

L'avenir des biomarqueurs appartient à la RT-QuIC α -synucléine dans le liquide céphalorachidien, et demain sans doute dans le sang, du fait des excellentes sensibilité et spécificité. Cette technique nécessite néanmoins l'expertise du biologiste et doit être adaptée dans chaque laboratoire, si bien qu'elle ne pourra que très progressivement se généraliser.

Une autre piste est attendue avec impatience, celle de la TEP α -synucléine, qui permettra de montrer en imagerie la présence de corps de Lewy. Pour l'instant, parmi les synucléopathies, seule l'atrophie multisystématisée semble pouvoir être diagnostiquée par une telle technique [30] ; les deux autres, la MCL et la maladie de Parkinson, les premiers résultats positifs en recherche ont été publiés en 2024, mais ne pourront être utilisés dans la pratique courante avant quelques années. La première TEP α -synucléine d'un patient MCL a montré un marquage au niveau frontal, occipital, insulaire, hippocampique et au niveau de différents noyaux gris : striatum, thalamus et substance noire [31].

Diagnostic différentiel

Différencier la MCL d'autres maladies dépend du symptôme qui est le plus prégnant parmi les divers symptômes : troubles cognitifs, hallucinations visuelles, délire et agressivité, syndrome parkinsonien, troubles du comportement en sommeil paradoxal et troubles neurovégétatifs.

Troubles cognitifs au premier plan

Si les troubles cognitifs sont au premier plan, le diagnostic différentiel principal à faire est celui de *maladie d'Alzheimer*. Dans ce contexte, le syndrome cognitif aide au diagnostic différentiel. Alors que, dans la MCL, il existe volontiers un syndrome sous-cortico-frontal, dans la maladie d'Alzheimer, c'est le syndrome hippocampique qui est le plus fréquent (90 % des cas), avec un trouble du stockage en mémoire et souvent, à des stades avancés, un trouble du langage. Un trouble du stockage est possible chez 20 % des stades prodromaux de MCL. Dans ce dernier cas, une ponction lombaire est utile afin de doser les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (P-Tau, Tau, A β 42, A β 40) ainsi que la RT-QuIC α -synucléine.

Les formes plus rares de maladie d'Alzheimer, et touchant plus volontiers la personne de moins de 65 ans, comme l'*atrophie corticale postérieure*, peuvent être confondues avec une MCL du fait des troubles neurovisuels possibles dans les deux cas. Néanmoins, l'intensité des troubles neurovisuels est moindre dans le cas de la MCL.

L'*aphasie logopénique*, qui est la troisième forme clinique de maladie d'Alzheimer, pose moins de problèmes en termes de diagnostic différentiel avec la MCL, car les troubles du langage francs sont rares dans la MCL [32]. Pourtant, il ne faut pas négliger le fait que la MCL puisse compliquer ce type de maladie d'Alzheimer dans la moitié des cas, alors même qu'elle apparaît aussi à un âge jeune, avant 65 ans [33].

Délire ou agressivité au premier plan

Si un délire ou une agressivité est au premier plan, il convient de faire la différence avec une maladie frontotemporale, ou bien une maladie psychiatrique de type bipolarité ou schizophrénie.

La *maladie frontotemporale* (ou dégénérescence frontotemporale) et la MCL sont les deux principales maladies neuroévolutives à l'origine d'un délire. Le diagnostic différentiel peut être orienté en fonction du type de délire. Autant la MCL est volontiers liée à un délire hallucinatoire, ou un syndrome de Capgras, autant la maladie frontotemporale peut être liée à un délire de grandeur ou un délire érotomaniaque [34]. Cependant, les deux maladies entraînent fréquemment un délire de persécution. Dans un tel cas, le diagnostic différentiel s'attache à appliquer les critères et à le compléter par des biomarqueurs, et ce d'autant que la maladie frontotemporale peut aussi être à l'origine d'un syndrome parkinsonien.

Le diagnostic différentiel avec la *maladie bipolaire* est complexe, d'autant plus que le profil cognitif est proche, avec syndrome sous-cortico-frontal et trouble visuoconstructif, et qu'il est fréquent de voir ces deux maladies associées. Des épisodes répétés ou chroniques de dépression sont fréquents dans les deux maladies [35], et un épisode maniaque peut inaugurer une MCL [36]. Dans une série française de patients bipolaires ayant développé des troubles neurocognitifs évoquant une maladie neuroévolutive, nombreux étaient ceux qui avaient les critères de MCL [37]. Les biomarqueurs sont alors très utiles pour faire la part des choses.

La *schizophrénie* est plus rarement confondue avec la MCL. En effet, l'âge de début est rarement le même, la schizophrénie commençant en général à un âge plus jeune. Les patients schizophrènes peuvent parfois avoir des hallucinations visuelles, mais elles sont en général accompagnées d'hallucinations auditives de type acoustico-verbal, où le patient entend des voix lui donnant des ordres. Un délire de persécution est néanmoins possible dans les deux maladies. La schizophrénie est souvent traitée par des antipsychotiques qui peuvent être à l'origine d'un syndrome parkinsonien. Si le patient présente des atypies comme une atteinte prédominante sur un côté du corps, une MCL doit être suspectée.

Hallucinations visuelles au premier plan

Si les hallucinations visuelles sont au premier plan, il faut envisager un *syndrome de Charles Bonnet* qui est un syndrome apparaissant chez des patients âgés avec troubles visuels, quelle qu'en soit la cause (cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge, etc.). Dans ce cas, le patient ne doit pas avoir de troubles cognitifs. Il arrive parfois que des patients atteints de syndrome de Charles Bonnet aient en réalité une MCL.

Il ne faut pas négliger un éventuel *deuil récent*. En effet, les hallucinations visuelles, auditives ou tactiles avec comme thématique la personne qui a succombé, comme par exemple la vision du proche décédé dans son salon, ont été décrites dans un tiers des deuils et une sensation de présence dans la moitié des cas [38]. Si les hallucinations persistent au-delà d'un an du deuil, il convient de suspecter une maladie telle que la MCL.

Syndrome parkinsonien ou troubles du comportement en sommeil paradoxal au premier plan

Si le syndrome parkinsonien ou les troubles du comportement en sommeil paradoxal sont au premier plan, il faut envisager soit une maladie de Parkinson, soit une atrophie multisystématisée de type parkinsonien (AMS-P ou MSA-P pour *multiple system atrophy-parkinsonian type*), soit une paralysie supranucléaire progressive, soit une dégénérescence corticobasale. Ces quatre maladies peuvent aussi être associées à des troubles cognitifs qui se ressemblent sous la forme d'un syndrome sous-cortico-frontal, comme pour la MCL.

Maladie de Parkinson

Le diagnostic différentiel avec la maladie de Parkinson est aisé si l'histoire de la maladie expliquée par le patient ou ses proches est claire. En effet, les troubles cognitifs apparaissent au moins 5 à 10 ans après le syndrome parkinsonien dans la maladie de Parkinson, alors que, dans la MCL, les troubles cognitifs sont présents très précocement. Si l'histoire du patient est peu claire, des indices cliniques peuvent nous aider : un tremblement de repos, une réponse très favorable (de plus de 50 %) à la lévodopa, des dyskinésies à l'augmentation des doses de lévodopa (mouvements choréiques, c'est-à-dire des mouvements de danse arrivant après la prise du traitement) sont en faveur de la maladie de Parkinson. L'inverse, c'est-à-dire l'absence de tremblement de repos, une réponse plus faible à la lévodopa, l'absence de dyskinésies sous lévodopa, l'association précoce avec des troubles cognitifs, est en faveur d'une MCL.

Un autre point important est que l'augmentation de la lévodopa de façon trop forte (au-delà de 100 mg trois fois par jour) peut être à l'origine d'une confusion, de la majoration des fluctuations, de la majoration des hallucinations, ou bien de l'apparition d'un délire ; cela n'est pas le cas dans la démence parkinsonienne en dehors de ses formes évoluées.

Il est à noter qu'aucun des biomarqueurs ne permet de faire le diagnostic différentiel entre MCL et maladie de Parkinson. Le bilan neuropsychologique montre, en revanche, plus volontiers des troubles de la mémoire visuelle en reconnaissance, ainsi que des troubles neurovisuels plus nets dans la MCL par rapport à la maladie de Parkinson [39].

Atrophie multisystématisée de type parkinsonien

Le diagnostic différentiel avec l'atrophie multisystématisée de type parkinsonien est complexe du fait du syndrome parkinsonien, mais aussi de l'association avec des troubles neurovégétatifs, ces deux types de symptômes étant communs avec la MCL. L'évolution donne en général la réponse concernant le diagnostic, puisque l'atrophie multisystématisée n'évolue pas vers un trouble neurocognitif majeur.

Les examens d'imagerie peuvent être utiles. En particulier, l'IRM cérébrale montre, dans l'atrophie multisystématisée et pas dans la MCL, un signe de la croix au niveau du tronc cérébral, des hypersignaux des pédoncules cérébelleux, ou bien un liseré putaminal [40]. La scintigraphie au MIBG peut être intéressante dans ce cas aussi, puisqu'elle reste normale dans l'atrophie multisystématisée, alors qu'elle peut être diminuée dans la MCL [41].

Paralysie supranucléaire progressive et dégénérescence corticobasale

Le diagnostic différentiel avec la paralysie supranucléaire progressive est difficile du fait du syndrome parkinsonien, des troubles cognitifs et des troubles du comportement avec le syndrome frontal. Les troubles oculomoteurs de la verticalité peuvent être objectifs à l'examen clinique, ou lors d'un examen complémentaire : l'oculographie. Dans la MCL, ce trouble de la verticalité n'existe pas ; en revanche, une augmentation des latences des saccades est fréquente [42].

Pour la paralysie supranucléaire progressive comme pour la maladie ou la dégénérescence corticobasale, la réponse à la lévodopa est en général nulle, alors qu'elle est positive pour la MCL. Le diagnostic différentiel peut être favorisé avec la MCL en recherchant des symptômes des deux maladies. Pour la maladie corticobasale, un trouble sensitif, une dystonie, une apraxie, un signe de la main étrangère (avec une activité motrice stéréotypée avec préhension ou déplacement erratiques) et un syndrome pyramidal sont présents dans environ la moitié des cas, contrairement à la MCL. L'IRM cérébrale peut montrer une prédominance de la diminution de volume cérébral de façon unilatérale, au niveau des lobes frontaux et pariétaux.

Fluctuations au premier plan

Si les fluctuations sont au premier plan, il convient de suspecter des *crises d'épilepsie* partielles. La difficulté dans ce diagnostic différentiel est que la MCL peut elle-même être à l'origine de crises d'épilepsie (voir chapitre 4). Néanmoins, fluctuations de la MCL et crises d'épilepsie partielles peuvent être difficiles à différencier. Par exemple, dans le cas d'une épilepsie temporale, un regard fixe (appelé perte de contact) peut avoir lieu et c'est aussi le cas dans les fluctuations de la MCL. La présence de fluctuations de vigilance (sommolence, siestes longues), plus spécifiques à la MCL, et celle de céphalées, plus spécifiques de l'épilepsie, sont à rechercher. La description la plus précise possible par des témoins doit absolument être recherchée afin de faire la part des choses.

L'EEG est utile. Il est normal au stade prodromal de la MCL. Il existe des ondes lentes thêta ou delta au stade de troubles neurocognitifs majeurs de la MCL, et des pointes, pointes-ondes ou ondes à front raide dans l'épilepsie, sauf chez la personne âgée, où les anomalies sont là aussi sous la forme d'ondes lentes, plus souvent de type delta unilatéral.

Une maladie à corps de Lewy, un traumatisme crânien ou une bipolarité ?

Deux semaines après un traumatisme crânien à l'âge de 49 ans, Monsieur M. a changé du point de vue du comportement. Il a été hospitalisé en service de psychiatrie en raison d'une importante agressivité verbale, mais aussi physique : il secouait la voiture pour se soulager. Mis sous lithium du fait d'une suspicion de bipolarité, la situation s'est améliorée. Mais le patient s'est plaint de troubles cognitifs (un syndrome sous-cortico-frontal avec ralentissement, des difficultés de concentration et d'organisation) et, 2 ans plus tard, de nombreux cauchemars la nuit, ce qui s'est