples visites chez l'ophtalmologue sans pathologie significative ou sans amélioration après intervention. Il est régulièrement rapporté une désorientation au sein du domicile, des difficultés pour la lecture et des pertes inhabituelles d'objets par exemple (1,12).

2.1. Symptômes cognitifs

Crutch et al. ont listé les symptômes faisant partie des critères cliniques liés à une atrophie corticale postérieure (4) (Annexe 2 : Quelques exemples de tests perceptifs).

SYMPTOMES	DEFINITION	TESTS
Déficit visuo-spatial	Difficultés à situer l'objet dans son environnement	VOSP ¹ (paramètres spatiaux)
Simultagnosie	Difficultés à analyser une scène dans sa globalité alors que chaque objet est reconnu souvent en lien avec des difficultés attentionnelles entraînant la focalisation sur un seul objet (11)	Description d'une scène visuelle complexe, Test des cloches ou des lignes (si agnosie visuelle), VOSP (= localisation de chiffres, discrimination de position, dénombrement de points), lettres de Navon
Déficit visuo-perceptif	Difficultés à identifier/décrire un objet vu dans son ensemble.	PEGV ² , Description et dénomination d'objets, Tables du Poppelreuter
Apraxie visuo-constructive	Difficultés à réaliser des constructions ou à recopier un dessin.	Copie de figure de Rey, Analyse des cubes de la VOSP
Agnosie environnementale	Désorientation dans des environnements connus.	Interrogatoire patient et accompagnant.
Apraxie oculomotrice	Difficultés à orienter son regard et à fixer un objet en mouvement ou non.	Saccades oculaires
Apraxie de l'habillage	Difficultés à enfiler ou retirer un vêtement, (bouton de chemise, fermeture éclair)	Interrogatoire
Ataxie optique	Difficulté à lier un mouvement de préhension à un objet vu.	L'examineur fait attraper des objets dans chaque quadrant du champ visuel.
Alexie	Difficulté à la lecture	Faire lire le patient

¹ VOSP : Visual Object and Space Perception Battery

² PEGV : Protocole Montréal-Toulouse d'Évaluation des Gnosies Visuelles

Indistinction droite gauche		Faire dénommer des parties du corps droite ou gauche
Acalculie	Incapacité à reconnaître les chiffres ou des symboles d'équation	Additions et soustractions.
Apraxie gestuelle	Difficultés à réaliser des mouvements simples dirigés vers un but ou non.	Batterie des praxies de Mahieux.
Prosopagnosie	Difficulté à reconnaître des visages familiers.	Interrogatoire, dénomination de visages célèbres.
Agraphie	Difficultés à écrire.	Dictée de phrases et de mots.
Hémianopsie latérale homonyme (HLH)	Amputation du champ visuel droit ou gauche.	Consultation en ophtalmologie (Lancaster)
Héminégligence	Négligence d'un hémichamps visuel droit ou gauche	Test des cloches et bisection de lignes.
Agnosie digitale	Impossibilité de reconnaître les doigts.	Faire dénommer les doigts.

Tableau n°1 : Symptômes cognitifs constituant le syndrome de Benson et définition (4)

Les symptômes peuvent s'associer et ainsi constituer d'authentiques syndrome de Balint et syndrome de Gerstmann. Le syndrome de Balint associe une ataxie optique, une simultagnosie et une apraxie oculomotrice et correspond à une atteinte postérieure du cortex pariétal souvent bilatérale. Le syndrome de Gerstmann est constitué d'une dysgraphie, d'une dyscalculie, d'une agnosie digitale et d'une indistinction gauche-droite correspondant à une atteinte du gyrus angulaire gauche.

En comparatif, la mémoire épisodique est relativement préservée dans la phase initiale de la maladie. Les fonctions exécutives, langagières, motrices et comportementales sont également intègres initialement. L'évolution de la maladie peut venir altérer ces fonctions selon l'étiologie sous-jacente.

Le déclin cognitif du patient le plus remarquable est donc le développement progressif d'une cécité fonctionnelle alors que les organes visuels primaires sont quasiment indemnes (2,10,12).

2.2. Différents phénotypes cliniques sur le plan neuropsychologique

En fonction de la localisation préférentielle de l'atrophie dans les régions corticales postérieures, la présentation clinique peut être très variable, néanmoins certains phénotypes cliniques sont bien identifiés :

- **Variant bipariétal (dorsal) :** Dysfonction visuo-spatiale progressive précoce avec Syndrome de Balint ou Gerstmann, héminégligence et apraxie idéo-motrice.
- **Variant occipito-temporal (ventral) :** Dysfonction visuo-perceptive progressive d'identification des objets, symboles, mots ou visages, et prosopagnosie.
- **Variant visuel primaire (caudal) :** Dysfonction dans les capacités visuelles perceptuelles primaires en lien avec une atrophie occipitale dans son aire primaire et de façon bilatérale. Ce variant est rare.
- **Variant pariétal dominant :** Les patients présentent une atrophie bipariétale avec une nette prédominance dans le lobe dominant. Ceci entraîne une acalculie, une alexie, des apraxies plus marquées que les difficultés visuelles au sens propre.

2.3. Critères diagnostiques

Les critères de l'ACP ont été réactualisés en 2017 par Crutch et al. en 3 niveaux de classification :

Le premier niveau de classification comprend les critères caractéristiques en termes d'évolution, de symptômes cliniques et de caractéristiques radiologiques.

Caractéristiques cliniques :	<ul style="list-style-type: none">- Début insidieux ;- Évolution progressive ;- Troubles visuels au premier plan initialement ou symptômes postérieurs ou les deux.
Caractéristiques cognitives postérieures :	Au moins 3 doivent être présents à la phase initiale parmi : Déficit visuo-spatial, simultagnosie, déficit visuo-perceptif, apraxie constructive, agnosie environnementale, apraxie oculomotrice, apraxie de l'habillage, ataxie optique, alexie, indistinction droite-gauche, acalculie, apraxie gestuelle, prosopagnosie, agraphie, hémianopsie latérale homonyme, agnosie digitale.
Caractéristiques cognitives non postérieures :	Doivent être toutes présentes : <ul style="list-style-type: none">- Mémoire épisodique relativement préservée ;- Langage et communication relativement préservés ;- Fonctions exécutives relativement préservées ;- Comportement et personnalité relativement préservés.
Imagerie cérébrale	Atrophie occipito-pariétale ou temporo-occipitale sur l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) cérébrale ou hypométabolisme cortical postérieur sur scintigraphie cérébrale au 18F-Fluoro-désoxy-glucose (18-FDG)
Critères d'exclusion :	<ul style="list-style-type: none">- Preuve d'une tumeur cérébrale ou autre masse pouvant expliquer la symptomatologie ;- Preuve d'une lésion vasculaire significative telle qu'un accident ischémique cérébral focal pouvant expliquer les symptômes ;- Preuve d'une étiologie visuelle afférente (Nerf optique, chiasma, tractus optique) ;- Preuve d'une cause identifiable pour des troubles cognitifs.

Tableau n°2 : Critères diagnostiques de l'ACP – 1er Niveau de classification traduit en français selon Crutch et al. 2017 (4)

Le second niveau de classification permet de distinguer l'atrophie corticale postérieure « pure » remplissant uniquement les critères du premier niveau de l'ACP et donc à examen neurologique normal, des ACP « plus » pour les patients présentant des symptômes évocateurs d'une autre pathologie neurodégénérative.

En effet, compte tenu de la multiplicité des étiologies neurodégénératives sous-jacentes, il peut apparaître à l'examen des syndromes extrapyramidaux (bilatéraux dans la MCL et unilatéraux dans la DCB), des mouvements anormaux tels qu'une dystonie ou des tremblements. Des phénomènes hallucinatoires peuvent coexister ainsi que des troubles du comportement en sommeil paradoxal, une dysgueusie, une anosmie. De façon plus rare il peut coexister un syndrome cérébelleux, un syndrome pyramidal (par exemple dans une MCJ). (Annexe 3 : Schéma récapitulatif des sous-groupes d'ACP selon Crutch et al. 2017)

La troisième phase de la classification attribue l'ACP à une étiologie sous-jacente en cas de biomarqueurs disponibles ou d'une étude histopathologique. La difficulté concerne la MCL et la DCB qui ne disposent pas à ce jour de biomarqueurs in vivo en pratique courante ce qui permet uniquement de définir l'étiologie en tant que ACP-MCL probable ou ACP-DCB probable.

Certains patients ont moins de 3 symptômes visuo-cognitifs, or ceci est non suffisant pour remplir les critères de l'ACP de Crutch et al. 2017 mais pourrait constituer une forme prodromale ou légère de PCA nécessitant une surveillance ; sachant que les patients peuvent déjà être gênés dans leur vie quotidienne.

L'ACP remplissant les critères de Crutch et al. correspond à la pathologie dans sa forme moyenne, tandis que nous parlons de forme sévère lors de l'apparition d'un déficit touchant une autre fonction cognitive (parmi la mémoire épisodique, le langage, les fonctions exécutives ou le comportement), ce qui est dépendant de l'évolution de la maladie.

3. Hétérogénéité neuropathologique

Le syndrome de Benson en lien avec une ACP a maintenant une description syndromique. Nous allons maintenant aborder les différents profils neuropathologiques pouvant en être l'étiologie.

La majorité des ACP sont sous tendues par la MA (75% selon Graff-Radford et al. 2021) qui est une maladie dont la prévalence augmente avec le vieillissement de la population bien qu'il existe des formes précoces (6).

Les autres étiologies neurodégénératives connues et représentant 25% des ACP, sont la MCL, la DCB, et plus rarement mis en évidence, la MCJ dans son variant de Heidenhain (12).

La MA est aujourd'hui la plus fréquente des pathologies du vieillissement (60-80%), alors que la MCL est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente représentant 30% de celles-ci (13).

Dans l'ACP, les anomalies histopathologiques habituellement rencontrées dans ces entités seront présentes mais auront une distribution différente située préférentiellement dans les régions corticales occipitales (aires visuelles primaires et aires visuelles associatives), pariétales et temporales latérales. Elles s'étendent lors de l'évolution de la maladie suivant un gradient postéro-antérieur (2,10,14-16).

3.1. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative dont les caractéristiques principales sont des plaques séniles β -amyloïdes (β A) extracellulaires et des dépôts neurofibrillaires constitués de protéine TAU hyperphosphorylée (Annexe 4 : Stades de Braak), avec perte de matière neuronale (17,18).

Cliniquement, dans sa forme typique, il est décrit un déficit mnésique épisodique, non amélioré par l'indigage en lien avec des anomalies neuropathologiques, intéressant essentiellement la partie médiale des lobes temporaux.

L'évolution habituelle des troubles cognitifs conduit à un déclin fonctionnel dans les activités de la vie quotidienne avec dépendance qui fait rentrer le sujet dans la phase des troubles cognitifs majeurs (17,19).

En plus de cette présentation clinique caractéristique, il existe des phénotypes « atypiques non amnésiques » de MA incluant les variants corticaux focaux et atteignant des sujets plus jeunes.

Ces différents phénotypes cliniques dépendent de la localisation des anomalies neuropathologiques dans le cortex cérébral (6,18). Le syndrome de Benson ou variant visuel de MA en lien avec une ACP en fait partie et représente notamment 13% des MA précoces (6). Il existe par ailleurs d'autres phénotypes cliniques tels que l'aphasie primaire progressive de type logopénique ou variant langagier, le variant fronto-comportemental, la dysfonction motrice avec syndrome cortico-basal ou encore des phénotypes atypiques se superposant et pouvant entraîner des confusions dans le diagnostic.

Les critères diagnostiques ont donc évolué avec le temps pour s'adapter à cette hétérogénéité phénotypique de MA, ceci a contribué à l'implication grandissante des biomarqueurs Alzheimer dans le liquide céphalo rachidien (LCR) (20).

En effet le diagnostic de MA a progressé en se définissant de clinique à clinico-biologique soulignant l'importance de l'amyloïdopathie et de la tauopathie comme biomarqueurs in vivo.

Depuis 2021, l'International Working Group (IWG) ont réactualisé les critères pour le diagnostic de la MA en incluant les variants logopéniques et visuels (Atrophie corticale postérieure) dans les phénotypes communs de maladie d'Alzheimer, au même titre que le syndrome amnésique du variant hippocampique en plus de la notion de biomarqueurs (21) (Annexe 5 : Critères diagnostiques de la MA par Dubois et al. 2021).

3.2.Maladie à corps de Lewy

La MCL est une synucléinopathie (accumulation de protéine alpha-synucléine constituant les corps de Lewy dans les neurones et conduisant à leur mauvais fonctionnement). En plus de la substance noire des noyaux gris centraux, la synucléinopathie a une appétence particulière pour les noyaux du nerf olfactif, le noyau du nerf vague et du nerf glosso-

pharyngien dans le tronc cérébral, en limbique dans le locus coeruleus et les amygdales, dans le néocortex et en particulier pour le cortex des régions postérieures (22).

La maladie à corps de Lewy certaine, se définit par une preuve histopathologique de distribution compatible. Le syndrome de Benson constitue l'une des présentations cognitives possibles et nécessaires pour envisager un diagnostic clinique de MCL probable ou possible en plus du syndrome dysexécutif.

S'y ajoutent 3 caractéristiques principales, telles que les hallucinations visuelles, des troubles du comportement en sommeil paradoxal et un parkinsonisme.

On retrouve dans les caractéristiques évocatrices mais non spécifiques : une intolérance marquée aux neuroleptiques, une instabilité posturale, des épisodes de syncopes ou de léthargies plus ou moins prolongées définissant les fluctuations, l'hypersomnie et une dysautonomie. (23) (Annexe 6 : Critères diagnostiques de la MCL par Mc Keith et al. 2017).

D'après Tang Wai et al. (2003) l'apparition d'un parkinsonisme et d'hallucinations visuelles se surajoutant à un syndrome de Benson serait très en faveur de la participation d'une MCL dans l'ACP (24).

3.3.Dégénérescence cortico-basale

La DCB est une pathologie causée par l'accumulation anormale de protéine TAU hyperphosphorylée (tauopathie) entraînant une atrophie corticale à prédominance fronto-pariétale asymétrique (25,26).

Le diagnostic formel se base sur la neuropathologie car la caractérisation clinique se traduit par plusieurs phénotypes, tels que le syndrome cortico-basal plutôt aspécifique et nous fera qualifier le diagnostic de possible ou probable notamment s'il est associé à des troubles cognitifs (Annexe 7 : Critères diagnostiques de la DCB selon Armstrong et al. 2013).

Le syndrome cortico basal se définit par des symptômes moteurs dont les plus fréquents sont un syndrome parkinsonien asymétrique et dopa-résistant, une dystonie et des

myoclonies, avec des chutes mais moins précoces que dans la paralysie supranucléaire progressive (PSP) (27).

Les troubles cognitifs de la dégénérescence cortico-basale sont multiples, parmi eux l'apraxie gestuelle reste la plus fréquente, mais aussi le phénomène de la main capricieuse, des hémignégligences et enfin des troubles visuo-spatiaux s'intégrant dans le syndrome de Benson dans son variant bipariétal (28).

Ainsi l'association d'un syndrome de Benson à un syndrome cortico-basal doit nous faire évoquer une DCB sous-jacente (24,28) même si cela ne devrait pas être notre unique hypothèse.

En effet, il faut savoir que moins de 50% des DCB diagnostiquées à partir des symptômes cliniques seront confirmées sur le plan neuropathologique, car le syndrome cortico-basal peut exister dans la MA (entre 15-50% selon Graff Radford et al.), la MCL, la PSP, la maladie de Pick, la dégénérescence lobaire fronto-temporale et la MCJ (27). En effet le diagnostic de DCB à partir d'un authentique syndrome cortico-basal n'est finalement confirmé que dans 25 à 56% des cas (28,29).

3.4.Maladie de Creutzfeldt Jakob

La MCJ ou maladie à prion est une pathologie neurodégénérative en lien avec l'accumulation d'une protéine prion physiologique mais mal conformée et donc anormale (résistance aux protéases) qui va induire la mort neuronale et se propager aux autres neurones environnants puis entraîner une encéphalopathie spongiforme.

La protéine anormale dite « scrapie » transmet l'infection à une protéine prion normale par contact simple. Cette pathologie peut être d'origine sporadique ce qui correspond à 85% des cas touchant les patients de plus de 40 ans, familiale dans 5 à 15% des cas et touchant des patients plus jeunes ou acquise, après transmission contagieuse par les liquides biologiques après ingestion de viande bovine contaminée ou iatrogénique (30).

Il existe de variables phénotypes cliniques selon la mutation du gène PRNP en cause (position polymorphe de méthionine et valine sur le codon 129) faisant alors varier la fonction de la protéine prion scrapie (30,31).

Nous évoquerons simplement le variant de Heidenhain, avec dans la phase initiale de la maladie et finalement isolée pendant une courte durée, un syndrome de Benson rapidement progressif (HLH, troubles visuo-perceptifs, distorsion des couleurs, hallucinations, cécité corticale) en lien avec une atteinte corticale occipitale (30,32).

Celle-ci est facilement distinguée des autres étiologies en raison de la rapidité d'évolution. Un électroencéphalogramme (EEG) peut être réalisé pour visualiser notamment des complexes d'ondes lentes à front raide périodiques caractéristiques mais se positive à un stade plus tardif et peut revenir normal dans 30 à 40% des cas. Dans le variant de Heidenhain, les anomalies à l'EEG se trouvent préférentiellement dans les régions postérieures (30,33).

En comparaison avec les autres pathologies neurodégénératives, les patients développent très rapidement des troubles cognitifs majeurs ainsi que des troubles moteurs centraux dans l'évolution de la maladie et ce jusqu'au décès (Annexe 8 : Critères diagnostiques de la MCJ sporadique selon la National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit (NCJDRSU)) (34).

4. Démarche diagnostique

La suspicion d'une pathologie neurodégénérative débute par la plainte du patient ou de son entourage, sur la perception de troubles de ses fonctions visuelles. Le bilan neuropsychologique est dans ce cas d'une grande aide, puisqu'il permet à l'aide d'échelles standardisées et de l'appréciation de l'examineur d'élaborer un diagnostic syndromique et dans le cadre de notre étude, d'établir le syndrome de Benson.

On ne peut pas distinguer l'étiologie d'un patient présentant un syndrome de Benson sur le profil neuropsychologique seul. Il est nécessaire d'évaluer différents biomarqueurs morphologiques, fonctionnels ou biologiques pour permettre une distinction de la pathologie neurodégénérative sous-jacente.

Le spectre des pathologies neurodégénératives rencontre encore des difficultés pour poser des diagnostics de certitude. Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des diagnostics sont fondés sur des faisceaux d'arguments cliniques et paracliniques définissant les étiologies comme « probables » ou « possibles » alors qu'une étiologie « certaine » nécessite toujours une analyse neuropathologique du tissu cérébral et donc

ne peut se faire qu'en post-mortem (Annexe 9 : Organigramme de la démarche diagnostique).

Le bilan de première intention, devant une plainte visuelle en centre mémoire débute par un bilan biologique recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant les troubles cognitifs. Il comporte également un bilan neuropsychologique pour confirmer le diagnostic de syndrome de Benson ainsi qu'une imagerie cérébrale, de préférence une IRM cérébrale dont la fonction est avant tout d'écarter une lésion acquise des territoires postérieurs pour attester de l'origine neurodégénérative.

La démarche diagnostique est poursuivie par la réalisation d'une tomographie par émission de positon (TEP) cérébrale au 18-FDG venant confirmer un hypométabolisme cortical postérieur et orienter l'étiologie en fonction des hypométabolismes focaux éventuellement associés.

Cet examen est suivi d'une ponction lombaire dont les biomarqueurs peuvent permettre de confirmer une éventuelle MA sous-jacente.

Lorsque les biomarqueurs ne reviennent pas en faveur d'une amyloïdopathie, et que certains symptômes spécifiques sont présents, les examens suivants sont adaptés selon l'orientation diagnostique mais non systématiques. Une scintigraphie au DATSCAN peut-être réalisée à la recherche d'une dénervation dopaminergique présynaptique, la scintigraphie myocardique au 123-I-méta-iodobenzylguanidine (MIBG) encore peu utilisée peut orienter vers une MCL. L'utilisation de marqueurs 14.3.3 dans la ponction lombaire sera réalisée en cas de suspicion de MCJ.

4.1. Examen clinique

La consultation doit débiter par l'interrogatoire afin de préciser l'anamnèse.

Lorsque nous suspectons un syndrome de Benson, nous devons nous attacher à rechercher des symptômes surajoutés notamment des troubles neurovégétatifs et des troubles neurosensoriels, ainsi que des phénomènes hallucinatoires. La présence d'une tierce personne est nécessaire, tel que le (la) conjoint(e) afin d'étayer l'interrogatoire notamment concernant d'éventuels troubles du sommeil (comportement, apnées, ronflement). Ces éléments peuvent nous orienter vers une éventuelle MCL.

La consultation est suivie par un examen général standard à la recherche d'une autre cause somatique, celle-ci sera confirmée par la suite par l'IRM cérébrale et un examen biologique, l'objectif étant de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel.

Dans la plupart des cas, le syndrome de Benson est « pur », c'est-à-dire à examen neurologique normal. Il est néanmoins nécessaire de réaliser un examen neurologique complet afin de rechercher des signes extrapyramidaux, leur symétrie, d'évaluer la stabilité et la marche ainsi que le langage dont les anomalies peuvent orienter vers une DCB. Nous devons également rechercher un syndrome cérébelleux et des signes pyramidaux orientant vers une MCJ, notamment s'ils sont d'évolution rapide.

Un test d'hypotension orthostatique doit être réalisé puisque s'il est positif il oriente également vers une MCL.

4.2. L'imagerie cérébrale morphologique : de préférence l'IRM cérébrale

Le syndrome de Benson se traduit par une atrophie corticale postérieure. L'atrophie touche donc préférentiellement les lobes occipito-pariétaux puis s'étend vers les lobes occipito-temporaux selon un gradient postéro-antérieur (35) (Annexe 10 : IRM cérébrale d'un patient atteint d'un syndrome de Benson).

Dans le cas d'un syndrome de Benson sous-tendu par une MA, l'atrophie corticale postérieure est souvent plus marquée que l'atrophie temporale médiale dans les situations avancées. Cette atrophie postérieure affecte essentiellement le précuneus, les lobes occipito-pariétaux et occipito-temporaux et le gyrus cingulaire postérieur, de façon prédominante à droite (36–38).

Dans le cas d'un syndrome de Benson sous-tendu par une MCL, on retrouve une atrophie corticale relativement diffuse (occipitale, pariétale, temporale) qui, à la différence de la MA épargne relativement le cortex temporal médial (39).

Dans la DCB on observe essentiellement une atrophie corticale asymétrique touchant le lobe fronto-pariétal controlatéral à l'hémicorps touché. Les zones les plus atrophiées sont le cortex prémoteur, l'aire motrice associative et l'insula. Néanmoins, ces atteintes restent aspécifiques (39,40).

La maladie à prions dans sa forme sporadique ou génétiquement héritée se définit quant à elle par des hypersignaux T2 et FLAIR du ruban cortical en frontal médial (gyrus

supérieur) et dans les ganglions de la base spécifiquement le striatum, dans l'insula et les régions limbiques (41). Dans le variant Heidenhain, les hypersignaux T2 et diffusion dans les cortex occipitaux et pariétaux seront particulièrement marqués avec une substance blanche sous corticale et des ganglions de la bases relativement préservés dans les phases initiales de la maladie (30,33,40,41).

La séquence diffusion se modifie précocement dans l'évolution de l'encéphalopathie (42,43).

4.3. L'imagerie métabolique en pratique courante : La tomographie par émission de positon cérébrale au 18-Fluoro-désoxy-glucose

Cet examen est utilisé comme marqueur du métabolisme glucidique de l'encéphale et permet de visualiser des zones d'hypométabolisme cérébral (Annexe 11 : TEP scanner d'un patient atteint par un syndrome de Benson).

Le syndrome de Benson mettra en évidence un hypométabolisme dans le cortex postérieur. Lorsqu'il est sous-tendu par une MA, certaines zones pourront être particulièrement atteintes telles que les précuneus et le cortex cingulaire postérieur également atrophiées par l'âge. Dans le variant visuel de MA qui représente le spectre des MA d'âge précoce, les hippocampes sont relativement préservés (36,38).

Dans la MCL, on observe un hypométabolisme dans le cortex occipital, les régions visuelles associatives et la région pariéto-temporale postérieure. A moindre mesure, il existe un hypométabolisme dans le territoire medio-temporal, dans les noyaux caudés, dans la région insulaire, le cuneus et le précuneus avec cingulum postérieur préservé conformant le « signe de l'îlot cingulaire » (39,40,44,45).

La DCB entraîne un hypométabolisme asymétrique bien que bilatéral dans les cortex pariétaux, sensitivo-moteur primaires et prémoteurs frontaux ainsi que le striatum avec les noyaux caudés et les thalamus prédominant du côté controlatéral à l'atteinte clinique (39,40).

4.4. Biomarqueurs du liquide céphalo rachidien

Dans le syndrome de Benson, les biomarqueurs du LCR sont des éléments diagnostiques importants et ce, de façon précoce dans l'évolution de la maladie, puisqu'ils permettent de distinguer une MA y compris à un stade prodromal, des autres pathologies neurodégénératives (46).

En 2018, Jack et ses collègues ont apporté une définition purement biologique de la MA à partir des critères ATN : A pour Amyloïdopathie (protéine β A 1-42 dans le LCR / TEP amyloïde), T pour TAU phosphorylée (phosphoTAU dans le LCR ou TEP TAU) et N pour Neurodégénérescence (Atrophie sur l'IRM cérébrale ou TEP au 18-FDG ou TAU totale dans le LCR).

Cette classification s'appuie sur la notion de phase prodromale à risque de développer une MA (46) (Annexe 12 : Définition biologique de la MA selon Jack et al. 2018).

En effet, la majoration des protéines phosphoTAU et TAU associée à une diminution de la protéine β A 1-42 constitue un profil typique de biomarqueurs aidant au diagnostic, en association avec la clinique, notamment dans les formes atypiques non amnésiques de MA (21).

Il existe néanmoins des profils ambigus de biomarqueurs à la ponction lombaire, notamment les profils A+/T- et A-/T+ en raison d'une corrélation entre la concentration de protéine β A 1-42 et sa production ou sa clairance.

Ainsi chez les patients « fort producteurs de protéine amyloïde », la protéine β A 1-42 pourtant abaissée chez ces sujets, peut présenter des valeurs faussement normales (A-T+) auquel cas, le dosage de la protéine β A 1-40 et le calcul du ratio avec la protéine β A 1-42 apparaît être un biomarqueur alternatif très intéressant pour le diagnostic.

De même, il existe certains faux positifs d'amyloïdopathie dans les hydrocéphalies à pression normale puisque l'augmentation du volume diminue la concentration parfois en dessous du seuil de la protéine β A 1-42 alors que le ratio β A 1-42/ β A 1-40 restera normal, d'où l'intérêt de cette technique (47).

Les biomarqueurs β A 1-42 ainsi que le ratio β A 1-42/ β A 1-40 sont souvent les premiers à se positiver au cours de l'évolution de la MA et, selon le modèle de la cascade amyloïde,

sera suivie de la neurodégénérescence et de l'implication pathologique de la protéine TAU (48,49).

Dans les MA débutant à un âge précoce, des valeurs de βA 1-42 les plus basses sont associées à une atrophie accélérée dans les régions néocorticales associées aux variants phénotypiques de MA tels que les régions associatives postérieures et ce, précocement dans l'évolution de la maladie puisque sa diminution est corrélée à la formation des plaques amyloïdes (50,51).

La présence de plaques amyloïdes, signant l'entrée dans la pathologie alzheimerienne, prédit un futur déclin cognitif mais ne suffit pas à elle seule à définir la MA qui nécessite l'implication de la tauopathie pour s'exprimer en des termes cliniques (46).

En effet, TAU totale initialement plus élevée est associée à une perte de volume sous cortical plus rapide car son accumulation pathologique est souvent associée à l'accélération de la perte de volume de substance grise, elle est le reflet de la neurodégénérescence tandis que phosphoTAU, bien plus spécifique de la MA, correspond au dépôt de plaques neurofibrillaires. Elles seront toutes 2 corrélées à la sévérité du déclin cognitif (38).

Le dosage des biomarqueurs dans le LCR influence jusqu'à 70% des décisions médicales dans le spectre des pathologies neurodégénératives (48). Ils sont à ce jour les outils les plus spécifiques pour le diagnostic d'une MA (21).

Il faut néanmoins remarquer que dans les MA de début tardif, l'accumulation d'une autre protéinopathies, n'est pas rare ce qui explique parfois et malgré un profil typique de biomarqueurs, une symptomatologie hétérogène avec une sévérité variable selon les patients (48). Ainsi la ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs du LCR ne permettra pas d'apporter l'ensemble des réponses étiopathologiques.

Lorsque nous ne retenons pas la MA à partir des biomarqueurs Alzheimer, le diagnostic de certitude des autres pathologies peut s'avérer complexe puisqu'en pratique courante, nous n'avons pas encore de biomarqueurs pour la MCL ou la DCB même si ces derniers sont à l'étude.

Pour la MCJ, il existe un biomarqueur qui est la protéine 14-3-3 détectable dans le LCR par Western Blot ou ELISA. Il s'agit d'une technique efficace mais la sensibilité est moins importante dans les phases initiales de la maladie.

La spécificité reste limitée en raison des diagnostics différentiels puisque des états neurologiques inflammatoires ou néoplasiques peuvent majorer également cette protéine dans le LCR ; elle reste néanmoins à ce jour le gold standard (34).

La protéine TAU est également un biomarqueur utile dans la détection d'une MCJ sporadique notamment à des valeurs très élevées > 1000 pg/mL sans que les auteurs aient pu se mettre d'accord sur un authentique seuil de positivité. Son dosage est efficace conjointement à celui de la phosphoTAU qui ne sera pas ou très peu augmentée en comparaison avec la MA, le ratio phosphoTAU/TAU totale est donc efficace en l'absence de superposition avec les valeurs retrouvées dans les autres maladies neurodégénératives (52).

Il existe par ailleurs une méthode d'amplification par « Real Time Quaking Induced Conversion » ou RT-QuIC poussant la protéine prion pathologique à convertir les protéines prion physiologiques afin qu'elles deviennent détectables dans le LCR à des taux minimes et avec une spécificité de 99 à 100% (34).

Enfin, si la ponction lombaire élimine la MA et le MCJ, nous pouvons poursuivre notre démarche diagnostique avec d'autres examens afin de mettre en évidence les autres pathologies neurodégénératives.

4.5. Les examens de seconde intention

4.5.1. La scintigraphie à l'Ioflupane ou scintigraphie au DATSCAN

Il s'agit d'une imagerie utilisant comme traceur l'iode 123 venant fixer les transporteurs présynaptiques de la dopamine au niveau des ganglions de la base. L'atteinte des neurones nigrostriataux dopaminergiques entraîne une diminution de l'expression des transporteurs présynaptiques de la dopamine dans les corps striés. La maladie d'Alzheimer pure n'affecte pas les neurones dopaminergiques et donc l'examen reviendra normal.

La MCL en revanche, entraîne une dénervation dopaminergique du striatum à prédominance putaminale versus caudale, tout comme la DCB pour laquelle le striatum sera atteint de façon plus asymétrique. A noter qu'en phase précoce de ces affections, le DAT scanner peut ne pas mettre en évidence de réduction du transport dopaminergique (40,44,53) (Annexe 13 : Scintigraphie au DATSCAN pathologique).

4.5.2. La scintigraphie myocardique au 123-I-méta-iodobenzylguanidine

Elle utilise comme radiotracer l'iode 123 couplé au MIBG qui est un analogue de la noradrénaline et donc qui est capté par les récepteurs post-ganglionnaires au niveau des synapses sympathiques. Dans la MCL, l'agrégation de la protéine alpha-synucléine affecte l'innervation sympathique cardiaque. Ainsi la fixation du MIBG devient moindre au niveau des terminaisons nerveuses cardiaques.

La scintigraphie myocardique au MIBG est un outil intéressant pour différencier un trouble cognitif lié à une alpha-synucléinopathie d'un autre type de maladie neurodégénérative notamment de la MA ou des autres syndromes parkinsoniens atypiques (40,44,54).

5. Un concept émergent, les copathologies

D'autre part, un nouveau concept émerge actuellement : la notion de copathologies. Dans une population mondiale vieillissante, le vieillissement est associé à un dépôt de protéines liées à l'âge telles que l'alpha-synucléine, la TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), de l'angiopathie amyloïde, des plaques neurofibrillaires, toutes cohabitantes et ce même en l'absence de tout déclin cognitif. L'âge est donc un dénominateur commun au développement des pathologies neurodégénératives.

En effet, 50% des troubles cognitifs avec corps de Lewy seraient associés secondairement à un diagnostic de MA sur des analyses neuropathologiques (55).

Ainsi, le diagnostic de MA basé uniquement sur la clinique a une sensibilité et spécificité de 70 à 80% lorsque l'aspect neuropathologique est analysé (48). Des études neuropathologiques ont établi que les MA isolées ne constituaient que 3 à 30% des patients en présentant le phénotype clinique et que les copathologies concernent 50 à 60% des patients présentant un phénotype clinique de maladie d'Alzheimer (21).

En effet, la protéine signature de la MA qu'est la protéine β amyloïde s'inscrit comme une copathologie très fréquente dans de nombreuses pathologies neurodégénératives dont la MCL et la DCB (56).

Ceci pourrait être en lien avec un mécanisme physiopathologique entre la protéine β A 1-42, promouvant le développement de TAU et de l'alpha-synucléine ce qui a été suggéré chez des modèles de souris dans l'étude de Bassil et al. en 2020 (57).

De plus la coexistence de différentes protéines modifie l'évolution et la structuration des protéinopathies elles-mêmes. En effet, il semblerait que la distribution des corps de Lewy serait modifiée par la présence d'une MA associée en se situant plus fréquemment dans le néocortex et dans les amygdales à la différence des corps de Lewy liés à l'âge se développant de façon prédominante dans le tronc cérébral et les autres structures du système limbique (58,59). Dans des études neuropathologiques, un tiers des MA présentent des corps de Lewy dans les amygdales et 50% des patients avec une MCL développent des protéines TAU et β A dans le néocortex (60-62).

Plusieurs études ont démontré que les copathologies entraînent des symptômes cliniques intriqués, des déclin cognitifs plus rapides ainsi que l'apparition plus fréquente et plus précoce de symptômes moteurs pouvant conduire à des espérances de vie réduites (62). La compréhension de la notion de copathologie est donc également un enjeu pronostique (57,62).

La MCL est de survenue d'autant plus précoce qu'elle interagit avec la MA (59) qui empirera de plus le pronostic clinique puisque la tauopathie et l'amyloïdopathie se surajoutant, viendront accroître les troubles cognitifs en découlant (55,63).

Conjointement, il est prouvé que la copathologie confère à la MA une évolution plus sévère (64). Les phénotypes non amnésiques de MA dont l'ACP fait partie, sont plus à même de se développer à des âges précoces ce qui lui confère un déclin plus sévère et rapide.

A ce jour, nous ne pouvons pas différencier les étiologies sur la présentation initiale, les imageries morphologiques, et le profil neuropsychologique. Nous ne pouvons donc pas déceler les copathologies. Les examens réalisés en pratique courante permettent d'établir

de bonnes orientations diagnostiques mais certaines limites persistent telles qu'un diagnostic de certitude basé uniquement sur des études post-mortem.

Actuellement avec le vieillissement de la population nous sommes confrontés à une hausse de la prévalence des pathologies liées à l'âge. Les enjeux actuels consistent à diagnostiquer tôt et développer des traitements efficaces. Nous comprenons donc aisément l'importance de préciser les diagnostics et y compris les copathologies, afin d'étayer les cibles thérapeutiques en développement.

6. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est donc de décrire une cohorte de patients atteints par un syndrome de Benson en comparant deux groupes de patients (MA versus non MA) en termes neuropsychologique, clinique et paraclinique afin de déceler des différences pouvant aider au diagnostic étiologique sous-jacent aux ACP.

Le second objectif de cette étude est d'analyser les diagnostics étiologiques finaux afin de mettre en évidence l'importance des copathologies dans notre cohorte de patients atteints par un syndrome de Benson initial et de souligner en quoi la scintigraphie cérébrale à l'ioflupane (que l'on appellera par le nom commercial du radiotraceur ; DATSCAN) a pu aider à évoquer la protéinopathie supplémentaire.

MATERIEL ET METHODE

1. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude monocentrique rétrospective et prospective au Centre mémoire Ressource et Recherche du CHU de Tours de janvier 2017 à juillet 2022.

Après la sélection et l'inclusion des patients atteints par un syndrome de Benson objectivé par un bilan neuropsychologique, nous avons rétrospectivement récupéré l'anamnèse et les données démographiques, neuropsychologiques, cliniques, biologiques et radiologiques. Nous récupérons les données du suivi si celui-ci avait eu lieu. Nous avons réalisé un travail de contact de chaque médecin et des patients pour proposer une nouvelle consultation afin de récupérer les informations manquantes et l'apparition d'éventuels nouveaux symptômes.

Lorsque celle-ci était manquante et indiquée, nous faisons réaliser une nouvelle scintigraphie cérébrale au DATSCAN aux patients.

2. Population de l'étude

2.1. Recrutement

Nous avons recruté une cohorte de patients atteints d'un syndrome de Benson et ayant bénéficié d'une ponction lombaire au centre mémoire du CHU de Tours de façon rétrospective à partir des dossiers de janvier 2017 à novembre 2021 et de façon prospective de novembre 2021 à juillet 2022.



Figure n°1 : Schéma de la chronologie de recrutement dans l'étude.

2.2. Critères d'inclusion

Pour être inclus dans notre étude les patients devaient présenter :

- Un syndrome de Benson répondant aux critères de Crutch et al. 2017 (4) ;
- Le syndrome de Benson devait être objectivé par un bilan neuropsychologique ;
- L'absence de pathologie ophtalmique expliquant au moins autant la symptomatologie ;
- L'absence de lésion objectivable sur IRM cérébrale autre qu'une atrophie corticale postérieure ou qu'une microangiopathie (leucopathie vasculaire) ;
- Une ponction lombaire avec des biomarqueurs TAU, phosphoTAU et β A disponibles.

2.3. Critères de non-inclusion

Les patients n'étaient pas inclus dans l'étude s'ils présentaient des troubles cognitifs autres qu'un syndrome de Benson au premier plan (mnésique, langagier ou exécutif).

2.4. Critères d'exclusion

Les patients étaient exclus de la cohorte s'ils présentaient :

- Une lésion sur l'imagerie morphologique pouvant expliquer les symptômes ;
- Une pathologie ophtalmologique entraînant une baisse d'acuité visuelle ou altérant le champ visuel de façon significative ;
- Des données manquantes ou refusaient de participer à l'étude.

2.5. Constitution des groupes

Nous avons fait le choix de constituer deux groupes à partir de notre cohorte de patients atteints d'un syndrome de Benson en fonction de leur profil de biomarqueurs MA ou non MA et donc en utilisant les critères IWG 2021 de Dubois B. et al. décrits antérieurement tout en utilisant les valeurs seuils utilisées au laboratoire du CHU de Tours. Lorsque les profils étaient ambigus (A+/T- ou A-/T+), les ratios β A 1-42/ β A 1-40 étaient calculés afin de ne pas méconnaître des faux positifs ou des faux négatifs.

Le premier groupe était constitué de patients dont les biomarqueurs nous permettaient de retenir une MA avec confirmation biologique selon les critères IWG 2021 et les valeurs utilisées par le laboratoire du CHU de Tours. Nos patients nécessitaient donc des biomarqueurs amyloïdes et phosphoTAU positifs pour être inclus d'emblée dans le groupe MA (A+/T+).

Le second groupe était constitué de patients dont les résultats des biomarqueurs ne permettaient pas de conclure à une MA et qui comprenaient donc les patients ayant des biomarqueurs normaux ou les patients ayant comme résultat soit TAU augmentée isolément (A-/T-/N+), phosphoTAU augmentée isolément (A-/T+/N+) ou une amyloïdopathie isolée (A+/T-/N-) à ratio βA 1-42/ βA 1-40 en faveur d'une distribution normale des protéines amyloïdes.

Si la ponction lombaire montrait un profil de TAU et phosphoTAU augmentée sans amyloïdopathie mais un ratio βA 1-42/ βA 1-40 dans la zone d'incertitude entre 0,05 et 0,068 nous discutons du groupe d'inclusion en fonction de la clinique et des autres examens d'imagerie.

Profil des biomarqueurs	Protéine Béta-amyloïde 1-42 (ng/L)	Ratio AB 1-42/AB 1-40	Protéine TAU (ng/L)	Protéine phosphoTAU (ng/L)	Groupe d'inclusion
Profil normal	>725	>0,05	<410	<59	Groupe non MA
Profil typique (A+/T+/N+)	<725	<0,05	>410	>59	Groupe MA
Profil ambigu n°1 (A-/T+/N+)	>725	<0,05	>410	>59	Groupe MA
Profil ambigu n°2 (A-/T+/N+)	>725	>0,05	>410	>59	Discussion collégiale selon le ratio et la clinique

Tableau n°3: Profils de biomarqueurs dans le LCR et leur groupe d'inclusion.

La ponction lombaire était réalisée selon recommandations actuelles de la HAS du 11 juillet 2022.

Pour les biomarqueurs, nous remplissons un tube de propylène avec au minimum 2 mL de LCR en veillant à limiter la quantité de sang dans les prélèvements. Les tubes étaient ensuite acheminés en moins de 2h après le prélèvement au laboratoire. Les tubes étaient

ensuite centrifugés à 2000g/min pendant 10 minutes à 4°C. Ils étaient ensuite aliquotés et congelés -80°C. Les techniques utilisées pour l'analyse des biomarqueurs étaient, avant le 01/04/2019, une méthode par ELISA commercialisée par Fujirebio-Innogenetics (INNOTEST® β -AMYLOID (1-42), INNOTEST® β -AMYLOID (1-40), INNOTEST® hTAU Ag, INNOTEST® PHOSPHO-TAU181) puis cette même méthode a été automatisée (Lumipulse G600R commercialisé par Fujirebio).

3. Données recueillies

3.1. Démographiques et anamnestiques

Nous avons recueilli chez nos patients lors de l'interrogatoire :

- L'âge lors de la première consultation ;
- Le sexe ;
- La latéralité ;
- Le niveau éducationnel ;
- La présence d'antécédents cardiovasculaires comprenant hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, antécédent d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral et un antécédent d'infarctus du myocarde ;
- La présence d'une cardiopathie chronique comprenant les troubles du rythme, une insuffisance cardiaque ;
- La présence d'antécédent neurologique comprenant un traumatisme crânien ou l'épilepsie ;
- La présence de syndrome d'apnée obstructive du sommeil appareillé ou non ;
- Une intoxication éthylique chronique ;
- Les antécédents psychiatriques ;
- Les antécédents familiaux de MA ;
- La présence d'une pathologie ophtalmologique ;
- Le délai d'évolution.

3.2. Neuropsychologiques

Nous avons utilisé le premier score Mini-mental State Examination (MMSE) (Annexe 14) réalisé auprès du patient ainsi que la présence ou non d'une plainte mnésique initiale émanant du patient.

Nous avons recueilli à partir des conclusions des tests neuropsychologiques les différentes fonctions supérieures atteintes. Nous avons en plus des symptômes visuo-spatiaux et visuo-perceptifs vérifié l'intégrité ou l'affection des autres sphères cognitives, notamment langagière, dysexécutives, mnésique épisodique. Les tests réalisés afin d'évaluer les fonctions visuelles supérieures comportaient une VOSP, la PEGV, le test des cloches, le test des bisections de lignes, la copie de la figure de Rey. La batterie de Mahieux permettait de mettre en évidence des troubles praxiques. La mémoire épisodique verbale était testée à partir du Rappel libre/Rappel Indicé à 16 items (RLRI-16) ou de la GERIA-12 à la discrétion de l'examineur. La mémoire de travail était évaluée à l'aide des empan et les fonctions exécutives par le Trail Making Test. Les fluences étaient également étudiées en faisant énumérer au patient le maximum de noms d'animaux et de mots commençant par la lettre « P » en un temps donné.

Nous avons recueilli en particulier la présence :

- De symptômes visuo-perceptifs et visuo-spatiaux retrouvés dans le syndrome de Benson et notamment précisé s'ils constituaient un syndrome de Balint complet ou incomplet ou un syndrome de Gerstmann complet ou incomplet ;
- D'une apraxie gestuelle, apraxie de l'habillage, apraxie visuo-constructive. ;
- D'une hémignégligence visuelle ;
- D'une hémianopsie latérale homonyme ;
- D'un déficit de la mémoire de travail ;
- D'un trouble mnésique épisodique sur son versant encodage, stockage ou récupération ;
- D'un score pathologique aux fluences sémantiques « animaux » et formelles en « p » ;
- D'un trouble dysexécutif.

3.3. Biologiques

Les bilans biologiques des patients étaient vérifiés afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel. Si une anomalie était retrouvée, celle-ci était complétée de façon systématique. Nous avons vérifié en particulier :

- Numération Formule sanguine (NFS) et plaquettaire normale ou non ;
- Ionogramme sanguin normal ou non ;
- Fonction rénale normale ou non ;

- Bilan hépatique normal ou non ;
- Carence en Vitamine D ;
- Carence en vitamine B9 ;
- Carence en vitamine B12 ;
- Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) normale ou non ;
- Virus de l'Immunodéficience Humaine et syphilis négatifs ou non.

3.4. Clinique

Les patients devaient répondre aux critères cliniques de Crutch et al. 2017 pour être inclus dans l'étude.

Sur le plan clinique, afin de caractériser la symptomatologie et de rechercher des symptômes à valeur d'orientation vers une étiologie nous avons évalué :

- **Les troubles neurovégétatifs** dont :
 - Une hypotension orthostatique ;
 - Une incontinence urinaire ou au contraire une dysurie ;
 - Une incontinence fécale ou une constipation ;
 - Un larmoiement ou une sécheresse oculaire ;
 - Une hypersialorrhée ou une sécheresse buccale ;
 - Une rhinorrhée.
- **Les troubles neurosensoriels** dont :
 - Une photophobie ;
 - Une agueusie ;
 - Une hyposmie ou anosmie.
- **Les phénomènes hallucinatoires** dont :
 - Des sensations de présence ;
 - Des sensations de passage ;
 - Des hallucinations visuelles.
- **Les troubles du comportement en sommeil paradoxal**
- **La présence d'un syndrome cérébelleux statique ou dynamique et d'un syndrome pyramidal**

- **La présence d'un parkinsonisme** à partir de la partie III de l'Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS III) (Annexe 15) en évaluant :
 - Un syndrome extrapyramidal segmentaire ;
 - La symétrie ;
 - Un syndrome extrapyramidal axial ;
 - Des mouvements anormaux tels qu'un tremblement ou une dystonie.
- **La présence d'une dysarthrie et de troubles de la déglutition**
- **La présence d'un trouble oculomoteur.**

3.5. Données radiologiques

3.5.1. Imagerie morphologique

Sur le plan morphologique, les patients devaient tous avoir bénéficié d'une IRM cérébrale 1,5 ou 3 Tesla sur laquelle nous analysions qualitativement :

- La leucopathie vasculaire en évaluant le stade de Fazekas (Annexe 16 : Stades de Fazekas) ;
- L'atrophie cortico-sous-corticale globale ;
- Une atrophie focale : Hippocampique en évaluant le stade Scheltens (Annexe 17 : Stades de Scheltens) ou une atrophie postérieure bipariétale.

3.5.2. Imagerie métabolique par TEP scanner cérébrale au 18-FDG

Sur le plan fonctionnel, lorsque les patients pouvaient avoir bénéficié d'une TEP cérébrale au 18-FDG nous avons apprécié qualitativement :

- La localisation de l'hypométabolisme cortical ;
- La symétrie.

Les patients devaient avoir été à jeun pendant au moins 4h avant l'examen et la glycémie était dosée avant l'injection puisqu'elle peut modifier la distribution du métabolisme glucidique. Une prémédication pouvait être introduite en cas d'agitation.

Avant le 14/05/2018, les examens TEP ont été réalisés à partir d'un tomographe Ingenuity TF64 (Philips Medical Systems) puis par la suite d'un tomographe Biograph Vision 600 (Siemens Medical Solutions). Une tomodensitométrie était faite avant l'acquisition TEP (à faible dose soit 40mAs et 80 kV délivrant une dose d'irradiation entre 39,7 et 47 mGy x cm). Le délai entre la calibration de dose (injection d'environ 121,6 ±

11,3 mBq de 18-F-FDG) et le début de l'acquisition allait de 25 à 45 minutes et les images étaient acquises pendant 15 minutes. Les images étaient par la suite relues par un examinateur entraîné.

3.5.3. Imagerie métabolique par DAT scanner

Sur le plan fonctionnel, nous analysions également les données du DAT scanner soit parce que les patients inclus en avaient déjà bénéficié antérieurement soit en organisant cet examen au CHU de Tours, nous analysions qualitativement :

- L'aspect pathologique ou normal de cet examen ;
- La sévérité de l'atteinte légère modérée ou sévère.

Cet examen était réalisé également lorsque les critères de MA étaient retenus afin de rechercher une copathologie affectant les noyaux gris centraux.

Les patients n'avaient pas besoin d'être à jeun pour cet examen. Les scintigraphies au DATSCAN ont été réalisées à l'aide d'une gamma-caméra Symbia T (Siemens Medical Solutions) jusqu'au 12/04/2021 puis avec une gamma-caméra Symbia Intevo 6 (Siemens Medical Solutions). Une heure avant l'injection de $141,6 \pm 22,9$ mBq de 123-I-FPCIT (DatSCAN), il était administré au patient 130mg d'iodure de potassium per os afin de réduire la fixation thyroïdienne. Les images étaient par la suite acquises en moyenne 3 heures après l'injection (entre 12 et 16 tomoscintigraphies de chacune 2 minutes et 30 secondes). Il était par la suite réalisé deux reconstructions tomographiques une par reconstruction itérative flash 3D, et l'autre par rétroprojection filtrée, toutes deux avec correction de l'atténuation par la méthode de Chang.

4. Analyse statistique

Les valeurs qualitatives sont le plus souvent catégorielles et ont été analysées en proportions. Les valeurs quantitatives ont été analysées à l'aide de la réalisation de moyennes et d'écart-type dans chaque groupe.

RESULTATS

1. Population de l'étude

Entre janvier 2017 et juillet 2022, 34 patients atteints d'un syndrome de Benson se sont présentés en consultation au CMRR de Tours.

Parmi eux, 3 patients n'ont pas été inclus dans la cohorte, 2 en raison d'un syndrome de Benson non au premier plan et l'autre patient, en raison de l'absence de ponction lombaire disponible.

Sur les 31 patients restants, nous en avons exclu 6, en raison de données manquantes et de leur perte de vue et 2 autres, qui ont refusé de participer à l'étude.

Parmi les 23 patients restants, 12 patients ont été inclus dans le groupe MA et 11 dans le groupe non MA. Le recrutement et l'inclusion des patients est résumé dans le diagramme de flux (Figure n°2).

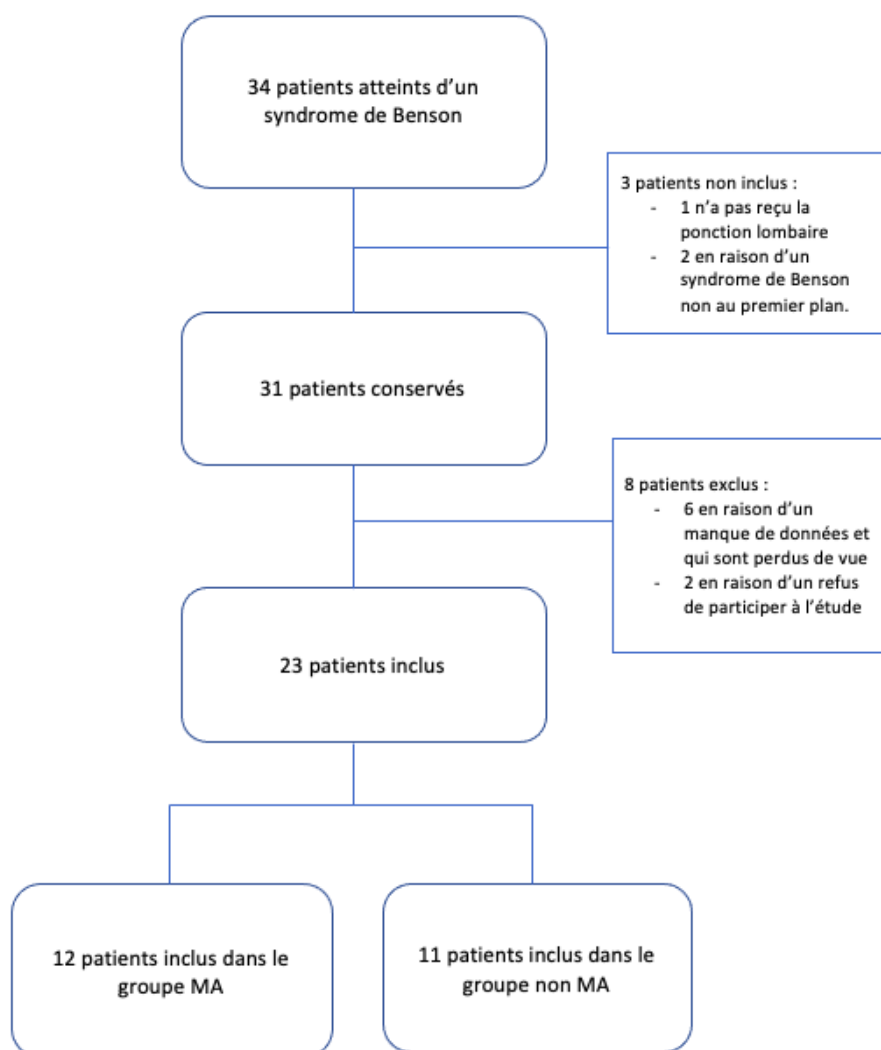


Figure n°2 : Diagramme de flux

2. Description démographique

Les données démographiques et anamnestiques sont présentées dans le tableau n°4.

Les deux groupes étaient similaires sur le plan du sexe ratio avec 4 femmes dans chaque groupe et ils étaient en grande majorité droitiers avec un patient gaucher dans chaque groupe. Il existait une tendance à un âge plus jeune dans le groupe non MA avec une moyenne de 65,82 ans ($\pm 5,95$) alors que dans le groupe MA l'âge moyen était de 69,17 ans ($\pm 8,64$).

Les patients du groupe MA étaient plus nombreux à faire des études supérieures (25%) comparé aux patients du groupe non MA (0%) qui avaient tendance à être surreprésentés dans le niveau collège (54,5%).

Concernant les antécédents personnels, il n'existait pas de différence nette hormis pour les antécédents psychiatriques plus représentés dans le groupe non MA (36,4% versus 16,7%) et la consommation d'alcool régulière plus importante dans le groupe non MA (36,4% versus 16,7%).

Il existait un patient atteint d'épilepsie traitée dans le groupe MA alors que les deux patients ayant des antécédents neurologiques dans le groupe non MA avaient une histoire de chorée de Sydenham et un traumatisme crânien sévère dans l'enfance.

Parmi les 2 groupes nous ne décelions pas de différence particulière si ce n'est pour les antécédents familiaux de MA, plus importants pour les patients du groupe MA (75% versus 27,3%) et comprenaient bien plus volontiers les parents au premier degré.

La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 4,7 ans ($\pm 2,5$) dans le groupe MA et 4,5 ans ($\pm 1,3$) dans le groupe non MA.

Données démographiques	Patients MA n = 12	Patients non MA n = 11
Sexe ratio féminin/masculin	4/8	4/7
Latéralité droite n (%)	11 (91,7)	10 (90,9)
Niveau scolaire		
Primaire : Certificat d'étude n (%)	3 (25)	2 (18,2)
Collège : Brevet, CAP n (%)	3 (25)	6 (54,5)
Baccalauréat n (%)	3 (25)	3 (27,3)
Études supérieures : BEP et études supérieures n (%)	3 (25)	0
Age à la première consultation en années : moyenne (valeurs extrêmes)	69,2 (54 - 79)	65,8 (60 - 75)
Antécédents cardiovasculaires n (%)	9 (75)	8 (72,7)
Cumulant < 3 antécédents n (%)	7 (58,3)	7 (63,6)
Cumulant ≥ 3 antécédents n (%)	2 (16,7)	1 (9,1)
Antécédents cardiologiques : Trouble du rythme - Insuffisance cardiaque - cardiopathie n (%)	1 (8,3)	2 (18,2)
Antécédent de syndrome d'apnée obstructive du sommeil n (%)	3 (25)	1 (9,1)
Antécédent neurologique n (%)	1 (8,3)	2 (18,2)
Antécédent psychiatrique n (%)	2 (16,7)	4 (36,4)
Épisode dépressif caractérisé n (%)	1 (8,3)	3 (27,3)
Trouble anxieux généralisé n (%)	1 (8,3)	1 (9,1)
Consommation régulière d'alcool		
≤ 2 Unités par jour n (%)	2 (16,7)	2 (18,2)
> 2 Unités par jour n (%)	0	2 (18,2)
Pathologie ophtalmologique non significative : cataracte - trouble de l'acuité visuelle n (%)	2 (16,7)	2 (18,2)
Antécédents familiaux de Maladie d'Alzheimer n (%)	9 (75)	3 (27,3)
≥ 1 parent du premier degré n (%)	8 (66,7)	1 (9,1)
< 2 parents du second degré n (%)	1 (8,3)	1 (9,1)
≥ 2 parents du second degré n (%)	0	1 (9,1)
Durée d'évolution en années : moyenne (valeurs extrêmes)	4,7 (2-10)	4,5 (3-7)

***Tableau n°4 :** Données démographiques et anamnestiques de chaque groupe*

3. Description biologique et clinique

3.1. Clinique

Les caractéristiques cliniques de la cohorte sont listées dans la figure n°3.

Les symptômes neurovégétatifs sont peu représentés. Dans le groupe MA, 33,3% présentaient un test d'hypotension orthostatique tout comme dans le groupe non MA à 36,3%.

En revanche la constipation ressortait comme fréquente dans le groupe non MA à 45,5% contre 8,3% chez les patients MA.

Les troubles neurosensoriels à type de dysgueusie et anosmie étaient peu fréquents, tous 2 à 8,3% dans le groupe MA alors qu'un seul patient présentait une anosmie dans le groupe non MA (9,1%).

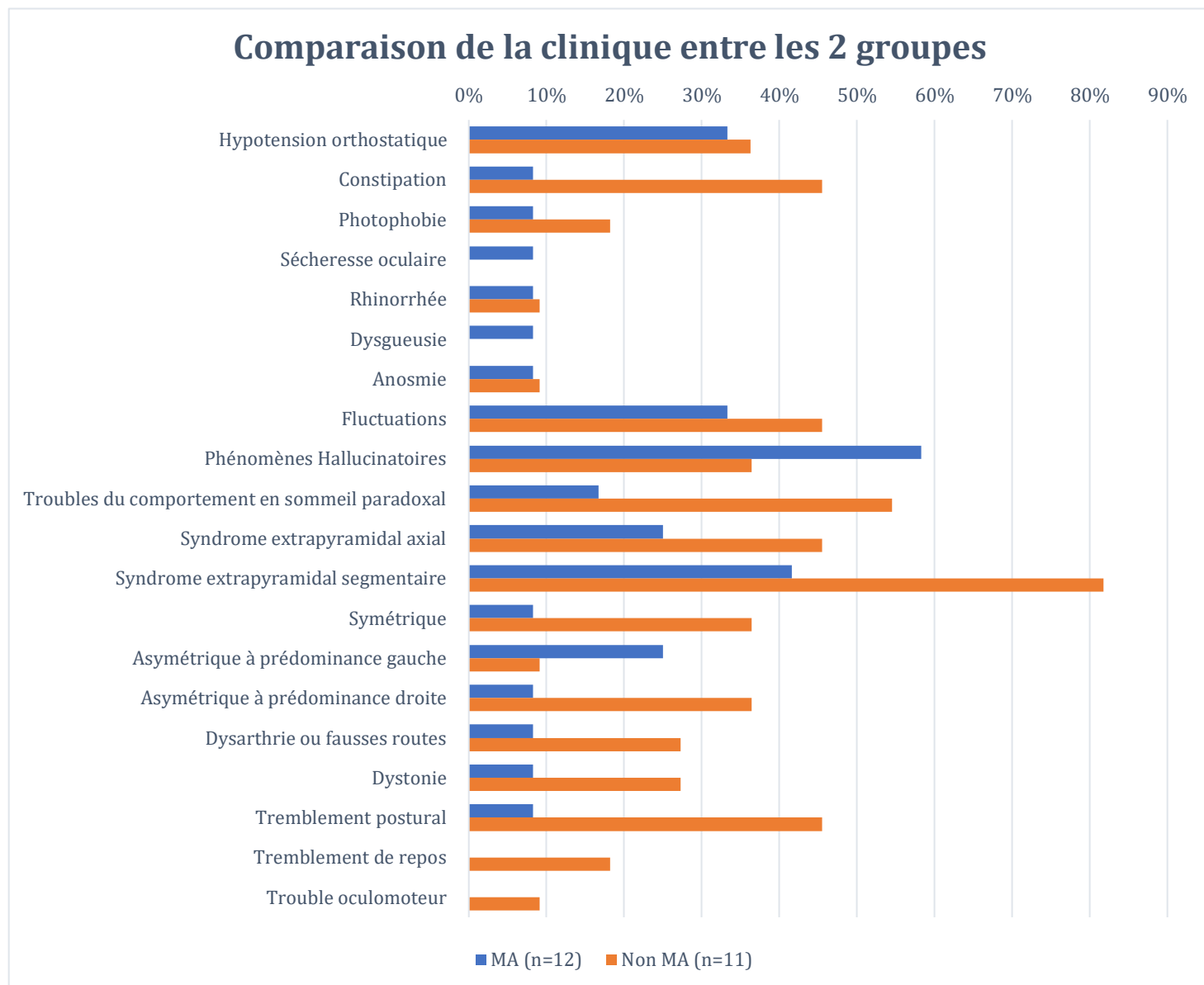
Les fluctuations cognitives étaient présentes chez 33,3% des patients du groupe MA et 45,5% du groupe non MA.

Les phénomènes hallucinatoires étaient plus fréquents chez les patients du groupe MA à 58,3% versus le groupe non MA à 36,4%.

Au contraire, les troubles du comportement en sommeil paradoxal étaient plus représentés dans le groupe non MA à 54,5% contre 16,7% dans le groupe MA.

La présence d'un syndrome extrapyramidal était fréquente dans notre cohorte mais avec une tendance plus importante chez les patients non MA qui présentaient un syndrome extrapyramidal axial ou segmentaire respectivement dans 45,5% et 81,8% des cas pour une moyenne à la partie motrice de l'UPDRS de 18,45/70 ($\pm 13,9$).

Dans le groupe MA ces valeurs étaient moindres mais les patients présentaient tout de même un syndrome extrapyramidal axial dans 25% des cas et segmentaire dans 41,7% des cas pour une moyenne de 5,83 ($\pm 6,03$) à la partie motrice de l'UPDRS. Lorsqu'il était segmentaire il était plus fréquemment symétrique dans le groupe non MA dans 36,4% des cas versus 8,3% des cas dans le groupe MA. Le tremblement concernait seulement 8,3% des patients MA contre 63,6% des patients du groupe non MA qui pour 18,2% présentaient un tremblement de repos et pour 45,5%, un tremblement postural. Par ailleurs aucun patient de la cohorte ne présentait de syndrome cérébelleux statique ou dynamique ni syndrome pyramidal.



***Figure n°3 :** Diagramme comparant les symptômes cliniques dans chacun des deux groupes*

3.2. Biologique

Les bilans biologiques d'orientation cognitive des patients ont été vérifiés. Nous ne décelions pas de différence entre les groupes. La moyenne de la TSH dans le groupe MA était de 2,07 mUI/L (\pm 0,92), ils présentaient tous une euthyroïdie alors que dans le groupe non MA un patient était atteint d'hyperthyroïdie corrigée lors de son suivi et la moyenne de la TSH était à 1,65 mUI/L (\pm 0,55). Les patients étaient pour la plupart carencés en 25-OH vitamine D dans les 2 groupes donnant une moyenne de 48,75 nmol/L (\pm 19,57) dans le groupe MA et de 48,67 nmol/L (\pm 17,22) dans le groupe non MA.

La vitamine B9 était en moyenne à 21,84 nmol/L (\pm 2,23) dans le groupe MA dont un patient était carencé et de 18,25 nmol/L (\pm 7,26) dans le groupe non MA dont 2 patients étaient carencés.

La vitamine B12 était normale chez la totalité des patients pour une moyenne de 286,4 pmol/L (\pm 121,9) dans le groupe MA et de 365,4 pmol/L (\pm 178,99) dans le groupe non MA. Les carences vitaminiques, si présentes, étaient systématiquement supplémentées.

Les numérations formules sanguines et plaquettaires ainsi que le ionogramme sanguin étaient normaux pour la totalité des patients. Nous avons calculé la moyenne du débit de filtration glomérulaire (CKD-EPI) qui revenait à 78,8 mL/min/1,73 m² (\pm 11,04) dans le groupe MA et 78,4 mL/min/1,73 m² (\pm 10,16) dans le groupe non MA, classant la plupart des patients dans la maladie rénale chronique de stade 2.

Le bilan hépatique était normal chez la totalité des patients, à noter qu'un patient du groupe non MA avait des gamma GT augmentées de façon isolée.

L'ensemble des patients de la cohorte avaient été testés négatifs pour le Virus de l'Immunodéficience humaine ainsi que pour la syphilis.

4. Description neuropsychologique

La description des atteintes retrouvées dans le bilan neuropsychologique initial sont présentées dans la figure n°4. L'ensemble de la cohorte en a bénéficié.

Au score MMSE, les patients du groupe MA avaient une moyenne de 19,5/30 (\pm 5,68) et les patients du groupe non MA une moyenne de 21,2/30 (\pm 4,61).

La plainte mnésique subjective associée à la plainte visuelle était plus fréquente dans le groupe MA, dans 50% des cas contre 27,3% dans le groupe non MA. La totalité des patients présentaient une agnosie aperceptive telle qu'attendue, et la plupart présentaient des difficultés visuo-spatiales chez 75% des patients MA et 63,6% des patients non MA. La prosopagnosie était peu fréquente car mise en évidence chez seulement 1 patient du groupe non MA (9,1%) et absente dans le groupe MA.

L'apraxie visuo-constructive était très représentée, chez 75% des patients MA et 90,9% des patients non MA. L'apraxie gestuelle était très fréquente notamment chez les patients

non MA à 72,7% versus 41,7% chez les patients MA. Le syndrome de Balint et Gerstmann complets étaient peu représentés à respectivement 8,3% et 33,3% dans le groupe MA et 9,1% et 27,3% dans le groupe non MA.

La mémoire épisodique avait une tendance à être plus fréquemment atteinte chez les patients MA avec une atteinte du stockage dans 41,7% des cas versus 27,3% des cas dans le groupe non MA qui en revanche avait plus fréquemment une atteinte des fonctions exécutives et de la mémoire de travail dans respectivement 72,7% et 36,4% des cas contre 33,3% et 16,7% des cas du groupe MA.

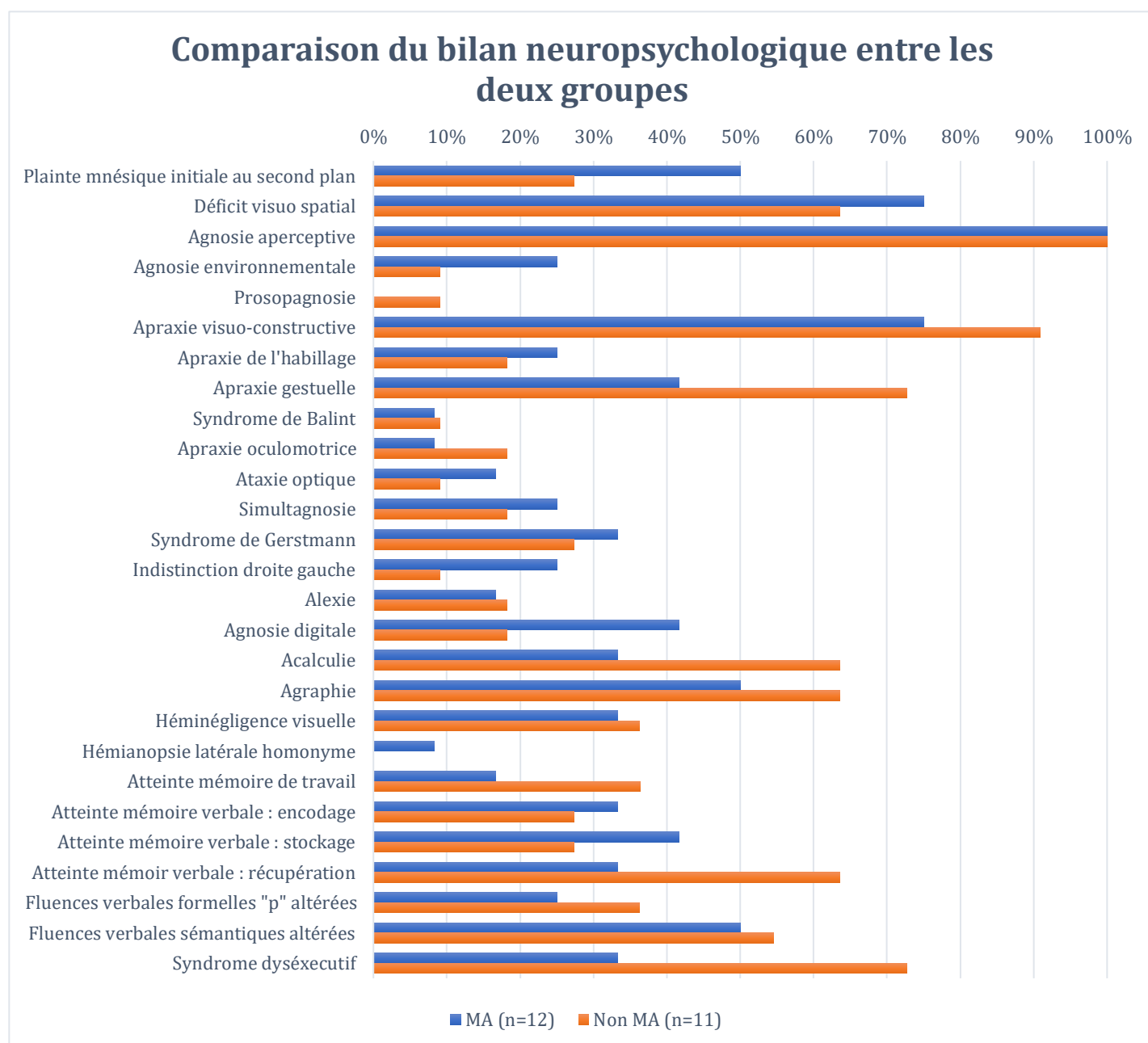


Figure n°4 : Diagramme comparant les atteintes neuropsychologiques entre les deux groupes

5. Description radiologique

5.1. IRM cérébrale

Les patients avaient tous reçu une IRM cérébrale au moins au cours de leur suivi (Figure n°5). Les résultats sont plutôt homogènes entre les groupes avec une atrophie-cortico sous-corticale globale chez 41,7% des patients MA et 27,3% des patients non MA. L'atrophie postérieure n'était qualitativement mise en évidence que chez 25% des patients MA et 45,5% des patients non MA. L'atrophie hippocampique n'était pas rare puisqu'elle était présente chez 75% des patients MA pour une moyenne de 1,7/4 ($\pm 1,5$) à la classification de Scheltens et 54,5% des patients non MA pour une moyenne au de 1,2/4 ($\pm 1,3$). Il existait une tendance à la leucopathie vasculaire plus marquée dans le groupe non MA, présente dans 63,6% avec un score Fazekas moyen de 1,1/3 ($\pm 0,94$) versus 25% des patients MA avec un Fazekas moyen de 0,3/3 ($\pm 0,65$).

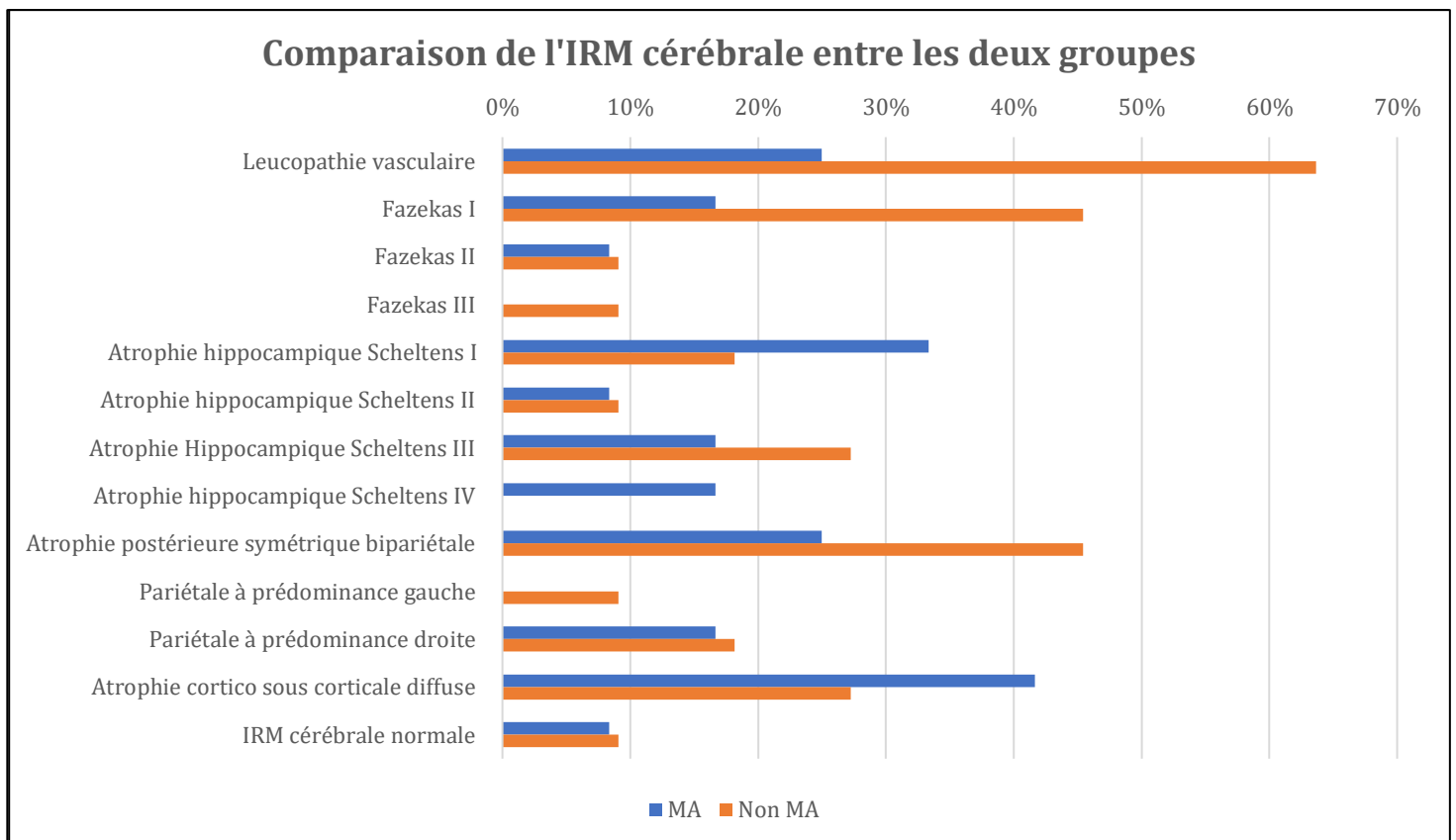


Figure n°5 : Diagramme comparant les IRM cérébrales dans chacun des deux groupes

5.2. TEP scanner cérébral au 18-FDG

Le TEP scanner cérébral mettait en évidence une atrophie à prédominance postérieure pour la totalité des patients. Les résultats sont présentés dans la figure n°6.

Une des patientes du groupe MA n'en a pas bénéficié.

La plupart des patients avaient une atteinte pariétale bilatérale, et celle-ci était nettement asymétrique dans 9,1% des 11 cas dans le groupe MA et 27,3% dans le groupe non MA. Il existait une tendance à la prédominance droite chez 45,5% des patients MA et 45,5% des patients non MA alors que la prédominance gauche n'était présente que dans 18,2% des cas de MA et 27,3% des cas non MA. Les lobes occipitaux étaient également très fréquemment atteints dans les deux groupes.

On remarque que les lobes temporaux médiaux étaient finalement touchés de façon bilatérale chez 27,3% des patients MA contre 18,2% à gauche et 9,1% à droite chez les patients non MA. Enfin, le cortex cingulaire postérieur était atteint chez 18,2% des patients MA contre 36,4% des patients non MA.

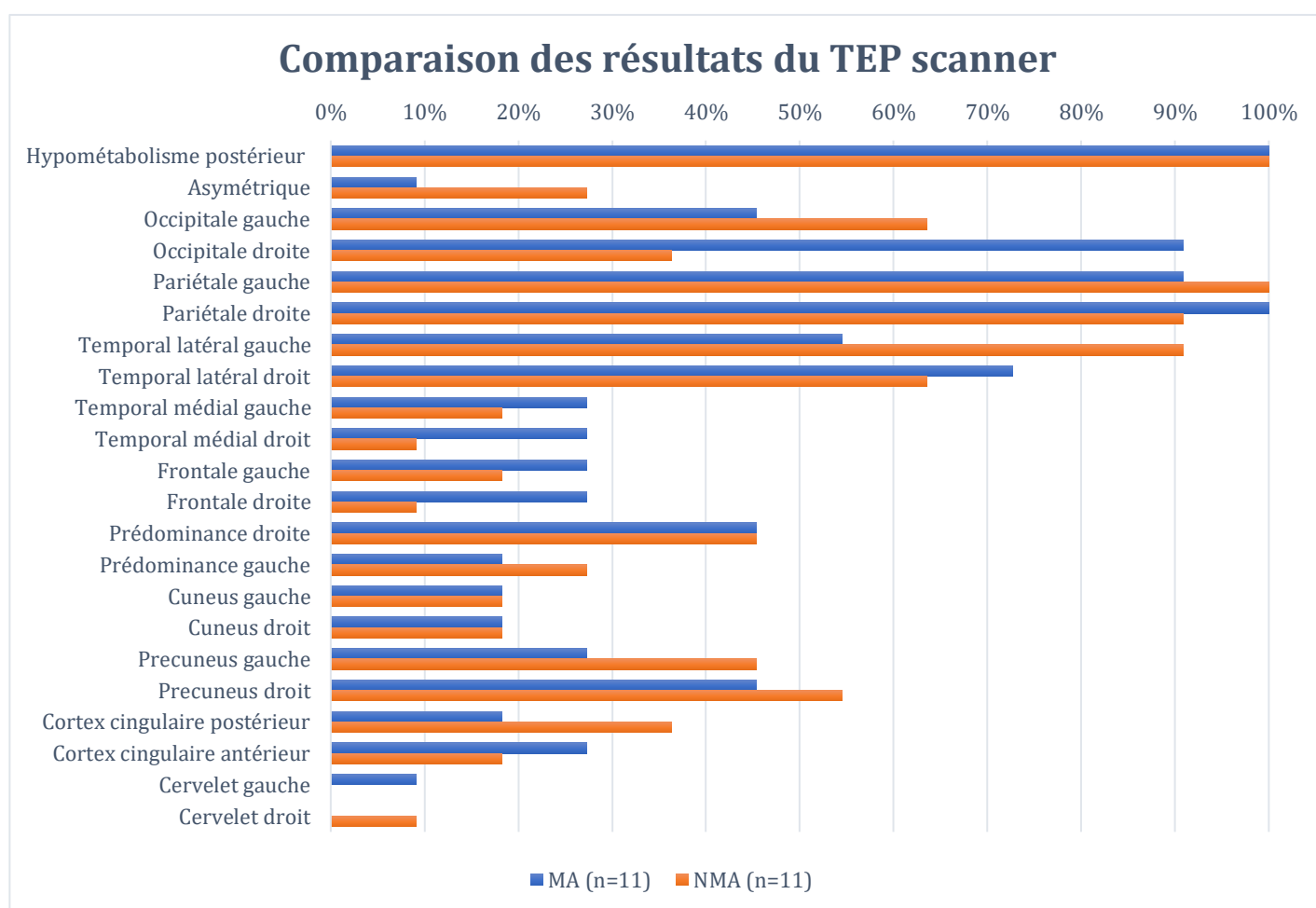


Figure n°6 : Diagramme comparant les résultats du TEP scanner entre les deux groupes

Le lobe frontal était peu fréquemment atteint puisque seulement 27,3% des patients MA présentait un hypométabolisme gauche et ou droits touchés dans respectivement 18,2% et 9,1% dans le groupe non MA.

6. Analyse étiologique

6.1. Scintigraphie au DATSCAN

Les résultats de la scintigraphie cérébrale au DATSCAN sont présentés dans le tableau n°5.

Parmi les patients du groupe MA, 9 patients ont bénéficié d'un DAT scanner dont 5 (55,5%) sont revenus sans anomalie significative.

Les examens des 4 autres patients ont mis en évidence une dénervation dopaminergique significative soit chez 44,5% des patients ayant bénéficié de l'examen et 33,3% de la totalité du groupe MA. Une dénervation dopaminergique a été qualifiée de sévère chez 2 patients et modérée chez les 2 autres patients.

Parmi les patients du groupe non MA, 10 patients ont reçu un DAT scanner dans leur prise en charge. Le DAT scanner est revenu pathologique chez 8 patients dont 3 atteintes sévères (37,5%), 4 modérées (50%) et une atteinte légère (12,5%).

DAT scanner	MA (n=12)	NMA (n=11)
DAT scanner non réalisé	3	1
DAT scanner disponible	9	10
DAT scanner normal	5	2
DAT scanner pathologique	4	8
Atteinte symétrique	3	6
Atteinte asymétrique	1	2
Atteinte sévère	2	3
Atteinte modérée	2	4
Atteinte minime	0	1

Tableau n°5 : Comparaison des atteintes sur le DAT scanner entre les deux groupes

6.2. Diagnostics retenus

Nous avons résumé les étiologies finales retenues dans la figure n°7.

Chez les patients du groupe MA nous avons évoqué une copathologie de type MCL probable chez 33,3% des patients du groupe MA ce qui correspond à 17,4% de la cohorte totale en utilisant les critères établis plus tôt. En effet, 4 patients remplissaient les critères pour une MCL probable surajoutée selon les critères de Mc Keith et al.

Parmi les 8 autres patients, 3 patients (soit 25%) remplissaient les critères de MCL possible, en raison de signes cliniques en faveur mais de la normalité ou de l'absence du biomarqueur disponible qu'est le DAT scanner.

Les 41,7% restants ont été considérés comme atteints d'un syndrome de Benson sous tendu par une MA pure.

Dans le groupe non MA, nous avons conclu au diagnostic de MCL probable chez 8 patients (72,7%) et au diagnostic de DCB chez 2 patients (18,2%). Parmi les patients atteint de probable MCL il existait deux cas chez lesquels le DAT scanner est revenu négatif mais chez qui la clinique typique attribuait le diagnostic selon les critères de Mc Keith et al.

Il persiste un patient au diagnostic incertain (9,1%), en raison de l'absence totale de signes cliniques compatibles avec une MCL ou une DCB mais ayant un DAT scanner pathologique. Nous n'avions pas de patients atteints par un MCJ dans notre cohorte de patients.

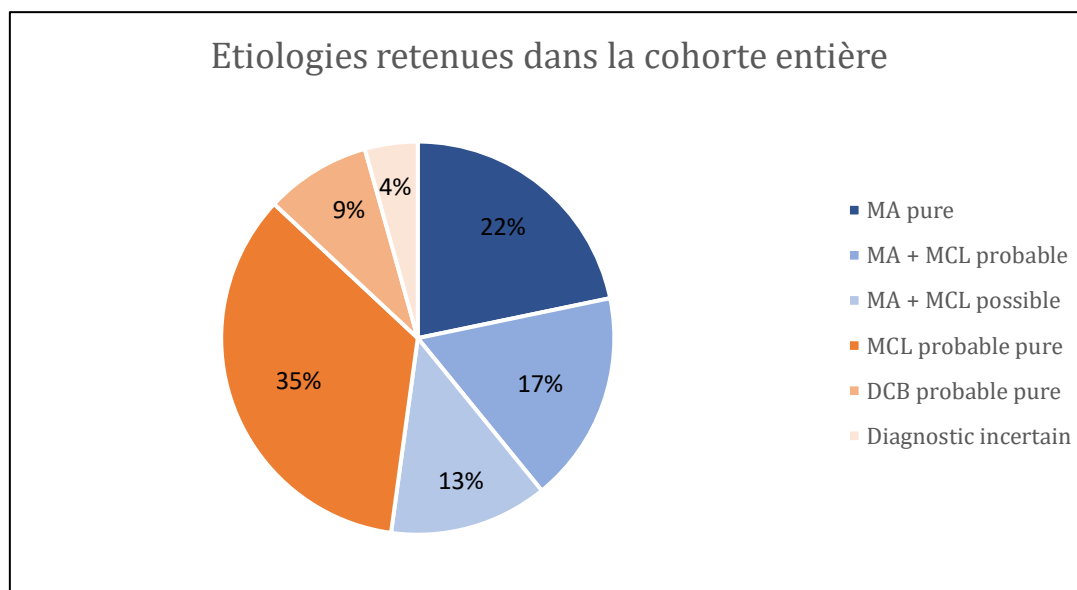


Figure n°7 : Diagramme représentant les étiologies retenues dans notre cohorte entière

DISCUSSION

Notre étude tente à démontrer que lorsque l'on compare deux groupes d'une cohorte de patients présentant tous un syndrome de Benson, l'un dont la MA est confirmée par les biomarqueurs et l'autre chez lequel la ponction lombaire ne retient pas le diagnostic de MA (et donc chez lesquels nous pouvons suspecter un autre diagnostic neurodégénératif), nous ne distinguons que certaines caractéristiques les différenciant.

Nous avons obtenu dans notre cohorte un nombre quasiment égal de patients MA versus non MA. Habituellement la littérature rapporte une nette majorité de patients MA dans le cadre de l'ACP. Par exemple, dans l'étude locale de Beaufils et al. en 2013, 82% des patients présentaient un profil typique de biomarqueurs Alzheimer. Ceci a donc parfois rendu difficile la comparaison avec des études antérieures (65).

La différence pourrait résider dans une plus grande proportion de patients Alzheimer exclus de notre cohorte en raison d'un manque de données.

Sur le plan des données démographiques et anamnestiques, il existait une prédominance d'hommes et il s'agissait de patients relativement jeunes dans les deux groupes tout comme dans diverses études étudiant des cohortes de patients atteints par un syndrome de Benson (15,65,66). Habituellement, il existe une prédominance de femmes dans les différentes cohortes d'ACP. Par exemple dans l'étude de Olds et al. en 2020 (67), l'âge moyen est de 67,8 ans \pm 9,7 ans mais 74% de la cohorte était féminine et il est acquis qu'il existe une discrète prédominance de femmes dans la MA (6).

Par ailleurs, la durée d'évolution de la maladie est globalement identique aux études antérieures entre 3,5 et 4,5 ans (66,68,69).

Les patients du groupe MA étaient plus à même d'avoir des antécédents de MA chez leurs parents au premier degré. Ceci paraît logique puisqu'avoir une MA chez un parent au premier degré est un facteur de risque reconnu de MA notamment à travers un gène de prédisposition génétique qu'est l'apolipoprotéine E (APO-E) ϵ 4 bien que nos patients n'aient pas eu d'étude génétique (19).

D'autre part les patients non MA semblaient avoir plus souvent des antécédents psychiatriques ou addictifs en comparaison avec le groupe MA mais sans significativité possible devant un aussi petit effectif. En revanche, dans des précédentes études, il a été

mis en évidence que les comorbidités psychiatriques telles que l'anxiété et la dépression ne sont pas rares dans le syndrome de Benson, d'autant plus que les patients sont jeunes et non anosognosiques (68,70).

Par rapport à l'étude d'Isella et al. dont la proportion de patients atteints d'une ACP présentant un trouble neuropsychiatrique était de 95%, la proportion de patients présentant des signes neuropsychiatriques restait faible dans notre population, ayant relevé que les comorbidités psychiatriques avérées, et n'ayant pas intégré l'apathie difficile à évaluer sur des données rétrospectives.

Sur le plan neuropsychologique, partant d'un même syndrome initial, l'absence de différence évidente dans l'implication de chaque symptôme était attendue. Le pattern restait relativement hétérogène avec des variations peu concluantes devant un aussi petit effectif. Les syndromes de Balint et Gerstmann étaient rarement complets, comme Tang Wai et al l'ont démontré en 2004 (10).

La quasi-totalité des patients présentaient un déficit visuo-spatial et une agnosie aperceptive, l'apraxie visuo-constructive était également très fréquente (16).

L'héminégligence visuelle était présente mais n'était pas le symptôme le plus fréquent tout comme dans l'étude de Olds et al. en 2020 (67).

L'HLH était également peu fréquente dans notre cohorte en comparatif avec les études antérieures (10).

La plainte mnésique initiale semblait un peu plus fréquente dans le groupe MA que dans le groupe non MA ce qui est corrélé à une atteinte discrètement plus fréquente de la mémoire épisodique. Le MMSE était discrètement plus bas dans le groupe MA avec dans les 2 groupes des résultats pathologiques attendus puisque les items testés dans ce score nécessitent des bonnes capacités praxiques et visuelles (10,35,66).

Malgré la préservation théorique de la mémoire épisodique, elle était fréquemment atteinte dans notre cohorte. Putcha et al. ont publié un article en 2018 sur l'atteinte exécutive dans l'ACP. Il est expliqué dans cette étude que la mémoire de travail étant atteinte fréquemment, celle-ci peut venir biaiser la mémoire épisodique en limitant les capacités d'encodage et donc, atteindre les capacités de stockage (71). Notre étude y corrobore en mettant en évidence une proportion non négligeable de troubles dysexécutifs, essentiellement dans le groupe non MA, ce qui peut être expliqué par un groupe constitué en grande partie par des patients MCL, maladie connue pour affecter les fonctions exécutives (23).

En 2021, Townley et al. ont essayé d'analyser les phénotypes neuropsychologiques de syndrome de Benson en fonction de la latéralité et du caractère ventral ou dorsal des aires corticales atteintes, or ils n'ont pas pu mettre en évidence de sous types d'ACP en raison de la superposition des différents symptômes entre les différentes aires corticales. Ceci appuie l'hétérogénéité de la symptomatologie constituant le syndrome de Benson d'un individu (69).

Après avoir établi le syndrome de Benson constituant l'ACP, il restait à définir les ACP « plus » et ACP « pures » dans chacun de nos groupes. Les symptômes neurovégétatifs étaient relativement similaires dans nos deux groupes, en particulier l'hypotension orthostatique était peu discriminante au contraire de la constipation (72).

La proportion de fluctuation ne différait pas entre les deux groupes mais existait dans 45,5% des cas dans le groupe non MA.

Les phénomènes hallucinatoires apparaissaient en revanche plus fréquents dans le groupe MA ce qui est étonnant conjointement à la précédente littérature à ce sujet. Ceci peut être en lien avec la durée d'évolution des patients de notre cohorte. En 2006, Josephs et al. ont étudié les hallucinations visuelles dans l'ACP concluant à une prévalence de 25% dans leur cohorte. La plupart des cas présentant des hallucinations visuelles, rapportaient également des troubles comportementaux en sommeil paradoxal (62%) et un parkinsonisme (77%) ce qui différait significativement des patients qui ne présentaient pas d'hallucinations visuelles (73).

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal et le syndrome extrapyramidal segmentaire et axial apparaissaient plus fréquents chez les patients non MA, mais la fréquence n'était pas non plus anecdotique dans le groupe MA (61). Au sujet du sommeil et des troubles moteurs centraux, nos résultats ne différaient pas de la littérature puisque le syndrome extrapyramidal segmentaire était de 80% dans le groupe non MA, et qu'il est décrit une prévalence de 85% dans l'article de McKeith et al. qui rapporte par ailleurs des troubles comportementaux en sommeil paradoxal chez 76% des patients MCL versus 4% dans les autres étiologies neurodégénératives (dans nos deux groupes 54,5% versus 17%)(23).

La MCL reste de diagnostic clinique peu sensible et peu spécifique car les signes cardinaux tels que les fluctuations, les hallucinations et le syndrome extrapyramidal nécessitent un examinateur entraîné et peuvent par ailleurs être présents dans l'évolution d'une MA même si cela survient plus tardivement (10,27,61). Néanmoins, même si les phénotypes se superposent, les hallucinations visuelles complexes semblent habituellement être le

symptôme permettant de suspecter la copathologie s'il est présent précocement dans l'évolution de la pathologie (22,63). D'ailleurs dans notre étude, 7 patients du groupe MA présentaient des phénomènes hallucinatoires parmi lesquels nous comptons les 4 MA+MCL probables et 3 MA+MCL possible. Les 5 autres patients chez lesquels nous avons conclu à une MA pure ne se plaignaient pas de phénomènes hallucinatoires.

Se baser sur la clinique uniquement pour distinguer les formes MA et non MA est difficile car à partir d'une certaine durée d'évolution les phénotypes tendent à se superposer. On sait que les patients atteints d'une MA peuvent développer une symptomatologie extrapyramidale et des phénomènes hallucinatoires.

Il existe d'autre part une difficulté quant à la iatrogénie et aux comorbidités vasculaires, qui sont non rares dans notre population cible et qui peuvent par ailleurs entraîner une symptomatologie en elle-même tels que des troubles cognitifs ou un parkinsonisme (22,74,75).

Dans le cadre de la MA, en plus de la clinique, de l'imagerie morphologique et fonctionnelle, l'usage des biomarqueurs du LCR est actuellement pratique courante pour le diagnostic.

Dans notre étude nous avons décidé d'utiliser les critères IWG 2021 de Dubois et al.

Utiliser cette classification est intéressante car elle inclut des critères cliniques et notamment les phénotypes non amnésiques (dans le cas de notre étude ; le syndrome de Benson) en plus des critères biologiques (21).

Nous avons écarté la classification A/T/N de Jack et al, car elle ne considère pas les critères cliniques et apparaît donc moins superposable à la pratique courante, car les seuils de positivité restent flous, et parce que l'approche clinique était partie prenante de notre étude (46). Les critères IWG réactualisés de 2021 apparaissaient donc plus reproductibles.

En revanche si des thérapies ciblées venaient en effet à apparaître, les critères purement biologiques de MA seraient d'utilisation plus efficiente puisqu'ils permettraient de prendre en charge la phase prodromale de la maladie. Cependant, ceci conduirait à s'interroger d'un point de vue éthique sur un « dépistage » de la MA et sur le fait d'introduire un traitement sur des critères biologiques alors que chaque patient présente une évolutivité qui lui est propre.

Dans le cadre des autres pathologies neurodégénératives il n'existe pas à ce jour de biomarqueurs permettant un diagnostic biologique in vivo.

L'intérêt actuel serait de développer des biomarqueurs biologiques peu invasifs y compris pour les autres types de pathologies neurodégénératives. Certaines études ont analysé l'intérêt du dosage de l'alpha-synucléine dans le sang et le LCR. Parnetti et al. ont réalisé une revue de la littérature en 2019 concernant le dosage, dans le LCR, de l'alpha-synucléine totale, oligomérique et phosphorylée et les agrégats d'alpha-synucléine qui montraient des résultats prometteurs mais un pouvoir de discrimination faible entre les différentes synucléinopathies et des seuils de positivité variables entre les différentes études (76). Le dosage dans le sang, les hématies et d'autres fluides ou tissus corporels sont en cours d'étude (77).

A l'image des caractéristiques cliniques, l'imagerie morphologique et fonctionnelle par TEP scanner cérébral ne permettait pas de distinguer de façon nette les deux groupes.

A l'IRM, la seule différence retrouvée dans notre étude semblait être une tendance plus importante à la leucopathie vasculaire chez les patients non MA. Ceci pourrait poser la question de la copathologie vasculaire dans les ACP mais nous n'avons pas retrouvé de précédente littérature à ce sujet. En revanche cela interroge sur une éventuelle part vasculaire au syndrome extrapyramidal. Les imageries cérébrales des deux groupes étaient par ailleurs similaires et mettaient plutôt en évidence une atrophie cortico-sous-corticale diffuse. L'évaluation qualitative fait que nous n'avons mis en évidence que peu de patients présentant une atrophie corticale postérieure. Ceci peut être dû au fait que les imageries étaient souvent réalisées précocement lors du suivi et que les subtilités analytiques de l'atrophie corticale postérieure sont peu connues des examinateurs. En 2020, Fumagalli et al. ont évalué différentes méthodes permettant de différencier une ACP d'une MA typique mais ils disposaient de logiciels automatisés ce qui permettait l'obtention de résultats plus précis (78).

D'autre part, nous n'avons relevé qu'une discrète différence sur le plan de l'atrophie hippocampique qui était présente et discrète dans les deux groupes alors que celle-ci aurait dû être bien plus importante dans le groupe MA tout en étant moins mise en évidence dans l'ensemble de la cohorte (3,16).

Bien que cela ne concerne pas spécifiquement le variant visuel, Contador et al. ont évalué en 2021, sur un mode longitudinal, l'évolution de l'atrophie corticale chez des patients atteints par des formes précoces de MA. Ils ont démontré que moins le profil était typique

(protéine β amyloïde à la limite de la normale), plus les régions postérieures étaient impliquées alors que des valeurs de protéines TAU très élevées étaient associées à une perte de volume plus marquée dans les régions temporales médiales. Sur le mode longitudinal, les hippocampes finissaient donc par présenter l'atrophie corticale et sous-corticale plus importantes, ce qui peut expliquer la prévalence non négligeable de l'atrophie hippocampique dans notre cohorte (38).

L'imagerie métabolique cérébrale par TEP scanner, retrouvait systématiquement un hypométabolisme cortical postérieur attendu avec une implication importante des lobes pariéto-occipitaux et temporo-pariétaux comme ceci a été mis en évidence dans des précédentes études (66), en revanche dans notre cohorte nous ne visualisions que très peu d'hypométabolismes cingulaires postérieurs (36).

Nous avons mis en évidence une prédominance dans les régions postérieures droites. Dans une méta-analyse en 2013, Alves et al. avaient noté une atrophie régulièrement plus marquée en pariétal droit (37).

Une nette asymétrie entre les deux hémisphères était par ailleurs mise en évidence dans les deux cas de DCB ce qui est en accord avec la littérature (40).

Caminiti et al. ont, en 2019, établi que l'hypométabolisme occipital était un biomarqueur clé dans le diagnostic de MCL voire même spécifique, permettant de se distinguer de la MA qui serait plutôt associée aux régions temporo-pariétales selon Kasanuki et al. (2012). Ainsi, le pattern finalement relativement superposable entre les deux groupes de notre cohorte soulignait la coexistence possible de ces deux pathologies (79,80). En 2019, Nedelska et al. ont mis en évidence un chevauchement de l'hypométabolisme des régions corticales postérieures et notamment occipitales entre la MCL et l'ACP y compris si celle-ci était sous tendue par une MA, mais que celle-ci différait par une intensité bien plus importante de l'hypométabolisme dans l'ACP (81).

Car en effet, l'ACP peut être sous tendue par différentes étiologies neurodégénératives qui pour certaines sont connues pour coexister chez un même individu et en modifier l'évolution clinique (5,62,64,82).

Un DAT scanner était réalisé chez la plupart des patients non MA et revenait le plus souvent pathologique avec une implication plus marquée des putamens, comme ceci est décrit dans l'article de Oldan et al. (2021) ou dans la méta-analyse de MCleery et al. qui a démontré la fiabilité du DAT scanner pour distinguer une MCL d'une MA (40,53).

Ce qui a été intéressant dans cette étude c'est qu'un certain nombre de patients du groupe MA ont bénéficié également d'un DAT scanner revenant pathologique dans presque 50% des cas permettant de suspecter une copathologie chez ces patients.

Concernant les étiologies retrouvées nous avons finalement conclu pour le groupe MA ; 5 patients atteints de MA pure et 4 atteints de copathologie de type MA-MCL probable avec biomarqueurs en faveur selon les critères de McKeith et al. Chez les 3 patients restants la notion de copathologie restait douteuse, les patients présentaient en effet des signes cliniques en faveur de MCL mais en l'absence de DAT scanner disponible ou bien à DAT scanner normal chez un patient. Il était donc difficile d'attribuer les signes cliniques à une éventuelle copathologie ou bien à l'évolution naturelle de la MA. Dans l'étude neuropathologique de Robinson et al. en 2021, la prévalence des corps de Lewy augmentait de façon proportionnelle à la sévérité de la pathologie alzheimerienne définie selon la stadification de Braak. Ainsi, elle atteignait environ 40% dans les stades intermédiaires voire 55% dans les stades plus sévères de MA (59).

Spire Jones et al. ont réalisé une revue de la littérature qui stipulait une prévalence d'amyloïdopathie de 100% dans la MCL et que 30% des MCL atteignaient les stades V et VI de Braak de dépôts enchevêtrés neurofibrillaires (83).

Dans une cohorte de patients atteints de MA précoce et dont les encéphales ont pu être étudiés de façon neuropathologique, un quart des patients présentaient une copathologie, un tiers en présentaient deux, un peu plus d'un quart en présentaient trois et 9% en présentaient quatre parmi l'angiopathie amyloïde, les corps de Lewy, des lésions vasculaires, une maladie à grains argyrophiles accumulés dans des astrocytes en clusters, de la TDP-43, de l'astrogliopathie liée à TAU. Les corps de Lewy étaient retrouvés en particulier chez 49% des patients MA précoces (dont 22% dans les amygdales) versus 6% des patients MA tardive (64).

Certaines études ont rapporté l'implication du gène APOE ε4 comme facteur de risque d'ACP (84,85). Dans une étude neuropathologique en 2021, Spina et al. ont d'autre part, mis en évidence une association significative de APOE ε4 avec la coexistence de protéinopathies dans une cohorte de patients atteints par une MA, néanmoins sans spécificité pour une protéine particulière (64). APOE ε4 serait par ailleurs surreprésentée dans des cohorte de patients MCL en comparaison avec les contrôles (22).

Chez les patients non MA, le diagnostic de MCL probable était posé chez 7 patients, le diagnostic de probable DCB chez 2 patients mais le diagnostic revenait incertain chez un patient dont le DAT scanner revenait pathologique en l'absence de symptômes cliniques en faveur d'une MCL probable.

Dans le groupe MCL probable, il existait deux patients dont les biomarqueurs disponibles (scintigraphie au DATSCAN) sont revenus négatifs, mais chez lesquels les critères cliniques permettaient de conclure à une probable MCL. En particulier l'un d'entre eux présentait un faisceau d'arguments cliniques pour une MCL, mais le DAT scanner est revenu normal à deux reprises. Une scintigraphie myocardique au MIBG avait été réalisée chez ce même patient et n'avait pas retrouvé de dénervation post-ganglionnaire significative.

Le diagnostic perdurant comme incertain interroge également sur la notion de phase prodromale des pathologies comme cela est décrit par McKeith et al. en 2020 concernant les « Mild cognitive impairment-MCL » dont les critères pourraient correspondre à ce patient dont les caractéristiques cliniques étaient absentes alors que la scintigraphie au DATSCAN est revenue pathologique (86).

Nous remarquons que les patients atteints de DCB étaient rares dans notre cohorte et que nous n'avons pas mis en évidence de copathologie incluant la DCB, en revanche étant une tauopathie, nous pourrions nous poser la question d'une certaine continuité entre la pathologie alzheimerienne et le développement d'une DCB. Il est également important de souligner comme décrit par Ryan et al. en 2014, le développement possible d'un syndrome cortico-basal chez certains patients atteints de MA (27).

L'importance des copathologies ayant été démontrée dans notre cohorte de patients atteints d'un syndrome de Benson, cela pose question de systématiser leur recherche dans la pratique courante. A ce jour, l'impact concerne essentiellement l'utilisation des neuroleptiques quand on sait que le risque de développer des troubles psycho-comportementaux augmente lors de l'évolution des pathologies neurodégénératives et que cette classe de traitement est très mal tolérée chez les patients atteints de MCL. Ceci a surtout un impact dans notre pratique future lorsque l'on considère l'émergence de nouvelles thérapeutiques ciblées sur certaines protéinopathies.

Dans la MA, se développent actuellement des immunothérapies ayant pour but de réguler la production de protéine β amyloïde ou bien son agrégation, de cibler sa protéine précurseur l'amyloïde precursor protein (APP), ainsi que cibler l'agrégation de TAU (87). Il se développe également des thérapies géniques ciblant les gènes APP, microtubule associated protein TAU (MAPT) et APOE ϵ 4 (88).

Dans les synucléinopathies, sont également développées des thérapies modifiant les maladies. Depuis 2014, des études évaluent l'immunisation passive et active contre l'alpha-synucléine oligomérique et protofibrillaire (88,89). Un vaccin alpha-synucléine AFFITOPE PD01 a montré une diminution des dépôts d'alpha-synucléine et de la perte neuronale chez la souris dont il améliorait les capacités cognitives (90). En 2019, des essais ont été réalisés par Brys et al. et ont démontré une bonne sécurité d'emploi concernant des anticorps monoclonaux ciblant l'agrégation de la protéine alpha-synucléine (91,92).

Les thérapies émergentes ont toutes un point commun quelle que soit la protéine en cause. C'est qu'elles sont à l'étude dans des formes prodromales, précoces ou légères. Elles n'ont en effet pas de pouvoir régénérant d'où l'importance de détecter la maladie de façon précoce avant les premiers symptômes et donc de développer des biomarqueurs efficaces.

Nous pourrions poser la question de systématiser le DAT scanner chez les patients MA mais il se pose la question du rendement en l'absence de signes cliniques en faveur. Il existe également actuellement la scintigraphie myocardique au MIBG dont on se sert peu en pratique clinique.

Shimizu et al. (2016) ont évalué le rendement du DAT scanner et de la scintigraphie myocardique au MIBG dans la différenciation de la MCL et de la MA (54). L'aire sous la courbe était de 0,865 pour la scintigraphie au MIBG seule, de 0,923 pour le DAT scanner seul et enfin de 0,981 pour les deux examens combinés. Sakamoto et al. ont évalué également ces deux différents examens pour la distinction avec les syndromes parkinsoniens sans corps de Lewy et il apparaissait que lorsque la clinique était constituée d'un parkinsonisme, la scintigraphie au MIBG ou les deux examens combinés présentaient une meilleure sensibilité et spécificité que le DAT scanner seul. En effet, la scintigraphie au MIBG avait une sensibilité de 85,1% et une spécificité de 91,4% versus les deux examens combinés qui présentaient une sensibilité et une spécificité de 76,6% et 74,3% respectivement (93). Ainsi la scintigraphie au MIBG plus ou moins couplée au

DAT scanner apparaît également comme une méthode diagnostique de choix pour la recherche d'une copathologie de type MCL.

L'une des forces de l'étude est qu'il s'agit de la première évaluant la notion de copathologies en particulier dans le syndrome de Benson. En effet, un nombre non négligeable de patients a pu bénéficier d'un DAT scanner qui pourrait constituer un moyen acceptable et peu invasif pour diagnostiquer la copathologie. En revanche, il s'agirait de réaliser une étude évaluant spécifiquement l'apport du DAT scanner à la recherche d'une copathologie dans la MA, voire dans d'autres pathologies neurodégénératives.

Il existe néanmoins certaines limites à ne pas méconnaître. La première concerne notre petit effectif qui ne permettait pas de réaliser des analyses statistiques fiables et qui ne permettait pas de mettre en évidence de différence en se détachant des fluctuations d'échantillonnage. D'autre part, le caractère rétrospectif de l'étude a entraîné une grande hétérogénéité dans les tests neuropsychologiques réalisés à chacun des patients nous empêchant de réaliser une quantification des notes obtenues à chacun des tests. En effet les tests neuropsychologiques réalisés par des évaluateurs différents, n'étaient pas standardisés ce qui a entraîné des difficultés pour rendre ces mêmes tests comparables. D'autre part, les imageries étaient parfois également réalisées dans des centres différents impliquant des examinateurs différents ayant des méthodes d'évaluation variables.

Afin de pallier cela, nous avons réalisé une analyse qualitative des imageries mais la précision aurait nécessité un évaluateur entraîné pouvant analyser de façon quantitative chaque paramètre.

Enfin le caractère rétrospectif de l'étude a impliqué des temps d'évaluation différents ainsi que des durées d'évolutions différentes pour chaque patient ce qui a donc pu biaiser leur présentation clinique.

CONCLUSION

Les données démographiques, anamnestiques, radiologiques morphologiques et métaboliques apparaissent intéressantes mais peu discriminantes pour distinguer les différentes entités neuropathologiques impliquées dans le syndrome de Benson. Ceci est notamment en lien avec un chevauchement des caractéristiques clinico-radiologiques sous-tendu par la coexistence de protéinopathies neurodégénératives distinctes. Nous avons en effet mis en évidence l'implication des copathologies et démontré l'importance de leur recherche. A ce jour, et jusqu'au développement de méthodes diagnostiques biologiques plus fiables, l'utilisation du DAT scanner apparaît être une bonne méthode pour distinguer les MA pures des MA avec synucléinopathie. Il s'agirait de réaliser cette étude de façon prospective avec des méthodes d'examens neuropsychologiques, radiologiques plus standardisés et si possible à l'aide d'une plus grande cohorte de patients.

LISTES DES ANNEXES

Annexe 1 : Modèle séquentiel de la voie ventrale selon Humphreys et Riddoch (1987)

Annexe 2 : Quelques exemples de tests neuropsychologiques évaluant les fonctions visuo perceptives et visuo-spatiales

Annexe 3 : Critères consensus pour le diagnostic de l'atrophie corticale postérieure « pure » ou « plus » (4)

Annexe 4 : Classification de Braak (1991) (94)

Annexe 5 : Critères clinico-biologiques IWG 2021 pour la Maladie d'Alzheimer (21)

Annexe 6 : Critères de McKeith et al. pour le diagnostic de la Maladie à Corps de Lewy (23)

Annexe 7 : Critères d'Armstrong et al. pour le diagnostic de syndrome cortico-basal et de dégénérescence cortico-basale (25)

Annexe 8 : Critères de la National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) pour le diagnostic maladie de Creutzfeldt Jakob 2017 (34)

Annexe 9 : Organigramme de la démarche diagnostique réalisée dans le service du CMRR du CHU de Tours.

Annexe 10 : IRM cérébrale mettant en évidence une atrophie corticale postérieure

Annexe 11 : Scintigraphie cérébrale au 18-FDG d'une atrophie corticale postérieure

Annexe 12 : Critères biologiques de Jack et al. pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (46)

Annexe 13 : Scintigraphie cérébrale au DATSCAN pathologique

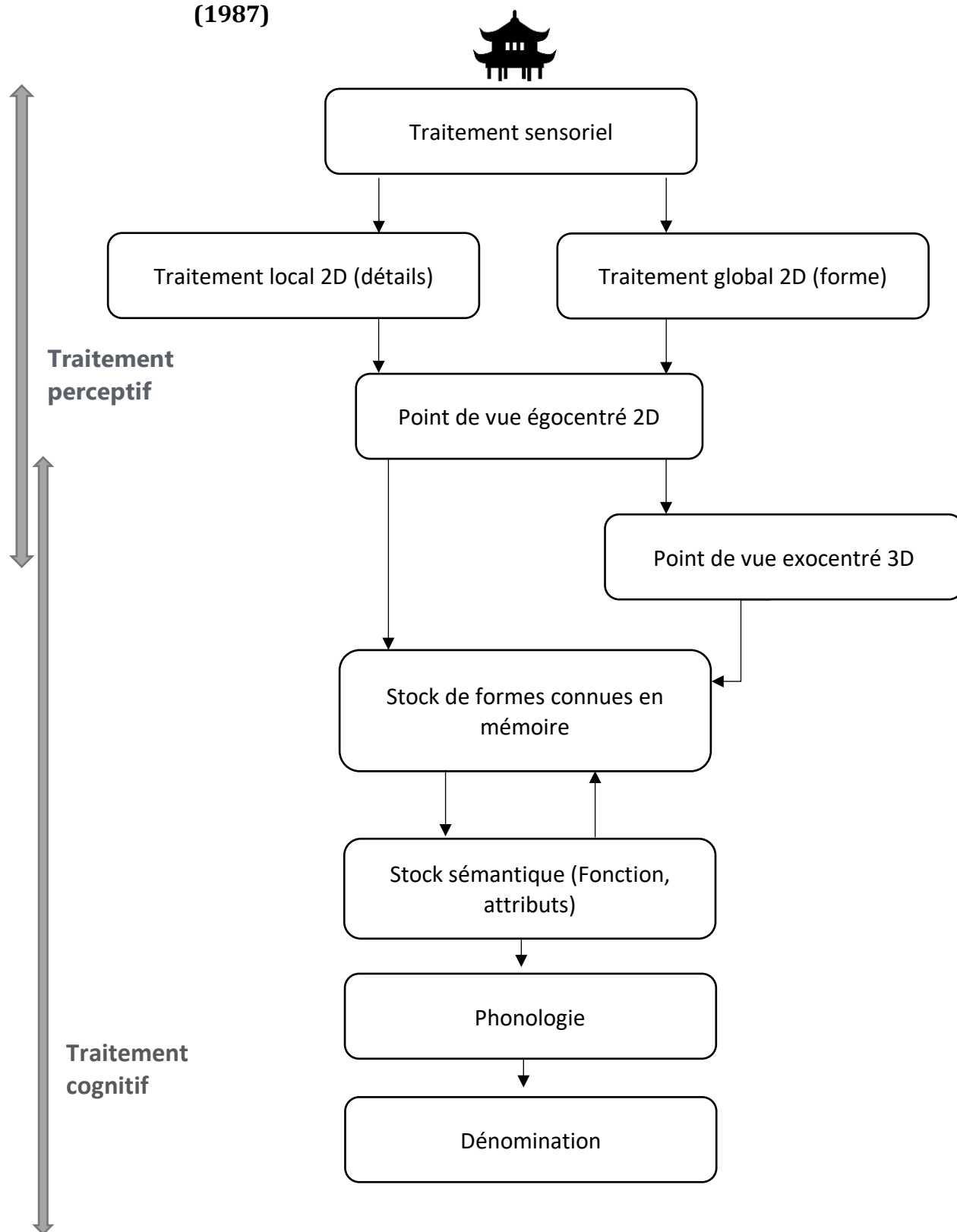
Annexe 14 : Score Mini Mental State Examination (MMSE)

Annexe 15 : Unified Parkinson's Disease Rating Scale of Movement Disorders Society (UPDRS-MDS) révisée en 2017, dernière version 2021 - partie III : Examen moteur (95).

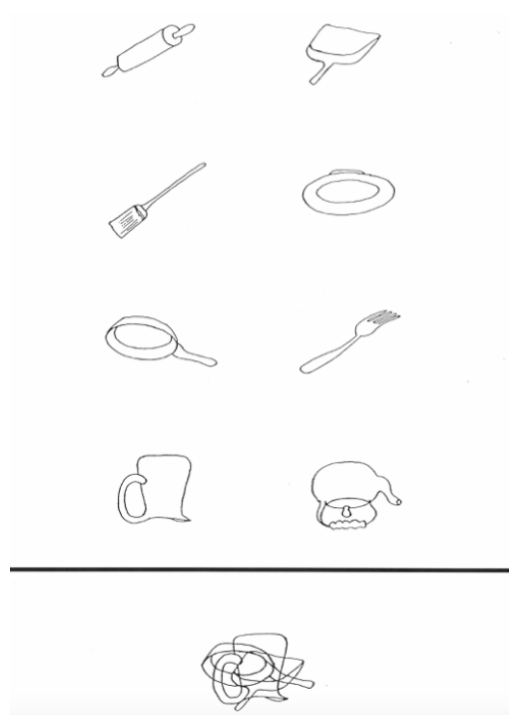
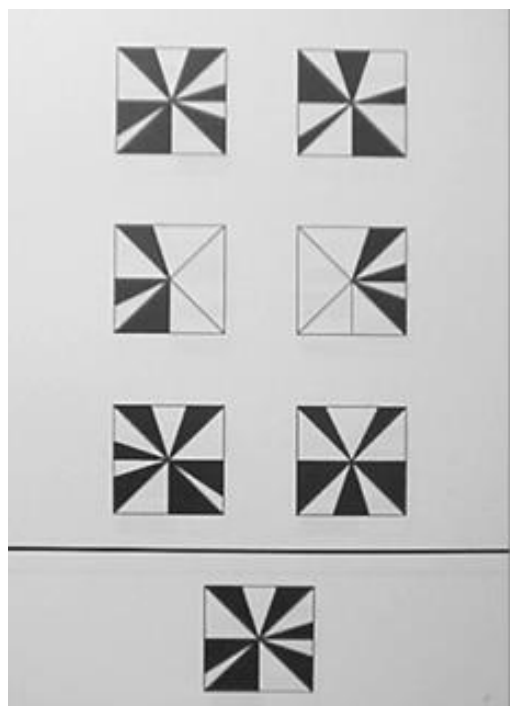
Annexe 16 : Classification de Fazekas pour la leucoaraiose (96)

Annexe 17 : Classification de Scheltens pour l'atrophie hippocampique (97)

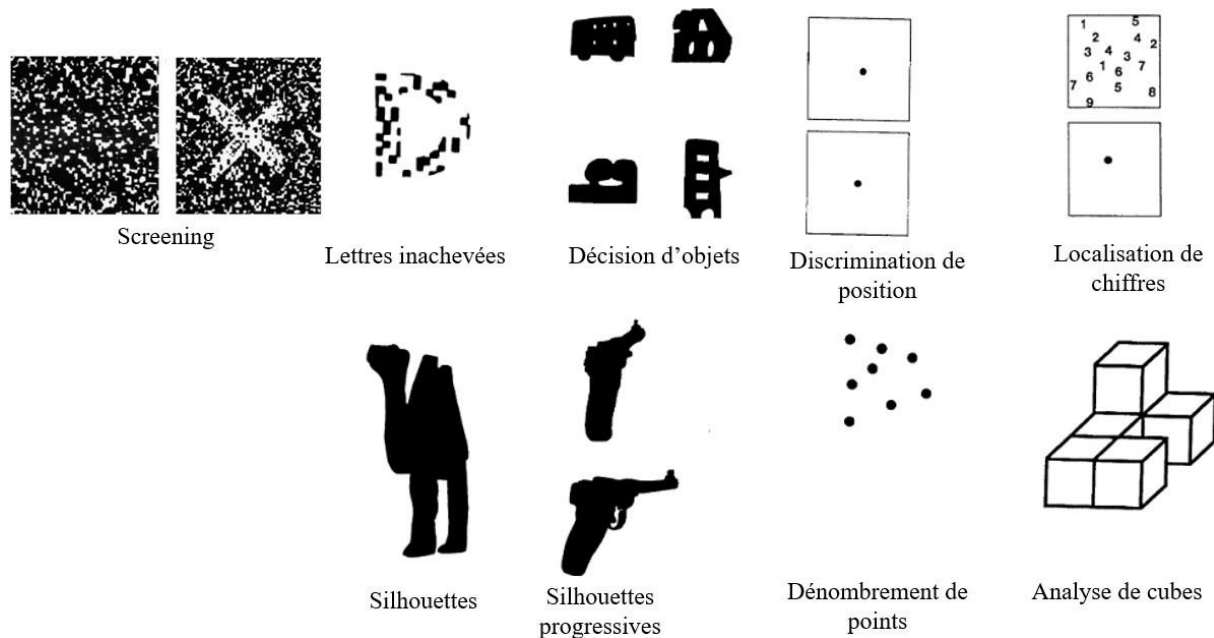
Annexe 1 : Modèle séquentiel de la voie ventrale selon Humphreys et Riddoch (1987)



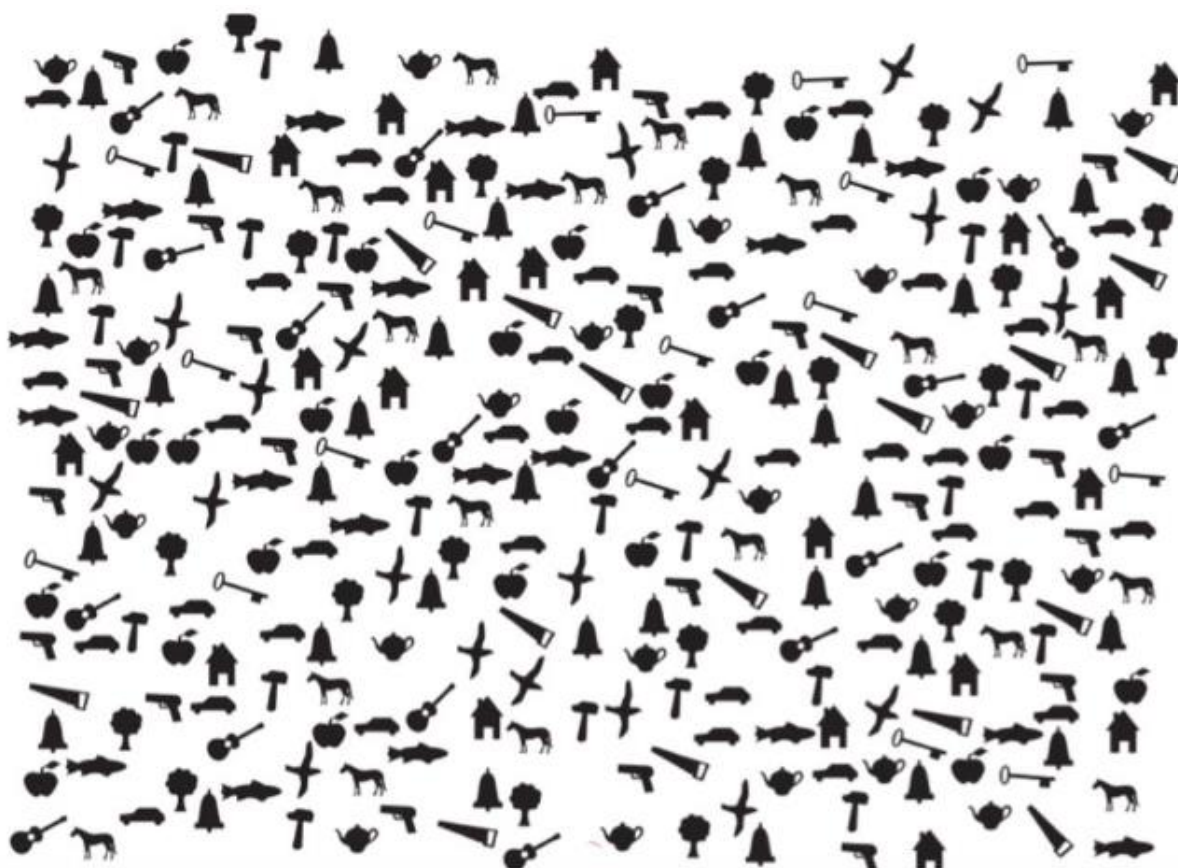
Annexe 2 : Quelques exemples de tests neuropsychologiques évaluant les fonctions visuo-perceptives et visuo-spatiales



Item du Test des figures identiques et item du Test des figures enchevêtrées de la PEGV.



Items de la VOSP



Test des cloches (Gauthier et al. 1989)

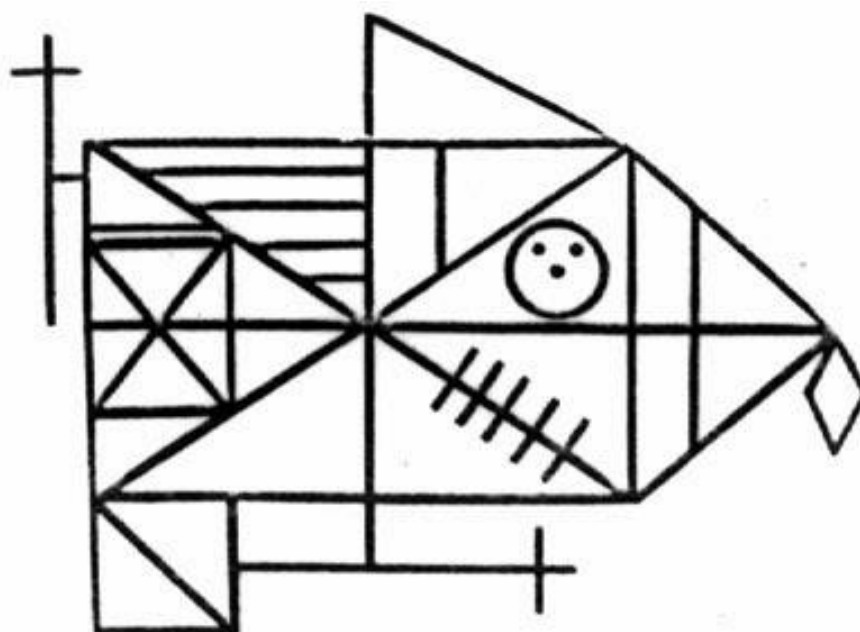
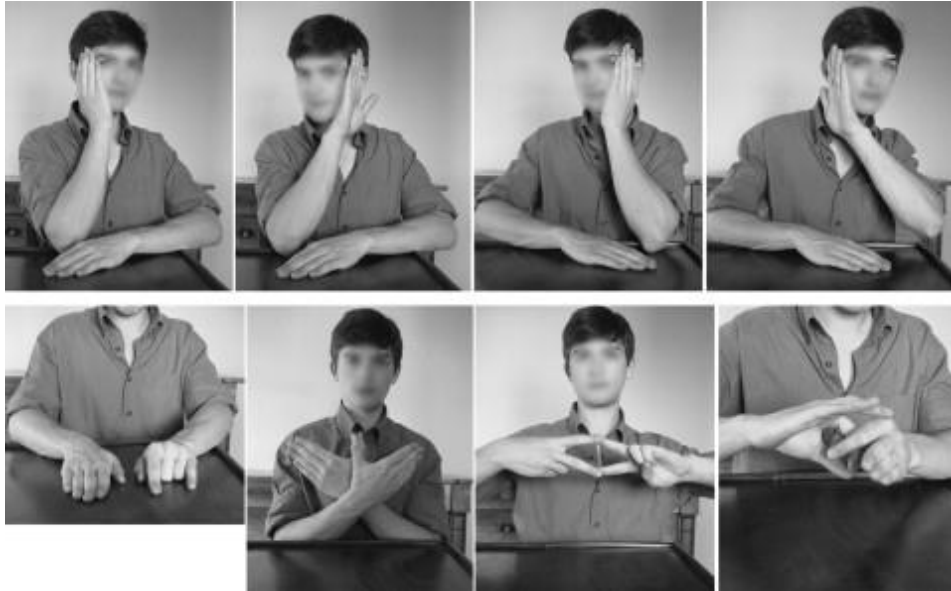
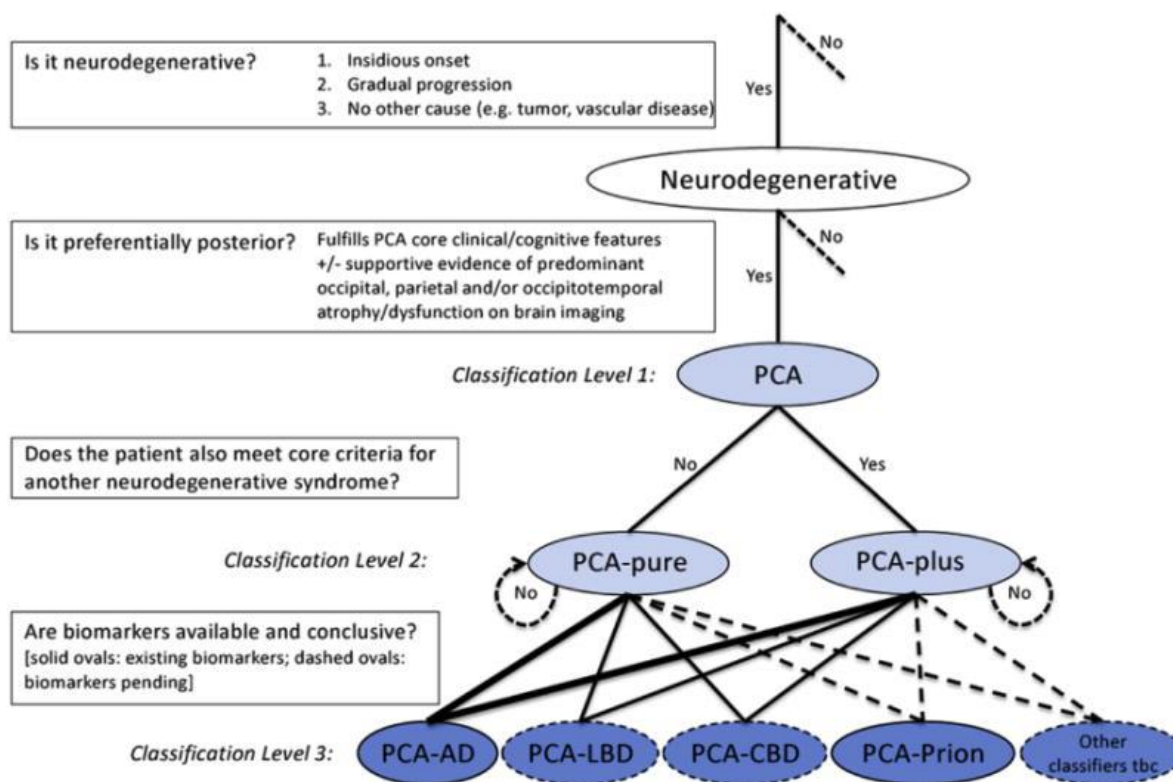


Figure de Rey (1941) standardisée par Osterrieth (1944)

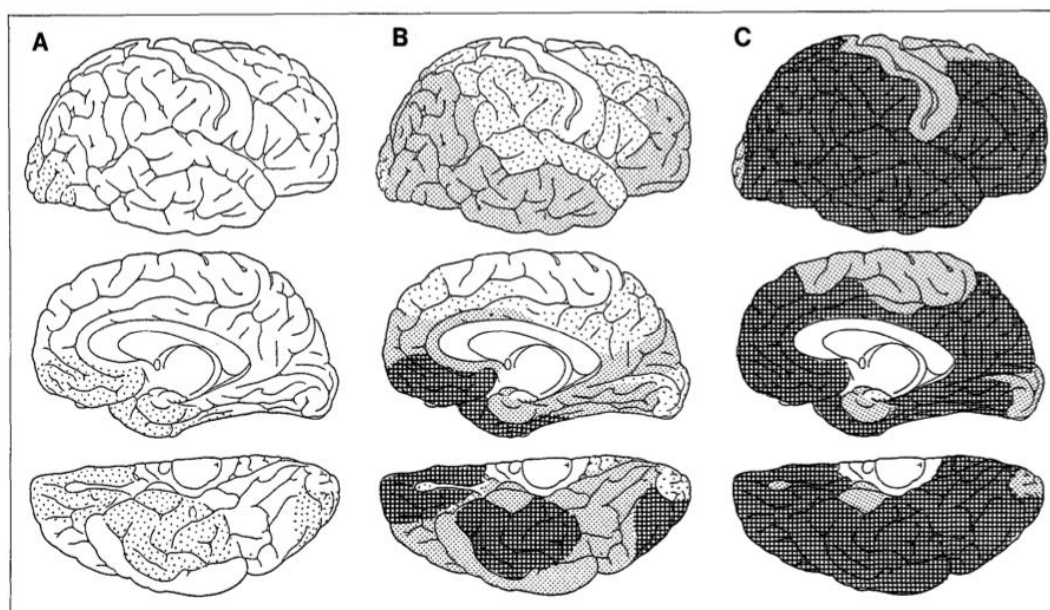


Batterie des praxies de Mahieux (2008) : Le patient doit imiter les gestes de l'examineur avec la main gauche et droite.

Annexe 3 : Critères consensus de Crutch et al. pour le diagnostic de l'atrophie corticale postérieure « pure » ou « plus » (4)



Annexe 4 : Classification de Braak (1991) (94)

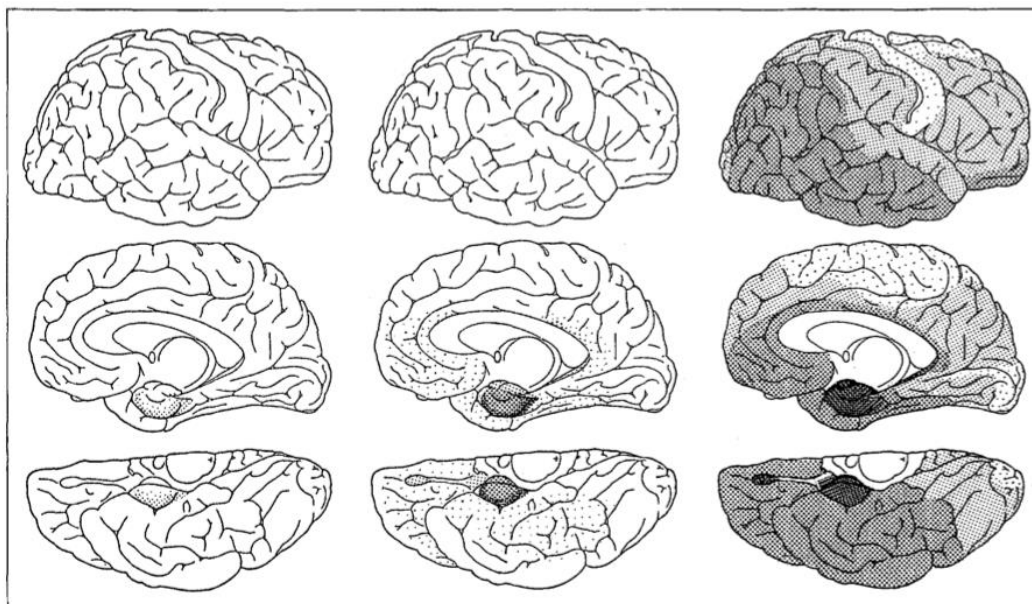


Amyloid

Fig. 1. Distribution pattern of amyloid deposits. **Stage A** Initial deposits can be found in basal portions of the isocortex. **Stage B** The next stage shows amyloid in virtually all isocortical association areas. The hippocampal formation is only mildly involved. **Stage C**

In the end-stage deposits can be seen in all areas of the isocortex including sensory and motor core fields. Increasing density of shading indicates increasing numbers of amyloid deposits

Stades de dissémination des plaques séniles



Neurofibrillary changes

Fig. 4. Distribution pattern of neurofibrillary (NF) changes [neurofibrillary tangles (NFT) and neuropil threads (NT)]. Six stages (I-VI) can be distinguished. Stages I-II show alterations which are virtually confined to a single layer of the transentorhinal region (transentorhinal I-II). The key characteristic of stages III-IV is the

severe involvement of the entorhinal and transentorhinal layer Pre- α (limbic III-IV). Stages V-VI are marked by isocortical destruction (isocortical V-VI). Increasing density of shading indicates increasing severity of NF changes

Stades de dissémination des plaques neurofibrillaires

Annexe 5 : Critères clinico-biologiques IWG 2021 pour la Maladie d'Alzheimer en français (21)

PHÉNOTYPE CLINIQUE	BIOMARQUEURS	Probabilité de la MA comme diagnostic primaire	Examens complémentaires
Phénotypes communs de MA (variante amnésique, APPvI et ACP)	A(+) T(+)	Hautement probable - Établi	Aucun requis
	A(+) T(inconnu)	Probable	Envisager une mesure de pathologie tau (TEP, LCR)
	A(+) T(-)	Probable	Envisager une mesure supplémentaire de pathologie tau (TEP, LCR)
	T(+) A(inconnu)	Possible	Envisager une mesure de de pathologie amyloïde (TEP, LCR)
	T(+) A(-)	Possible	Envisager une mesure supplémentaire de pathologie amyloïde (TEP, LCR)
	A(-) T(inconnu)	Improbable	Bilan étiologique complet* et envisager une mesure de pathologie tau (TEP, LCR)
	A(inconnu) T(-)	Improbable	Bilan étiologique complet* et envisager une mesure de de pathologie amyloïde (TEP, LCR)
	A(-) T(-)	Hautement improbable - Exclu	Bilan étiologique complet*#
	A(inconnu) T(inconnu)	Inévaluable	Envisager des mesures des pathologies tau et amyloïde (TEP, LCR)
Phénotypes peu courants de MA (variante comportementale-dysexécutive, SCB, APPvnf et APPvs)	A(+) T(+)	Probable	Aucun requis Un suivi clinique attentif est nécessaire : un phénotype et une neurodégénérescence atypiques doivent déclencher un nouveau bilan étiologique*.
	A(+) T(inconnu)	Possible	Envisager une mesure de pathologie tau (TEP, LCR)
	A(+) T(-)	Possible	Envisager une mesure supplémentaire de pathologie tau (TEP, LCR)
	T(+) A(inconnu)	Improbable	Bilan étiologique complet* et envisager une mesure de pathologie amyloïde (TEP, LCR)
	T(+) A(-)	Improbable	Bilan étiologique complet*
	A(-) T(inconnu)	Hautement improbable - Exclu	Bilan étiologique complet*#
	A(inconnu) T(-)	Hautement improbable - Exclu	Bilan étiologique complet*#
	A(-) T(-)	Hautement improbable - Exclu	Bilan étiologique complet*#
	A(inconnu) T(inconnu)	Inévaluable	Envisager des mesures des pathologies tau et amyloïde (TEP, LCR)
Autres phénotypes (par exemple DCL, syndrome de Richardson, maladie de Huntington, SLA, etc.)	A(+) ou/et T(+)	Improbable	Bilan étiologique complet*
	A(-) T(inconnu) ou A(inconnu) T(-) ou A(-) T(-)	Hautement improbable - Exclu	Bilan étiologique complet*

Annexe 6 : Critères de McKeith et al. pour le diagnostic de la Maladie à Corps de Lewy (23)

Table 1 Revised^{1,2} criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)

Essential for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuo-perceptual ability may be especially prominent and occur early.

Core clinical features (*The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.*)

Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.
Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.
REM sleep behavior disorder, *which may precede cognitive decline*.
One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.

Supportive clinical features

Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.

Indicative biomarkers

Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.
Abnormal (low uptake) ¹²³Iodine-MIBG myocardial scintigraphy.
Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

Supportive biomarkers

Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.
Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity \pm the cingulate island sign on FDG-PET imaging.
Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.

Probable DLB can be diagnosed if:

- Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or
- Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.

Probable DLB should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.

Possible DLB can be diagnosed if:

- Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or
- One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.

DLB is less likely:

- In the presence of any other physical illness or brain disorder including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude a DLB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation, or
- If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.

DLB should be diagnosed when dementia occurs before or concurrently with parkinsonism. The term Parkinson disease dementia (PDD) should be used to describe dementia that occurs in the context of well-established Parkinson disease. In a practice setting the term that is most appropriate to the clinical situation should be used and generic terms such as Lewy body disease are often helpful. In research studies in which distinction needs to be made between DLB and PDD, the existing 1-year rule between the onset of dementia and parkinsonism continues to be recommended.

Annexe 7: Critères pour le diagnostic de syndrome cortico basal et de dégénérescence cortico basale (25)

Table 4 Proposed clinical phenotypes (syndromes) associated with the pathology of corticobasal degeneration^a

Syndrome	Features
Probable corticobasal syndrome	Asymmetric presentation of 2 of: a) limb rigidity or akinesia, b) limb dystonia, c) limb myoclonus plus 2 of: d) orobuccal or limb apraxia, e) cortical sensory deficit, f) alien limb phenomena (more than simple levitation)
Possible corticobasal syndrome	May be symmetric: 1 of: a) limb rigidity or akinesia, b) limb dystonia, c) limb myoclonus plus 1 of: d) orobuccal or limb apraxia, e) cortical sensory deficit, f) alien limb phenomena (more than simple levitation)
Frontal behavioral-spatial syndrome	Two of: a) executive dysfunction, b) behavioral or personality changes, c) visuospatial deficits
Nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia	Effortful, agrammatic speech plus at least one of: a) impaired grammar/sentence comprehension with relatively preserved single word comprehension, or b) groping, distorted speech production (apraxia of speech)
Progressive supranuclear palsy syndrome	Three of: a) axial or symmetric limb rigidity or akinesia, b) postural instability or falls, c) urinary incontinence, d) behavioral changes, e) supranuclear vertical gaze palsy or decreased velocity of vertical saccades

Table 5 Diagnostic criteria for corticobasal degeneration^a

	Clinical research criteria for probable sporadic CBD	Clinical criteria for possible CBD ^b
Presentation	Insidious onset and gradual progression	Insidious onset and gradual progression
Minimum duration of symptoms, y	1	1
Age at onset, y	≥50	No minimum
Family history (2 or more relatives)	Exclusion	Permitted
Permitted phenotypes (see table 4 for criteria)	1) Probable CBS or 2) FBS or NAV plus at least one CBS feature (a-f)	1) Possible CBS or 2) FBS or NAV or 3) PSPS plus at least one CBS feature b-f
Genetic mutation affecting τ (e.g., MAPT)	Exclusion	Permitted

Abbreviation: CBD = corticobasal degeneration; CBS = corticobasal syndrome; FBS = frontal behavioral-spatial syndrome; NAV = nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia; PSPS = progressive supranuclear palsy syndrome.

^aExclusion criteria for both clinical research criteria for probable sporadic CBD and possible CBD: 1) Evidence of Lewy body disease: classic 4-Hz Parkinson disease resting tremor, excellent and sustained levodopa response, or hallucinations. 2) Evidence of multiple system atrophy: dysautonomia or prominent cerebellar signs. 3) Evidence of amyotrophic lateral sclerosis: presence of both upper and lower motor neuron signs. 4) Semantic- or logopenic-variant primary progressive aphasia. 5) Structural lesion suggestive of focal cause. 6) Granulin mutation or reduced plasma progranulin levels; TDP-43 mutations; FUS mutations. 7) Evidence of Alzheimer disease (this will exclude some cases of CBD with coexisting amyloid. Data from one brain bank suggest that excluding cases with evidence of amyloid may result in missing approximately 14% of CBD cases [D. Dickson, personal communication, 2012]): laboratory findings strongly suggestive of AD such as low CSF A β 42 to τ ratio or positive ¹¹C-Pittsburgh compound B PET; or genetic mutation suggesting AD (e.g., presenilin, amyloid precursor protein).

^bPossible CBD emphasizes clinical presentations consistent with CBD but ones that may also overlap with other τ -based pathologies.

Annexe 8: Critères de la National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) pour le diagnostic maladie de Creutzfeldt Jakob 2017 (34)

1. SPORADIC CJD (from January 2017)

1.1 DEFINITE:

Progressive neurological syndrome **AND**
Neuropathologically **or** immunocytochemically
or biochemically confirmed

1.2 PROBABLE:

1.2.1 I + 2 of II and typical EEG*

OR

1.2.2 I + 2 of II and typical MRI brain scan**

OR

1.2.3 I + 2 of II and positive 14-3-3

OR

1.2.4 Progressive neurological syndrome and
positive RT-QuIC in CSF or other tissues

I Rapidly progressive cognitive impairment

II A Myoclonus

B Visual or cerebellar problems

C Pyramidal or extrapyramidal features

D Akinetic mutism

III Typical EEG

IV High signal in caudate/putamen on MRI brain scan

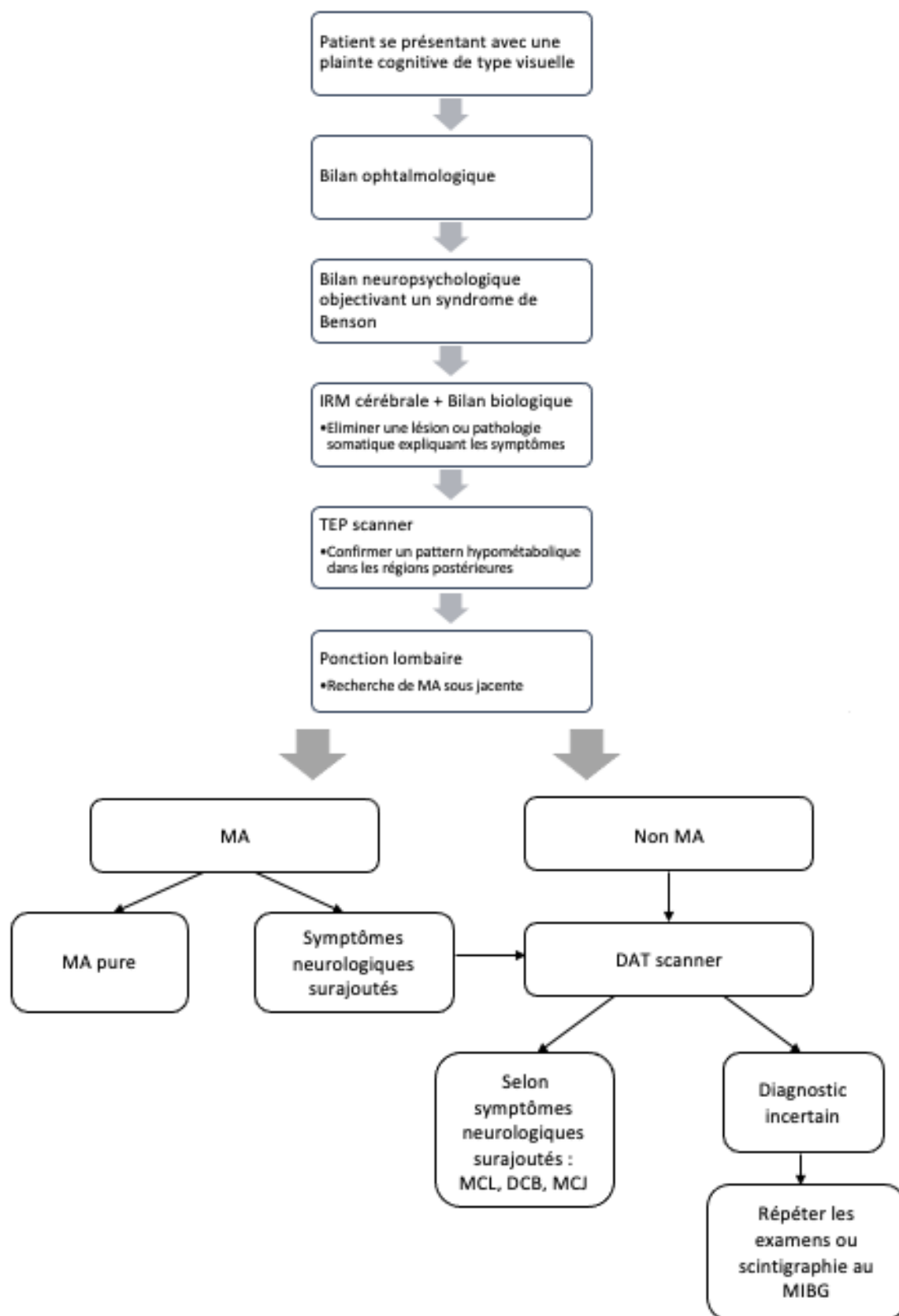
1.3 POSSIBLE:

I + 2 of II + duration < 2 years

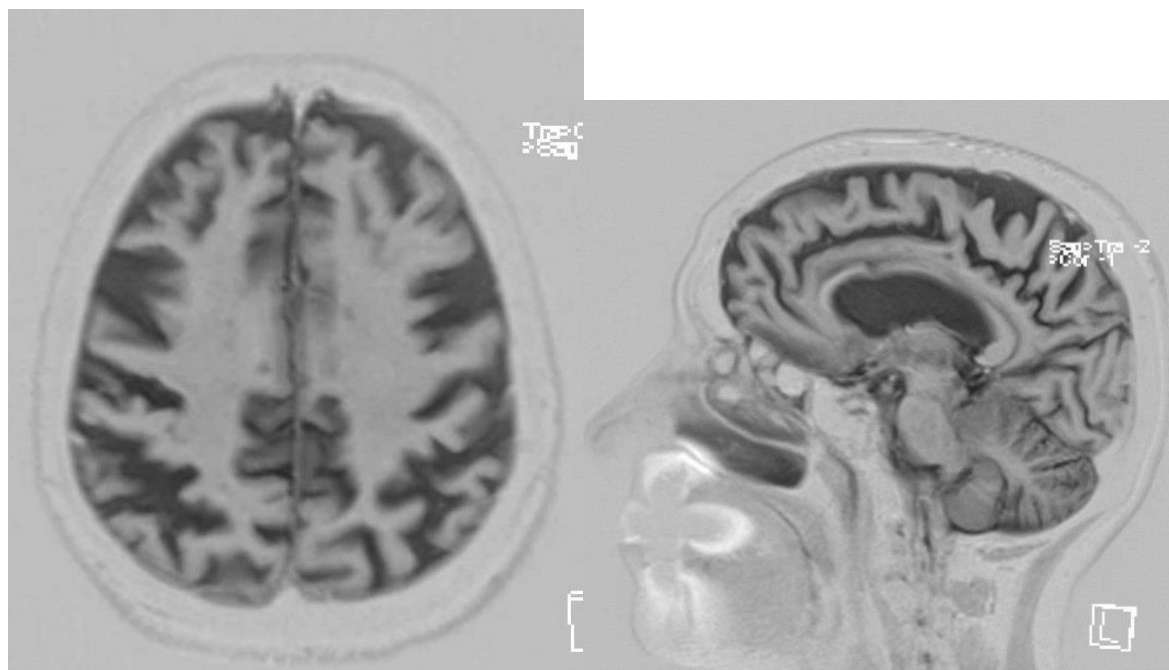
* Generalised periodic complexes

** High signal in caudate/putamen on MRI brain scan or at least two cortical regions (temporal, parietal, occipital) either on DWI or FLAIR

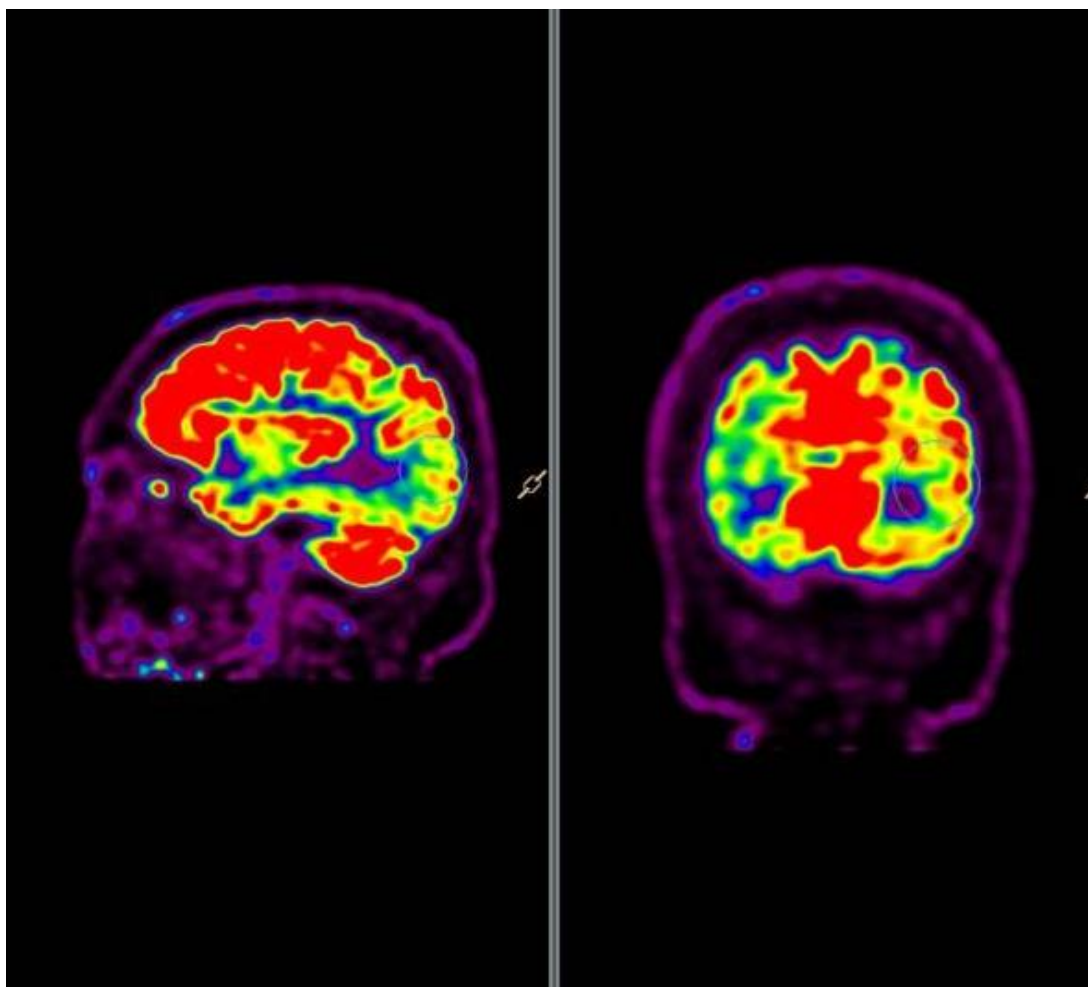
Annexe 9 : Organigramme de la démarche diagnostique réalisée dans le service du CMRR du CHU de Tours.



Annexe 10 : IRM cérébrale mettant en évidence une atrophie corticale postérieure



Annexe 11 : Scintigraphie cérébrale au 18-FDG d'une atrophie corticale postérieure



Annexe 12 : Critères biologiques de Jack et al. pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (46)

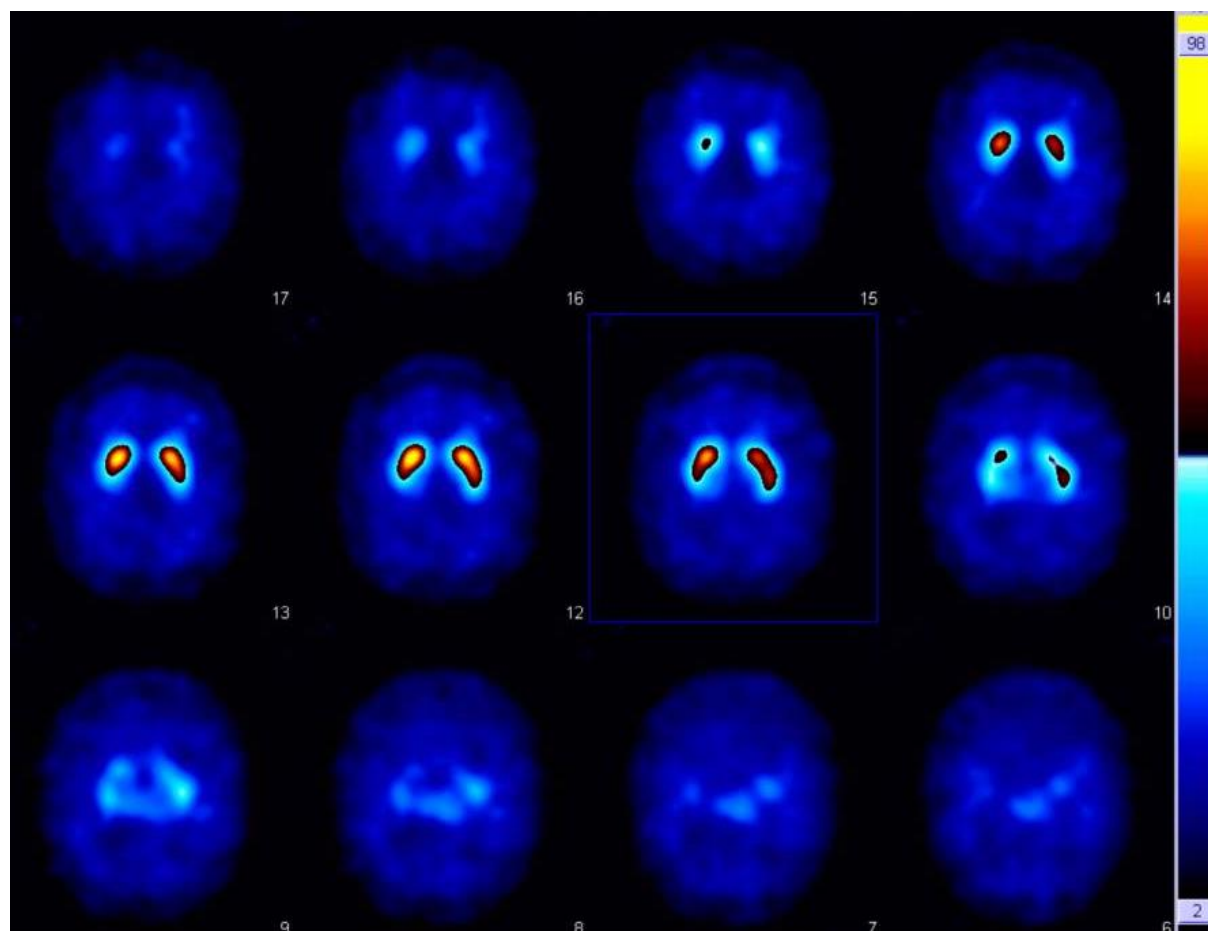
Risk of short-term cognitive decline based on the biomarker profile and cognitive stage

Syndromal Cognitive Stage				
Biomarker Profile		Cognitively unimpaired	MCI	dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			

Non-Alzheimer's continuum profiles are not included in table because the risk associated with different combinations of T+(N)-, T+(N)+, T-(N)+ among A- individuals has not been established

- ☐ rate of short term clinical progression expected to be low
☒ rate of short term clinical progression expected to be high

Annexe 13 : Scintigraphie cérébrale au DATSCAN pathologique



Annexe 14 : Score Mini Mental State Examination (MMSE)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E) Date : Évalué(e) par : Niveau socio-culturel :	Etiquette du patient
--	----------------------

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

→ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | [oui] | 4. Quel jour du mois ? | [oui] |
| 2. en quelle saison ? | [] | 5. Quel jour de la semaine ? | [] |
| 3. en quel mois ? | [] | | |
- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-----|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | [] |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | [] |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | [] |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | [] |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | [] |

APPRENTISSAGE

→ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|----------|----|------------|-----|
| 11. Cigare | | [citron] | | [fauteuil] | [] |
| 12. fleur | ou | [dé] | ou | [tulipe] | [] |
| 13. porte | | [ballon] | | [canard] | [] |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

→ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|-----|
| 14. 93 | [] |
| 15. 86 | [] |
| 16. 79 | [] |
| 17. 72 | [] |
| 18. 65 | [] |

→ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

→ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|----------|----|------------|-----|
| 19. Cigare | | [citron] | | [fauteuil] | [] |
| 20. fleur | ou | [dé] | ou | [tulipe] | [] |
| 21. porte | | [ballon] | | [canard] | [] |

LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-----|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | [] |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | [] |
| 24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | [] |
- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|-----|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | [] |
| 26. Pliez-la en deux. | [] |
| 27. et jetez-la par terre ». | [] |
- Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|----------------------------------|-----|
| 28. « faites ce qui est écrit ». | [] |
|----------------------------------|-----|
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|-----|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | [] |
|---|-----|

PRAXIES CONSTRUCTIVES

→ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|-----|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | [] |
|---|-----|



SCORE TOTAL (0 à 30) []

Annexe 15: Unified Parkinson's Disease Rating Scale of Movement Disorders Society (UPDRS-MDS) révisée en 2017, dernière version 2021 - partie III : Examen moteur (95).

PARTIE III : EXAMEN MOTEUR
<p>Vue d'ensemble : Cette partie de l'échelle évalue les signes moteurs de la maladie de Parkinson. En administrant la partie III de la MDS-UPDRS, l'investigateur devra respecter les directives suivantes : En haut du formulaire, notez si le patient est sous médicament pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson et, s'il est sous lévodopa, à quand remonte la dernière dose.</p> <p>De même, si le patient reçoit une médication pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, notez l'état clinique du patient en utilisant les définitions suivantes :</p> <p>ON : état fonctionnel type quand les patients prennent un traitement médical et répondent bien.</p> <p>OFF : état fonctionnel type quand les patients ont une mauvaise réponse malgré le fait qu'ils prennent leurs médicaments.</p> <p>L'investigateur devra : « évaluer ce que vous voyez ». De l'avis général, des problèmes médicaux simultanés tels qu'un accident vasculaire cérébral, une paralysie, de l'arthrose, une contracture, et des problèmes orthopédiques comme une prothèse de hanche ou d'un genou, et une scoliose, peuvent interférer avec des items individuels dans l'examen moteur. Dans des situations où il est absolument impossible d'évaluer (amputations, paralysie, membre dans un plâtre) utilisez la notation NE pour Non Evaluable. Autrement, évaluer la performance de chaque tâche comme le patient l'exécute dans le contexte des co-morbidités.</p> <p>Tous les items doivent avoir une note entière (pas de demi-point, pas de score manquant).</p> <p>Des instructions spécifiques sont données pour l'évaluation de chaque item. Elles devront être suivies dans tous les cas. L'investigateur fait la démonstration pendant qu'il décrit les tâches que le patient doit accomplir, et évalue la fonction immédiatement après. Pour le mouvement spontané global et les items de tremblement de repos (3.14 et 3.17), ces items ont été placés délibérément à la fin de l'échelle car l'information clinique appropriée au score sera obtenue à partir de l'examen entier.</p> <p>A la fin de l'évaluation, indiquez si la dyskinésie (chorée ou dystonie) était présente au moment de l'examen, et si cela était le cas si ces mouvements ont interféré avec l'examen moteur.</p>
<p>3a Le patient reçoit-il des médicaments pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson ?</p> <p><input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p>
<p>3b Si le patient reçoit des médicaments pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, notez l'état clinique du patient en utilisant les définitions suivantes :</p> <p><input type="checkbox"/> ON. ON correspond à l'état fonctionnel type quand les patients reçoivent leur(s) médication(s) et ont une bonne réponse.</p> <p><input type="checkbox"/> OFF. OFF correspond à l'état fonctionnel type quand les patients ont une mauvaise réponse malgré le fait qu'ils prennent des médicaments.</p>
<p>3c Le patient est-il sous lévodopa ? <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>3.C1 Si oui, minutes écoulées depuis la dernière dose de lévodopa : _____</p>

3.1 PAROLE	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Ecoutez le discours libre et fluide du patient et engagez la conversation si nécessaire. Sujets suggérés : renseignez vous sur le métier du patient, sur ses passe-temps favoris, ses exercices ou comment il s'est rendu au cabinet du médecin ? Évaluez le volume, la modulation (prosodie), la clarté, incluant l'articulation, la palilalie (répétitions de syllabes) et la tachyphémie (discours rapide liant les syllabes ensemble).</p> <p>0 : Normal : Pas de problème de parole.</p> <p>1 : Minime : Perte de modulation, de diction ou de volume, mais tous les mots sont encore faciles à comprendre.</p> <p>2 : Léger : Perte de modulation, de diction ou de volume avec quelques mots peu clairs mais la majorité des phrases sont faciles à suivre.</p> <p>3 : Modéré : Le discours est difficile à comprendre à tel point que quelques phrases, mais pas la plupart, sont mal comprises.</p> <p>4 : Sévère : La plupart du discours est difficile à comprendre ou inintelligible.</p>	<div data-bbox="1300 465 1369 533" style="border: 1px solid black; width: 43px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>
<p>3.2 EXPRESSION FACIALE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Observez le patient assis, au repos pendant 10 secondes, sans qu'il parle et aussi pendant qu'il parle. Observez la fréquence du clignement de l'œil, faciès en masque ou la perte d'expression faciale, le sourire spontané et l'intervalle entre les lèvres.</p> <p>0 : Normal : Expression faciale normale.</p> <p>1 : Minime : Faciès en masque minime, seulement manifestés par une diminution de la fréquence du clignement des paupières.</p> <p>2 : Léger : En plus de la diminution de la fréquence du clignement, le faciès en masque est présent dans la partie inférieure du visage, à savoir rareté des mouvements autour de la bouche, tel qu'un amoindrissement du sourire spontané, mais les lèvres ne sont pas séparées.</p> <p>3 : Modéré : Faciès en masque avec quelquefois les lèvres séparées quand la bouche est au repos.</p> <p>4 : Sévère : Faciès en masque avec lèvres séparées la plupart du temps quand la bouche est au repos.</p>	<div data-bbox="1300 1209 1369 1276" style="border: 1px solid black; width: 43px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>

<p>3.3 RIGIDITE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : La rigidité est jugée sur des mouvements lents et passifs des principales articulations, quand le patient est en position relâchée et que l'investigateur lui manipule les membres et le cou. En premier, testez sans manœuvre d'activation. Testez et évaluez le cou et chaque membre séparément. Pour les bras, testez les articulations du poignet et du coude simultanément. Pour les jambes, testez les articulations de la hanche et du genou simultanément. Si aucune rigidité n'est détectée, utilisez une manœuvre d'activation (de sensibilisation) tel que tapotement des doigts, ouverture et fermeture du poing, ou taper du talon, sur un membre n'étant pas testé. Expliquez au patient d'être aussi relâché que possible puisque vous testez la rigidité.</p> <p>0 : Normal : Pas de rigidité.</p> <p>1 : Minime : Rigidité seulement détectée avec la manœuvre d'activation.</p> <p>2 : Léger : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation, mais l'amplitude complète de mobilisation est facilement effectuée.</p> <p>3 : Modéré : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation ; l'amplitude complète de mobilisation est effectuée avec effort.</p> <p>4 : Sévère : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation et l'amplitude complète de mobilisation n'est pas réalisée.</p>	<p>SCORE</p> <p>Cou</p> <input data-bbox="1299 226 1366 293" type="text"/> <p>ESD</p> <input data-bbox="1299 383 1366 450" type="text"/> <p>ESG</p> <input data-bbox="1299 539 1366 607" type="text"/> <p>EID</p> <input data-bbox="1299 696 1366 763" type="text"/> <p>EIG</p> <input data-bbox="1299 853 1366 920" type="text"/>
<p>3.4 TAPOTEMENT DE DOIGT</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Chaque main est testée séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction de tapoter l'index sur le pouce 10 fois aussi rapidement et amplement que possible. Evaluer chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement de tapotement ; b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue près de la fin des 10 tapotements.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant le tapotement ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la séquence des 10 tapotements.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le tapotement ou au moins un arrêt prolongé dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue commençant dès le premier tapotement.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <input data-bbox="1299 1245 1366 1312" type="text"/> <p>EG</p> <input data-bbox="1299 1435 1366 1503" type="text"/>

3.5 MOUVEMENTS DE LA MAIN	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Testez chaque main séparément. Faites la démonstration de la tâche mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction de fermer le poing, coude plié, de telle sorte que la paume soit face à l'investigateur. Demandez au patient d'ouvrir la main 10 fois aussi amplement et aussi rapidement que possible. Si le patient ne réussit pas à avoir le poing serré ou à ouvrir la main en grand, rappelez lui de le faire. Évaluez chaque côté séparément, en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement ; b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue près de la fin de la tâche.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue dès la première séquence d'ouverture et de fermeture.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <div data-bbox="1299 535 1366 602" style="border: 1px solid black; width: 42px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div> <p>EG</p> <div data-bbox="1299 703 1366 770" style="border: 1px solid black; width: 42px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>
3.6 MOUVEMENTS PRONATION ET SUPINATION DES MAINS	
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Testez chaque main séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction d'étendre le bras devant son corps, paume vers le bas, puis de tourner les paumes de haut en bas, alternativement 10 fois aussi rapidement et amplement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement ; b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue près de la fin de la séquence.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la séquence.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue commençant dès la première séquence de prono-supination.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <div data-bbox="1299 1296 1366 1364" style="border: 1px solid black; width: 42px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div> <p>EG</p> <div data-bbox="1299 1464 1366 1532" style="border: 1px solid black; width: 42px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>

3.7 TAPOTEMENT DE L'ORTEIL	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs, les deux pieds au sol. Testez chaque pied séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient, l'instruction de mettre le talon au sol dans une position confortable, puis de taper les orteils 10 fois aussi amplement et rapidement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement de tapotement ; b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue près de la fin des 10 tapotements.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements de tapotement ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant les mouvements de tapotement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue après le premier tapotement.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>
3.8 AGILITE DE LA JAMBE	
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs. Le patient doit avoir les deux pieds confortablement au sol. Testez chaque jambe séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient, l'instruction de mettre le pied au sol dans une position confortable et puis de lever et de taper le pied au sol 10 fois aussi haut et rapidement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement , b) ralentissement minime ; c) l'amplitude diminue vers la fin de la tâche.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré de la vitesse ; c) l'amplitude diminue après le premier tapotement.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>

3.9 LEVER DU FAUTEUIL	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs, les deux pieds au sol et bien enfoncé dans la chaise (si le patient n'est pas trop petit). Demandez au patient de croiser les bras sur la poitrine et puis de se lever. Si le patient ne réussit pas, répétez cet essai jusqu'à un maximum de 2 fois plus. S'il ne réussit toujours pas, autorisez le patient à s'avancer au bord de la chaise pour se lever les bras croisés sur la poitrine. Autorisez seulement un essai dans cette position. S'il ne réussit pas, autorisez le patient à se soulever en s'aidant de ses mains sur les accoudoirs de la chaise. Autorisez un maximum de 3 essais de poussées. S'il ne réussit toujours pas aidez le patient à se lever. Après que le patient soit debout, observez la posture pour l'item 3.13.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème. Capable de se lever rapidement sans hésitation.</p> <p>1 : Minime : Le lever est plus lent que la normale ; ou peut avoir nécessité plus d'un essai ; ou peut avoir besoin de s'avancer au bord du fauteuil pour se lever. Pas besoin d'utiliser les accoudoirs du fauteuil.</p> <p>2 : Léger : Se lève en s'aidant des accoudoirs du fauteuil sans difficulté.</p> <p>3 : Modéré : A besoin de s'aider pour se lever, mais a tendance à tomber en arrière ; ou peut devoir essayer plus d'une fois en utilisant les accoudoirs du fauteuil, mais peut se lever sans aide.</p> <p>4 : Sévère : Incapable de se lever sans aide.</p>	<div data-bbox="1315 539 1378 607" style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>
<p>3.10 MARCHÉ</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : On évalue la marche de la meilleure façon en faisant que le patient marche en s'éloignant et puis revienne vers l'investigateur de façon à ce que les deux côtés, droit et gauche du corps, puissent être facilement observés et simultanément. Le patient devra marcher au moins 10 m puis tourner et revenir vers l'investigateur. Cet item mesure des comportements multiples : l'amplitude de la foulée, la vitesse de la foulée, la hauteur à laquelle le pied est soulevé, la frappe du talon pendant la marche, la façon de pivoter, et le ballant des bras, mais non le blocage de la marche (freezing). Évaluez aussi pour « blocage de la marche » (freezing) (item suivant 3.11) pendant que le patient marche. Observez la posture pour l'item 3.13.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : Déambulation autonome avec altération minime de la marche.</p> <p>2 : Léger : Déambulation autonome mais avec une altération substantielle de la marche.</p> <p>3 : Modéré : Nécessite un dispositif d'assistance pour une marche sûre (cane, déambulateur), mais pas d'aide humaine.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas marcher du tout ou seulement avec l'aide d'une autre personne.</p>	<div data-bbox="1315 1240 1378 1308" style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>

3.11 BLOCAGE DE LA MARCHÉ (FREEZING)	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Pendant l'évaluation de la marche, évaluez aussi la présence d'épisodes de blocage de marche (freezing). Observez l'hésitation au démarrage et les mouvements de piétinements particulièrement au demi-tour et en atteignant la fin de la tâche. Dans la mesure autorisée par leur sécurité, les patients ne peuvent pas utiliser des astuces sensorielles pendant l'évaluation.</p> <p>0 : Normal : Pas de blocage.</p> <p>1 : Minime : Se bloque au démarrage, au demi-tour ou en passant le seuil d'une porte avec un seul arrêt durant n'importe lequel de ces événements, mais ensuite continue de façon unie sans blocage pendant la marche en ligne droite.</p> <p>2 : Léger : Se bloque au démarrage, au demi-tour ou en passant le seuil d'une porte avec plus d'un seul arrêt durant n'importe laquelle de ces activités, mais continue de façon unie sans blocage pendant la marche en ligne droite.</p> <p>3 : Modéré : Se bloque une fois pendant la marche en ligne droite.</p> <p>4 : Sévère : Se bloque plusieurs fois pendant la marche en ligne droite.</p>	<div data-bbox="1313 454 1377 517"></div>
<p>3.12 STABILITE POSTURALE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Le test examine la réaction à un déplacement soudain du corps produit par une poussée rapide et énergique sur les épaules, tandis que le patient est debout, les yeux ouverts, les pieds confortablement séparés et parallèles. Test de rétroimpulsion. Tenez vous derrière le patient et indiquez lui ce qu'il va se passer. Expliquez lui, qu'il ou elle, est autorisé(e) à faire un pas en arrière pour éviter de tomber. Il devrait y avoir un mur solide derrière l'examineur, à au moins 1 ou 2 m de distance pour permettre l'observation du nombre de pas rétroimpulsifs. La première poussée est une démonstration instructionnelle et est intentionnellement plus légère et non évaluée. La deuxième fois, les épaules sont tirées brusquement et énergiquement vers l'investigateur avec assez de force pour déplacer le centre de gravité de telle sorte que le patient DOIT faire un pas en arrière. L'investigateur a besoin d'être près pour rattraper le patient mais doit se tenir suffisamment en arrière de façon à laisser assez de place pour que le patient puisse faire plusieurs pas et retrouver son équilibre. N'autorisez pas le patient à fléchir le corps anormalement en avant pour anticiper l'impact. Observez le nombre de pas vers l'arrière ou la chute. On considère le test comme normal tant que le malade ne fait pas plus de 2 pas (2 pas y compris) en arrière pour retrouver son équilibre, de telle sorte que les évaluations anormales commencent à partir de 3 pas. Si le patient ne comprend pas le test, l'investigateur peut le répéter de façon à ce que son évaluation corresponde à une estimation qu'il considère reflétant les limites du patient, plutôt que son incompréhension du test ou son manque de préparation. Observez la posture debout pour l'item 3.13.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème : Retrouve son équilibre avec 1 ou 2 pas.</p> <p>1 : Minime : 3 à 5 pas, mais le sujet retrouve son équilibre sans aide.</p> <p>2 : Léger : Plus de 5 pas, mais le sujet retrouve son équilibre sans aide.</p> <p>3 : Modéré : Tient l'équilibre debout en sécurité, mais avec absence de réponse posturale ; chute s'il n'est pas rattrapé par l'examineur.</p> <p>4 : Sévère : Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément ou juste avec une légère poussée sur les épaules.</p>	<div data-bbox="1313 1310 1377 1373"></div>

3.13 POSTURE	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : La posture est évaluée alors que le patient se tient debout après s'être levé d'une chaise, pendant la marche, et pendant l'examen des réflexes posturaux. Si vous remarquez une mauvaise posture, dites au patient de se tenir droit et voyez si la posture s'améliore (voir option 2 ci-dessous). Évaluez la plus mauvaise posture observée dans ces 3 points. Observez la flexion et la tendance à pencher sur les côtés.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : Ne se tient pas tout à fait droit, mais la posture pourrait être considérée comme normale pour une personne plus âgée.</p> <p>2 : Léger : Flexion indiscutable, scoliose ou latéro-déviations, mais le patient peut corriger la posture vers une posture normale quand on lui demande de le faire.</p> <p>3 : Modéré : Posture fléchie, scoliose ou latéro-déviations qui ne peut être corrigée volontairement vers une posture normale par le patient.</p> <p>4 : Sévère : Flexion, scoliose ou attitude penchée avec une posture extrêmement anormale.</p>	<div data-bbox="1305 450 1374 517" style="border: 1px solid black; width: 43px; height: 30px; margin: 10px auto;"></div>
<p>3.14 SPONTANÉITÉ GLOBALE DU MOUVEMENT (bradykinésie corporelle)</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Cette évaluation globale combine toutes les observations sur la lenteur, les hésitations, l'amplitude réduite et la rareté du mouvement en général, incluant une réduction des gestes et du croisement des jambes. Cette observation est fondée sur l'impression globale de l'investigateur après avoir observé des gestes spontanés en position assise, et la nature du lever et de la marche.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minime : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés minimes.</p> <p>2 : Léger : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés légères.</p> <p>3 : Modéré : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés modérées.</p> <p>4 : Sévère : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés sévères.</p>	<div data-bbox="1305 1149 1374 1216" style="border: 1px solid black; width: 43px; height: 30px; margin: 10px auto;"></div>

3.15 TREMBLEMENT POSTURAL DES MAINS	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Tout tremblement incluant la réémergence du tremblement de repos présent dans cette posture, doit être inclus dans cette évaluation. Cotez chaque main séparément. Cotez la plus grande amplitude observée. Donnez l'instruction au patient d'étendre les bras devant son corps, paumes vers le bas. Le poignet doit être droit et les doigts confortablement séparés de sorte qu'ils ne se touchent pas. Observez cette posture pendant 10 secondes.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minime : Le tremblement est présent mais a moins d'1 cm d'amplitude.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement a au moins 1 mais pas plus de 3 cm d'amplitude.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement a au moins 3 mais pas plus de 10 cm d'amplitude.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement a au moins 10 cm d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>
3.16 TREMBLEMENT D'ACTION DES MAINS	
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Ce test est fondé sur la manœuvre du doigt - nez. Le bras commençant avec la position tendue, faites que le patient exécute au moins 3 manœuvres de doigt - nez avec chaque main, atteignant aussi loin que possible le doigt de l'investigateur. La manœuvre du doigt - nez devra être effectuée assez lentement pour ne cacher aucun tremblement pouvant survenir avec des mouvements de bras très rapide. Répétez avec l'autre main, en évaluant chaque main séparément. Le tremblement peut être présent à travers le mouvement ou alors qu'il a atteint l'une ou l'autre cible (nez ou doigt). Évaluez la plus grande amplitude observée.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minime : Le tremblement est présent mais inférieur à 1 cm d'amplitude.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement a au moins 1 mais pas plus de 3 cm d'amplitude.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement a au moins 3 mais pas plus de 10 cm d'amplitude.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement a au moins 10 cm d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>

3.17 AMPLITUDE DU TREMBLEMENT DE REPOS	SCORE
<p>Instructions à l'investigateur : Cet item et le suivant ont été mis intentionnellement à la fin de l'examen afin de permettre à l'évaluateur de rassembler des observations sur le tremblement de repos pouvant apparaître à n'importe quel moment de l'examen, incluant l'attitude tranquillement assise du patient, la marche et toutes les activités pendant lesquelles certaines parties du corps sont en mouvement, mais d'autres sont au repos. Cotez l'amplitude maximum observée à n'importe quel moment en tant que score final. Cotez seulement l'amplitude et non la persistance ou l'intermittence du tremblement.</p>	
<p>Dans le cadre de cette évaluation, le patient devra être tranquillement assis dans un fauteuil, les mains sur les accoudoirs (et non sur les genoux), et les pieds confortablement posés au sol pendant 10 secondes sans aucune autre directive. Le tremblement de repos est évalué séparément pour les 4 membres et aussi pour l'ensemble lèvre / mâchoire. Évaluez seulement l'amplitude maximum observée à n'importe quel moment en tant qu'évaluation finale.</p>	
<p><i>Evaluation des extrémités :</i></p>	<p>ESD</p>
<p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1 : Minime : < 1 cm en amplitude maximale.</p>	<p>ESG</p>
<p>2 : Léger : ≥ à 1 cm mais < à 3 cm en amplitude maximale.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3 : Modéré : ≥ 3 cm mais < à 10 cm en amplitude maximale.</p>	<p>EID</p>
<p>4 : Sévère : ≥ à 10 cm en amplitude maximale.</p>	<input type="checkbox"/>
<p><i>Evaluation pour la lèvre/la mâchoire :</i></p>	<p>EIG</p>
<p>0 : Normal : pas de tremblement.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>1 : Minime : < 1 cm en amplitude maximale.</p>	<p>lèvre, mâchoire</p>
<p>2 : Léger : ≥ à 1 cm mais < à 2 cm en amplitude maximale.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3 : Modéré : ≥ 2 cm mais < à 3 cm en amplitude maximale.</p>	
<p>4 : Sévère : ≥ à 3 cm en amplitude maximale.</p>	<input type="checkbox"/>

3.18 CONSTANCE DU TREMBLEMENT DE REPOS	SCORE
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Cet item reçoit une seule évaluation pour tout le tremblement de repos et se focalise sur la constance du tremblement de repos pendant la période de l'examen quand les différentes parties du corps sont au repos. Il est coté délibérément à la fin de l'examen de telle sorte que plusieurs minutes d'information peuvent être regroupées dans la cotation.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minime : Le tremblement de repos est présent, inférieur ou égale à 25 % de la période entière de l'examen.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement de repos est présent, entre 26-50% de la période entière de l'examen.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement de repos est présent, entre 51 à 75 % de la période entière de l'examen.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement de repos est présent, plus de 75 % de la période entière de l'examen.</p>	<div data-bbox="1310 445 1374 512" style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>
<p>RETENTISSEMENT DES DYSKINESIES SUR LES EVALUATIONS DE LA PARTIE III</p> <p>A. Des dyskinésies (chorée ou dystonie) étaient-elles présentes pendant l'examen ? <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>B. Si oui, ces mouvements ont-ils interféré avec vos évaluations ? <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>ECHELLE HOEHN & YAHR</p> <p>0 : Asymptomatique.</p> <p>1 : Implication unilatérale seulement.</p> <p>2 : Implication bilatérale sans perte d'équilibre.</p> <p>3 : Implication légère à modérée ; instabilité posturale mais physiquement autonome ; a besoin d'assistance pour récupérer du test de pulsion.</p> <p>4 : Incapacité sévère ; encore capable de marcher ou de tenir debout sans assistance.</p> <p>5 : Obligé à être dans une chaise roulante ou alité à moins d'être aidé(e).</p>	<div data-bbox="1310 1102 1374 1169" style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div>

Annexe 16 : Classification de Fazekas pour la leucoaraiose (96)

Stades	0	1	2	3
Lésions périventriculaires	Pas de lésion	Punctiformes ou fines lignes	Halo	Extensives à la substance blanche
Lésions de substance blanche	Pas de lésion	Punctiformes	Confluente débutante	Multiples zones confluentes

Annexe 17 : Classification de Scheltens pour l'atrophie hippocampique (97)

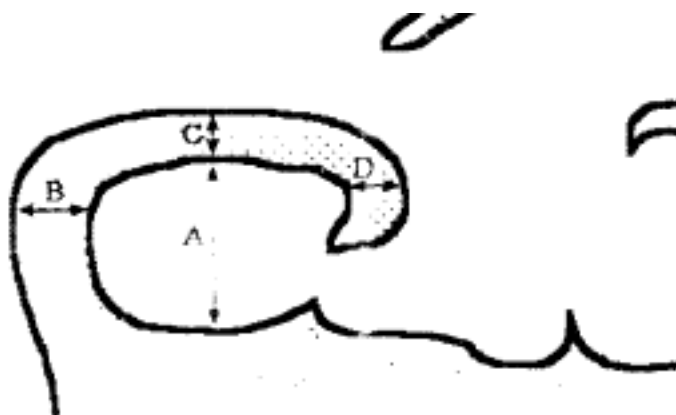


Figure 3 Schematic drawing showing linear measures of medial temporal lobe. A = largest vertical height of hippocampal formation, defined as dentate gyrus, hippocampus proper, and subiculum together with parahippocampal gyrus; B = largest horizontal width between hippocampal formation and brainstem; C = largest vertical width of choroid fissure; D = width of temporal horn.

Schéma des mesures du lobe temporal médial

	B-C : Largeur de la fissure choroïdienne	D : Largeur de la corne temporale	A : Hauteur de la formation hippocampique
0	N	N	N
I	↑	N	N
II	↑↑	↑↑	↓
III	↑↑↑	↑↑↑	↓↓
IV	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

BIBLIOGRAPHIE

1. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior Cortical Atrophy. *Arch Neurol.* 1 juill 1988;45(7):789-93.
2. Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy: Contin Lifelong Learn *Neurol.* févr 2019;25(1):52-75.
3. Holden SK, Bettcher BM, Pelak VS. Update on posterior cortical atrophy. *Curr Opin Neurol.* févr 2020;33(1):68-73.
4. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* août 2017;13(8):870-84.
5. Perry DC, Datta S, Miller ZA, Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, et al. Factors that predict diagnostic stability in neurodegenerative dementia. *J Neurol.* août 2019;266(8):1998-2009.
6. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol.* mars 2021;20(3):222-34.
7. Naccache L. Visual consciousness explained by its impairments. *Curr Opin Neurol.* févr 2015;28(1):45-50.
8. Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Müri RM. Eye movement control by the cerebral cortex: *Curr Opin Neurol.* févr 2004;17(1):17-25.
9. Goodale MA, Westwood DA. An evolving view of duplex vision: separate but interacting cortical pathways for perception and action. *Curr Opin Neurobiol.* avr 2004;14(2):203-11.
10. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology.* 12 oct 2004;63(7):1168-74.
11. Biotti D, Pisella L, Vighetto A. Syndrome de Balint et fonctions spatiales du lobe pariétal. *Rev Neurol (Paris).* oct 2012;168(10):741-53.
12. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol.* févr 2012;11(2):170-8.
13. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* avr 2018;10(4):a033118.
14. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: A clinicopathologic series. *Neurology.* 12 oct 2004;63(7):1175-80.
15. Beaufils E, Ribeiro MJ, Vierron E, Vercouillie J, Dufour-Rainfray D, Cottier JP, et al. The Pattern of Brain Amyloid Load in Posterior Cortical Atrophy Using 18F-AV45: Is Amyloid the Principal Actor in the Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 11 nov 2014;4(3):431-41.
16. Firth NC, Primativo S, Marinescu RV, Shakespeare TJ, Suarez-Gonzalez A, Lehmann M, et al. Longitudinal neuroanatomical and cognitive progression of posterior cortical atrophy. *Brain.* 1 juill 2019;142(7):2082-95.
17. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier ; 2019 [cité 3 janv 2022]. p. 231-55. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128047668000133>
18. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* juin 2014;13(6):614-29.

19. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* janv 2018;25(1):59-70.
20. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* avr 2021;397(10284):1577-90.
21. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* juin 2021;20(6):484-96.
22. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet.* oct 2015;386(10004):1683-97.
23. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 4 juill 2017;89(1):88-100.
24. Tang-Wai DF, Josephs KA, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Petersen RC. Pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with visuospatial dysfunction. *Neurology.* 28 oct 2003;61(8):1134-5.
25. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 29 janv 2013;80(5):496-503.
26. Armstrong MJ. Diagnosis and Treatment of Corticobasal Degeneration. *Curr Treat Options Neurol.* mars 2014;16(3):282.
27. Ryan NS, Shakespeare TJ, Lehmann M, Keihaninejad S, Nicholas JM, Leung KK, et al. Motor features in posterior cortical atrophy and their imaging correlates. *Neurobiol Aging.* déc 2014;35(12):2845-57.
28. Sellal. La dégénérescence cortico-basale : une tauopathie qui est bien plus qu'une pathologie du mouvement. *Pratique neurologique.* Vol 6. févr 2015;
29. Caixeta L, Caixeta V de M, Nogueira YL, Aversí-Ferreira TA. Pharmacological interventions in corticobasal degeneration: a review. *Dement Neuropsychol.* sept 2020;14(3):243-7.
30. Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, Riedemann C, Windl O, Steinhoff BJ, et al. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol.* 1 janv 1999;56(1):55.
31. Townley RA, Dawson ET, Drubach DA. Heterozygous genotype at codon 129 correlates with prolonged disease course in Heidenhain variant sporadic CJD: case report. *Neurocase.* 2 janv 2018;24(1):54-8.
32. Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, Strumia S, Santangelo M, Pocchiari M, et al. Revisiting the Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease: Evidence for Prion Type Variability Influencing Clinical Course and Laboratory Findings. Appleby B, éditeur. *J Alzheimers Dis.* 1 déc 2015;50(2):465-76.
33. Muniz BC, Makita LS, Ribeiro BN de F, Marchiori E. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiol Bras.* juin 2019;52(3):199-200.
34. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* mars 2021;20(3):235-46.
35. Wong B, Lucente DE, MacLean J, Padmanabhan J, Quimby M, Brandt KD, et al. Diagnostic evaluation and monitoring of patients with posterior cortical atrophy. *Neurodegener Dis Manag.* août 2019;9(4):217-39.
36. Koedam ELGE, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol.* déc 2011;21(12):2618-25.
37. Alves J, Soares JM, Sampaio A, Gonçalves ÓF. Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease: a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging Behav.* sept 2013;7(3):353-61.
38. Contador J, Pérez-Millán A, Tort-Merino A, Balasa M, Falgàs N, Olives J, et al.

Longitudinal brain atrophy and CSF biomarkers in early-onset Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin.* 2021;32:102804.

39. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol.* 15 oct 2020;11:572976.

40. Oldan JD, Jewells VL, Pieper B, Wong TZ. Complete Evaluation of Dementia: PET and MRI Correlation and Diagnosis for the Neuroradiologist. *Am J Neuroradiol.* juin 2021;42(6):998-1007.

41. Fragoso DC, Gonçalves Filho AL da M, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *RadioGraphics.* janv 2017;37(1):234-57.

42. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 10 août 2004;63(3):443-9.

43. Bizzi A, Pascuzzo R, Blevins J, Grisoli M, Lodi R, Moscatelli MEM, et al. Evaluation of a New Criterion for Detecting Prion Disease With Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Neurol.* 1 sept 2020;77(9):1141.

44. Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol.* janv 2019;266(1):1-26.

45. Masdeu JC. Neuroimaging of Diseases Causing Dementia. *Neurol Clin.* févr 2020;38(1):65-94.

46. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* avr 2018;14(4):535-62.

47. Leroy M, Vaudran L, Deramecourt V, Pasquier F, Chen Y, Schraen S, et al. Biomarqueurs du liquide cébrospinal. *Prat Neurol - FMC.* mai 2021;12(2):165-79.

48. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* déc 2018;284(6):643-63.

49. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* févr 2013;12(2):207-16.

50. Ossenkoppele R, Mattsson N, Teunissen CE, Barkhof F, Pijnenburg Y, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cerebral atrophy in distinct clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* août 2015;36(8):2340-7.

51. Morar U, Izquierdo W, Martin H, Forouzaneshad P, Zarafshan E, Unger E, et al. A study of the longitudinal changes in multiple cerebrospinal fluid and volumetric magnetic resonance imaging biomarkers on converter and non-converter Alzheimer's disease subjects with consideration for their amyloid beta status. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit [Internet].* janv 2022 [cité 27 mars 2022];14(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dad2.12258>

52. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretschmar H, et al. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry.* mars 2003;8(3):343-7.

53. McCleery J, Morgan S, Bradley KM, Noel-Storr AH, Ansorge O, Hyde C. Dopamine transporter imaging for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 30 janv 2015 [cité 1 sept 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010633.pub2>

54. Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Namioka N, Hatanaka H, Hirose D, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2016;43(1):184-92.

55. Howard E, Irwin DJ, Rascovsky K, Nevler N, Shellikeri S, Tropea TF, et al. Cognitive

Profile and Markers of Alzheimer Disease-Type Pathology in Patients With Lewy Body Dementias. *Neurology*. 6 avr 2021;96(14):e1855-64.

56. A. Armstrong R. Cortical laminar distribution of β -amyloid deposits in five neurodegenerative disorders. *Folia Neuropathol*. 2020;58(1):1-9.

57. Bassil F, Brown HJ, Pattabhiraman S, Iwasyk JE, Maghames CM, Meymand ES, et al. Amyloid-Beta ($A\beta$) Plaques Promote Seeding and Spreading of Alpha-Synuclein and Tau in a Mouse Model of Lewy Body Disorders with $A\beta$ Pathology. *Neuron*. janv 2020;105(2):260-275.e6.

58. Sorrentino ZA, Goodwin MS, Riffe CJ, Dhillon JKS, Xia Y, Gorion KM, et al. Unique α -synuclein pathology within the amygdala in Lewy body dementia: implications for disease initiation and progression. *Acta Neuropathol Commun*. déc 2019;7(1):142.

59. Robinson JL, Richardson H, Xie SX, Suh E, Van Deerlin VM, Alfaro B, et al. The development and convergence of co-pathologies in Alzheimer's disease. *Brain*. 12 avr 2021;144(3):953-62.

60. Ferman TJ, Aoki N, Boeve BF, Aakre JA, Kantarci K, Graff-Radford J, et al. Subtypes of dementia with Lewy bodies are associated with α -synuclein and tau distribution. *Neurology*. 14 juill 2020;95(2):e155-65.

61. Roudil J, Deramecourt V, Dufournet B, Dubois B, Ceccaldi M, Duyckaerts C, et al. Influence of Lewy Pathology on Alzheimer's Disease Phenotype: A Retrospective Clinico-Pathological Study. *J Alzheimers Dis*. 30 mai 2018;63(4):1317-23.

62. Irwin DJ, Grossman M, Weintraub D, Hurtig HI, Duda JE, Xie SX, et al. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*. janv 2017;16(1):55-65.

63. Thomas AJ, Mahin-Babaei F, Saidi M, Lett D, Taylor JP, Walker L, et al. Improving the identification of dementia with Lewy bodies in the context of an Alzheimer's-type dementia. *Alzheimers Res Ther*. déc 2018;10(1):27.

64. Spina S, La Joie R, Petersen C, Nolan AL, Cuevas D, Cosme C, et al. Comorbid neuropathological diagnoses in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Brain*. 17 août 2021;144(7):2186-98.

65. Beaufils E, Dufour-Rainfray D, Hommet C, Brault F, Cottier JP, Ribeiro MJ, et al. Confirmation of the Amyloidogenic Process in Posterior Cortical Atrophy: Value of the $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 Ratio. *J Alzheimers Dis*. 10 janv 2013;33(3):775-80.

66. Montembeault M, Brambati SM, Lamari F, Michon A, Samri D, Epelbaum S, et al. Atrophy, metabolism and cognition in the posterior cortical atrophy spectrum based on Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *NeuroImage Clin*. 2018;20:1018-25.

67. Olds JJ, Hills WL, Warner J, Falardeau J, Alasantro LH, Moster ML, et al. Posterior Cortical Atrophy: Characteristics From a Clinical Data Registry. *Front Neurol*. 3 juin 2020;11:358.

68. Suárez-González A, Crutch SJ, Franco-Macías E, Gil-Néciga E. Neuropsychiatric Symptoms in Posterior Cortical Atrophy and Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. mars 2016;29(2):65-71.

69. Townley RA, Botha H, Graff-Radford J, Whitwell J, Boeve BF, Machulda MM, et al. Posterior cortical atrophy phenotypic heterogeneity revealed by decoding 18F-FDG-PET. *Brain Commun*. 1 oct 2021;3(4):fcab182.

70. Isella V, Villa G, Mapelli C, Ferri F, Appollonio IM, Ferrarese C. The Neuropsychiatric Profile of Posterior Cortical Atrophy. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. juin 2015;28(2):136-44.

71. Putcha D, McGinnis SM, Brickhouse M, Wong B, Sherman JC, Dickerson BC. Executive dysfunction contributes to verbal encoding and retrieval deficits in posterior cortical atrophy. *Cortex*. sept 2018;106:36-46.

72. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. févr 2020;19(2):157-69.

73. Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, Knopman DS, Tang-Wai DF, Drubach DA, et al. Visual Hallucinations in Posterior Cortical Atrophy. *Arch Neurol.* 1 oct 2006;63(10):1427.
74. Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, Lees AJ, Acosta-Cabronero J, Weil RS. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2020;91(4):418-25.
75. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiriksdóttir G, Meirelles O, Kjartansson O, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology.* 30 mai 2017;88(22):2089-97.
76. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* juin 2019;18(6):573-86.
77. Magalhães P, Lashuel HA. Opportunities and challenges of alpha-synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Npj Park Dis.* déc 2022;8(1):93.
78. Fumagalli GG, Basilico P, Arighi A, Mercurio M, Scarioni M, Carandini T, et al. Parieto-occipital sulcus widening differentiates posterior cortical atrophy from typical Alzheimer disease. *NeuroImage Clin.* 2020;28:102453.
79. Caminiti SP, Sala A, Iaccarino L, Beretta L, Pilotto A, Gianolli L, et al. Brain glucose metabolism in Lewy body dementia: implications for diagnostic criteria. *Alzheimers Res Ther.* déc 2019;11(1):20.
80. Kasanuki K, Iseki E, Fujishiro H, Yamamoto R, Higashi S, Minegishi M, et al. Neuropathological investigation of the hypometabolic regions on positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci.* mars 2012;314(1-2):111-9.
81. Nedelska Z, Josephs KA, Graff-Radford J, Przybelski SA, Lesnick TG, Boeve BF, et al. ¹⁸F-AV-1451 uptake differs between dementia with lewy bodies and posterior cortical atrophy. *Mov Disord.* mars 2019;34(3):344-52.
82. Kovacs GG, Milenkovic I, Wöhrer A, Höftberger R, Gelpi E, Haberler C, et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. *Acta Neuropathol (Berl).* sept 2013;126(3):365-84.
83. Spires-Jones TL, Attems J, Thal DR. Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol (Berl).* août 2017;134(2):187-205.
84. Schott JM, Crutch SJ, Carrasquillo MM, Uphill J, Shakespeare TJ, Ryan NS, et al. Genetic risk factors for the posterior cortical atrophy variant of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* août 2016;12(8):862-71.
85. Carrasquillo M. Late-onset Alzheimer disease genetic variants in posterior cortical atrophy and posterior AD. ;82(16):.. . Epub 2014 Mar 26. PMID: 24670887; PMCID: PMC4001196. 22 avr 2014;Neurology.(82):1455-62.
86. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 28 avr 2020;94(17):743-55.
87. Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *J Biomed Sci.* déc 2020;27(1):18.
88. Sun J, Roy S. Gene-based therapies for neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* mars 2021;24(3):297-311.
89. Lindström V, Ihse E, Fagerqvist T, Bergström J, Nordström E, Möller C, et al. Immunotherapy targeting α -synuclein, with relevance for future treatment of Parkinson's disease and other Lewy body disorders. *Immunotherapy.* févr 2014;6(2):141-53.
90. Velayudhan L, Ffytche D, Ballard C, Aarsland D. New Therapeutic Strategies for Lewy Body Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* sept 2017;17(9):68.
91. Brys M, Fanning L, Hung S, Ellenbogen A, Penner N, Yang M, et al. Randomized phase I clinical trial of anti- α -synuclein antibody BIIB054. *Mov Disord.* août

2019;34(8):1154-63.

92. Pope ED, Cordes L, Shi J, Mari Z, Decourt B, Sabbagh MN. Dementia with Lewy bodies: emerging drug targets and therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs*. 3 juin 2021;30(6):603-9.

93. Sakamoto F, Shiraishi S, Ogasawara K, Tsuda N, Nakagawa M, Tomiguchi S, et al. A diagnostic strategy for Lewy body disease using DAT-SPECT, MIBG and Combined index. *Ann Nucl Med*. juin 2020;34(6):415-23.

94. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. sept 1991;82(4):239-59.

95. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord*. juill 2003;18(7):738-50.

96. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol*. 1 août 1987;149(2):351-6.

97. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 oct 1992;55(10):967-72.

Vu, le Directeur de Thèse
Dr Anna-Chloé Balageas
Le 20/09/2022



Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le

EVEN Pauline

104 pages – 5 tableaux – 7 figures dont 5 diagrammes – 18 illustrations dont 17 annexes

Résumé :

Le syndrome de Benson se définit par des troubles visuoperceptifs et visuospatiaux en lien avec une atrophie principalement située dans les cortex occipitaux et pariétaux et d'origine neurodégénérative. Il est le plus souvent sous-tendu par la maladie d'Alzheimer (MA) mais peut parfois se voir dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que la maladie à corps de Lewy (MCL) par exemple. L'objectif de notre étude est, à partir d'une cohorte de 23 patients atteints par un syndrome de Benson, de comparer un groupe de 12 patients dont la ponction lombaire est en faveur d'une MA et un groupe de 11 patients non atteints par une MA en termes neuropsychologique, paraclinique et clinique. L'objectif secondaire est de définir les étiologies finales retenues chez les 23 patients et d'étudier la présence de copathologies qui se définit par la coexistence de 2 protéinopathies chez un même patient puis de discuter l'intérêt du DAT scanner dans la démarche étiologique.

Parmi nos 2 groupes nous n'avons pas relevé de différence démographique, radiologique et neuropsychologique, malgré des distinctions sur le plan clinique. En revanche parmi les 12 patients du groupe MA, chez 9 patients ayant reçu un DAT scanner nous avons pu évoquer une copathologie de type MCL chez 4 d'entre eux. Une meilleure connaissance des copathologies dans le cadre des maladies neurodégénératives représente un enjeu thérapeutique important permettant d'adapter la stratégie médicamenteuse dans le cadre des manifestations psychocomportementales. Enfin, cette précision diagnostique apparaît nécessaire maintenant qu'émergent des thérapies ciblées contre des protéinopathies spécifiques ce qui souligne l'importance de développer des biomarqueurs pour une démarche diagnostique d'autant plus précise.

Mots clés : Syndrome de Benson – Pathologies neurodégénératives – Copathologies – Maladie d'Alzheimer – Maladie à corps de Lewy – Dégénérescence cortico-basale – Maladie de Creutzfeldt Jakob – Scintigraphie à l'ioflupane – DAT scanner.

Jury :

Président du Jury :	Professeur Philippe CORCIA
Directeur de thèse :	Docteur Anna-Chloé BALAGEAS
Membres du Jury :	Docteur Diane DUFOUR
	Docteur Hélène-Marie LANOISELEE

Date de soutenance : 19/10/2022