

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Neurologie

L'apport de la scintigraphie myocardique au ^{123}I -MIBG dans la maladie à corps de Lewy prodromale à DATScan négatif

Etude rétrospective au CMRR d'Angers

MOTHES Aurélia

Née le 23 octobre 1996 à Pontoise (95)

Sous la direction de Madame le Dr CHAUVIRE Valérie

Membres du jury

Monsieur le Pr VERNY Christophe	Président
Madame le Dr CHAUVIRE Valérie	Directrice
Madame le Pr GOHIER Bénédicte	Membre
Monsieur le Dr CODRON Philippe	Membre
Monsieur le Dr RAKOTONIRINA Hervé	Membre

Soutenue publiquement le :
4 octobre 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée Aurélia MOTHES
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **08/08/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric Annweiler

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr
Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Vincent Dubée

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François- Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine

MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie- Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie- Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine

LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie

CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Verny, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre soutien dans mes projets durant cet internat et particulièrement pour ma formation en expertise médico-légale que l'on sait si rare en Neurologie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

À Madame le Docteur Valérie Chauviré, merci de m'avoir proposé ce sujet sur un thème cher à mon cœur et d'avoir encadré ce travail. Merci pour ton accompagnement en tant que tutrice tout au long de cet internat, pour ta disponibilité, pour ta sensibilité aux maladies neuro dégénératives qui m'inspire, pour tes conseils professionnels et parfois plus personnels. J'espère continuer à apprendre à tes côtés.

À Madame la Professeur Bénédicte Gohier, vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse. Merci de m'avoir si bien accueillie au sein de votre service pendant six mois, je sais que cette initiation à la belle spécialité qu'est la psychiatrie me servira bien au-delà de ce stage.

A Monsieur le Docteur Hervé Rakotonirina, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre aide précieuse dans ce travail, pour la découverte d'une infime partie de cette vaste spécialité qu'est la médecine nucléaire. Je vois dans ce travail le début d'une collaboration enrichissante.

À Monsieur le Docteur Philippe Codron, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour tes connaissances inépuisables, ta bienveillance, ta passion de la Neurologie qui égaye n'importe quelle garde et ton accompagnement tout au long de cet internat.

Aux **neurologues et médecins nucléaires des CHU d'Angers, Nantes, Rennes, Tours** ayant participé à cette étude : **Dr Etcharry-Bouyx, Dr Pichon, Dr Valadoux, Dr Rakotonirina, Dr Fosse, Dr Balageas, Dr Boutoleau-Bretonnière, Dr Meneret, Dr Salmon, Dr Seville, aux équipes de recherche clinique et aux pharmaciens des établissements**, merci pour votre disponibilité, votre accueil et l'intérêt porté à ce travail.

À tous les chefs de Neurologie, anciens ou actuels, d'Angers et du Mans, avec vos personnalités aussi riches que différentes, merci de participer à ma formation de future neurologue par la transmission de vos connaissances variées. Un merci tout particulier à Arnaud et Cristina qui m'ont si bien accueillie et guidée dans mes premiers pas d'interne.

Aux infirmières et infirmiers, aides-soignantes et aides-soignants du service de Neurologie du CHU d'Angers et du CH du Mans, de jour comme de nuit, merci pour tout ce que vous m'avez transmis pendant mon internat. Je sais que vous adorez toutes les entrées quand je suis de garde.

À mes co-internes :

À Anne Sophie, ma première co-interne devenue bien plus que ça, partenaire de quiches et de squats, de voyage au fin fond de la savane et surtout un soutien à toutes épreuves. Merci pour tout ce que tu m'apportes en tant qu'amie (promis, ça va au-delà du traducteur et des relectures).

A mon sensible **Romain**, mi bariton/mi jolie otarie quand tu ris, merci pour nos conversations à l'épreuve de ces années pas toujours faciles. **À Momo** (rarement Mohamed), le footballeur spécialisé en métabolique.

Notre promo pourrait être surnommée « *la différence fait la force* ».

À Marie et Karine, les mi chefs mi cointernes. **À Chloé**, la bretonne expatriée. À ma petite **Isa**, super neuro/super maman. Au parfois drôle **Vivien**, aussi fan de Thiem et de la poutine que je le suis de Rafa (mais avec un peu moins de victoires). **À Jacques**, le fonctionnel et futur co-DJ (même avec ton nom de famille, je prendrai le plus grand bureau). Au brillant **Benoît**, toujours prêt à sortir une anecdote pour nous surprendre. **À Leila** merci d'avoir été une super co-référente (et pour les conseils Sézane).

À Maëlle, première neuro qui tube, merci pour ton énergie. **À Mohamad**, le tonton gaga/BGchu/pépiteduGHT49, merci pour la découverte du jus de papaye. **À Mélanie**, la belle skateuse.

À Candice, notre mamie cinéophile préférée, n'oublie pas toute la force qui se cache derrière ta douceur.

À Camille, la trompettiste mayennaise, hâte de voir toutes les tresses que l'avenir te réserve.

Aux petites dernières, déjà plus si petites : **Flavie, Marion, Claire et Christelle**.

À Margaux, binôme ou jumelle des soins intensifs. **À la douce Estelle**, mi MPR/mi toutes les autres spé.

Merci à tous pour ces années, et n'oubliez pas, on est une équipe !

REMERCIEMENTS

À l'équipe de Psychiatrie du CHU et mes co-internes de l'époque particulièrement Ugoline, Dorian, Laura et Jeanne. Hâte de vous avoir au téléphone et de débattre autour des classiques « c'est pas psy/c'est pas neuro » en espérant réussir la meilleure des prises en charge.

À toute l'équipe de Médecine légale et co-internes Laura, Léa, Ralph, Léo, Sébastien et Myriam. Merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'expertise, dans mes premiers cadavres et hymens et surtout merci de m'avoir laissée toucher un cerveau.

À ma famille :

À mes parents, des exemples de travail et de dévouement pour les autres.

Maman, merci de m'avoir transmis à travers les gènes l'envie d'être médecin, de m'avoir soutenue par toute la gestion de l'intendance pendant les concours, merci pour ta capacité à croire en moi comme personne et voir le côté positif de ce métier même à travers les moments plus difficiles. Merci de m'apprendre comment faire le bien autour de soi.

Papa, merci pour ta force tranquille et tes câlins de soutien qui veulent dire bien plus que ce que tu ne verbalises. Désolée de ne pas avoir fait kiné pour soigner toutes tes blessures. J'espère vous rendre aussi fiers que je suis fière de vous. Je vous aime.

A mes sœurs et meilleures amies au quotidien, c'est tellement rassurant de vous avoir auprès de moi (et pas juste quand je marche dans le noir, promis).

À Solène, ma jumelle, pardon d'avoir crié autant petites (et de peut-être t'avoir griffée, sauf si c'était voyou) mais merci de m'avoir laissée m'exprimer pour me forger le caractère qui m'a aussi menée jusqu'ici. J'espère que tu trouveras la force de déployer tes belles ailes, je serai toujours là pour te voir voler.

À Cyrielle, ma petite sœur, mon bébé qui restera mon bébé à n'importe quel âge, une nouvelle femme inspirante, entrepreneuse et baroudeuse.

Merci d'avoir ajouté votre touche de beauté à ce travail.

Je ne serais pas la même personne sans vous, je vous aime tellement.

À mes grands parents,

Papi, j'ai longuement pensé à toi tout au long de ce travail et je sais que tu veilles sur nous, j'aurais tellement aimé voir ton beau sourire ce jour-là et fêter ça autour d'un bon dessert.

Mamie, le pilier de la famille, merci pour ta bienveillance, tes bons plats réconfortants et ton énergie.

Grand-père, j'admire tes connaissances et ta tête de mule. Merci de m'apprendre à gérer aussi les patients qui préfèrent éviter les médecins.

Mamette, j'espère avoir pris une partie de tes talents dans l'échange avec les autres, si important dans le rôle de médecin.

J'ai une chance dingue d'avoir grandi avec des grands parents comme vous.

À ma petite marraine, ma confidente de longs trajets. Merci pour ton regard extérieur, ton exemple de dévouement dans ce que tu entreprends et ta bienveillance envers moi.

À mes oncles et tantes, jamais bien loin, toujours présents depuis l'enfance, à chaque épreuve mais surtout dans tous les moments de bonheur, merci pour votre amour.

À mes cousins/cousines de sang et de cœur (et la liste est longue), j'ai hâte de continuer à grandir tous ensemble !

A ma famille d'adoption préférée, **Cloé, Damien, Maël et ma filleule Oihana**. Quelle joie de vous avoir rencontrés, quelle chance d'avoir tissé ces liens si forts et quel honneur de continuer à tracer nos vies ensembles.

REMERCIEMENTS

À mes amis de toujours, (dans l'ordre d'apparition)

Pablo, guitare 2, surfeur, amateur de croquetas et de nouveaux hits rap/reggaeton, mais surtout mon meilleur ami, mon soutien à toutes épreuves et le meilleur motivateur. Merci d'être mon premier patient et de m'apprendre à gérer même les grains de riz coincés dans la gorge. Je te promets d'écouter tous tes symptômes et de faire de mon mieux pour les soulager.

Loulou, mon coach chameau préféré, avec qui rien ne change à chaque retrouvaille.

Léa, de ces rencontres qui rendent les années collèges plus belles. Merci pour ton énergie qui me complète, comme le yin et le yang, toujours présente dans les ombres comme dans la lumière. Merci pour ces années à grandir ensemble, je te suivrai jusqu'au bout du monde.

Marie, de la 6^{ème} aux bancs de la première année de médecine, tellement fière de tout ce parcours chacune de notre côté mais jamais bien loin. Tu allies puissance et simplicité comme personne.

Lorna, une amitié devenue très vite une évidence, mon binôme pour la vie. Merci de m'apaiser, de me comprendre autant et de sculpter mon booty. J'ai hâte de vivre nos plus belles années ensemble.

À la team beer pong : le drôle et touchant **Gaétan**, le maladroit **Hugo**, et les +1 devenus des amis **Matthieu** (le beau-frère), **Jeremy**, **Valentin**, **Sami** et **Laureen**.

Merci d'être des piliers dans ma vie même à plusieurs centaines de kilomètres, je vous aime.

À David, merci pour ton coup d'œil sur les stats et pour le reste.

À Chloé, Charlotte et Romain, pour ces années d'externat et les appels plus rares mais toujours aussi agréables.

A mes amis d'internat.

Chloé, merci pour les moments de joie et de confidences, je suis ravie que tu m'abandonnes pour mariés au premier regard 2028.

Soso (parfois Solenne), merci d'être là pour tout le monde (et Dieu sait que t'en connais du monde !), avec toutes les qualités qui te caractérisent mais que tu sous estimes.

Adèle, merci pour ta bonne humeur et ton rire communicatif.

Merci d'avoir créé cette belle coloc, je me sens à la maison quand je suis avec vous.

Emma le soleil artistique du groupe. **Clara** la pétillante et meilleure danseuse sur la kiffance. **Marie** la plus belle des licornes et à ma petite **Victorine**.

À toute la team Internemans sans qui cet internat n'aurait pas été le même : **Théo** (mon presque co-thésard, investisseur principal du Velenjak, parfois torse-nu), **Julien** le sportif passionné, **Pierre-Elliott**, **Etienne**, **Maxence**, **Adrien**, **Antoine**, **Ariane**, **Laura** et à la jolie **Cécilia**.

À ma team Tardieu, **Anne-Sophie** et **Soso** (elles sont partout), la super **Vithika (alias Vivi)** qui porte le terracotta mieux que personne, **Coralie** aussi incertaine que puissante, **Garance** aussi belle que brillante et **Elodie** notre chirurgienne préférée.

Ce premier semestre au Mans est sûrement la meilleure chose qui me soit arrivée pendant l'internat, je vous aime les copains.

À **Rafa**, merci pour ces moments de passion, merci de m'avoir appris le goût du travail et la détermination. J'aurais aimé savoir soigner toutes les blessures pour que cette carrière ne s'arrête jamais.

Au thé mangue-passion, au berocca boost, aux ondes alpha et à la cohérence cardiaque, merci pour cet accompagnement du quotidien face à cette période de travail si particulière.

À moi-même, merci d'être devenue à jamais le premier Docteur Mothes.

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

1. La Maladie à Corps de Lewy

- 1.1. Un peu d'histoire
- 1.2. Epidémiologie
- 1.3. Etiologies
- 1.4. Anatomopathologie de la maladie à Corps de Lewy
- 1.5. Aspects cliniques et diagnostiques
 - 1.5.1. Diagnostic de certitude
 - 1.5.2. Diagnostic possible ou probable
 - 1.5.3. Diagnostic de MCL prodromale
- 1.6. Un diagnostic plus précoce pour une prise en charge thérapeutique

2. L'imagerie dans la Maladie à Corps de Lewy

- 2.1. L'imagerie morphologique : Scanner et IRM cérébrale
- 2.2. La scintigraphie cérébrale de perfusion et le 18F-PET-FDG
- 2.3. Une imagerie des voies dopaminergiques centrales : Le DATSCAN ou TEMP à l'ioflupane
- 2.4. La scintigraphie myocardique au ^{123}I -MIBG
 - 2.4.1. Une imagerie de l'innervation sympathique cardiaque
 - 2.4.2. Déroulé de l'examen
 - 2.4.3. La place de la scintigraphie au MIBG dans le diagnostic des maladies neurodégénératives

3. Justificatif de l'étude

MATERIEL ET MÉTHODES

- 1. Schéma d'étude
- 2. Recrutement des patients
- 3. Critères d'inclusion et d'exclusion
- 4. Recueil des données
- 5. Définition des populations étudiées
- 6. Critère de jugement principal et secondaire
- 7. Analyses statistiques
- 8. Procédure éthique

RÉSULTATS

- 1. Diagramme de flux
- 2. Caractéristiques démographiques de la population d'étude DAT- MIBG + et comparaison à un groupe DAT +
- 3. Caractéristiques cliniques de la population d'étude DAT-MIBG+ et comparaison à un groupe DAT+
- 4. Description des caractéristiques neuropsychologiques
- 5. Durée des symptômes avant consultation

- 6. Délai entre la réalisation du DATScan et la ScintiMIBG**
- 7. Résultat principal de l'étude : évolutivité des patients DAT-MIBG+**
- 8. A propos de deux cas DAT- MIBG-**

DISCUSSION

- 1. A propos des résultats**
 - 1.1. Caractéristiques des populations
 - 1.2. Durée des symptômes avant consultation
 - 1.3. Délai entre la réalisation du DATScan et la scinti MIBG
 - 1.4. Résultat principal de l'étude : évolutivité des patients DAT-MIBG+
 - 1.5. A propos de deux cas DAT- MIBG-
- 2. Limites et forces de l'étude**
- 3. Utilisation dans la pratique clinique, proposition d'un algorithme de prise en charge**
- 4. Place de la scintigraphie myocardique face aux nouvelles techniques**
- 5. Discussion économique de l'utilisation du DATScan et de la scintigraphie MIBG**
- 6. Proposition d'étude future**

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

Liste des abréviations

ACP	Atrophie Corticale Postérieure
ADL	Activities of Daily Living
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMS	Atrophie multi-systématisée
ATCD	Antécédents
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CL	Corps de Lewy
CMRR	Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
DaTSCAN	Scintigraphie cérébrale de neurotransmission au ioflupane, nom commercial
DCB	Dégénérescence cortico-basale
DCL	Démence à corps de Lewy
EDC	Ethyl-cystéinate-dimère
ESA	Equipe Spécialisée Alzheimer
HMPAO	Hexaméthyl-propylène-amine-oxyme
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ISRS	Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Serotonine
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild cognitive Impairment – Trouble cognitif léger
MCI-CL	Mild Cognitive Impairment Corps de Lewy
MCL	Maladie à corps de lewy
MIBG	Metaiodobenzylguanidine ou iobenguane
MP	Maladie de Parkinson
MRP	Médicament Radio Pharmaceutique
NL	Neurite de Lewy
NfL	Neurofilaments
PSP	Paralysie supra nucléaire progressive
ROI	Region of Interest
SNA	Système Nerveux Autonome
TCSP	Trouble du comportement en sommeil paradoxal
TEMP	Tomographie d'émission monophotonique

Résumé

Introduction : La maladie à corps de Lewy (MCL) est une maladie fréquente mais de diagnostic difficile dans sa phase prodromale. Son diagnostic repose sur la présence de troubles cognitifs légers associés à des critères cliniques centraux (fluctuations, hallucinations, syndrome parkinsonien, troubles du comportement en sommeil paradoxal) et/ou des biomarqueurs d'imagerie. La scintigraphie MIBG est un examen peu utilisé en France dans cette indication mais très développé notamment au Japon. Dans la littérature, une seule équipe japonaise a publié une étude concernant l'apport de la scintigraphie MIBG dans un contexte de DATScan négatif dans cette pathologie. L'objectif principal de cette étude est d'étudier le nombre de patients avec un DAT-Scan négatif présentant une scintigraphie MIBG positive et une évolution clinique en faveur d'une MCL prodromale. Les objectifs secondaires sont de comparer la population des patients avec DAT-Scan positif (DAT+) et ceux avec DAT-Scan négatif mais scintigraphie au MIBG positive (DAT-MIBG+).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective en incluant des patients adressés au Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) du CHU d'Angers et ayant bénéficié d'un DATScan et/ou d'une Scintigraphie MIBG sur indication neurologique, entre 2021 et avril 2024.

Résultats : Nous avons inclus 8 patients avec un DAT-Scan négatif, 6 patients avec une scintigraphie MIBG positive, 2 patients négatifs et 29 patients dans le groupe DAT+.

Tous les patients du groupe DAT-MIBG+ ont évolué vers une MCL prodromale probable selon les critères cliniques seuls, dans un délai de 6 mois à 1 an après la réalisation de la scintigraphie MIBG.

Nous ne retrouvons pas de différence significative dans les caractéristiques cliniques des patients inclus.

Conclusion : Cette étude a montré l'intérêt de la scintigraphie MIBG dans le diagnostic de MCL prodromale lorsque le DAT-Scan est négatif pour permettre un diagnostic plus précoce. Cette première cohorte française de petite taille nécessite une confirmation par une étude de puissance plus importante. Elle a néanmoins permis de rediscuter de la place de cet examen dans les habitudes de prescription sur les CHU d'Angers, Rennes, Nantes, Tours et renforce les récentes recommandations internationales sur la place de cet examen dans la stratégie diagnostique de la maladie à corps de Lewy à un stade prodromal.

INTRODUCTION

1. La Maladie à Corps de Lewy

1.1. Un peu d'histoire



Figure 1 –

Le terme « corps de Lewy » est pour la première fois utilisé en 1912, suite aux travaux du neuroanatomiste et psychiatre allemand Friedrich Heinrich Lewy. En étudiant des cerveaux de sujets atteints de la maladie de

Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950)

Parkinson, il décrit des inclusions neuronales intracytoplasmiques éosinophiles systématiquement retrouvées dans les noyaux du tronc cérébral.(1)

Ce n'est qu'au début des années 1980 que l'on retrouve une première description de corps de Lewy au niveau du cortex cérébral par l'équipe japonaise du Professeur Kosaka (2), amenant à la proposition en 1984 du terme anglais « *diffuse Lewy body disease* », soit « *maladie à corps de lewy diffus* ».(3)

Plusieurs termes différents ont été utilisés dans les années 1985-1990: « *diffuse cortical lewy body disease* »(4), « *alzheimer's disease with parkinson's disease changes* »(5) ou encore pour Hansen et al. « *lewy body variant of alzheimer's disease* »(6)

Le terme de « dementia with Lewy bodies » (Démence à Corps de Lewy DCL) apparaît en 1995 après un premier consortium international se tenant en Angleterre, menant à la publication de premiers critères cliniques et pathologiques en 1996, se basant sur les travaux de Mc Keith en 1992.

Les critères cliniques cardinaux à cette époque comprennent des fluctuations cognitives et de vigilance, des hallucinations visuelles et un syndrome parkinsonien.

En 1997, Spillantini et al. identifient l'alpha synucléine comme principal composant des corps de Lewy.(7) et Polymeropoulos et al. publient des travaux sur une mutation dans le gène de l'alpha synucléine chez des familles atteintes de la maladie de Parkinson.(8)

Entre 1996 et 2020, plusieurs consortiums se sont tenus, modifiant progressivement les critères diagnostics de maladie à corps de Lewy (MCL) et introduisant les critères de MCL prodromale que nous détaillerons ci-dessous.

Il nous semble important de préciser que la nomenclature anglophone peut porter à confusion par rapport aux définitions en français. En effet, le terme « Lewy body disease » comprend toutes les pathologies présentant des corps de Lewy, soit la maladie de Parkinson et la maladie à corps de Lewy. Le terme « *dementia with Lewy bodies* » souvent utilisé pour parler de la MCL, réduit la pathologie à son stade démentiel. Nous préférons alors utiliser le terme de « *maladie à corps de Lewy* » en français ou MCL.

1.2. Epidémiologie

Les données épidémiologiques sont peu connues. La première revue de la littérature de 2005 sur ce sujet évalue une prévalence de la MCL de 5% dans la population générale et d'environ 35% parmi tous les cas de démences. (9) C'est la 2ème cause de démence chez la personne âgée avec une prévalence à 0,7% après 65 ans et 20% après 85 ans, la plaçant juste après la Maladie d'Alzheimer. (10)

La MCL toucherait environ 200 000 personnes en France alors qu'un million de personnes seraient atteintes de la maladie d'Alzheimer (MA). Ce chiffre est probablement sous-évalué en raison de la difficulté diagnostique précise de cette pathologie et de sa caractérisation plutôt récente. (11). En France il est estimé qu'au moins la moitié des patients atteints ne sont pas diagnostiqués.

La MCL débute principalement après l'âge de 50 ans et peut se manifester même après 100 ans.

Il existe une hétérogénéité des sex-ratio décrits dans la littérature récente avec certaines études plutôt en faveur d'une prépondérance masculine (entre 54,2% (12) et 80%(13)) et d'autres retrouvant une légère prépondérance féminine (57%), notamment au stade prodromal (14,15).

Le pronostic de cette pathologie est sévère avec un délai médian entre les premiers signes et le décès de 3,3 années chez les hommes et 4,0 années chez les femmes.(16). D'autres études mentionnent une espérance de vie moyenne de 7 ans mais pouvant varier de 2 à 20 ans en pratique clinique.(17)

Les sujets décèdent en général de complications de la maladie à savoir des fausses routes sur troubles de déglutition, difficultés respiratoires et des infections.

1.3. Etiologies

Comme beaucoup de maladies neurodégénératives, la MCL résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux.

En effet, même si les données actuelles de la science n'ont pas identifié de mutations autosomiques dominantes spécifique à la MCL, elle semble associée à différentes mutations de gènes codant pour l'alpha synucléine (SNCA), l'apolipoprotéine E (APOE), la préséniline 2 (PSEN2) et la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) qui sont essentiellement responsables des formes génétiques de la MA et de maladie de Parkinson. (18–20). L'étude d'association pangénomique à grande échelle aux Etats-Unis menée par Guerreiro en 2018 sur 1743 patients atteints de DCL estime une part d'hérédité génétique de la maladie à environ 36%.(21)

Cette pathologie est souvent considérée comme un continuum entre la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer et partage des facteurs environnementaux prédisposants communs.

La principale étude sur les facteurs de risque de MCL est publiée en 2013(22) et évoque un risque multiplié par 6 de développer une MCL en cas de dépression, par 7,4 en cas d'anxiété, par 2,8 en cas d'accident vasculaire cérébral, par 4,6 en cas d'antécédent familial et par 2,2 en cas de statut Apo E4 (hétéro ou homozygote). Il convient de nuancer cette étude, puisque l'anxiété et la dépression pourraient être définis comme des symptômes prodromaux plutôt que des facteurs de risque.

1.4. Anatomopathologie de la maladie à Corps de Lewy

La MCL est une alpha-synucléinopathie (comme la maladie de Parkinson ou l'atrophie multi-systématisée). L'alpha-synucléine est une protéine synaptique de 140 acides aminés codée par le gène SNCA situé sur le chromosome 4 (4q21). Cette dernière subit une malformation et un mécanisme d'agrégation créant des Corps de Lewy (CL) et des neurites de Lewy (NL). Le mécanisme déclenchant l'agrégation n'est toujours pas déterminé. Les CL sont également composés de neurofilaments, d'éléments du système ubiquitine-protéasome et de protéines chaperonnes comme l'alphabeta-crystalline.(23) (figure 2).

La progression des alpha-synucléinopathies se réalise selon un modèle « prion-like » c'est-à-dire une propagation de cellule à cellule, en reproduisant la conformation pathologique de l'alpha synucléine. Chez l'animal, cette progression se fait de façon antérograde, du système nerveux autonome (SNA) central vers le système nerveux périphérique mais également de façon rétrograde avec des atteintes initiales du système nerveux autonome (notamment entérique et olfactif et plexus cardiaque) se propageant par le nerf vague vers la moelle allongée, le mésencéphale, la substance noire et le néocortex.(24,25). Cette accumulation d'alpha synucléine entraîne de nombreux dysfonctionnement intraneuronaux au niveau nucléaire, mitochondrial, lysosomal et synaptique(26).

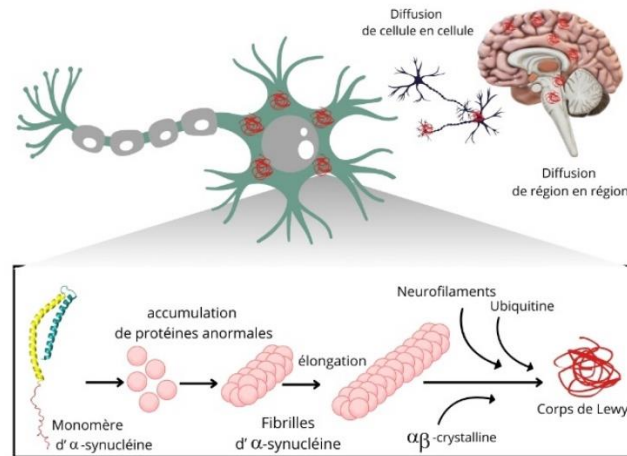


Figure 2 - Structure de l'alpha synucléine, processus de formation des corps de Lewy et diffusion, traduit et adapté des travaux d'Arnaoutoglou et al

L'étude anatomopathologique des CL se fait par différentes méthodes : la coloration hématoxyline/éosine, l'immunohistochimie à l'ubiquitine et l'immunohistochimie par marquage de l'alpha synucléine (figure 3, (27)). Il s'agit d'inclusions neuronales, intracytoplasmiques, sphériques, éosinophiles, au centre homogène très dense avec un halo périphérique. L'analyse macroscopique de pièces autopsiques permet également la visualisation de la perte dopaminergique dans la substance noire et la préservation du lobe temporal interne (figure 3).(28,29)

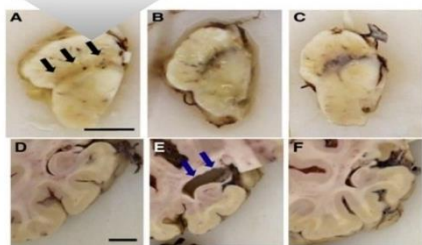
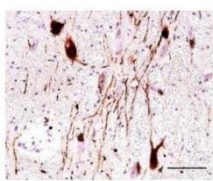


Figure 3 - détection d'alphasynucléine en immunohistochimie par anticorps anti alpha synucléine KM51 dans des neurones de la substance noire (échelle 125microns) et caractéristiques macroscopiques. Perte en neurones dopaminergiques de la substance noire (a, flèches noires) chez un patient MCL, substance noire préservée chez un patient alzheimer (b) et chez un sujet contrôle (c)

lobe temporal interne épargné chez un patient MCL (d) et patient contrôle (c) en comparaison à l'atrophie du lobe temporal interne (e, flèches bleues) chez le patient maladie d'alzheimer.

1.5. Aspects cliniques et diagnostiques

1.5.1. Diagnostic de certitude

Le diagnostic **certain** de la MCL est un diagnostic post mortem autopsique.(30,31) Il repose sur un comptage des CL et des NL dans des régions précises (structures du tronc cérébral, structures limbiques, néocortex) permettant d'établir une échelle de sévérité en quatre stades (Stade 1 Léger = rares CL, Stade 2 modéré = plus d'1CL dans un champ, Stade 3 Sévère = plus de 4CL dans un champ, Stade 4 très sévère = très nombreux CL).

A partir de ce comptage régional, on établit trois types :

- Type A, correspondant à la MCL : présence de CL diffus dans le tronc cérébral, les structures limbiques et le néocortex ;
- Type B, dit transitionnel ou limbique : présence de nombreux CL dans les structures limbiques mais rares ou absents dans le néocortex ;
- Type C, correspondant à la maladie de parkinson : présence de CL confinés dans le tronc cérébral, parfois de rares CL dans les structures limbiques.

Ces différents types sont ensuite confrontés aux stades NIA-Reagan et Braak (32,33) évaluant la pathologie type Alzheimer afin d'établir une probabilité haute, intermédiaire ou basse de MCL pure. Une confrontation anatomo-clinique est indispensable pour retenir le diagnostic.

1.5.2. Diagnostic possible ou probable

Le diagnostic **possible ou probable** de la maladie à Corps de Lewy est un diagnostic principalement clinique.

Comme évoqué précédemment, les premiers critères diagnostics de MCL sont établis par Mc Keith et al. en 1996 et décrivent un déclin cognitif progressif entraînant une perte d'autonomie associée à des fluctuations, des hallucinations visuelles ou des symptômes moteurs extrapyramidaux. Ils ne mentionnent aucun examen complémentaire.

En 2005, (31) les critères diagnostics sont révisés. Des « caractéristiques suggestives » du diagnostic sont ajoutées dont les troubles du comportement en sommeil paradoxal, l'hypersensibilité aux neuroleptiques et le DATScan qui, associés aux critères cliniques, peuvent permettre de poser un diagnostic probable ou possible de MCL. A cette époque, la scintigraphie myocardique au MIBG (scintigraphie MIBG) apparait dans les caractéristiques de support au diagnostic, sans permettre d'établir le diagnostic.

En 2017 (34,35), le consortium modifie le terme de « caractéristiques suggestives » pour celui de « biomarqueur ». La scintigraphie MIBG et la perte d'atonie en sommeil paradoxal mise en évidence lors d'une polysomnographie (confirmant le trouble du comportement en sommeil paradoxal) font désormais partie des « biomarqueurs indicatifs », au même titre que le DATScan, et peuvent permettre de poser le diagnostic probable ou possible de MCL en association avec les critères cliniques.

En 2020, un consortium international toujours coordonné par McKeith précise les critères de MCL prodromale en décrivant les modes de présentation initiale de la maladie à savoir les troubles cognitifs légers, la confusion et le tableau psychiatrique.(36)

Aujourd'hui, les critères diagnostics cliniques de Maladie à Corps de Lewy sont les suivants :

- **Un critère essentiel** : le **trouble cognitif (léger ou majeur selon le stade)**
- **Des critères cliniques centraux** :
 - Un ou plusieurs éléments du **syndrome parkinsonien** : hypertonie (ou rigidité), akinésie (ou bradykinésie), tremblement de repos.
 - Des **hallucinations visuelles**
 - Une **fluctuation** des performances cognitives
 - Un **trouble du comportement en sommeil paradoxal**.

La triade parkinsonienne est présente dans 68 à 80% des cas au cours de la maladie. (37,38). Les symptômes les plus fréquents sont l'akinésie et la rigidité avec une atteinte plus axiale que la maladie de Parkinson et un tremblement de repos moins fréquent.

Environ 14% ne développeront aucun syndrome parkinsonien, ce qui est cohérent avec la possible normalité du DATScan dans la MCL et la nécessité de recourir à d'autres imageries nucléaires complémentaires. (39)

Les hallucinations sont plutôt de nature visuelles, complexes avec des visions de personnes, de formes, d'insectes, d'animaux ou d'objets, survenant plutôt en fin de journée. La prévalence des hallucinations en population générale est décrite entre 6,9% et 13%, avec un premier pic d'incidence autour de 20 ans puis surtout chez des personnes âgées de plus de 70 ans, avec notamment des situations particulières de deuils pouvant générer des hallucinations.

Les patients MCL prodromaux présentent fréquemment des phénomènes de sensation de présence ou de passage plus volontiers que des hallucinations au sens propre du terme, qui ne font néanmoins pas partie des critères de MCL prodromaux de 2020.

Les patients ont à ce stade initial une bonne critique en général des leurs hallucinations.

L'interrogatoire précis sur les hallucinations est important car certains patients n'osent pas évoquer ces symptômes du fait de leur éventuelle connotation négative.

Lorsque la critique des hallucinations diminue, celles-ci peuvent s'associer à des tableaux délirants de persécution ou de type syndrome de Capgras (ou réduplication de personne, dans laquelle le patient MCL pense que son proche est un double). 55% des réductions seraient en lien avec une MCL. (40)

Il existe plusieurs hypothèses à ces hallucinations comme un déficit cholinergique temporal entraînant un défaut attentionnel, une baisse d'activité occipitale entraînant une moins bonne

qualité d'image ou une baisse d'activité frontale avec un moins bon contrôle de l'information visuelle. (41)

Les fluctuations concernent principalement l'attention et la vigilance. Ces fluctuations peuvent être présentes au cours d'une même journée ou d'une journée à une autre. Les aidants décrivent les patients comme « souvent ailleurs » ou avec des périodes plus ou moins longues de perturbations de l'éveil ou de discours décousus. (42)

Les fluctuations peuvent être évaluées à l'aide de différentes échelles comme la « *Clinician assessment fluctuation scale* », la « *one day fluctuation assessment scale* » (43) ou encore la « *mayo composite fluctuation scale* » où un score supérieur ou égal à 2/4 est en faveur. (39) (Annexe 1)

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie. De façon physiologique, lors de la phase de sommeil paradoxal, il existe une atonie musculaire permettant au sujet, malgré une activité cérébrale intense, de ne réaliser aucun mouvement hormis oculaire (REM : rapid eye movement). Le TCSP est caractérisé par une perte de l'atonie, entraînant des mouvements anormaux au cours du sommeil. Une étude de 2012 dans *Movement Disorders* (44) rapporte une possibilité de dépistage par une seule question simple traduite en plusieurs langues "Have you ever been told, or suspected yourself, that you seem to 'act out your dreams' while asleep (for example, punching, flailing your arms in the air, making running movements, etc.)?"» avec une sensibilité à 93,8% et une spécificité de 87,2%. Le TCSP est un facteur de risque important de maladie neurodégénérative, plus principalement des alphasynucléinopathies.

La physiopathologie des TCSP reste à préciser (45) mais des études ont rapporté l'apparition de TCSP en cas de lésions secondaires à la diffusion de CL dans les régions impliquées dans le contrôle du sommeil paradoxal comme le tegmentum, l'hypothalamus et la partie ventrale du bulbe.

Des études prospectives objectivent un risque de plus de 80% de développer une alphasynucléinopathie chez les patients atteints de TCSP idiopathique.(46)

Il existe également **des caractéristiques cliniques en soutien au diagnostic**, devant faire suspecter une MCL prodromale : l'hypersensibilité aux neuroleptiques, l'instabilité posturale, les chutes répétées, les troubles neurovégétatifs et sensoriels. *Fujishiro et al* (47) décrivent l'apparition d'une constipation et d'une anosmie plusieurs années avant les troubles cognitifs nets, l'apparition d'une hypotension orthostatique 1,2 années avant, et a contrario, des symptômes à type de syncope et incontinence urinaire quelques années après l'apparition des troubles cognitifs.

Lorsque les seuls critères cliniques ne sont pas suffisants pour retenir le diagnostic, **il est possible de s'appuyer sur des biomarqueurs indicatifs :**

- **Un DATScan** avec une diminution de captation de la dopamine au niveau des noyaux gris centraux ;
- **Une polysomnographie** confirmant les troubles du comportement en sommeil paradoxal ;
- **Une scintigraphie myocardique au MIBG** avec un défaut de captation cardiaque.

1.5.3. Diagnostic de MCL prodromale

Afin de ne pas limiter la maladie au stade de démence, le consortium international publie en 2020 les critères de maladie à corps de Lewy prodromale.(36)

Le tableau dit « typique » de MCL prodromale est le trouble cognitif léger associé aux corps de Lewy dit « MCI-CL » pour « Mild Cognitive Impairment-Corps de Lewy ».

Deux autres tableaux de MCL prodromale, dits « atypiques » peuvent y être associés :

- la confusion
- le tableau psychiatrique.

Le tableau de confusion, « delirium » en anglais, est fréquemment décrit par les aidants principaux. Il n'est pas rare de retrouver des hospitalisations pour confusion dans les années précédant la confirmation du diagnostic clinique.(48)

Le tableau psychiatrique initial est représenté par deux troubles principaux : un épisode psychotique ou une dépression. Une étude japonaise, sur une cohorte de 167 patients de plus de 50 ans hospitalisés pour des troubles de l'humeur (dépression ou trouble bipolaire de type 1), rapporte que finalement 14% ont été diagnostiqués avec une MCL probable.(49) Les symptômes à type d'apathie, de ralentissement, de troubles du sommeil sont des symptômes communs à la dépression et à la MCL prodromale, expliquant les difficultés diagnostiques initiales. Une autre cohorte japonaise mentionne des symptômes psychotiques initiaux chez 7 des 37 patients finalement confirmés comme MCL en autopsie. (46)

Cependant, la fréquence des troubles psycho-comportementaux inaugurant la maladie à corps de Lewy nécessite des études complémentaires.

De plus, des symptômes non moteurs peuvent apparaître de façon plus précoce que le tableau extrapyramidal moteur typique à savoir une constipation, une anxiété, une dysautonomie, une hypotension orthostatique, une incontinence urinaire, une hyposmie, un délire et une apathie. (50)

Les premières manifestations cliniques peuvent avoir lieu quinze ans avant le stade démentiel. Il convient alors de définir des critères de phase prodromale afin de pouvoir identifier des maladies à corps de Lewy « possible » et « probable » et d'adapter la prise en charge en conséquence. (36)

Le Pr BLANC, neurologue et gériatre français, référent national concernant la MCL, a traduit ces critères cliniques de MCI-CL en français comme suit (Annexe 2) :

Le MCI-CL probable se définit par :

Un trouble cognitif léger et

- Au moins **deux critères cliniques centraux**, avec ou non la présence d'un biomarqueur OU
- **1 seul critère clinique central avec au moins 1 biomarqueur positif**

Le diagnostic ne peut donc pas se baser sur des biomarqueurs seuls.

Le MCI-CL possible se définit par :

- **1 seul critère clinique central de MCL**, sans biomarqueur
- Aucun critère clinique mais **un ou plusieurs biomarqueurs positifs**

Afin d'établir le statut « MCI-CL » il convient de recueillir une plainte du patient ou d'un proche sur le plan cognitif sans qu'il n'y ait de répercussion dans les activités de la vie quotidienne.

Les explorations neuropsychologiques (36,39,51-55) en faveur d'un MCI retrouvent des niveaux entre -1 et -1,5 déviations standards en comparaison avec des normes pour l'âge. Les tests mettent en évidence principalement des déficits attentionnels, une réduction de la vitesse d'exécution et des fluences verbales ainsi que des déficits visuo-perceptifs et visuo-spatiaux chez 88% des patients MCI-CL.

Le MMSE est longtemps supérieur ou égal à 26 en dehors des fluctuations.(56)

Ainsi, on ne note pas forcément d'atteinte mnésique dans les phases prodromales de la maladie alors que la plainte mnésique rapportée par le patient ou son entourage est souvent le motif de la première consultation.

En effet, une étude de Ferman et al.(52) rapporte même une progression vers la MCL plus probable lorsque la plainte initiale est non mnésique et notamment en lien avec des troubles attentionnels ou visuo constructifs initiaux.

En comparaison avec des patients atteints de MA, les patients MCL ont de moins bonnes performances dans l'initiation et la fluence verbale, dans la mémoire de travail auditive mais de meilleures performances en mémoire épisodique et des capacités de flexibilité mentale similaires. Le profil mnésique est sous cortico frontal et non pas hippocampique comme dans la MA.

Ainsi, les **épreuves visuo-constructives et les tests de fluence verbale littérale** sont particulièrement intéressantes pour différencier les patients MCL des patients MA à un stade prodromal.

On note une fragilisation des capacités d'inhibition et une vitesse de traitement de l'information plus faible chez les patients MCL comparé aux patients atteints de maladie de parkinson idiopathique (MPI).

La copie des pentagones du MMSE constitue le prédicteur le plus fort de la catégorie diagnostique entre la MCL et la MPI.

D'autres faiblesses ont pu être identifiées en comparaison avec des sujets sains sur la mémoire épisodique, la mémoire de travail, la fluence verbale, les praxies, le langage et la cognition sociale.

Pour résumer, on note une atteinte globale mais prédominant sur les troubles exécutifs et visuoconstructifs.

Le diagnostic neuropsychologique de la MCL est également rendu difficile par les fluctuations cognitives caractéristiques de cette pathologie.

1.6. Un diagnostic plus précoce pour une prise en charge thérapeutique

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif de la MCL.

Cependant, son diagnostic est essentiel pour que le patient et son entourage puissent bénéficier d'une prise en charge globale de la maladie incluant des traitements symptomatiques, des thérapies non médicamenteuses, ainsi que la contre-indication à certaines molécules dont les neuroleptiques, qui aggravent les éventuels symptômes de confusion ou de délire. Les explications données sur les différents symptômes de la maladie permettront au patient et à son entourage de mieux les comprendre pour y faire face.

Le traitement symptomatique de la maladie repose sur différentes molécules (57) :

- **Le traitement anticholinestérasique** (donepezil/rivastigmine) n'a pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dédiée en France dans cette pathologie mais la rivastigmine est fréquemment utilisée du fait de son AMM dans la démence associée à la maladie de Parkinson. Cette utilisation est basée sur le fait que ces traitements augmentent la quantité d'acétylcholine dans la fente synaptique améliorant l'attention, le fonctionnement cognitif et diminuant les fluctuations. Leur utilisation peut également avoir un effet bénéfique sur les hallucinations.

Leur efficacité a été montrée dans des études randomisées contre placebo (58,59) mais ces traitements ont été déremboursés suite à la réévaluation de l'HAS en 2018 pour un service médical rendu jugé insuffisant dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et de façon secondaire dans l'indication de « démence associée à la maladie de Parkinson ». Les patients et leur famille doivent en être informés ainsi que des effets secondaires (troubles digestifs à type de vomissements, diarrhée, perte d'appétit, perte de poids).

- Concernant les hallucinations, **les antipsychotiques** sont contre-indiqués hormis la clozapine(60).
- **Le syndrome parkinsonien** peut être traité par **Levodopa** avec un risque d'aggravation des troubles cognitifs et des hallucinations.
- **Les troubles du comportement en sommeil paradoxal** peuvent être traités par de la **melatonine** en préparation magistrale.
- **Les symptômes psychiatriques dépressifs** peuvent être traités par **antidépresseur**, ayant également une valeur anxiolytique associée.
- **L'hypotension orthostatique** peut être traitée par bas de contention, Midodrine et/ou fludrocortisone dans les cas résistants.
- **La pimavanserine** est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans le traitement des troubles psychotiques associés

Les patients atteints de maladie à corps de Lewy bénéficient de l'ALD 15 permettant un remboursement à 100% des soins.

Sur le plan non médicamenteux, il est nécessaire de proposer une prise en charge en orthophonie et en kinésithérapie. Concernant la stimulation cognitive plus globale, les mêmes propositions que celles faites dans la maladie d'Alzheimer peuvent être mises en place tout en indiquant la différence de pathologie et donc la symptomatologie différente. Ainsi, les Equipes Spécialisées Alzheimer (ESA) qui peuvent intervenir au domicile du patient pour une évaluation au quotidien doivent également prendre en charge les « maladies apparentées » dont la MCL. De même, une stimulation en groupe peut être proposée au sein d'un accueil de jour en EHPAD avec par exemple de la musicothérapie, de la danse thérapie.

Il est également important d'informer sur l'existence d'associations d'aidants et de patients, comme A2MCL, qui permettent une formation des patients, des aidants et des soignants au sujet de la maladie et un accompagnement au quotidien.

Ainsi, un diagnostic précoce de cette pathologie permet la mise en place d'une prise en soins adaptée à la spécificité de cette pathologie.

De plus, certaines études cliniques (59,61) sont en cours sur des traitements dits « disease modifying » c'est-à-dire ayant pour but d'agir directement sur l'évolution de la maladie et non pas sur les symptômes. Ces traitements curatifs en cours d'étude sont : des immunothérapies ciblant l'alpha synucléine, des traitements augmentant l'activité de la glucocerebrosidase afin de diminuer le taux d'alphasynucléine, des traitements impliqués dans l'insulinorésistance qui jouerait un rôle dans le déclin cognitif etc...

Un diagnostic précoce permet également une inclusion plus précoce dans d'éventuels essais thérapeutiques.

2. L'imagerie dans la Maladie à Corps de Lewy

2.1. L'imagerie morphologique : Scanner et IRM cérébrale

L'imagerie morphologique est indispensable dans le bilan de troubles cognitifs, dans le but d'éliminer un diagnostic différentiel éventuellement curable. L'IRM cérébrale permettra également de rechercher une composante vasculaire qui peut s'exprimer par les mêmes symptômes neuropsychologiques sous cortico-frontaux que la Maladie à corps de Lewy.

Dans la MCL, y compris au stade prodromal, il est retrouvé une atrophie cortico-sous corticale avec l'atteinte d'une zone en particulier : l'insula.

Les symptômes présents en phase prodromale comme les troubles végétatifs (constipation, hypersalivation, hypotension orthostatique) ou encore les fluctuations et hallucinations pourraient être dus à un dysfonctionnement de cette zone. (14)

2.2. La scintigraphie cérébrale de perfusion et le 18F-PET-FDG

La tomoscintigraphie cérébrale de perfusion (SPECT ou TEMP) est mentionnée dans les biomarqueurs potentiels de MCI-Lewy dans les critères de 2020. Cette scintigraphie étudie le débit sanguin régional cérébral, corrélé à la consommation de glucose et indirectement à l'activité neuronale.

En France, les radiotraceurs de perfusion utilisés sont l'HMPAO (hexaméthyl-propylène-amine-oxyme) et l'ECD (éthyl-cystéinate-dimère) marqués au Technetium (^{99m}Tc), émetteurs de rayons gamma. Leur propriété lipophile leur permet de pénétrer dans la cellule et, par un processus métabolique spécifique à chaque traceur, ils restent piégés et sont convertis en composés hydrophiles.

L'incorporation du traceur est proportionnelle au débit sanguin cérébral.

Dans la MCL, en comparaison avec la maladie d'Alzheimer, il a été noté une hypoperfusion plus marquée du cortex occipital avec notamment une hypoperfusion des aires visuelles et des aires associatives occipitales chez les patients présentant des hallucinations visuelles.

La tomoscintigraphie de perfusion (SPECT) tend à être remplacée en routine par la TEP au 18F-FDG. Cette dernière est couplée au scanner (TEP-TDM) voire à l'IRM. Elle apporte un meilleur rapport signal/bruit, une meilleure résolution spatiale, et une durée d'examen plus courte que la tomoscintigraphie (10 minutes d'acquisition).

Dans cet examen, il a notamment été décrit le « cingulate island sign » correspondant à la préservation du cortex cingulaire postérieur, permettant une distinction entre la MCL, dans laquelle ce signe est présent, et la maladie d'Alzheimer, dans laquelle le cortex cingulaire postérieur est atteint. Il est rapporté une sensibilité de 83% et une spécificité de 93% de ce signe dans la distinction entre probable MCL et probable MA et cet examen a également montré son utilité dans les phases prodromales.(62)

2.3. Une imagerie des voies dopaminergiques centrales : Le DATSCAN ou TEMP à l'ioflupane

La MCL appartient aux syndromes parkinsoniens atypiques.

Le syndrome parkinsonien clinique résulte principalement d'une dégénérescence de la voie dopaminergique nigro-striée (entre la substance noire et le striatum).

La production de dopamine résulte de l'hydroxylation de la phenylalanine en tyrosine puis en L-dihydroxyphenylalanine ou L-DOPA, ensuite décarboxylée par la DOPA-Décarboxylase (AADC) pour permettre la synthèse de la dopamine. Cette dernière est stockée dans des vésicules intracellulaires par le transporteur vésiculaire monoamine 2 (VMAT2) puis libérée dans la fente synaptique lors de la dépolarisation neuronale. La dopamine peut être soumise à une recapture dans le neurone présynaptique par le transporteur de la dopamine appelé DAT. Ce transporteur DAT est la cible du ¹²³I-ioflupane (ou N-3-fluoropropyl-2b-carbome-thoxy-3B-(4-123-I]iodophenyl)nortropane), qui est le médicament radiopharmaceutique (MRP) commercialisé en France et utilisé dans la TEMP (tomographie d'émission monophotonique) à l'ioflupane ou DATScan (nom commercial), (figure 4).

C'est un analogue de la cocaïne présentant une affinité élevée pour le transporteur présynaptique de la dopamine auquel il se fixe. Pour le visualiser, il est marqué à l'iode 123.

Lors de cet examen par TEMP, le MRP administré au patient émet, lors de sa désintégration, un rayonnement électromagnétique constitué de photons gamma captés par une gamma caméra permettant la reconstruction d'images alors interprétables.

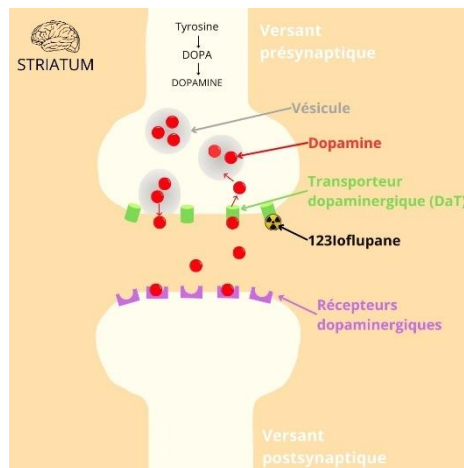


Figure 4 - Schéma explicatif du fonctionnement du DATScan

L'interprétation est principalement visuelle (figure 5, (34)). Elle peut être aidée par une analyse semi-quantitative par des logiciels dédiés calculant la fixation au niveau des striata et la comparant à une base de données. Elle permet de préciser le côté le plus atteint et la prédominance de cette atteinte sur les putamens ou les noyaux caudés.

Une imagerie morphologique couplée est intéressante afin de s'assurer de l'absence de lésion striatale associée qui modifierait la fixation.

Pour la réalisation de l'examen, l'absence de traitements interférant (lithium, cocaïne, amphétamines, modafinil, bupropion, fentanyl, kétamine principalement) est vérifiée. Il est inutile d'arrêter son traitement antiparkinsonien par exemple ou d'être à jeun. Le patient reçoit au moins une heure avant l'examen une préparation initiale pour blocage de la thyroïde (par une dose unique buvable ou comprimé d'iodure de potassium ou solution de lugol). Par la suite, il reçoit l'injection lente intraveineuse de ioflupane marqué à l'iode 123, qui va se fixer spécifiquement sur les transporteurs de la dopamine (DaT). L'activité administrée chez les adultes est entre 110 et 185MBq. Cette dose de rayonnements ionisants correspond, comme les examens de radiologie classiques, à l'exposition naturelle aux rayonnements ionisants reçue en France sur une année, soit à 4,25mSv pour une activité de 185MBq.

Depuis juin 2006, les indications HAS du DATScan sont les suivantes :

- Chez les patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, afin d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndromes parkinsoniens liés à la maladie idiopathique de Parkinson, à l'atrophie multisystématisée ou à la paralysie supranucléaire progressive.
- Pour aider au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer.

On estime que le syndrome parkinsonien n'est cliniquement visible qu'après 50% de destruction des neurones dopaminergiques de la substance noire. Il existe alors une période de plusieurs années où la maladie a débuté mais au cours de laquelle nous ne pouvons pas l'identifier cliniquement.

Le DATscan a pour objectif de mettre en évidence la déafférentation pré-synaptique des voies dopaminergiques au niveau du striatum. Il est donc utilisé pour réaliser un diagnostic « pré-clinique » de cette atteinte des voies dopaminergiques.

Dans le champ des pathologies neurodégénératives cognitives, le DAT-Scan a été ajouté dans les critères de McKeith pour le diagnostic de la maladie à corps de Lewy en 2005 avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 91% dans la différenciation entre DLB et Maladie d'Alzheimer. (63) L'utilité de cet examen a également été mise en évidence dans le diagnostic de trouble cognitif léger (MCI -LB) par rapport au diagnostic de maladie d'Alzheimer débutante avec une sensibilité de 54% et une spécificité de 89% lorsqu'une seule variable clinique de critère de DCL est présente et jusqu'à 61% de sensibilité en cas de deux variables cliniques présentes. Un DATScan ne montrant pas de dénervation n'exclue pas pour autant le diagnostic, il est même rapporté au moins 10% de patients présentant un DATScan normal au moment du diagnostic clinique. (36,64,65)

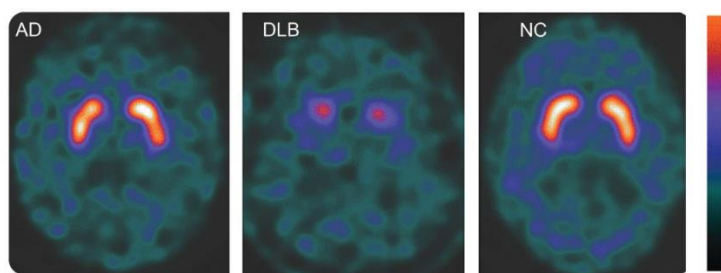


Figure 5 - exemples de résultats de DAT Scan, tiré des travaux de Mc Keith et al.

A gauche : sujet Alzheimer. Au milieu : sujet atteint de MCL. A droite : sujet sain.

Le DATScan est un outil intéressant dans le diagnostic de maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy, paralysie supranucléaire progressive, atrophie multisystématisée et dégénérescence cortico basale mais, utilisé seul, ne permet pas de différencier tous ces syndromes « parkinson plus » (Annexe 3).

Il existe une autre technique d'imagerie des voies dopaminergiques centrales, non réalisée à Angers : la **tomographie par émission de positons à la fluorodopa (TEP à la 18F-DOPA)** qui peut être utilisée selon les centres et la disponibilité des radiotraceurs, mais avec la nécessité d'arrêter tout traitement antiparkinsonien, d'être à jeun et avec des critères d'interprétations décrits comme plus difficiles par certains médecins nucléaires interrogés.

Des études sont en cours concernant l'utilisation de marqueurs fluorés du DAT comme le **18F-LBT-999** qui permettrait une analyse simplifiée et une image TEP en 10 minutes.(66)

2.4. La scintigraphie myocardique au ^{123}I -MIBG

2.4.1. Une imagerie de l'innervation sympathique cardiaque (67,68)

Les neurones sympathiques se forment en pré ganglionnaires au niveau médullaire T1-L2, forment le tronc sympathique jusqu'aux ganglions para et prévertébraux puis accompagnent les vaisseaux sanguins vers le cœur jusqu'à pénétrer dans le myocarde.

Le principal neurotransmetteur du système sympathique est la noradrénaline.

La MIBG (Meta iodo-benzyl-guanidine ou iobenguane) est un dérivé du brétylium et de la guanéthidine. C'est un analogue de la noradrénaline, mais pharmacologiquement inactive et non métabolisée (elle ne se lie pas aux récepteurs post synaptiques et n'est pas détruite par les enzymes dégradant habituellement les catécholamines). Elle est marquée par l'Iode 123 qui a une période de 13,2 heures et une émission de photons gamma d'énergie 159KeV et des rayons X (27keV).

La MIBG pénètre dans les cellules par deux mécanismes : un mécanisme actif de transport, et un mécanisme passif de diffusion. Il existe ensuite un mécanisme de rétention de la MIBG et de relargage. L'élimination est principalement urinaire.

Par sa similarité structurelle avec la noradrénaline, elle est captée et s'accumule alors au niveau cardiaque dans les vésicules des neurones présynaptiques (post ganglionnaires) du système sympathique (Figure 6).

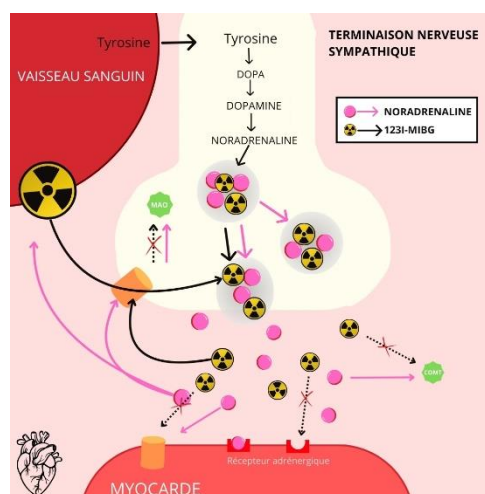


Figure 6 - captation de la ¹²³I-MIBG au niveau cardiaque.

Avant la réalisation de l'examen, il n'est pas nécessaire d'être à jeun mais des précautions doivent être prises concernant les traitements médicamenteux en place qui peuvent interférer avec sa captation.

Dans les recommandations de l'association européenne de médecine nucléaire, il existe une liste d'interactions médicamenteuses entraînant une inhibition de la fixation ou une prolongation de la rétention de la MIBG, sur laquelle le CHU d'Angers se base. (69)

En pratique clinique, seuls certains médicaments nécessitent un arrêt avant l'examen, dans la mesure du possible et toujours en accord avec le clinicien en charge du patient : inhibiteurs calciques, antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline), certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion type enalapril, des bronchodilatateurs type Salbutamol.

De ce fait, ils doivent être suspendus entre 24h et 7 jours avant selon leur demi-vie. En pratique, les traitements les plus importants à suspendre sont le labetalol (qui entraîne une inhibition de la fixation) et les inhibiteurs calciques (qui entraînent une prolongation de la rétention), sous réserve de la faisabilité sur le plan clinique.

Il faut par ailleurs s'assurer de l'absence d'antécédent d'infarctus ou d'insuffisance cardiaque pouvant s'accompagner d'une dénervation sympathique du myocarde avec pour conséquence une baisse de fixation de la ^{123}I -MIBG et donc des facteurs confondants pour l'interprétation de l'examen.

2.4.2. Déroulé de l'examen

Comme pour le DAT-Scan, une préparation à l'examen est nécessaire.(67)

Le patient est mis au repos pendant 30 minutes et hydraté par voie intraveineuse.

On réalise un blocage thyroïdien par l'absorption d'environ 100mg d'iodure de potassium au moins une heure avant l'injection, afin d'éviter que l'iode 123 présente dans la préparation ne se fixe sur la thyroïde. Les activités administrées varient de 80 à 300MBq selon le poids. Dans une meta-analyse de 2011 (70), une activité de 111MBq (dans 35 des 45 études rapportées) est mentionnée. Une injection lente est réalisée par voie intraveineuse sur 1 à 2 minutes.

Il existe plusieurs protocoles d'imagerie. Le protocole réalisé à Angers consiste en l'acquisition d'images précoces et tardives (planaires et tomoscintigraphiques).

Les images réalisées à 20 minutes (dites « acquisition précoce ») reflètent l'intégrité du système sympathique présynaptique, soit la densité des terminaisons nerveuses pré-synaptiques.

L'accumulation neuronale de la MIBG est maximale entre trois et quatre heures. Ainsi, les images réalisées à 4 heures (dites « acquisition tardive ») étudient la tonicité fonctionnelle des fibres sympathiques cardiaques, le fonctionnement de l'absorption et de stockage dans les vésicules des terminaisons nerveuses pré-synaptiques.

Pour l'analyse semi-quantitative, on trace des zones d'intérêt (ROIs : Regions of Interest) sur la région cardiaque (ROI arrondie) et sur la partie supérieure du médiastin (ROI rectangulaire) (figure 7,(34)). On calcule le rapport cœur/médiastin (H/M ratio : heart to mediastinum ratio) précoce et tardif en divisant le nombre de coups moyens par pixels de la zone cardiaque par celui de la zone médiastinale. Le calcul du taux d'élimination (ou wash out rate) peut être utilisé, mais cela n'est pas systématique.

L'interprétation des résultats est visuelle et semi-quantitative par le calcul des H/M ratio précoce et tardif. Le H/M ratio varie selon les études mais une méta-analyse de 2010 évoque un seuil d'H/M ratio à 1,77 plus discriminatif dans les maladies liées aux corps de Lewy (MP, MCL). (70)

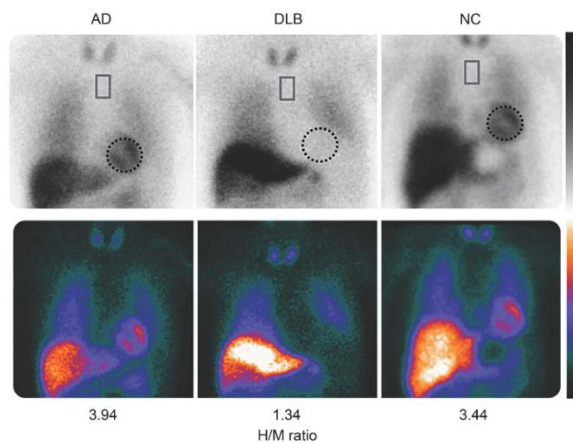


Figure 7 - Scintigraphie myocardique au MIBG, tiré des travaux de Mc Keith et al

A gauche : sujet atteint de MA. Au milieu : sujet MCL. A droite : sujet sain

Ainsi, ces images sont le reflet de la recapture post ganglionnaire de la noradrénaline.

Dans la MCL, l'agrégation et l'accumulation d'alpha synucléine entraînent une dénervation sympathique cardiaque par atteinte des neurones utilisant la tyrosine hydroxylase. Ainsi, la MIBG s'accumule moins (71-73)

Taki et al concluent que l'existence de corps de Lewy dans le plexus cardiaque est documentée chez tous les patients atteints de MCL et que la diminution de la captation cardiaque de la MIBG indique la présence de ces corps de Lewy. (74)

La scintigraphie MIBG permet une détection précoce, non invasive des modifications au niveau du système sympathique cardiaque, en lien avec la MCL.

2.4.3. La place de la scintigraphie au MIBG dans le diagnostic des maladies neurodégénératives

La scintigraphie myocardique au MIBG a été initialement développée dans l'exploration de maladies cardiaques comme l'insuffisance cardiaque.

Par la suite, son intérêt a été développé, en association ou non avec le DATScan (75,76), dans le diagnostic différentiel entre la MCL et la maladie d'Alzheimer dans laquelle on ne retrouve pas de dénervation sympathique cardiaque (70,77-79)

En routine clinique, elle est souvent utilisée pour différencier la maladie de Parkinson d'une atrophie multisystématisée, une autre synucléinopathie, dans laquelle la scintigraphie myocardique est négative du fait d'une atteinte sympathique préganglionnaire et non pas post ganglionnaire comme dans la MCL et la MP.(80)

Une Meta analyse de 2010 regroupe 8 études surtout italiennes, japonaises et une seule espagnole étudiant l'intérêt de la scintigraphie MIBG dans le diagnostic différentiel entre MCL et autres démences. Elle regroupe 346 patients (152 avec des critères cliniques de MCL, 194 avec d'autres démences) et confirme une haute sensibilité entre 94 et 100% et une haute spécificité entre 90 et 97%. (81)

Une autre méta-analyse de 2010 (70) sur près de 3000 patients, rapporte une sensibilité de 94% et une spécificité de 91% pour le diagnostic différentiel entre MP/MCL d'une part et les autres syndromes parkinsoniens d'autre part.

Un article japonais publié en 2019 étudiant l'utilisation du DAT-Scan et de la scintigraphie MIBG conclue même que la scintigraphie MIBG devrait être pratiquée en premier chez les patients atteints de symptômes cliniques extrapyramidaux. (72)

Cette étude portait sur 117 patients avec un groupe de 47 patients présentant des critères cliniques de maladies associées aux corps de Lewy (23 MP, 24 DCL) et 70 patients présentant des critères cliniques d'autres syndromes parkinsoniens (DCB, AMS, PSP, Tremblement essentiel, syndrome parkinsonien vasculaire et hydrocéphalie chronique) chez qui étaient réalisés un DATScan puis une scintigraphie MIBG à un mois d'intervalle maximum. Ainsi, pour la MIBG, il est rapporté une sensibilité de 85,1% et une spécificité de 91,4% pour différencier les maladies associées aux corps de Lewy (MCL et MP) des autres.

Pour le DATScan, il est rapporté une Sensibilité 59,6% et spécificité de 71,4%.

Un index combiné des deux examens ne retrouve pas de résultats supérieurs significatifs.

Ainsi, il est conclu que la réalisation de la scintigraphie MIBG en première intention éviterait la réalisation des deux examens et donc diminuerait les coûts et l'irradiation du patient.

Lors de la description des critères cliniques pour le diagnostic de MCI-LB en 2020 (36), Mc Keith met en avant l'intérêt connu de la scintigraphie myocardique au MIBG dans ce diagnostic mais la nécessité de réaliser plusieurs études complémentaires afin de préciser sa place.(46,82)

Concernant le stade prodromal de MCI, la dernière revue de littérature européenne publiée en 2024 décrit, pour le DATScan une bonne sensibilité (47-100%) et spécificité (71-100%) et pour la scintiMIBG une bonne sensibilité (58-83%) et une excellente spécificité (80-97%).(83)

La première étude s'étant intéressée à l'étude de la scintigraphie myocardique au MIBG dans une phase de DAT-Scan négatif est une étude japonaise de 2015 portant sur la maladie de Parkinson rapportant 4 cas de patients présentant des symptômes pré moteurs de MP (dysautonomie, constipation avec troubles du comportement en sommeil paradoxal, un trouble cognitif léger) avec un DAT-Scan négatif et une scintigraphie myocardique MIBG positive. (84)

En complément, avec toujours les mêmes critères de symptômes pré moteurs de MP/MCL, dans une étude de 2019 publiée dans *Mouvement Disorders* (85), les auteurs japonais rassemblent 18 patients répondant à ces critères et ayant bénéficié d'une scintigraphie MIBG et d'un DATScan. Le délai entre la scintigraphie MIBG et le DATScan n'est pas connu mais il est rapporté une scintigraphie MIBG positive chez 17 des 18 patients contre 10 sur 18 patients pour le DATScan. On note également, durant une période où le DATscan était négatif, que la scintigraphie MIBG a détecté une atteinte chez 8 des 18 patients (44%) alors que le DATScan n'a détecté qu'un seul patient positif sur une période de scintigraphie MIBG négative. Au cours du suivi d'environ cinq ans, seulement 5 patients ont été diagnostiqués

avec une maladie de Parkinson et un seul aurait développé une démence à corps de Lewy. Les autres patients ont été décrits par leurs symptômes (dysautonomie, constipation, TCSP) sans diagnostic associé.

Plusieurs autres études japonaises ont rapporté l'intérêt de la scintigraphie au MIBG pour le diagnostic d'une MCL chez des patients présentant une anosmie (47), un trouble du comportement en sommeil paradoxal (86), ou bien un épisode psychiatrique pure, avec principalement une dépression.(87)

Ainsi, l'utilisation des biomarqueurs comme la scintigraphie au MIBG semble avoir un intérêt d'autant plus important dans les phases prodromales, lorsqu'il n'y a pas assez de critères cliniques pour retenir un diagnostic « probable » ou « possible ».

3. Justificatif de l'étude

L'utilisation du Dat-Scan et de la scintigraphie MIBG sont donc deux biomarqueurs d'imagerie dans le diagnostic de MCL.

En 2017, le Pr Frédéric BLANC, référent national dans la MCL, écrit « Le DaT-scan et la scintigraphie au MIBG n'ont pas été suffisamment évalués dans ce contexte prodromal pour que l'on puisse préciser leur place ».(39). En effet, après analyse de la littérature, nous n'avons retrouvé qu'un seul article japonais publié en 2019 dans *Movement Disorders* (85) qui étudie l'apport de la scintigraphie MIBG dans le diagnostic de MCL chez des patients présentant un DATScan négatif.

En France, il est d'usage d'utiliser le Dat-Scan en première intention comme biomarqueur indicatif en l'absence de syndrome parkinsonien clinique. La scintigraphie MIBG est souvent utilisée en 2^{ème} intention en cas de Dat-Scan négatif ou douteux.

Il nous a semblé alors intéressant de pouvoir étudier la pertinence de la scintigraphie MIBG dans une cohorte de patients avec Dat-Scan négatif en France. En effet, cela pourra apporter

des arguments diagnostiques supplémentaires d'autant plus que la scintigraphie MIBG est une technique déjà utilisée en routine dans d'autres atteintes parkinsoniennes (Atrophie Multisystématisée principalement). (80)

Le diagnostic précoce permet une adaptation de la prise en soin du patient comme mentionné plus haut et peut permettre la mise en place d'éventuels essais thérapeutiques à un stade précoce de la maladie.

C'est pourquoi nous avons proposé cette étude dans l'objectif d'évaluer l'intérêt de la scintigraphie MIBG dans les stades prodromaux de la MCL dans le cadre du soin courant.

MATERIEL ET MÉTHODES

1. Schéma d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique sur la période de 2021 à 2024 concernant des patients de la file active de la composante neurologique du CMRR (centre mémoire de ressources et de recherche) d'Angers.

2. Recrutement des patients

Le recrutement des patients a été réalisé par le biais d'une recherche sur le logiciel Synapse. Nous avons sélectionné tous les patients ayant bénéficié d'une scintigraphie myocardique sur indication neurologique, répertoriés sous le protocole « *MIBG cardiaque* ».

La première scintigraphie myocardique sur indication neurologique au CHU d'Angers a été réalisée en 2016. La première réalisée sur indication de recherche d'argument pour une MCL a été réalisée en 2021.

A partir de cette liste, nous avons retenu uniquement les patients dont l'indication de la demande d'imagerie était celle de recherche d'arguments en faveur d'une MCL, au stade prodromal. Nous avons ensuite vérifié qu'un DATSCAN avait été réalisé auparavant et qu'il était négatif.

Secondairement, pour avoir une vision plus globale de la démarche diagnostique dans le cadre de la maladie à corps de Lewy, nous avons réalisé une extraction via le codage PMSI (code « G31.8 » correspondant à un diagnostic de « *maladie à corps de Lewy* ») chez des patients hospitalisés dans le service de neurologie dans le cadre de leur prise en charge au sein de la file active du CMRR entre 2021 et avril 2024 par les Dr CHAUVIRE, Dr ETCHARRY-BOUYX, Dr PICHON et Dr VALADOUX.

Nous avons étudié leurs dossiers afin d'extraire ceux ayant été pris en charge pour une suspicion de MCL prodromale, selon les critères publiés en 2020 détaillés plus haut.

Ainsi, nous avons pu identifier les patients pour lesquels le diagnostic de MCL prodromale a pu être posé cliniquement, ceux pour lesquels un DAT Scan a été réalisé, positif ou négatif, et ceux pour lesquels un DATScan et une scintigraphie MIBG ont été réalisés.

Nous avons également pris contact avec les CHU de Tours (Dr BALAGEAS neurologue), Rennes (Dr SALMON Anne et Dr MENERET), Nantes (Dr BOUTOLEAU BRETONNIERE Claire et Dr SEBILLE) mais les recherches sur les bases de données respectives n'ont pas abouti à l'inclusion de patients en raison de la faible utilisation de la scintigraphie MIBG dans cette indication. Les flow charts correspondants sont indiqués en annexe (Annexe 4).

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients inclus étaient des patients de la file active du CMRR d'Angers (versant neurologique) présentant des symptômes cliniques évocateurs d'une MCL prodromale possible à savoir un épisode psychiatrique délirant, une confusion ou **une plainte de trouble cognitif léger** associée à un seul critère central :

- Un ou plusieurs éléments de la triade du **syndrome extrapyramidal**.
- Des **hallucinations** visuelles.
- Un **trouble du comportement en sommeil paradoxal** retenu sur une description d'agitation nocturne par les proches.
- **Une fluctuation** des performances cognitives à l'interrogatoire.

Ces patients pouvaient avoir par la suite réalisé, dans le cadre des soins courants, une scintigraphie myocardique MIBG et/ou un DATSCAN.

Les patients pour lesquels il manquait des informations cliniques ou pour lesquels une suspicion de copathologie était présente étaient exclus.

4. Recueil des données

Les dossiers médicaux informatisés au CHU d'Angers ont été consultés sur le logiciel Logon afin d'identifier les informations suivantes :

- La date de début des symptômes
- La date de la première consultation au CMRR
- Les caractéristiques des symptômes initiaux lors de la première consultation
- Les antécédents (et plus spécifiquement insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, diabète, hypertension artérielle, AVC, traitements habituels d'intérêt (antidépresseurs tricycliques, tetracycliques, antidépresseurs de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), beta-bloquants, neuroleptiques) étaient recueillis afin de ne pas méconnaître des facteurs confondants dans l'interprétation des résultats de la scintigraphie myocardique.
- La date de réalisation du DATScan et de la scintigraphie myocardique MIBG
- Les résultats d'imagerie cérébrale et de biomarqueurs du LCR dans la ponction lombaire (quand réalisés)
- Les détails du ou des bilans neuropsychologiques réalisés : MMSE, BREF et en distinguant les atteintes dyséxécutives, mnésiques, praxiques, langagières, visuo-constructives et visuo-spatiales.
- Le maintien ou la perte d'une autonomie au domicile.

Les scintigraphies myocardiques et les Dat-Scan réalisés ont été interprétés par un des deux médecins nucléaires spécialisés dans le domaine exerçant au CHU d'Angers : le Dr FOSSE Pacôme et le Dr RAKOTONIRINA Hervé.

Les IRM cérébrales, réalisées au CHU ou en périphérie et déjà interprétées par un radiologue, ont été relues par le Dr LABRIFFE Matthieu, neuroradiologue au CHU d'Angers, afin d'avoir une cotation homogène de l'atrophie corticale, de l'atrophie sous corticale, un score de

Scheltens pour l'évaluation de la trophicité hippocampique et un score de Fazekas pour l'évaluation de la leucopathie vasculaire.

Les bilans neuropsychologiques réalisés au CHU d'Angers, au CH du Mans ou dans des cabinets libéraux, ont été relus par le Dr CHAUVIRE pour définir la présence ou non d'une atteinte cognitive spécifique.

L'interprétation des résultats de biomarqueurs de LCR a été réalisée par le Dr LETOURNEL (Neurologue et anatomopathologiste) et par le Dr CHAUVIRE (Neurologue) permettant une classification selon la classification ATN.

Dans les cas où certaines données étaient manquantes, les neurologues libéraux ou hôpitaux périphériques ont été contactés. Deux dossiers ont été consultés en collaboration avec des cabinets de neurologie libérale et un dossier en lien avec un hôpital périphérique.

Dans les autres centres, les dossiers patients ont été consultés avec les médecins référents : Au CHU de Tours, grâce au DPP (Dossier Patient Partagé) et le PACS Cartree. Au CHU de Nantes, grâce au logiciel Flowchart. Au CHU de Rennes, le Dr MENERET, médecin nucléaire a fait l'extraction de données et nous a transmis les informations par voie informatisée.

5. Définition des populations étudiées

Nous avons défini deux populations différentes chez ces patients avec une suspicion de MCL prodromale :

- Le groupe « DAT-MIBG+ » qui correspond aux patients ayant un DATScan négatif et une scintigraphie myocardique au MIBG positive.
- Le groupe « DAT+ » qui correspond aux patients ayant un DATScan positif.

6. Critère de jugement principal et secondaire

Le critère de jugement principal est le nombre de sujets présentant une scintigraphie MIBG positive avec un DAT-Scan négatif et une évolution clinique répondant aux critères de MCL par rapport au nombre de sujets dont l'évolution n'est pas en faveur d'une MCL.

L'objectif principal étant d'étudier si la scintigraphie MIBG permet un diagnostic plus précoce que le DAT-Scan ou l'analyse clinique seuls.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les caractéristiques de la population avec Dat-Scan négatif pour évaluer s'ils correspondent à un tableau clinique différent des patients avec un DAT-Scan positif.

7. Analyses statistiques

Les données ont été recueillies anonymement dans un fichier Excel puis analysées à l'aide des logiciels R et Prism.

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne pour les variables qualitatives et sous forme de médianes et écart-types pour les variables quantitatives.

Pour la comparaison des groupes, devant le faible nombre de patients, nous avons utilisé un test non paramétrique de type Mann Whitney pour les variables quantitatives et un test de Fisher pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité a été fixé a priori à 0,05.

8. Procédure éthique

Les patients ont été informés par lettre de l'utilisation de leurs données et de leur possibilité de refus. Un accord du comité d'Ethique a été obtenu sous le numéro 2023-164 et une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été enregistrée sous le numéro ar23-0046v0.

RÉSULTATS

1. Diagramme de flux

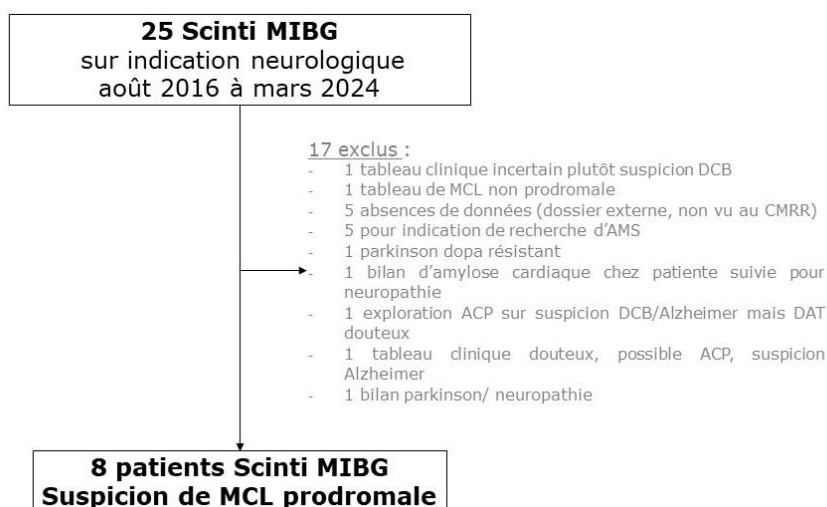
Par l'angle de recherche Synapse, entre août 2016 et mars 2024, 25 scintigraphies MIBG ont été réalisées au CHU d'Angers sur indication neurologique mais seulement 8 ont été réalisées dans le cadre d'une suspicion de MCL prodromale, toutes après 2021.

Après 2021, 133 patients ont été codés « G31.8 » c'est-à-dire correspondant à une suspicion de MCL.

Nous avons retenu 52 suspicions de MCL prodromales après exclusion des dossiers de patients à un stade démentiel, ceux avec suspicion de copathologies, ceux correspondant à des erreurs de codage ou avec un manque de données.

Les diagnostics finaux de MCL prodromale probable ont été faits sur les critères cliniques seuls chez 15 patients, après la réalisation du DATScan chez 29 patients et après la réalisation de la scintigraphie MIBG chez 6 patients.

Le diagramme de flux (figure 8) est présenté en deux parties, correspondant à la méthode de recrutement des patients, comme expliqué dans la partie « matériel et méthode ».



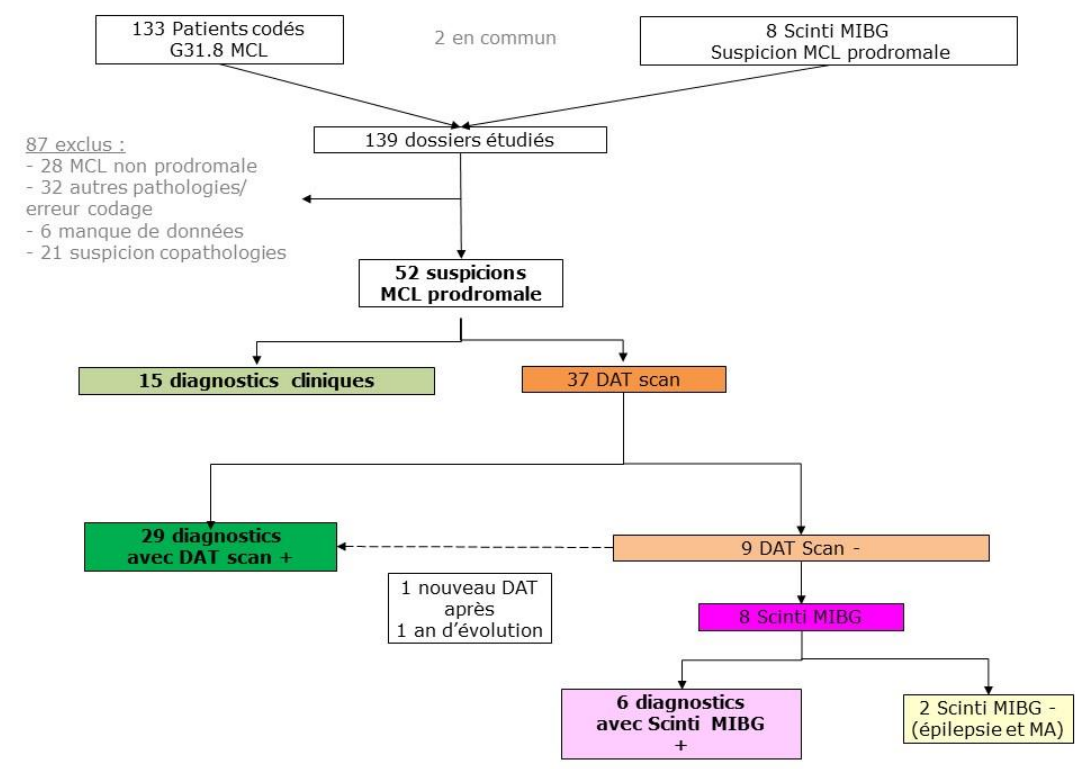


Figure 8 - Diagramme de flux

2. Caractéristiques démographiques de la population d'étude

DAT- MIBG + et comparaison à un groupe DAT +

Les caractéristiques démographiques des deux groupes étudiés sont résumées dans le tableau I.

Dans nos populations, on note une majorité d'hommes (sexe ratio de 5/1 et de 21/8) avec des âges de début des symptômes autour de 69 ans.

Dans le groupe DAT-MIBG+(n=6), on ne note aucun antécédent d'infarctus du myocarde pouvant interférer avec l'interprétation de la scintigraphie MIBG.

Deux patients avaient un traitement par mirtazapine et un patient avait un traitement par ISRS pouvant altérer la biodistribution de la MIBG.

Aucun autre traitement pouvant éventuellement interférer n'était présent.

On ne note pas de différence significative sur les données démographiques des deux populations étudiées.

		DAT- MIBG + (n=6)	DAT+ (n=29)	pvalue
Sexe ratio	homme/femme	(5H/1F) 83,3% d'hommes	2,6 (21H/8F) 72% d'hommes	> 0,999
Age (années)	moyenne (+/- écart type)	67,33 (+/- 3,73)	69,76 (+/-4,22)	0.629
	médiane (+/- ecart interquartile)	68,5 (2,5)	69 (6)	0.629
Insuffisance cardiaque	ratio (%)	0/6 (0%)	0/29 (0%)	> 0,999
Diabète		2/6 (33,33%)	8/29 (27,59%)	> 0,999
Infarctus du myocarde		0/6 (0%)	3/29 (10,34%)	>0,999
HTA		2/6 (33,33%)	12/29 (41,38%)	> 0,999
AVC		1/6 (16,67%)	1/29 (3,45%)	0,3176
Dyslipidémie		2/6 (33,33%)	8/29 (27,59%)	> 0,999
SAS		2/6 (33,33%)	7/29 (24,14%)	>0,999
ATCD familiaux (< 65 ans)		1/6 (16,67%)	1/29 (3,45%)	0,3176
TRAITEMENTS D'INTERET				
Antidépresseurs tricycliques		0/6 (0%)	0/29 (0%)	> 0,999
Mirtazapine		2/6 (33,33%)	1/29 (3,45%)	0,0695
ISRS		1/6 (16,67%)	2/29 (6,90%)	0,4417
labetalol		0/6(0%)	0/29 (0%)	> 0,999
neuroleptiques		0/6(0%)	2/29 (6,90%)	> 0,999
Inhibiteurs calciques		0/6(0%)	1/29 (3,45%)	> 0,999

Tableau I - caractéristiques démographiques des populations

3. Caractéristiques cliniques de la population d'étude DAT- MIBG+ et comparaison à un groupe DAT+

Les caractéristiques cliniques des deux groupes étudiés sont résumées dans le tableau II.

Le mode d'entrée principal est le trouble cognitif léger (MCI) avec une majorité de plainte mnésique (80% ou plus), aspécifique, par le patient ou son entourage, en consultation mémoire.

Trois patients avaient été hospitalisés initialement en psychiatrie sur un épisode délirant avec hallucinations puis réorientés en consultation de neurologie.

Concernant les critères cliniques centraux, le principal symptôme était les fluctuations cognitives (3/6 dans le groupe DAT-MIBG+ et 17/29 dans le groupe DAT+).

Dans le groupe DAT-MIBG+, aucun patient n'avait de syndrome extrapyramidal retenu cliniquement.

Dans le groupe DAT+, 5 patients sur les 29 présentaient un syndrome extrapyramidal clinique.

Concernant les autres symptômes initiaux faisant partie des critères cliniques complémentaires, on note une prévalence plus importante de dépression et d'anxiété dans les deux groupes (autour de 30% des patients).

Sur le plan de l'imagerie cérébrale, tous les patients du groupe DAT-MIBG+ avaient bénéficié d'une IRM cérébrale objectivant une atrophie cortico-sous corticale, avec un score Scheltens (reflétant l'atrophie temporale) entre 1 et 4, aspécifique. Dans le groupe DAT+, 5 patients sur 29 n'avaient pas de données disponibles d'imagerie cérébrale dans le bilan général. Les autres patients avaient bénéficié d'une IRM cérébrale ou d'un scanner, permettant également de retenir chez la plupart une atrophie cortico-sous corticale, aspécifique et de sévérité variable.

	DAT- MIBG + (n=6)	DAT+ (n=29)	pvalue
MODE D'ENTREE			
Déficit cognitif léger (MCI)			
• Plainte mnésique	5/6 (83,33%)	24/29 (80%)	>0,999
• Plainte attentionnelle	0/6 (0%)	1/29 (3,33%)	>0,999
• Plainte praxique	0/6 (0%)	1/29 (3,33%)	>0,999
MCI+ Episode de confusion	0/6 (0%)	1/29 (3,33%)	>0,999
MCI + Tableau psychiatrique (épisode délirant avec hallu)	1/6 (16,67%)	2/29 (6,90%)	0,4417
PERTE D'AUTONOMIE	0/6 (0%)	0/29 (0%)	>0,999
4 CRITERES CLINIQUES CENTRAUX INITIAUX			
• Hallucinations	2/6 (33,33%)	2/29 (6,90%)	0,1277
• Sd extrapyramidal	0/6 (0%)	5/29 (17,24%)	0,561
• TCSP/Sommeil agité	1/6 (16,67%)	5/29 (17,24%)	>0,999
• Fluctuations cognitives	3/6 (50,0%)	17/29 (58,62%)	>0,999
AUTRES SYMPTÔMES INITIAUX			
Trouble de l'odorat	0/6 (0%)	3/29 (10,34%)	>0,999
Constipation	1/6 (16,67%)	0/29 (0%)	0,1714
Dysautonomie	0/6 (0%)	1/29 (2,78%)	>0,999
Dépression	2/6 (33,33%)	8/29 (27,59%)	>0,999
Délire	0/6 (0%)	0/29 (0%)	>0,999
Anxiété	3/6 (50%)	16/29 (55,17%)	>0,999

Tableau II - caractéristiques cliniques des populations

4. Description des caractéristiques neuropsychologiques

Sur le plan neuropsychologique, tous les patients ont bénéficié d'un bilan avec au moins un MMSE et une BREF permettant de dépister des déficits dans un ou plusieurs domaines cognitifs, cela étant une caractéristique indispensable pour retenir le diagnostic de MCI-CL.

On note une plainte mnésique chez 5 des 6 patients dans le groupe DAT-MIBG+ et 24 sur 29 dans le groupe DAT+ alors que l'objectivation d'une atteinte mnésique n'est présente que chez 3 patients sur 6 et 14 patients sur 29 lors du bilan neuropsychologique.

Les principales atteintes cognitives objectivées par le bilan neuropsychologique sont une atteinte dysexécutive et visuoconstructive.

Le score MMSE médian dans les deux groupes est de 25/30, constituant une atteinte légère.

Le score médian à la BREF est de 15/18 dans le groupe DAT-MIBG+ et 13/18 dans le groupe DAT+, constituant une atteinte légère.

Les données neuropsychologiques sont résumées dans le tableau III.

On ne note pas de différence significative entre les deux groupes.

BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE				P value
MMSE	médiane (écart interquartile)	25,5 (3,25)	25 (4)	0,6269
BREF	médiane (écart interquartile)	15 (3,25)	13 (3)	0,3824
Synthèse du bilan	dysexécutif	4/6 (66,67%)	20/29 (68,97%)	> 0,999
	mémoire	3/6 (50%)	14/29 (48,28%)	> 0,999
	langage	1/6 (16,67%)	5/29 (17,24%)	> 0,999
	praxies	1/6 (16,67%)	10/29 (34,48%)	> 0,999
	visuoconstructif	3/6 (50%)	5/29 (17,24%)	0,117
	visuospatial	1/6 (16,67%)	3/29 (10,34%)	> 0,999

Tableau III - caractéristiques neuropsychologiques des populations

5. Durée des symptômes avant consultation

Dans le groupe DAT-MIBG+, 4 patients sur 6 (66,67%) ont consulté moins d'un an après le début des symptômes contre 48,28% dans le groupe DAT+ (figure 9).

La différence n'est pas statistiquement significative.

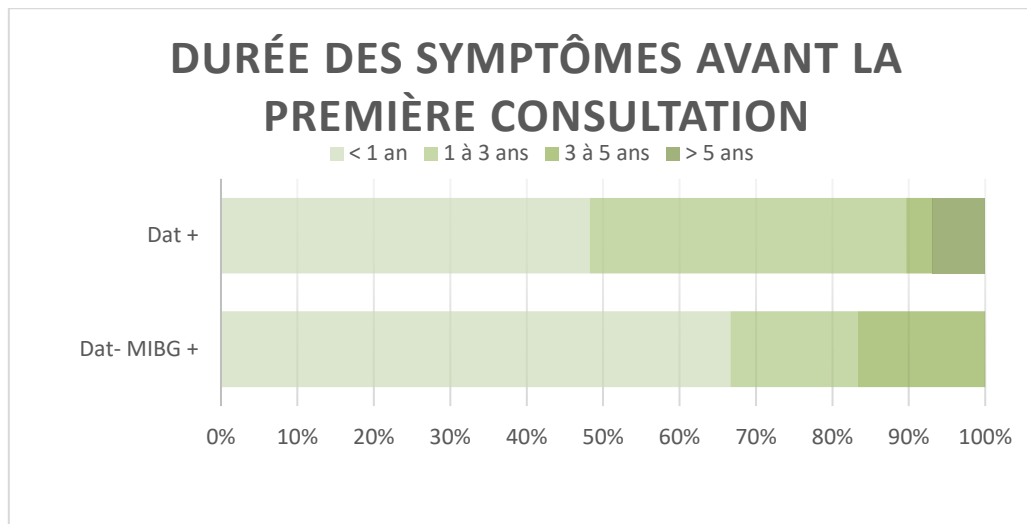


Figure 9 - durée des symptômes avant la première consultation

6. Délai entre la réalisation du DATScan et la ScintiMIBG

Sur les 8 patients au total ayant réalisé une scintigraphie MIBG, 5 patients l'ont réalisée moins de deux mois après le DATScan (dont 3/6 dans le groupe DAT-MIBG+ et 2/2 dans le groupe DAT-MIBG-), 2 patients l'ont réalisée entre 2 et 6 mois après et un seul patient ne l'a réalisée que plus d'un an après.

Dans le groupe DAT-Scinti+, 3 patients sur 6 l'ont réalisée moins de deux mois après le DATScan, 2 patients l'ont réalisée entre 2 et 6 mois après et un seul patient ne l'a réalisée que plus d'un an après.

La figure 3 montre que la majorité des patients a eu une scintigraphie MIBG à moins de 6 mois d'écart avec le DATScan.

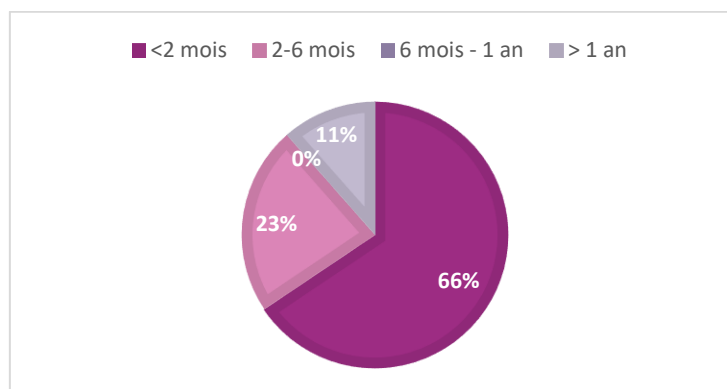


Figure 10 - Délai DATScan/Scintigraphie MIBG dans le groupe DAT-MIBG+

7. Résultat principal de l'étude : évolutivité des patients DAT-MIBG+

Dans notre étude, **tous les patients ayant eu un DATscan négatif et une Scintigraphie MIBG positive (n=6) ont évolué vers une MCL prodromale probable** retenue sur des critères cliniques.

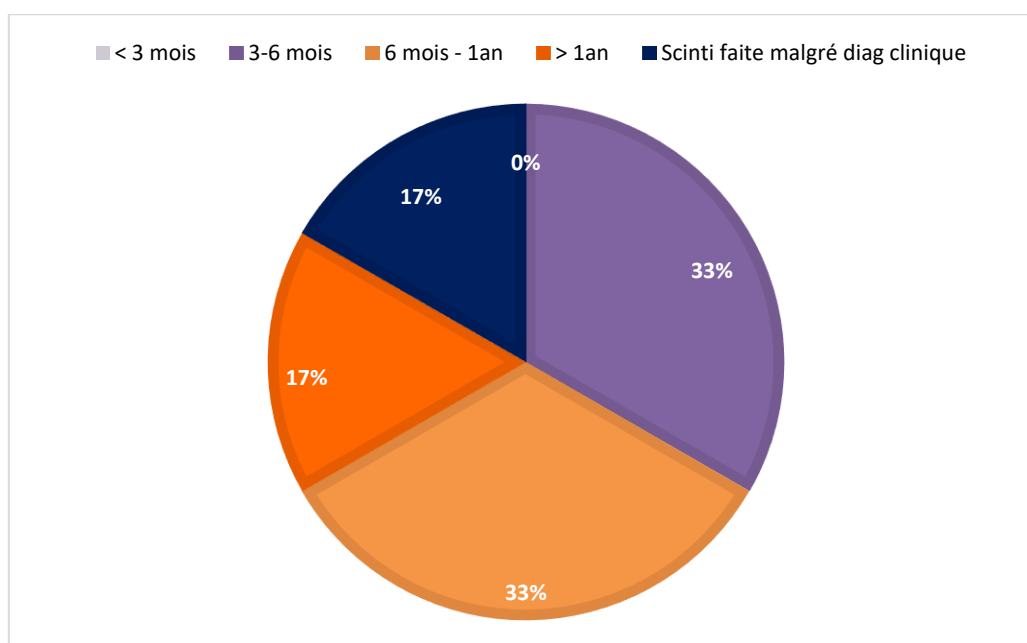


Figure 11 - Délai scintigraphie MIBG/ diagnostic clinique

Les patients sont idéalement vus à moins de deux mois après la scintigraphie MIBG pour annonce des résultats, sans forcément d'examen clinique dédié. Dans notre cohorte, les patients ont été revus entre 2 et 6 mois après la scintigraphie myocardique. Un seul n'a été revu qu'à 10 mois du fait d'un déménagement.

La réalisation de la scintigraphie MIBG a permis un diagnostic plus précoce de 3 à 6 mois pour 2 patients sur 6, de 6 mois à 1an pour 2 patients sur 6 et de plus d'un an pour 1 patient sur 6 (figure 11).

Sur les 6 patients, un patient a réalisé une scintigraphie MIBG malgré des critères diagnostics cliniques finalement remplis sur l'évolution, du fait d'un Datscan négatif n'étant pas en faveur un an avant, afin de rajouter un biomarqueur comme critère diagnostic.

8. A propos de deux cas DAT– MIBG-

Le recueil de données a permis d'identifier deux patientes ayant présenté à un moment une suspicion clinique de MCL prodromale mais ayant un DATScan et une scintigraphie myocardique négatives.

La première patiente est âgée de 76 ans et présente un antécédent d'épilepsie absence depuis l'enfance traitée par Keppra. Le tableau clinique ayant fait suspecter une MCL prodromale est une plainte mnésique avec des fluctuations cognitives, retrouvées lors des bilans neuropsychologiques successifs mettant en évidence une atteinte mnésique et dysexécutive.

Des explorations sur le plan neurodégénératif sont alors débutées devant l'atteinte cognitive et les fluctuations, sans signe de crise à l'EEG initialement retenu.

Un DAT scan est réalisé en septembre 2023 négatif et une scintigraphie MIBG est réalisée en octobre 2023, négative. Finalement, l'évolution clinique, la relecture des vidéo EEG et la modification du traitement anti-épileptique permettant une amélioration clinique sont en faveur d'une étiologie épileptique à la symptomatologie présentée.

La deuxième patiente est âgée de 63 ans sans antécédent ni traitement particulier, se présentant avec une plainte mnésique à court terme, sensation de « *tête embrouillée avec les chiffres* » et rapporte un épisode d'hallucination visuelle (impression de mouvements de son mari, de voir son mari devant elle au réveil). L'évaluation neuropsychologique courte initiale retrouve quelques troubles mnésiques et visuo-constructifs. Un Datscan et une scintigraphie MIBG réalisés à un mois d'écart sont tous les deux négatifs.

Le bilan neuropsychologique conclue à une atteinte importante de l'activité mnésique (désorientation spatio-temporelle, trouble de l'encodage, de la récupération et de la consolidation), une apraxie visuo-constructive, un désordre praxique idéomoteur, des difficultés dans le traitement des nombres.

Une PET cérébrale est réalisée avec atteinte diffuse corticale bilatérale. Une ponction lombaire est réalisée en faveur d'une pathologie amyloïde.

Ces résultats de ponction lombaire associés à une atteinte mnésique clinique typique, permettent de poser le diagnostic maladie d'Alzheimer.

Des recherches génétiques ont été réalisées retrouvant la présence d'un génotype Apo E4/E4 et la présence d'une mutation sur TREM2.

A noter, dans le groupe DAT-MIBG+, chez les 3 patients sur 6 ayant eu une ponction lombaire, aucun ne présentait de profil amyloïde.

DISCUSSION

1. A propos des résultats

1.1. Caractéristiques des populations

L'âge de début des symptômes dans notre étude (69 ans en moyenne) est compatible avec la littérature indiquant un âge de début principalement après 65 ans.

Notre sex-ratio est majoritairement masculin en comparaison avec d'autres études au stade prodromal, décrivant une légère prépondérance féminine.

Les facteurs de risque cardiovasculaires ont été renseignés car ces derniers peuvent entraîner une atteinte cognitive vasculaire notamment dysexécutive et donc constituer un diagnostic différentiel. Les données d'arrêt du traitement par mirtazapine 7 jours avant l'examen n'étaient pas indiquées dans les dossiers. En cas de maintien du traitement, les

médecins nucléaires du CHU d'Angers indiquent prendre en compte la présence du médicament pouvant diminuer la fixation cardiaque dans l'interprétation finale.

Aucun patient ne présentait de perte d'autonomie, ce qui est compatible avec un stade prodromal.

Concernant les critères cliniques centraux, le symptôme le plus fréquemment noté était les fluctuations (cognitives ou de vigilance). Au stade prodromal, les fluctuations cognitives sont plutôt décrites comme apparaissant en moyenne 4 ans et demi après les premiers symptômes cognitifs, mais les fluctuations de vigilance à type d'endormissements diurnes sont décrites à tous les stades de la MCL.(88) Dans les consultations réalisées, le questionnaire de fluctuation de la Mayo clinique n'était pas utilisé. La notion de fluctuation était retenue par l'interrogatoire simple.

Le syndrome extrapyramidal n'était pas présent chez ces patients au stade de MCL prodromale, ce qui est cohérent avec la possible normalité du DATScan dans la MCL, et notamment à ce stade. A noter, la réalisation du DATScan dans les cas de syndrome extrapyramidal ne rentre pas dans les recommandations habituelles. Le syndrome extrapyramidal clinique étant l'expression de la dénervation dopaminergique centrale, il est attendu que le DATScan soit positif dans ces situations.

La différence entre le taux de plainte mnésique et la moindre objectivation de l'atteinte mnésique au bilan neuropsychologique reflète le fait que les patients se plaignent de « *trouble de la mémoire* » afin de parler de toutes les difficultés cognitives éventuelles.

Les tests de dépistage de type MMSE et BREF sont discrètement altérés et doivent être interprétés en fonction du niveau d'éducation. La prédominance de l'atteinte cognitive sur le plan exécutif et visuoconstrictif est classiquement décrite dans la littérature avec un profil global plus volontiers non amnésique.(52)

1.2. Durée des symptômes avant consultation

La consultation plus précoce des patients dans le groupe DAT-MIBG+ en comparaison avec le groupe DAT pourrait expliquer la négativité du DATScan, celui-ci ne se positivant qu'après destruction d'au moins 50% des neurones dopaminergiques centraux.

Cependant, cette différence n'est pas significative et il existe des patients MCL, y compris à des stades plus avancés, qui garderont un DATScan négatif comme décrit précédemment.

1.3. Délai entre la réalisation du DATScan et la scinti MIBG

La proximité de réalisation entre le DATScan et la scintigraphie MIBG de moins de 2 mois dans 66% des cas et plus de 89% des cas de moins de 6 mois permet de supposer que le DATScan ne se serait pas positivé s'il avait été réalisé au même moment puisque l'on attend en général un an avant de proposer de nouveau un DATScan en cas de conviction diagnostique en faveur d'une MCL mais en présence d'un premier DATScan négatif.

1.4. Résultat principal de l'étude : évolutivité des patients DAT-MIBG+

Le résultat principal de cette étude est l'évolutivité de tous les patients DAT-MIBG+ vers une MCL prodromale confirmée cliniquement par la suite.

Concernant le patient ayant eu une scintigraphie MIBG malgré des critères cliniques déjà présents, un nouveau DATScan réalisé à cette époque aurait pu également être positif, d'autant que le patient présentait finalement un syndrome extrapyramidal.

La réalisation de la scintigraphie MIBG a permis un diagnostic plus précoce de 6 mois à 1 an par rapport au diagnostic clinique seul.

Un diagnostic précoce permet une prise en charge symptomatique (médicamenteuse et rééducative) plus précoce et limite le risque d'effets indésirables.

Ce résultat est à nuancer du fait de l'absence de suivi systématique rapproché des patients.

Les patients sont idéalement revus dans le mois suivant l'examen d'imagerie, afin de réaliser

un rendu des résultats et l'apparition de nouveaux symptômes peut être alors interrogée ou rapportée spontanément, sans examen clinique forcément dédié. Les patients peuvent, eux-mêmes ou leur entourage, contacter leur neurologue référent en cas d'aggravation aigue mais les patients suivis en CMRR sont habituellement revus à 6 mois, du fait des délais de consultations habituels.

1.5. A propos de deux cas DAT– MIBG-

La scintigraphie myocardique au MIBG dans le contexte de DATscan négatif a permis de remettre en question le diagnostic évoqué de MCL, de prolonger les recherches vers un autre diagnostic avec la réalisation de nouveaux examens (bilan neuropsychologique plus poussé, ponction lombaire, nouvel EEG). La négativité de la scintigraphie a rajouté un argument en faveur du diagnostic d'épilepsie ou de maladie d'Alzheimer.

2. Limites et forces de l'étude

Les principales limites de notre étude sont liées au faible effectif de patients du fait de la faible prévalence, dans le cadre des soins courants, de la réalisation d'une scintigraphie MIBG et d'un DatScan chez les patients présentant une suspicion de MCL prodromale.

De plus, le caractère rétrospectif et descriptif est de faible niveau de preuve scientifique.

L'autonomie du patient, définissant le caractère prodromal de la MCL, était jugée comme préservée ou non, via l'évaluation du neurologue, l'interrogation des proches et parfois, une évaluation ergothérapeutique. Du fait du caractère rétrospectif, cela n'était pas standardisé. L'utilisation d'échelles comme l'ADL (Activities of Daily Living) et IADL (Instrumental Activities of Daily living) aurait pu permettre une cotation plus précise, mais celles-ci ne sont pas explicitement réalisées en pratique clinique dans le service de neurologie du CHU d'Angers.

Du fait des délais d'obtention de la polysomnographie dans les soins courants, les patients n'ont pas bénéficié d'enregistrement du sommeil dédié afin d'établir le caractère de trouble du comportement en sommeil paradoxal.

Le recrutement des patients a été réalisé sur la population de patients adressés au centre mémoire, avec donc souvent, une porte d'entrée cognitive. Le fait d'avoir réalisé notre recherche initiale par l'angle de la réalisation de la scintigraphie MIBG permettait de ne pas méconnaître des patients qui auraient été adressés par des psychiatres ou des neurologues libéraux. Nous avons vu que la MCL prodromale peut se manifester par des tableaux de troubles cognitifs légers, d'épisodes de confusion, d'épisodes de troubles psychiatriques comme des délires et hallucinations. Du fait de cette hétérogénéité et du caractère parfois frustré des symptômes à ce stade, nous pouvons supposer qu'un nombre non négligeable de patients pouvant correspondre à une MCL prodromale n'a pas encore été orienté vers un CMRR.

Par ailleurs, le fait d'étudier des examens qui font partie des critères diagnostics pour retenir la MCL prodromale, peut induire un raisonnement circulaire.

Cependant, cette étude est la première étude française à notre connaissance étudiant la réalisation de la scintigraphie myocardique au MIBG et du DATScan dans une cohorte de patients présentant une suspicion de MCL prodromale.

Certaines études japonaises proposent des cohortes de plus de 100 patients ayant bénéficié des deux examens, mais dans des contextes de suspicion de maladie de Parkinson avec ou sans démence associée, de démence à corps de Lewy, sans stade prodromal(72). D'autres, toujours japonaises, rapportent quelques cas de patients présentant un DATScan négatif et une scintigraphie MIBG positive mais dans des cas de maladie de Parkinson pré-motrice (84), ou bien MP/DLB pré-moteurs mélangés (85). Aucune, et d'autant plus française, ne s'est intéressée à la phase prodromale de MCL uniquement.

Les patients ayant été évalués dans le cadre de la consultation mémoire du CMRR, l'évaluation clinique et neuropsychologique est globalement standardisée ce qui a permis de limiter le nombre de données manquantes et de s'assurer que l'ensemble de notre population a eu une évaluation clinique et neuropsychologique globalement similaire.

Le temps de suivi des patients était de 1,5 à 7 ans au sein du CMRR.

Cette étude a permis d'échanger sur l'utilisation de la scintigraphie MIBG avec des praticiens des CHU de Rennes, Nantes, Tours qui nous ont confié avoir ainsi davantage pensé à l'utilité de cet examen dans leur pratique clinique quotidienne. Elle a également contribué à enrichir les discussions diagnostiques au sein d'un staff commun entre neurologues et médecins nucléaires permettant une interprétation conjointe des résultats d'examen et la discussion constructive sur le développement de ces techniques d'explorations.

3. Utilisation dans la pratique clinique, proposition d'un algorithme de prise en charge

La présence de patients présentant une scintigraphie MIBG positive de façon plus précoce par rapport au DAT-Scan tend à s'interroger sur l'intérêt de réaliser cet examen avant le DAT-Scan mais la puissance de notre étude ne permet pas d'établir un algorithme d'orientation en ce sens.

Dans les documents HAS, il n'existe pas d'algorithme clair concernant l'indication de la scintigraphie MIBG dans la MCL.

En 2016, une revue de l'intérêt de la scintigraphie MIBG par les CMRR et la SFMN (société française de médecine nucléaire) a été réalisée et proposait sa réalisation dans les cas de forte suspicion clinique quand le DATScan est non contributif ou bien dans le diagnostic différentiel entre MCL/MP et d'autres syndromes parkinsoniens associés à des troubles cognitifs (DCB, PSP, AMS, DFT).(89)

En juin 2024, des recommandations ont été établies par 22 représentants de 11 sociétés européennes de neurologie, psychiatrie, gériatrie et médecine nucléaire concernant l'utilisation des biomarqueurs selon différents tableaux de troubles cognitifs à des stades prodromaux(90,91). Devant un tableau cognitif orientant vers une MCL prodromale, le DATScan est proposé en première intention puis, en cas de négativité, la scintigraphie MIBG est proposée ; sa positivité permettant alors de retenir le diagnostic.

Les dernières recommandations concernant le diagnostic des maladies neurodégénératives ont été récemment publiées (Frisoni et al, 2024). La méthodologie utilisée est celle de la méthode Delphi. Il est expliqué que le maintien de la scintigraphie MIBG en 2^{ème} position après le DATScan a été discutée, et ne remportait les suffrages que de 55% des interrogés. A noter que seulement 38% des personnes interrogées indiquaient utiliser la scintigraphie MIBG dans leur pratique clinique, sans détail donné sur les raisons de cette faible utilisation. Ainsi, à partir de cette étude récente, des indications du DATScan et de la scintigraphie MIBG nous proposons l'algorithme suivant (figure 12) :

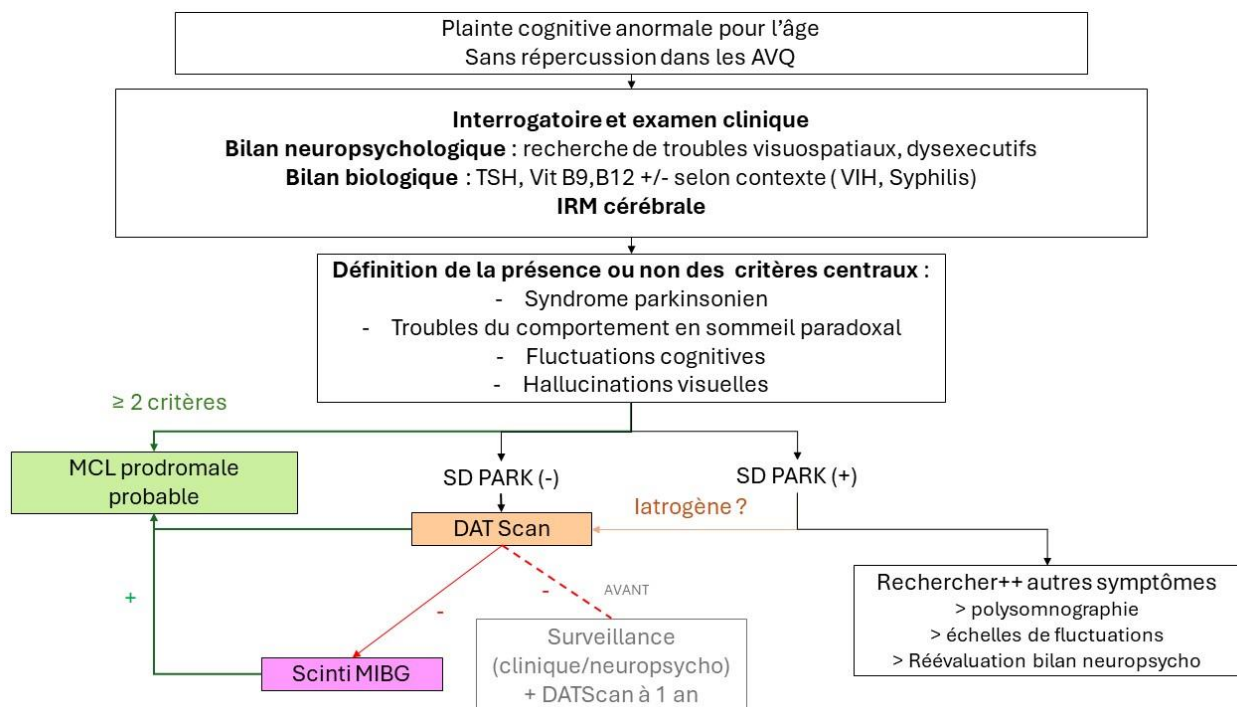


Figure 12 - Algorithme de prise en charge

Aux vues des réponses des praticiens européens en faveur d'une faible utilisation de la scintigraphie MIBG au quotidien et après interrogation des praticiens du CMRR d'Angers, Nantes, Tours, Rennes, il est possible que cette deuxième partie d'utilisation de la scintigraphie MIBG ne soit parfois pas réalisée.

En effet, il est plus intuitif pour le neurologue de chercher une dénervation dopaminergique cérébrale via le DATScan plutôt que cette atteinte sympathique cardiaque.

La fréquence de l'utilisation du DATScan en pratique courante permet une certaine maîtrise de l'interprétation du résultat alors que l'interprétation de la scintigraphie MIBG nécessite une coopération du clinicien avec le médecin nucléaire encore plus importante.

4. Place de la scintigraphie myocardique face aux nouvelles techniques

Comme nous l'avons indiqué à travers la bibliographie réalisée et cette étude, la scintigraphie MIBG est intéressante dans le diagnostic de la MCL prodromale, seule ou associée au DATScan.

Une étude coréenne récente de 2023 (92) s'est penchée sur l'apport de la scintigraphie MIBG et du dosage plasmatique des neurofilaments (NfL), marqueurs de dégénérescence neuronale, chez des patients présentant un trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) isolé. Le TCSP est une forme prodromale de MCL ou d'AMS et la réalisation des deux examens permettait d'orienter plutôt vers une MCL en cas de scintigraphie MIBG positive (Se 100%, Sp 92,9%) ou vers une AMS en cas de taux élevé de NfL (Se 100% Sp 94,3%).

Nous avons vu que la dénervation sympathique cardiaque est un reflet de l'atteinte du système nerveux autonome périphérique du fait de dépôts d'alpha-synucléine. Ainsi, la biopsie cutanée est étudiée comme un moyen d'explorer ce SNA périphérique. Une étude récente publiée au JAMA (Journal of the American Medical Association) retrouve la présence d'alpha synucléine phosphorylée dans des biopsies cutanées chez la majorité des patients

atteints d'alpha-synucléinopathies et notamment chez 96% des patients ayant une MCL confirmée cliniquement. (93)

Par ailleurs, de nouvelles techniques non invasives se développent dont la Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC)(76,94). Elle isole les agrégats d'alpha synucléine par immunoprécipitation et les amplifie afin d'étudier leur nombre et leur structure dans les différentes alpha synucléinopathies. Cette étude est réalisée dans le LCR mais d'autres études sont en cours dans le plasma, le sérum, la salive, les urines permettant une meilleure tolérance clinique.(36,95)

Au stade de recherche, des techniques innovantes comme l'étude du transcriptome font également leur apparition.(96) Le transcriptome est l'ensemble des ARN, issus de la transcription du génome, présents dans une cellule à un moment donné. C'est une représentation de l'état fonctionnel du génome. La transcriptomique permet d'étudier les neurones atteints et d'identifier les modifications moléculaires qu'ils présentent afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans les maladies neurodégénératives et ainsi développer d'éventuelles cibles thérapeutiques.

5. Discussion économique de l'utilisation du DATScan et de la scintigraphie MIBG

Dans le service de médecine nucléaire du CHU d'Angers, le remboursement du DATScan est codé en Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) **ACQL001+ZZQL017 soit 294,43 euros au total.** Le coût du traceur que nous avons pu recueillir auprès des pharmaciens du CHU d'Angers est de **428 euros la dose** mais un coût par patient de **320 euros** en utilisant 3 doses pour 4 patients.

Aux CHU de Rennes, Nantes et Tours, le prix de la dose utilisée par patients est respectivement de 425 euros, 416 euros et 427,11 euros.

Ainsi, l'examen est réalisé à perte, avec un différentiel entre 30 et 130 euros.

Pour la scintigraphie MIBG, l'acte est codé en CCAM : DAQL007+ZZQL018 soit un remboursement par la sécurité sociale de **304,96 euros** au total.

L'activité administrée, et donc le coût, sont dépendants du poids du patient.

Le coût du traceur payé par la pharmacie d'Angers est de **410,20 euros** pour une activité de 148MBq et **474,15 euros** pour une activité de 222MBq.

Au CHU de Tours, le prix est de 325 euros pour 148MBq et 371 euros pour 222MBq.

Au CHU de Nantes, le prix par patient est de 427 euros.

Au CHU de Rennes le prix est de 341,42 euros pour 148MBq et 390,04 euros pour 222MBq.

Ainsi, pour un patient de 70 kilos, le prix est en moyenne autour de 400 euros.

Ainsi, l'examen est également réalisé à perte, avec des différentiels entre 20 euros et 170 euros.

Un tableau récapitulatif (Annexe 5) concernant les deux examens a été réalisé en s'inspirant des travaux du groupe de travail neurologie de la société française de médecine nucléaire de 2021. (67)

6. Proposition d'étude future

Nous avons vu que l'étude rétrospective de l'utilisation de la scintigraphie myocardique et des caractéristiques cliniques associées comporte de nombreuses limites.

La taille de notre effectif n'était pas suffisamment importante pour permettre un algorithme d'orientation fiable pour inverser la place du Dat-Scan par rapport à la scintigraphie MIBG. Elle confirme cependant son intérêt en seconde intention comme préconisé par les experts dans les récentes recommandations.

Il pourrait être réalisé une étude de plus grande ampleur, prospective, pour répondre à cette question.

Les patients seraient recrutés au sein du CMRR lors de la première consultation pour motif de plainte mnésique, confusion ou tableau psychiatrique (dépression, délire). Le clinicien au terme de sa consultation comprenant un interrogatoire précis et guidé, remplira une grille standardisée pour noter les différents critères centraux et caractéristiques cliniques en soutien au diagnostic. Les antécédents personnels médicaux, les antécédents familiaux, les éventuels traitements interférant avec la scintigraphie MIBG, la durée d'évolution des symptômes sont des éléments déjà recherchés au cours de cette consultation.

Le bilan neuropsychologique standardisé au cours de cette consultation comprend MMSE, BREF, BEC96.

Les patients présentant un critère central isolé et une atteinte cognitive mineure, correspondant alors à une suspicion de MCL prodromale, seront randomisés dans deux groupes :

- Un groupe réalisant un DATScan
- Un groupe réalisant une scintigraphie MIBG

En cas de négativité, l'autre examen pourra être réalisé avec un intervalle maximum de 3 mois. Ce délai étant un délai indiqué comme possible par les médecins nucléaires du CHU d'Angers, Nantes, Rennes, Tours.

Les patients seront pris en charge dans le cadre des soins courants avec la réalisation d'une évaluation neuropsychologique plus complète, une évaluation en orthophonie et en ergothérapie, une imagerie cérébrale et le bilan biologique.

Les patients seront suivis sur plusieurs années, par des consultations tous les 6 mois, jusqu'au diagnostic clinique de MCL probable posé.

Il leur sera possible d'informer leur neurologue référent ou le référent de l'étude en cas d'apparition d'une nouvelle symptomatologie (troubles moteurs, hallucinations, fluctuations, troubles du comportement en sommeil paradoxal) qui pourront alors motiver une consultation plus précoce afin d'évaluer les symptômes cliniques et poser un diagnostic clinique plus précoce.

Afin de confirmer l'évolution vers une MCL et en cas de décès dans la période d'étude, une analyse anatomopathologique post mortem pourra être proposée aux patients inclus.

L'objectif de l'étude serait d'identifier le nombre de diagnostics réalisés à l'aide du DATScan ou de la scintigraphie MIBG afin d'évaluer la précocité éventuelle de la scintigraphie MIBG.

Après interrogation des attachés de recherche clinique et de la Direction de la Recherche Clinique et Innovation (DRCI) du CHU d'Angers, du fait de l'injection de radiomarqueurs, Cette étude correspondrait à une étude interventionnelle de catégorie 1 (RIPH1). Un consentement écrit serait nécessaire ainsi qu'une autorisation de l'ANSM et du comité de protection des personnes.

Des démarches sont en cours auprès du service de biostatistiques dans le but d'établir un nombre de sujets nécessaires qui conditionnerait le caractère monocentrique ou multicentrique et la durée de l'étude.

CONCLUSION

Cette étude est la première étude française réalisée sur une population de patients présentant une suspicion de MCL prodromale et ayant réalisé un DATScan et une scintigraphie myocardique au MIBG dans le cadre des soins courants.

Elle a montré, sur une faible population, la présence d'une positivité plus précoce de la scintigraphie myocardique au MIBG en comparaison au DATScan.

La scintigraphie au MIBG a une place plus importante dans des pays comme le Japon. Elle est nettement moins prescrite en France dans l'indication de recherche d'argument en faveur d'une maladie à corps de Lewy.

Des études prospectives sont nécessaires afin d'appuyer cette hypothèse et envisager une utilisation plus fréquente en France mais cette étude aura permis de rediscuter, sur le grand ouest (Angers, Rennes, Nantes, Tours) de l'utilisation de cet examen en pratique courante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 1953;16(4):213-26.
2. Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 15 nov 1976;36(3):221-33.
3. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? *Clin Neuropathol*. 1984;3(5):185-92.
4. Gibb WR, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain J Neurol*. oct 1987;110 (Pt 5):1131-53.
5. Ditter SM, Mirra SS. Neuropathologic and clinical features of Parkinson's disease in Alzheimer's disease patients. *Neurology*. mai 1987;37(5):754-60.
6. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology*. janv 1990;40(1):1-8.
7. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 28 août 1997;388(6645):839-40.
8. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 27 juin 1997;276(5321):2045-7.
9. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. nov 2005;34(6):561-6.
10. Ferman TJ, Boeve BF. Dementia with Lewy bodies. *Neurol Clin*. août 2007;25(3):741-vii.
11. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. mars 2014;44(4):673-83.
12. Kramberger MG, Auestad B, Garcia-Ptacek S, Abdelnour C, Olmo JG, Walker Z, et al. LONG-TERM COGNITIVE DECLINE IN DLB IN A LARGE MULTICENTRE, INTERNATIONAL COHORT. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;57(3):787-95.
13. Graff-Radford J, Lesnick TG, Boeve BF, Przybelski SA, Jones DT, Senjem ML, et al. Predicting Survival in Dementia With Lewy Bodies With Hippocampal Volumetry. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juill 2016;31(7):989-94.
14. Roquet D, Noblet V, Anthony P, Philippi N, Demuynck C, Cretin B, et al. Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci Rep*. 25 août 2017;7(1):9437.
15. Mouton A, Blanc F, Gros A, Manera V, Fabre R, Sauleau E, et al. Sex ratio in dementia with Lewy bodies balanced between Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther*. 12 sept 2018;10(1):92.
16. Price A, Farooq R, Yuan JM, Menon VB, Cardinal RN, O'Brien JT. Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ Open*. 3 nov 2017;7(11):e017504.

17. A2MCL. La maladie à corps de Lewy, c'est quoi? - A2MCL [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://association-maladie-corps-lewy.a2mcl.org/827_p_53060/c-est-quoi-la-maladie-a-corps-de-lewy.html?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwl4yyBhAgEiwADSEjeEcJc3eSlfqrivmt5AA38IdjDu_MlwPVUCz7xW9OrFpEgZ6tEj6kqBoCSucQAvD_BwE
18. Meeus B, Theuns J, Van Broeckhoven C. The genetics of dementia with Lewy bodies: what are we missing? *Arch Neurol.* sept 2012;69(9):1113-8.
19. Geiger JT, Ding J, Crain B, Pletnikova O, Letson C, Dawson TM, et al. Next-generation sequencing reveals substantial genetic contribution to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis.* oct 2016;94:55-62.
20. Orme T, Guerreiro R, Bras J. The Genetics of Dementia with Lewy Bodies: Current Understanding and Future Directions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 10 août 2018;18(10):67.
21. Guerreiro R, Ross OA, Kun-Rodrigues C, Hernandez DG, Orme T, Eicher JD, et al. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study. *Lancet Neurol.* janv 2018;17(1):64-74.
22. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology.* 27 août 2013;81(9):833-40.
23. Arnaoutoglou NA, O'Brien JT, Underwood BR. Dementia with Lewy bodies - from scientific knowledge to clinical insights. *Nat Rev Neurol.* févr 2019;15(2):103-12.
24. Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, Sommerauer M, Otto M, Svendsen KB, et al. In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *Lancet Neurol.* 1 juill 2018;17(7):618-28.
25. Arotçarena ML, Dehay B. Les synucléinopathies sont-elles des maladies à prions ? *Prat Neurol - FMC.* 1 avr 2018;9(2):145-51.
26. Wong YC, Krainc D. α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med.* 7 févr 2017;23(2):1-13.
27. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol (Berl).* janv 2012;123(1):1-11.
28. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener.* 21 janv 2019;14(1):5.
29. Slama M, Wallon D, Maltete D, Lefaucœur R. Maladie à corps de Lewy : caractère pronostique du syndrome clinique initial. *Rev Neurol (Paris).* avr 2021;177:S6-7.
30. de la Sayette V, Viader F, Chapon F. [Lewy body disease, a frequent dementia]. *Bull Acad Natl Med.* févr 2012;196(2):445-55; discussion 455-457.
31. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology.* 27 déc 2005;65(12):1863-72.
32. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* avr 1991;41(4):479-86.

33. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
34. 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.
35. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin SC, Silber MH, Pedraza O, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 30 août 2011;77(9):875-82.
36. 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.
37. Burn DJ, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J, et al. Extrapyrarnidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. août 2003;18(8):884-9.
38. Aarsland D, Ballard C, McKeith I, Perry RH, Larsen JP. Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(3):374-9.
39. Blanc F, Verny M. Prodromal stage of disease (dementia) with Lewy bodies, how to diagnose in practice? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 juin 2017;15(2):196-204.
40. Blanc F. Les hallucinations de la maladie à corps de Lewy. 2022;25.
41. Perry EK, McKeith I, Thompson P, Marshall E, Kerwin J, Jabeen S, et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;640:197-202.
42. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 27 janv 2004;62(2):181-7.
43. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. sept 2000;177:252-6.
44. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juin 2012;27(7):913-6.
45. Plomhause L. Troubles du comportement en sommeil paradoxal idiopathiques et associés à la maladie de Parkinson: analyse comportementale et neurophysiologique du traitement des informations visuelles.
46. Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int*. juill 2015;15(7):817-26.
47. Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. juin 2013;13(2):128-38.
48. Gore RL, Vardy ERLC, O'Brien JT. Delirium and dementia with Lewy bodies: distinct diagnoses or part of the same spectrum? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2015;86(1):50-9.
49. Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F, Asada T. Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. juin 2009;9(2):56-61.

50. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol.* juill 2010;67(7):798-801.
51. Kemp J, Philippi N, Philipps C, Demuynck C, Albasser T, Martin-Hunyadi C, et al. Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 16 mars 2017;9(1):19.
52. Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, et al. Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 3 déc 2013;81(23):2032-8.
53. Kemp J, Philippi N, Philipps C, Botzung A, Blanc F. Cognitive profile in prodromal disease (dementia) with Lewy bodies. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 1 déc 2017;15(4):434-42.
54. Jicha GA, Schmitt FA, Abner E, Nelson PT, Cooper GE, Smith CD, et al. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. *Neurobiol Aging.* 1 oct 2010;31(10):1805-13.
55. Cagnin A, Bussè C, Gardini S, Jelcic N, Guzzo C, Gnoato F, et al. Clinical and Cognitive Phenotype of Mild Cognitive Impairment Evolving to Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2015;5(3):442-9.
56. Nelson PT, Kryscio RJ, Jicha GA, Abner EL, Schmitt FA, Xu LO, et al. Relative preservation of MMSE scores in autopsy-proven dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 6 oct 2009;73(14):1127-33.
57. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 1 août 2015;172(8):731-42.
58. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet Lond Engl.* 16 déc 2000;356(9247):2031-6.
59. Khan SA, Khan S, Kausar H, Shah R, Luitel A, Gautam S, et al. Insights into the management of Lewy body dementia: a scoping review. *Ann Med Surg* 2012. févr 2024;86(2):930-42.
60. Kyle K, Bronstein JM. Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy Bodies: A review. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2020;75:55-62.
61. Velayudhan L, Ffytche D, Ballard C, Aarsland D. New Therapeutic Strategies for Lewy Body Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 24 juill 2017;17(9):68.
62. Kantarci K, Boeve BF, Przybelski SA, Lesnick TG, Chen Q, Fields J, et al. FDG PET metabolic signatures distinguishing prodromal DLB and prodromal AD. *NeuroImage Clin.* 2021;31:102754.
63. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol.* avr 2007;6(4):305-13.
64. van der Zande JJ, Booij J, Scheltens P, Raijmakers PGHM, Lemstra AW. [(123)]FP-CIT SPECT scans initially rated as normal became abnormal over time in patients with probable dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2016;43(6):1060-6.
65. Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, Colloby SJ, Barnett NA, Petrides G, et al. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med.* févr 2019;49(3):396-402.

66. Ribeiro MJ, Vercouillie J, Arlicot N, Tauber C, Gissot V, Mondon K, et al. Usefulness of PET With [18F]LBT-999 for the Evaluation of Presynaptic Dopaminergic Neuronal Loss in a Clinical Environment. *Front Neurol*. 2020;11:754.
67. Verger A, Darcourt J, Habert MO, Pallardy A, Santiago-Ribeiro MJ, Le Jeune F, et al. Guide de rédaction des protocoles d'examen d'imagerie de la neurotransmission pour l'exploration des mouvements anormaux. *Médecine Nucl*. 1 mars 2021;45(2):98-111.
68. Jiménez-Hoyuela JM, Ortega SJ, Martínez del Valle MD. Autres applications de la MIBG : « applications de la scintigraphie de l'innervation myocardique à la 123-I-MIBG en neurologie ». *Médecine Nucl*. 1 janv 2011;35(1):42-6.
69. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2010;37(12):2436-46.
70. King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. juin 2011;26(7):1218-24.
71. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. mars 2008;131(Pt 3):642-50.
72. 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.
73. Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 juin 2005;109(6):583-8.
74. Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med*. sept 2004;18(6):453-61.
75. 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.
76. Prasad S, Katta MR, Abhishek S, Sridhar R, Valisekka SS, Hameed M, et al. Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review. *Dis Mon*. 1 mai 2023;69(5):101441.
77. Fujishiro H, Nakamura S, Kitazawa M, Sato K, Iseki E. Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using 123I-MIBG cardiac scintigraphy. *J Neurol Sci*. 15 avr 2012;315(1-2):115-9.
78. Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, Matsumoto Y, Nakajima K, et al. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*. 27 juin 2006;66(12):1850-4.
79. Monzio Compagnoni G, Appollonio I, Ferrarese C. The role of 123-I-MIBG cardiac scintigraphy in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. août 2024;45(8):3599-609.
80. Skowronek C, Zange L, Lipp A. Cardiac 123I-MIBG Scintigraphy in Neurodegenerative Parkinson Syndromes: Performance and Pitfalls in Clinical Practice. *Front Neurol*. 26 févr 2019;10:152.

81. Treglia G, Cason E. Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: a systematic review and a meta-analysis. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. avr 2012;22(2):111-7.
82. Roberts G, Durcan R, Donaghy PC, Lawley S, Ciafone J, Hamilton CA, et al. Accuracy of Cardiac Innervation Scintigraphy for Mild Cognitive Impairment With Lewy Bodies. *Neurology*. 8 juin 2021;96(23):e2801-11.
83. Cotta Ramusino M, Massa F, Festari C, Gandolfo F, Nicolosi V, Orini S, et al. Diagnostic performance of molecular imaging methods in predicting the progression from mild cognitive impairment to dementia: an updated systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 15 févr 2024;
84. Tateno H, Sakakibara R, Tateno F, Tuyusaki Y, Aiba Y, Kishi M, et al. Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy Identifies Premotor Parkinson's Disease During a Negative Dopamine Transporter Scan. *J Am Geriatr Soc*. nov 2015;63(11):2428-30.
85. Sakakibara R, Tateno F, Aiba Y, Ogata T, Kishi M, Terada H, et al. MIBG Myocardial Scintigraphy Identifies Premotor PD/DLB During a Negative DAT Scan Period: Second Report. *Mov Disord Clin Pract*. janv 2019;6(1):46-50.
86. Fujishiro H, Ota K, Yamagata M, Ito T, Hieda S, Suga H, et al. Early diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies using clinical history of probable REM sleep behaviour disorder and cardiac 123 I-MIBG scintigraphy in memory clinics. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc*. mai 2021;21(3):288-95.
87. Kobayashi K, Nakano H, Akiyama N, Maeda T, Yamamori S. Pure psychiatric presentation of the Lewy body disease is depression--an analysis of 60 cases verified with myocardial meta-iodobenzylguanidine study. *Int J Geriatr Psychiatry*. juin 2015;30(6):663-8.
88. Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain J Neurol*. févr 2010;133(Pt 2):540-56.
89. Koric L, Guedj E, Habert MO, Semah F, Branger P, Payoux P, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and related disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 1 déc 2016;172(12):725-34.
90. Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, Gandolfo F, Nicolosi V, Orini S, et al. European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: Preparatory phase. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. mai 2023;19(5):1729-41.
91. Frisoni GB, Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, Orini S, Aarsland D, et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol*. 1 mars 2024;23(3):302-12.
92. Park DG, Kim JY, Kim MS, Kim MH, An YS, Chang J, et al. Neurofilament light chain and cardiac MIBG uptake as predictors for phenoconversion in isolated REM sleep behavior disorder. *J Neurol*. 1 sept 2023;270(9):4393-402.
93. Gibbons CH, Levine T, Adler C, Bellaire B, Wang N, Stohl J, et al. Skin Biopsy Detection of Phosphorylated α -Synuclein in Patients With Synucleinopathies. *JAMA*. 16 avr 2024;331(15):1298-306.
94. Rossi M, Candelise N, Baiardi S, Capellari S, Giannini G, Orrù CD, et al. Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 juill 2020;140(1):49-62.

95. Armstrong MJ. Advances in dementia with Lewy bodies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211057666.
96. Goralski TM, Meyerdirk L, Breton L, Brasseur L, Kurgat K, DeWeerd D, et al. Spatial transcriptomics reveals molecular dysfunction associated with cortical Lewy pathology. *Nat Commun*. 26 mars 2024;15(1):2642.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950)	3
Figure 2 - Structure de l'alpha synucléine, processus de formation des corps de Lewy et diffusion, traduit et adapté des travaux d'Arnaoutoglou et al	7
Figure 3 - Détection d'alphasynucléine en immunohistochimie	7
Figure 4 - Schéma explicatif du fonctionnement du DATScan	21
Figure 5 - Exemples de résultats de DAT Scan, tiré des travaux de Mc Keith et al.	23
Figure 6 - Captation de la ^{123}I -MIBG au niveau cardiaque.....	24
Figure 7 - Scintigraphie myocardique au MIBG, tiré des travaux de Mc Keith et al	27
Figure 8 - Diagramme de flux.....	38
Figure 9 - Durée des symptômes avant la première consultation.....	43
Figure 10 - Délai DATScan/Scintigraphie MIBG dans le groupe DAT-MIBG+	43
Figure 11 - Délai scintigraphie MIBG/ diagnostic clinique.....	44
Figure 12 - Algorithme de prise en charge	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Caractéristiques démographiques des populations	39
Tableau II - Caractéristiques cliniques des populations	41
Tableau III - Caractéristiques neuropsychologiques des populations.....	42

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	D
INTRODUCTION	3
1. La Maladie à Corps de Lewy	3
1.1. Un peu d'histoire.....	3
1.2. Epidémiologie	4
1.3. Etiologies	5
1.4. Anatomopathologie de la maladie à Corps de Lewy	6
1.5. Aspects cliniques et diagnostiques	8
1.5.1. Diagnostic de certitude	8
1.5.2. Diagnostic possible ou probable	8
1.5.3. Diagnostic de MCL prodromale.....	12
1.6. Un diagnostic plus précoce pour une prise en charge thérapeutique	16
2. L'imagerie dans la Maladie à Corps de Lewy.....	18
2.1. L'imagerie morphologique : Scanner et IRM cérébrale.....	18
2.2. La scintigraphie cérébrale de perfusion et le 18F-PET-FDG	19
2.3. Une imagerie des voies dopaminergiques centrales : Le DATSCAN ou TEMP à l'ioflupane	20
2.4. La scintigraphie myocardique au ¹²³ I-MIBG	23
2.4.1. Une imagerie de l'innervation sympathique cardiaque	23
2.4.2. Déroulé de l'examen	25
2.4.3. La place de la scintigraphie au MIBG dans le diagnostic des maladies neurodégénératives.....	27
3. Justificatif de l'étude	30
MATERIEL ET MÉTHODES	32
1. Schéma d'étude.....	32
2. Recrutement des patients	32
3. Critères d'inclusion et d'exclusion	33
4. Recueil des données	34
5. Définition des populations étudiées.....	35
6. Critère de jugement principal et secondaire	36
7. Analyses statistiques	36
8. Procédure éthique.....	36
RÉSULTATS	37
1. Diagramme de flux.....	37
2. Caractéristiques démographiques de la population d'étude DAT- MIBG + et comparaison à un groupe DAT +	38
3. Caractéristiques cliniques de la population d'étude DAT-MIBG+ et comparaison à un groupe DAT+	39
4. Description des caractéristiques neuropsychologiques	41
5. Durée des symptômes avant consultation	42
6. Délai entre la réalisation du DATScan et la ScintiMIBG	43

7.	Résultat principal de l'étude : évolutivité des patients DAT-MIBG+	44
8.	A propos de deux cas DAT- MIBG-.....	45
DISCUSSION		46
1.	A propos des résultats	46
1.1.	Caractéristiques des populations.....	46
1.2.	Durée des symptômes avant consultation.....	48
1.3.	Délai entre la réalisation du DATScan et la scinti MIBG	48
1.4.	Résultat principal de l'étude : évolutivité des patients DAT-MIBG+	48
1.5.	A propos de deux cas DAT- MIBG-.....	49
2.	Limites et forces de l'étude.....	49
3.	Utilisation dans la pratique clinique, proposition d'un algorithme de prise en charge	51
4.	Place de la scintigraphie myocardique face aux nouvelles techniques.....	53
5.	Discussion économique de l'utilisation du DATScan et de la scintigraphie MIBG	54
6.	Proposition d'étude future	56
CONCLUSION		58
BIBLIOGRAPHIE.....		59
LISTE DES FIGURES		66
LISTE DES TABLEAUX.....		67
TABLE DES MATIERES		68
ANNEXES.....		I

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de fluctuations cognitives et de vigilance adaptée de la « *mayo composite fluctuation scale* »

	Participant		Accompagnant	
Êtes-vous (est-il ou est-elle) somnolent ou léthargique pendant la journée, alors que vous avez (il ou elle a) suffisamment dormi la nuit d'avant ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui
Dormez-vous (dort-il) plus de 2 heures pendant la journée (avant 19 heures du soir) ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui
Vous arrive-t-il (lui arrive-t-il ou-elle) d'avoir le regard fixe pendant de longues périodes ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui
Avez-vous (a-t-il ou elle) des épisodes pendant la journée où le flot de vos (ses) idées est désorganisé, pas clair ou bien illogique ?	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui

Annexe 2 : Traduction des critères de MCI-Lewy par le Pr BLANC

Critères de diagnostic de trouble cognitif léger corps de Lewy (MCI-Lewy)
Critère essentiel : le troubles cognitif léger qui se définit par la présence de ces 3 éléments : <ul style="list-style-type: none"> - Le patient, le proche ou le clinicien ont détecté une baisse cognitive - Aux tests neuropsychologiques, il existe l'atteinte d'au moins une fonction cognitive - Les capacités fonctionnelles sont préservées ou atteintes de façon minimale
Critères centraux : <ul style="list-style-type: none"> - Fluctuations de la cognition avec des variations importantes de l'attention et de la vigilance - Hallucinations visuelles récurrentes - Troubles du comportement en sommeil paradoxal - Un ou plusieurs éléments du syndrome parkinsonien : akinésie (correspondant à un ralentissement et une diminution de l'amplitude du mouvement), ou tremblement de repos ou rigidité
Biomarqueurs indicatifs : <ul style="list-style-type: none"> - Réduction de signal en DAT-scan ou PET fluoro-Dopa - Perte d'atonie en sommeil paradoxal à la polysomnographie - Réduction de signal en scintigraphie cardiaque au MIBG
Diagnostic de MCL-Lewy probable si : <ul style="list-style-type: none"> a) Deux critères centraux ou plus sont présents, avec ou sans biomarqueur indicatif b) Un seul critère central est présent, associé à un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs Un MCI-Lewy probable ne peut être diagnostiqué uniquement à partir des biomarqueurs indicatifs.
Diagnostic de MCL-Lewy possible si : <ul style="list-style-type: none"> a) Un seul critère central est présent en l'absence de biomarqueur indicatif b) Un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs sont présents mais en l'absence de critère central
Caractéristiques cliniques en soutien au diagnostic : sensibilité sévère aux antipsychotiques ou neuroleptiques, instabilité posturale, chutes répétées, syncopes ou autres épisodes transitoires de non-réponse, confusion prolongée ou récidivante, dysautonomie avec par exemple constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire ; hypersomnie, hyposmie, hallucinations d'autres modalités (notamment sensation de passage, de présence, etc...), délire, apathie, anxiété, dépression)
Biomarqueurs potentiels de MCI-Lewy <ul style="list-style-type: none"> - EEG quantitatif montrant un ralentissement et une variabilité de la fréquence - Relative préservation des régions temporales médianes sur l'imagerie structurale - Diminution de l'épaisseur et du volume de l'Insula à l'IRM cérébrale - Diminution de la perfusion ou du métabolisme occipital à la scintigraphie cérébrale

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des résultats attendus de DATScan et Scintigraphie MIBG
selon les principales pathologies pouvant être explorées par ces examens

	DATScan	Scintigraphie MIBG
Maladie de Parkinson	+	+
Maladie à Corps de Lewy	+	+
AMS	+	-
DCB	+	-
PSP	+	-
Alzheimer	-	-
Neuroleptiques	-	-
Tremblement essentiel	-	-

Annexe 4 : Flow chart dans les CHU de Tours, Nantes et Rennes

Au CHU de Tours, en collaboration avec le Dr BALAGEAS, neurologue et responsable du CMRR de Tours, et le Dr COURTEHOUX Maxime, médecin nucléaire au CHU de Tours, nous avons pu extraire toutes les scintigraphies myocardiques au MIBG réalisées sur indication neurologique entre le 1^{er} février 2019 et mars 2024 permettant d'identifier 16 demandes de scintigraphie avec :

- 2 suspicions d'AMS
- 1 exploration parkinsonien atypique, DAT pathologique et scinti normale
- 4 explorations de syndrome dysautonomique dans des cadres d'anomalies périphériques
- 1 recherche d'amylose cardiaque
- 1 suspicion de MCL mais sans données cliniques suffisantes
- 1 présentation initiale délirante plutôt « park antillais » et bonne réponse aux neuroleptiques
- 1 MCL mais déjà cliniquement établi avant l'examen

- 1 sans réalisation de DATScan (en raison de la présence de lésions vasculaires en trop grande quantité) et copathologie Lewy/angiopathie amyloïde retenue
- 1 DAT et MIBG négatifs les deux examens sont négatifs et cause psychiatrique retenue (présentation initiale délirante++)
- 1 exclusion car cause psychiatrique avec scintigraphie MIBG négative
- 2 suspicions de maladie à corps de Lewy : une patiente avec copathologie Alzheimer/DCL et scintigraphie négative et un patient avec syndrome de Capgras initial et scintigraphie MIBG négative faite alors que perte d'autonomie déjà présente

→ **Aucune inclusion**

Au CHU de Nantes,

Nous avons réalisé une recherche en collaboration avec le Dr BOUTOLEAU BRETONNIERE, neurologue et le Dr SEBILLE, médecin nucléaire, avec une extraction de tous les patients ayant réalisé une scintigraphie myocardique au MIBG depuis 2021 jusqu'à avril 2024, permettant d'identifier 14 scintigraphies MIBG demandées au CHU de Nantes par le CM2R :

- 10 pour diagnostic différentiel MPI/AMS : 7 AMS, 3 park
- 1 pour recherche d'argument pour AMS/PSP
- 1 pour recherche d'argument pour PSP
- 1 pour diagnostic différentiel PSP/MCL (déjà trouble cognitif majeur)
- 1 pour suspicion de MCL prodromale mais absence de données suffisantes

→ **Aucune inclusion**

Au CHU de Rennes,

Le travail de collaboration avec le Dr Anne SALMON, neurologue et le Dr Pierre MENERET, médecin nucléaire a permis d'extraire 13 dossiers de patients ayant bénéficié d'une scintigraphie myocardique entre novembre 2008 et mars 2024 :

- 9 patients pour suspicion d'AMS
- 1 d'indication inconnue
- 1 bilan de syndrome parkinsonien sans informations disponibles
- 1 pour suspicion de MCL avec DAT scan négatif et Scintigraphie négative avec manque de données initiales et de suivi

→ **Aucune inclusion.**

Annexe 5 : Tableau récapitulatif comparatif des deux examens

	DAT Scan	Scintigraphie MIBG
MRP	¹²³ I - Ioflupane	¹²³ I- Iobenguane
Cible	DAT	Recapture post ganglionnaire Noradrénaline
CI médicamenteuses	Cocaïne, amphétamines, agonistes adrénergiques..	Labetalol, certains IEC (Captopril, enalapril)...
Prémédication	Blocage thyroïdien	Blocage thyroïdien
Activité injectée	110 à 185MBq	80 à 300MBq selon le poids
Délai injection/acquisition	3 à 6 heures	20 minutes puis 4 heures
Durée acquisition	Entre 15 et 45 minutes	Environ 25 minutes
Interprétation	Visuelle (+/- semi quantitatif)	Visuelle + semi quantitatif
Prix traceur pharmacie Angers	428,82 euros par dose à Angers 320 euros par patient (si utilisation 3 doses pour 4)	410,20 euros pour 148MBq 474,15 euros pour dose 222mBq
Remboursement Sécurité sociale	294,43 euros (ACQL001+ZZQL017)	304,96 euros (DAQL007+ZZQL018)

L'apport de la scintigraphie myocardique au MIBG dans la maladie à corps de Lewy prodromale à DATScan négatif

RÉSUMÉ

Introduction : La maladie à corps de lewy (MCL) est une maladie fréquente mais de diagnostic difficile dans sa phase prodromale. Son diagnostic repose sur des troubles cognitifs légers et des critères cliniques centraux (fluctuations, hallucinations, syndrome parkinsonien, troubles du comportement en sommeil paradoxal) et/ou des biomarqueurs. La scintigraphie MIBG est un examen peu utilisé en France mais très développé au Japon. Dans la littérature, une seule équipe japonaise étudie l'apport de la scintigraphie MIBG par rapport au DATScan dans cette pathologie prodromale.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le nombre de patients avec un DATScan négatif présentant une scintigraphie MIBG positive et une évolution clinique en faveur d'une MCL prodromale. Les objectifs secondaires sont de comparer la population DATScan positive (DAT+) et DATScan négatif mais scintigraphie MIBG positive (DAT-MIBG+).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur des patients adressés au centre mémoire de ressource et de recherche (CMRR) du CHU d'Angers et ayant bénéficié d'un DATScan et/ou d'une ScintiMIBG sur indication neurologique, entre 2021 et avril 2024.

Résultats : Nous avons inclus 8 patients avec DATScan négatif, 6 patients avec DAT-MIBG+, 2 patients DAT-MIBG- et 29 patients dans le groupe DAT+.

Tous les patients du groupe DAT-MIBG+ ont évolué vers une MCL prodromale probable selon les critères cliniques seuls, dans un délai de 6 mois à 1 an après la réalisation de la scintigraphie MIBG.

Nous ne retrouvons pas de différence significative dans les caractéristiques cliniques des patients inclus qui permettrait d'orienter la prescription de l'examen.

Conclusion : Cette étude a montré l'intérêt de la scintigraphie MIBG dans le diagnostic de MCL prodromale, lorsque le DATScan est négatif pour permettre un diagnostic plus précoce. Cette première cohorte française de petite taille nécessite une confirmation par une étude de puissance plus importante. Elle a néanmoins permis de rediscuter de la place de cet examen dans les habitudes de prescription sur les CHU d'Angers, Rennes, Nantes et Tours et renforce les récentes recommandations internationales sur la place de cet examen dans la stratégie diagnostique de la MCL prodromale.

Mots-clés : maladie à corps de lewy, maladie à corps de lewy prodromale, troubles cognitifs légers, DATScan, scintigraphie MIBG

Value of MIBG cardiac scintigraphy in the diagnosis of prodromal Lewy body disease with negative DATScan

ABSTRACT

Introduction: Lewy body disease (LBD) is a common disorder, but difficult to diagnose in its prodromal phase. Diagnosis is based on mild cognitive impairment and central clinical criteria (fluctuations, hallucinations, parkinsonism, REM sleep behaviour disorders) and/or biomarkers. MIBG scintigraphy is not widely used in France, but is highly developed in Japan. In the literature, only one Japanese team is studying the contribution of MIBG scintigraphy compared with DATScan in this prodromal phase.

The primary objective of this study is to investigate the number of patients with a negative DATScan, a positive MIBG scan and a clinical course in favour of prodromal LBD. Secondary objectives are to compare the DATScan-positive (DAT+) and DATScan-negative but MIBG-positive (DAT-MIBG+) populations. **Methods:** We conducted a retrospective study on patients referred to the Memory Center at Angers University Hospital who had undergone DATScan and/or MIBG scintigraphy for neurological indications between 2021 and April 2024. **Results:** We included 8 patients with negative DATScan, 6 patients with DAT-MIBG+, 2 patients with DAT-MIBG- and 29 patients in the DAT+ group.

All patients in the DAT-MIBG+ group progressed to probable prodromal LBD according to clinical criteria alone, within 6 months to 1 year after MIBG scintigraphy.

There was no significant difference in the clinical characteristics of the patients included, which would help guide the prescription of the test.

Conclusion: This study demonstrated the value of MIBG scintigraphy in the diagnosis of prodromal LBD, when DATScan is negative, in order to allow earlier diagnosis. This first small French cohort needs to be confirmed by a larger study. Nevertheless, it has enabled us to discuss the place of this test in the prescribing habits in the University Hospitals of Angers, Rennes, Nantes and Tours. It reinforces the recent international recommendations on the place of this test in the diagnostic strategy for prodromal LBD.

Keywords : lewy body disease, dementia with lewy bodies, prodromal, Mild cognitive impairment, cardiac scintigraphy, DATSCAN, DAT-SPECT



FACULTÉ
DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS