



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2025

N°28

**CAPACITÉ INTRINSÈQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE
DÉMENCE À CORPS DE LEWY COMPARÉE À CELLE DES
PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : UNE
ÉTUDE TRANSVERSALE**

**Intrinsic capacity in patients with dementia with Lewy
bodies compared with those with
Alzheimer's disease: a cross-sectional study**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **27 mars 2025**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par
COLLIN Marie
née le 30 juin 1997, à Paris (14eme)

Sous la direction du Docteur GARNIER-CRUSSARD Antoine

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE

Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

Faculté de médecine Lyon-Est Liste des enseignants 2023/2024

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Hors classe

VILLANI	AXEL	Dermatologie-vénéréologie
---------	------	---------------------------

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d’urgence
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d’adulte – Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophtalmologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORELON	EMMANUELLE	Néphrologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 1

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie

BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
COTTIN	VINCENT	Pneumologie, addictologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie (disponibilité du 01/06/2022 au 31/05/2024)
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
JULLIEN	DENIS	Dermatologie vénéréologie
KODJIAN	LAURENT	Ophtalmologie
KROLAC-SALMONT	PIERRE	Médecine interne (disponibilité du 01/01/2023 au 31/12/2024)
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie viscérale et digestive
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
ROY	PASCAL	Biostatistique inf.méd.
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeurs des universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
BACCHETA	JUSTINE	Pédiatrie
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie - Réanimation – Médecine d’urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie - Addictologie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation

JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation - Médecine d'urgence
RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation-Médecine d'urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeurs des universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHEDOTAL	ALAIN	Biologie cellulaire
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
DELLA SCHIAVA	NELLIE	Chirurgie vasculaire
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DUPRE	AURELIEN	Cancérologie
DURUISSEAU	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
JOUBERT	BASTIEN	Neurologie

LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAUT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

Professeur des universités 1^{ère} classe

CARVALLO PLUS	SARAH	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
---------------	-------	---

Professeur des universités – Médecine Générale Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT
-------------	---------

Professeurs associés de Médecine Générale

DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
FARGE	THIERRY
LAINE	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
JUNG	JULIEN	Neurologie
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Hors Classe

CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie
PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
BRINGUIER	PIERRE	Histologie, embryologie cytogénétique
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Histologie, embryologie cytogénétique
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
LACON REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne – Gériatrie - Addictologie
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Seconde classe

BALANCA (stagiaire)	BAPTISTE	Anesthésie, réanimation médecine peri
BARBA (stagiaire)	THOMAS	Médecine interne, gériatrie, addictologie
BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BENECH	NICOLAS	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOCCALINI (stagiaire)	SARA	Radiologie, imagerie médicale
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPIEUX CHABERT (stagiaire)	CELINE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
GRINBERG (stagiaire)	DANIEL	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
KOENIG	ALICE	Immunologie
LILOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MAINBOURG JARDEL (stagiaire)	Sabine	Thérapeutique médecine douleur, addictologie
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pharmacologie fondamentale, pharmacie clinique, addiction
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive

SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VIPREY (stagiaire)	MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Maîtres de conférences Hors classe

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

Maîtres de conférences Classe normale

BAYLAC-PAOULY	BAPTISTE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
FAUVERNIER	MATHIEU	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
MATEO	SEBASTIEN	Sciences de rééducation et de réadaptation
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VIALON	VIVIAN	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maître de conférences de Médecine Générale 1^{ère} classe

CHANELIERE	MARC
------------	------

Maître de conférences de Médecine Générale 2^{ème} classe

LAMORT-BOUCHE	MARION
---------------	--------

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maître de conférences associé Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation
------------	--------	--------------------------------------

Professeur Honoraire

DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie
------	-------------	--------------

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie diabétologie maladies du métabolisme
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé

ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacie fondamentale, clinique
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d'urgence
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie, hépatologie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques
REVEL	DIDIER	Radiologie imagerie médicale
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAIN	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

REMERCIEMENTS

A madame, la Professeure FALANDRY Claire

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre soutien et quiétude tout au long de mes années de formation et dans la réalisation de mes projets, ainsi que pour l'honneur que vous me faites en présidant mon jury, je vous adresse l'expression de ma profonde gratitude, de mon respect et de mon admiration.

A madame, la Professeure DESESTRET Virginie

Pour m'avoir accueilli en neurologie, pour cet engouement partagé pour les pathologies neurocognitives, pour votre bienveillance, pour l'exemple que vous êtes pour moi et pour l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger à ce jury de thèse, veuillez recevoir ma sincère reconnaissance.

A monsieur, le Professeur THOBOIS Stéphane

Pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez recevoir ma sincère reconnaissance.

A monsieur, le Docteur GILBERT Thomas

Pour l'accueil lors de mes premiers jours en tant qu'interne et pour avoir accepté d'être membre de ce jury. Votre implication dans ce travail et expertise sont grandement appréciés. Veuillez recevoir ma sincère reconnaissance.

A madame, la Docteure GRANGÉ Clémence

Pour ces deux mois riches en enseignement humain et médical dans la prise en charge des « vieux fous », pour cette passion si bien partagée, pour ta bonne humeur à tout instant, pour l'exemple que tu es pour moi et pour l'honneur que tu me fais d'accepter de siéger à ce jury de thèse, merci de recevoir ma sincère reconnaissance.

A Antoine, mon directeur de thèse, un exemple

Pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour ton encadrement et tes conseils sans limites, pour tes corrections détaillées, pour ton soutien, ta patience et ta bienveillance, ton envie partagée de faire de la médecine de qualité et personnalisée. Tu es un exemple pour tout jeunes médecins, gériatres et pour tout passionné du cognitif. C'est un plaisir de travailler et de continuer de travailler avec toi. Un grand merci pour ton aide si précieuse tout au long de ces deux années.

A Justine, ma co-autrice, pour cet exercice de thèse partagé et dûment mené en parallèle, ensemble, pour m'avoir formé et de m'avoir accueilli lors de cette semaine à l'UCC, impatiente de continuer ensemble main dans la main dans la prise en charge des patients. Merci pour ton aide précieuse lors de ce travail de thèse.

Et à Victor, pour m'avoir pris sous tes ailes lors de la journée annuelle de gériatrie, de m'avoir soutenue et de ton aide précieuse dans ce travail de thèse. Tu seras un super mentor pour tous ces futurs internes gériatres qui comme nous, aimons la gériatrie et cette valence cognitive.

A Sophie Dautricourt et Virginie Dauphinot, pour vos corrections, vos remarques avisées et tout le travail de relecture du manuscrit.

A ma famille,

A mes parents, pour votre soutien incontestable, m'ayant permis de gravir des cols et de devenir la personne que je suis aujourd'hui, pour votre amour immense. Vous êtes ma première source de fierté et d'inspiration.

A ma sœur, mon « chou », mon amour,

Pour toute la force que tu as su me donner, pour être mon moteur de motivation. Tu me pousses à toujours donner plus, à repousser mes limites. Tu es devenue rapidement, sans même t'en rendre compte, une grande femme, une grande sœur et je voulais t'en remercier. Je te « noke » fort.

Et à Jo, mon « beau-frère » qui rend ma sœur heureuse chaque jour.

A mes grands-parents,

Pour votre amour, pour les vacances extraordinaires passées ensemble, pour nous avoir inculqué à apprécier les bonnes choses simples de la vie. Merci pour votre soutien. Merci d'être ces grands parents jeunes et combattants. Vous êtes une source de fierté et d'inspiration.

A mes co-internes et mes chefs,

A mes co-internes du CSG de LS, Clément, Maeva, Loïc, Laura, Nicolas et Nils, mes tous premiers co-internes, pour nos verres « coup de gueule », pour votre soutien lors de mes débuts à Lyon.

A Marion Merdinian, ma première cheffe, pour ta disponibilité, ta patience, ton encadrement exceptionnel, ta bienveillance et ta douceur. Tu seras mon premier exemple dans le milieu de la gériatrie.

A mes co-internes des urgences, Marion, PV, Laeti, Clément, Nils, Romain, quel été de folie. Merci pour votre joie de vivre si bien partagée.

Aux équipes du SMR des Charpennes, polyvalent, post-AVC et UCC, toutes disciplines confondues (AS, IDE, kiné, Ortho, ergo et l'équipe de médecins), merci pour votre accueil et formation très riche acquise tout au long de ce semestre. Ça serait un plaisir de revenir parmi vous en tant que docteur et de continuer à échanger dans le cadre de la prise en charge de nos patients.

A mes co-internes de neurologie, Julian, Arthur, Aurore, Ilyes, Samy et Paul. Merci tout particulièrement à Julian, Aurore et Arthur pour le partage de votre discipline pas si éloigné de la mienne.

A madame la Professeure FROMENT Caroline, pour votre encadrement de rigueur, pour votre disponibilité, votre soutien et votre bienveillance tout au long de mon semestre dans votre service. J'ai rarement travaillé avec une cheffe de service aussi présente, disponible et respectée de son équipe.

A mes co-géiatres, la team des « bisounours », mes amis Nils, Tiphaine, Axelle et Nicolas.

Tout particulièrement à Nils et à Jeanne, ma famille « adoptive » de Lyon.

Et à Mélanie, Amélie, Maxime, Justine et Emmerance, des très belles personnes, généreuses et d'une bienveillance inégalée. On s'est peu vu lors de nos années d'interne mais j'ai eu énormément de plaisir à vous revoir quand location se présentée, lors des journées de formation.

A mes amis,

A Floriane, mon amie d'enfance, Merci pour toutes ces années d'amitié sincère et indéfectible, pour les souvenirs que nous avons construits ensemble et pour ta présence constante dans toutes les étapes de ma vie.

A Marie, Florine et Émilie, vous avez été le noyau fort de mon externat. Merci pour votre soutien, votre complicité et ces moments de partage qui nous permis d'avancer malgré les difficultés rencontrées.

A la team SSSH, merci de m'avoir accueillie au sein de votre groupe d'intellectuelles cinéphiles. Votre humour, votre érudition et notre passion commune pour le cinéma sont une source d'évasion et de rire.

Aux copains de Valence, mon dernier groupe d'amis avant que je devienne docteur. Merci à Maria, Brune, Gab, Tanguy, Gentiane, Chloé, Lucas et Marielle pour ces moments d'amitié, d'insouciance qui ont marqué cette belle période. A Élise, notre cupidon à tous, pour ton énergie et ton rayonnement. A mes derniers coups de cœur de mes années d'interne.

Aux patients et aidants, qui ont tant à nous apprendre. A ceux qui m'ont témoigné leur confiance et qui m'ont permis de devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

MCL : maladie à corps de Lewy

MA : maladie d'Alzheimer

CI : capacité intrinsèque

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

MMSE : Mini-Mental State Examination (Mini examen de l'état mental)

SPPB : Short Physical Performance Battery (Batterie de performance physique courte)

MNA: Mini Nutritional Assessment (Mini évaluation nutritionnelle)

GDS : Geriatric depression scale (Échelle de dépression gériatrique)

ADL : Activity of Daily Living (Activité de la vie quotidienne)

IADL : Instrumental Activity of Daily Living (Activité instrumentale de la vie quotidienne)

ICOPE : Integrated Care for Older People (Soins intégrés pour les personnes âgées)

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

RT-QUIC : Real-Time QUaking-Induced Conversion (Conversion en temps réel induite par le QUacking)

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION GENERALE	17
1.	La fragilité	17
1.1.	Définition de la fragilité	17
1.2.	Les principaux outils de mesure de la fragilité	18
1.3.	La fragilité dans les pathologies neuroévolutives	20
2.	En amont de la fragilité, la notion de capacités intrinsèques	21
2.1.	Introduction aux capacités intrinsèques	21
2.2.	Le programme ICOPE	22
3.	La maladie à corps de Lewy	24
3.1.	La définition	24
3.2.	Les critères diagnostiques de McKeith	24
4.	Les objectifs de ce travail	25
II.	ARTICLE SCIENTIFIQUE	29
III.	DISCUSSION GENERALE	54
	Principaux résultats	54
	Analyse par domaine de capacités intrinsèques	55
1.	Domaine locomoteur	55
2.	Domaine nutritionnel	55
3.	Domaine psychique	56
4.	Domaines sensoriel (auditif)	57
	Association entre les domaines de capacités intrinsèques, la cognition et l'autonomie	55
	Forces et limite de l'étude	55
	Conclusion et perspectives	56
IV.	CONCLUSIONS	61

I. INTRODUCTION GENERALE

La fragilité, définie comme une diminution des réserves physiologiques et une augmentation de la vulnérabilité d'un individu face aux stress et aux événements de santé (1) a été largement étudiée ces dernières années, notamment dans les pathologies neuroévolutives dont la maladie d'Alzheimer (MA) (2–5). La fragilité permet d'expliquer en partie les divergences existantes entre la présentation clinique de la maladie neuroévolutive et sa physiopathologie (3, 6, 7).

A travers notre expérience clinique, les patients avec un diagnostic de maladie à corps de Lewy (MCL) semblent plus fragiles et vulnérables que les patients avec un diagnostic de MA. Pourtant, et de façon étonnante, la fragilité dans la MCL a été très peu étudiée jusqu'à présent. Récemment, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a introduit la notion de CI comme l'ensemble des capacités physiques et mentales d'un individu (8), permettant, en association avec son environnement, de maintenir ses capacités fonctionnelles. Cette notion est en lien avec la définition de l'OMS du « vieillissement en santé » (« healthy ageing »), qui propose que vieillir en santé correspondrait au maintien de capacités fonctionnelles suffisantes pour faire et réaliser ce qui a de la valeur pour la personne. Cette approche « centrée sur les capacités » diffère de l'approche « centrée sur la maladie » et permet de promouvoir un vieillissement en santé, même en cas de maladie chronique.

Ainsi ce travail de thèse d'exercice en gériatrie a cherché à montrer que les patients avec un diagnostic de MCL sont plus fragiles à travers l'étude de la baisse des CI en comparaison aux patients avec un diagnostic de MA. L'intérêt principal serait d'identifier précocement les patients avec MCL fragiles ou à risque de fragilisation afin de leur proposer une prise en soins personnalisée et ainsi d'améliorer le pronostic de cette maladie chronique et de favoriser le vieillissement en santé.

1. La fragilité

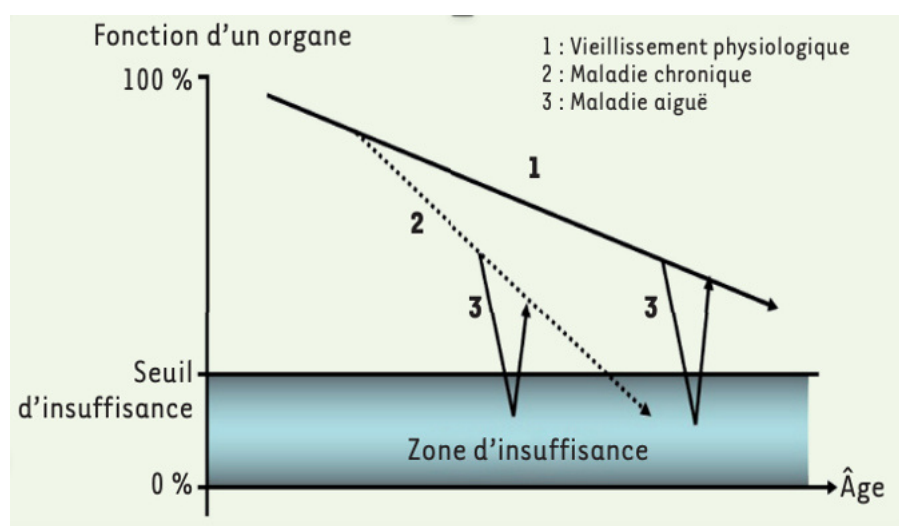
1.1. Définition de la fragilité

La notion de fragilité a été introduite dans les années 1970, devant l'observation d'une hétérogénéité de la population âgée à faire face aux événements extérieurs stressants de tous types (médicaux, psychiques ou sociaux) (9). En effet, l'âge chronologique n'est pas suffisant pour expliquer la prédisposition d'un individu face à la perte d'autonomie et au risque de mortalité.

Ce concept de fragilité a été modélisé dans les années 2000 par plusieurs équipes nord-américaines, notamment l'équipe de L. Fried en 2001, comme la vulnérabilité d'un individu face au stress environnant (10), en lien avec une réduction des réserves physiologiques de l'individu lui permettant de s'y adapter (11).

Ce concept est transposable au modèle de de J-P. Bouchon, gériatre français, qui décrit que la personne âgée va accumuler au cours de sa vie des déficits qui vont tendre à le rendre plus fragile face aux événements stressants de la vie (courbes 1 et 2 de Bouchon qui représente l'effet du vieillissement et des maladies chroniques). Cette personne âgée fragile peut être confrontée à des événements aigus, médicaux ou psychologiques (courbe 3 de Bouchon), entraînant la décompensation brutale de la fonction de l'organe passant rapidement en dessous du seuil d'insuffisance.

Figure 1. Modèle du vieillissement de J-P. Bouchon



Adaptée de : Guilbaud A et al. *Vieillesse* 2020 : <https://hal.science/hal-03049544v1>

La physiopathologie du syndrome de fragilité n'est pas complètement élucidée, mais elle est d'origine multifactorielle, avec des composantes génétiques, biologiques, psychologiques et environnementales (11, 12).

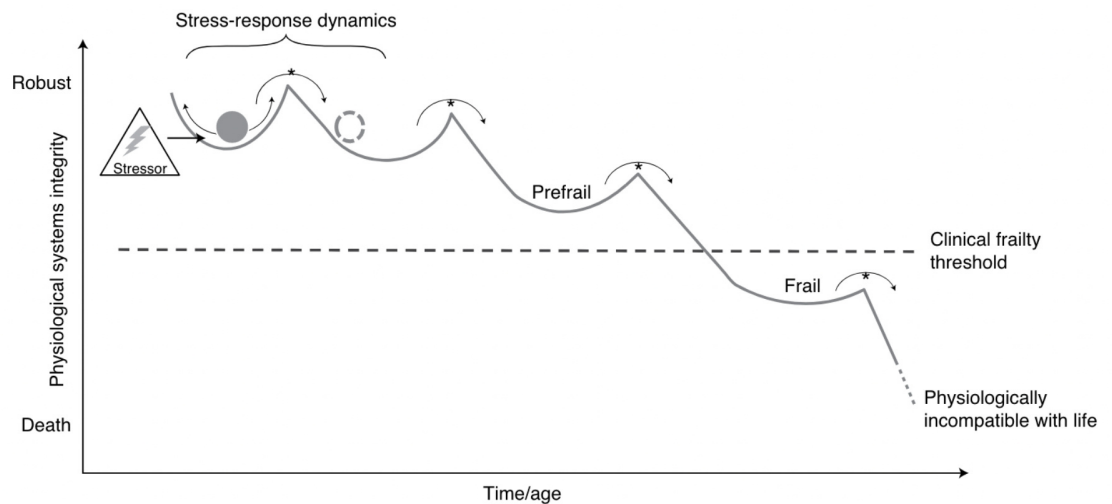
1.2. Les principaux outils de mesure de la fragilité

Dans ce souci de pouvoir objectiver cette fragilité et de la mesurer, dans les années 2000, deux modèles de mesure ont été développés :

- Le modèle phénotypique de Fried, comportant cinq symptômes physiques que sont la fatigabilité, la perte de poids involontaire, la baisse de la force musculaire, la baisse de

la vitesse de marche, et la baisse des activités physiques. A travers ces domaines de fragilité, la personne âgée peut être définie comme étant « robuste » (aucun symptôme), « pré-fragile » (un ou deux symptômes physiques), ou « fragile » (au moins trois symptômes physiques) (10).

Figure 2. Modèle phénotypique de Fried



Adapté de: Fried et al., The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony, Nat Aging 2021

- Le modèle cumulatif de Rockwood et Mitnitski caractérisait comme une accumulation de déficits cliniques et biologiques d'un individu au cours du temps, permettant de définir un indice de fragilité (allant de 0 à 1), calculé au cours d'une évaluation gériatrique standardisée (13, 14).

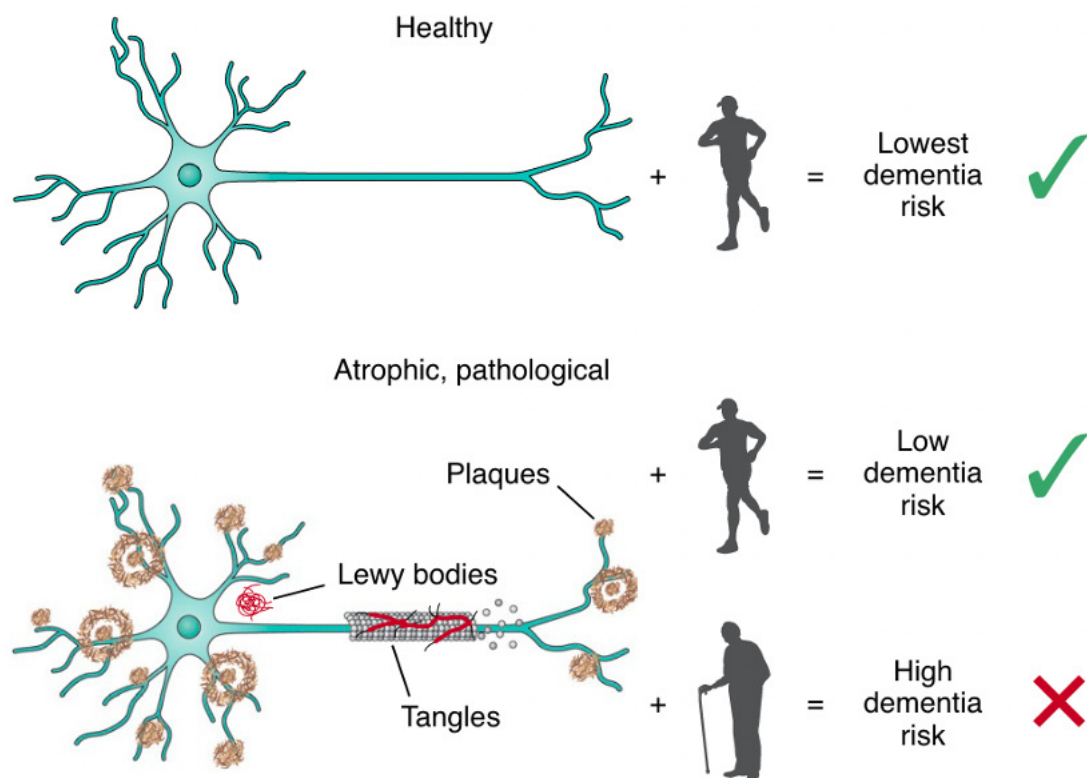
Ces deux outils conceptuels et de mesures sont différents dans leur approche et définition de la fragilité (15, 16) mais complémentaires (17). En effet, le modèle phénotypique de Fried est plus adapté aux soins primaires, très facilement reproductible et simple d'utilisation mais aborde essentiellement le versant physique de la fragilité. Le modèle cumulatif de Rockwood offre une approche multi-domaine (physique et psycho-sociale) et est donc moins adaptée pour les soins primaires, plus complexe mais permet d'étudier l'évolution de la fragilité au cours du temps et de proposer une prise en charge personnalisée de l'individu fragile.

1.3. La fragilité dans les pathologies neuroévolutives (18)

Dans le cadre des pathologies neuroévolutives, la fragilité est maintenant reconnue comme facteur de risque de trouble neurocognitif majeur (ou « démence ») (4, 5) et est associée au déclin en cas de maladie neuroévolutive (19).

Dans la MA, la pathologie neuroévolutive la plus fréquente, plusieurs études ont montré que la fragilité contribue à expliquer les différences entre les lésions neuropathologiques observées et le phénotype clinique (20, 21). En d'autres termes, un individu fragile avec des lésions pathologiques de MA a une forte probabilité de développer un trouble neurocognitif, tandis qu'un individu robuste avec des lésions pathologiques de MA a une plus faible probabilité de développer un phénotype clinique de trouble neurocognitif (Figure 2).

Figure 3. La fragilité n'est pas une maladie, mais influence l'expression d'une maladie



Adaptée de: Howlett et al, The degree of frailty as a translational measure of health in aging, Nat Aging, 2021.

Si la fragilité a été largement étudiée dans la MA (il existe 924 références PubMed avec les mots clés « frailty » et « alzheimer » ; recherche le 29/12/2024), elle est étonnamment peu étudiée dans la MCL (il existe seulement 30 références PubMed avec les mots clés « frailty »

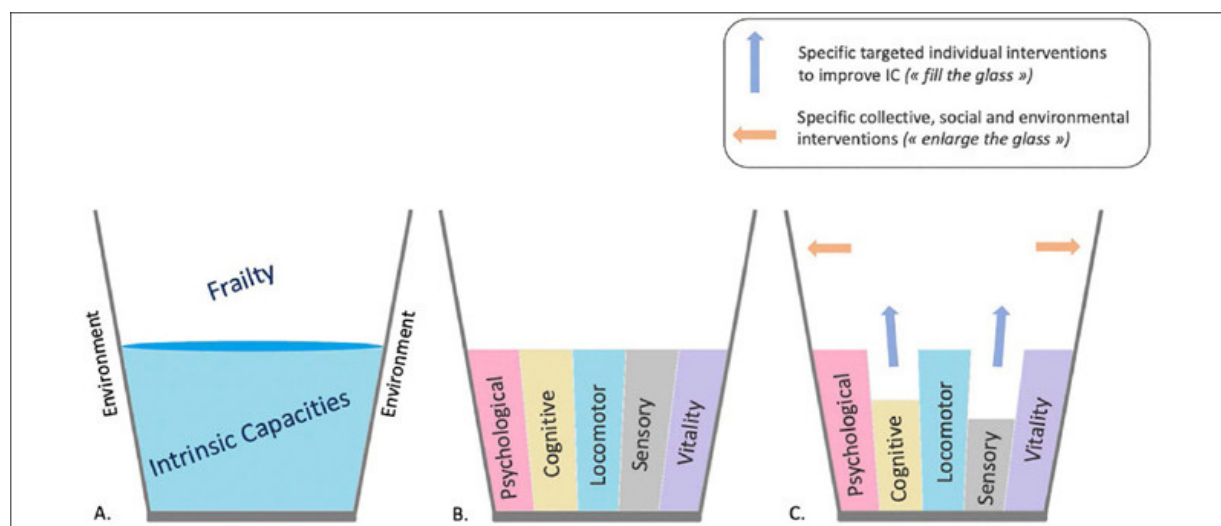
et « lewy body », dont la majorité n'étudiant pas spécifiquement cette question ; recherche le 29/12/2024).

2. En amont de la fragilité, la notion de capacités intrinsèques

2.1. Introduction aux capacités intrinsèques

L'OMS a introduit en 2015, la notion de capacités intrinsèques (22), définit comme étant « l'ensemble des capacités physiques et mentales d'un individu » (8). Ces CI sont réparties en cinq domaines que sont la nutrition, la locomotion, le psychique, le sensoriel et la cognition.

Figure 4. La notion de capacités intrinsèques



La notion de capacités intrinsèques est à prendre comme un verre à moitié plein où par des moyens interventionnels individuels (flèches bleues) ou collectives (flèches oranges) nous pourrions agir afin de préserver ce verre à moitié plein.

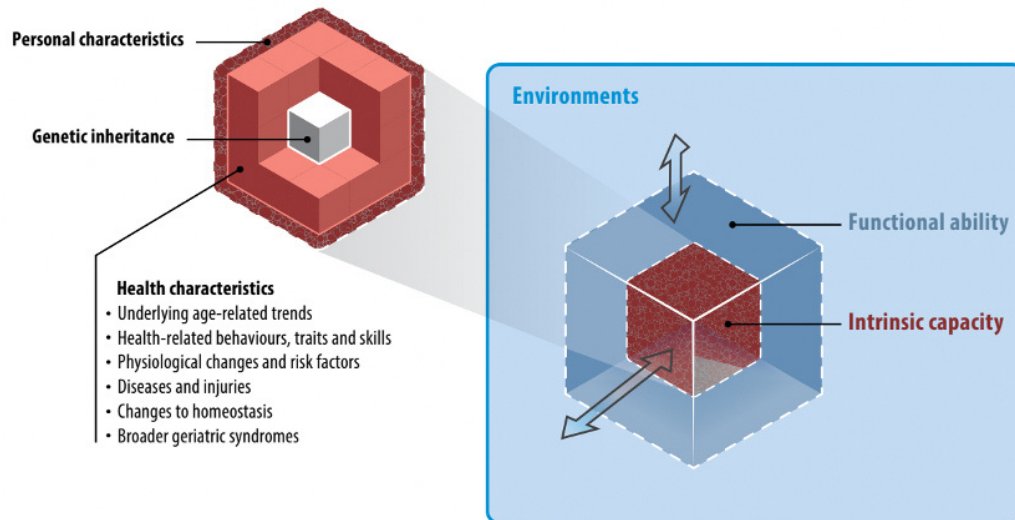
Adapté de: Garnier-Crussard A. et al, Beyond Frailty in Alzheimer's Disease: Should We Move to the Concept of Intrinsic Capacity?, J Prev Alz Dis, 2022.

Sur cette notion de capacités intrinsèques, l'OMS traite également deux notions que sont :

- Les capacités fonctionnelles, comme l'aptitude d'une personne à interagir avec son environnement en s'appuyant sur ces capacités intrinsèques, dans le but principal de préserver ou d'améliorer sa qualité de vie.
- Le vieillissement en santé, qui ne se réduit pas à l'absence de maladie. Une personne âgée peut vivre en santé même en présence de maladies chroniques, à condition que celles-ci ne compromettent ni sa qualité de vie ni sa capacité à accomplir ce qui est

important pour elle. Ce concept vise à garantir une vie autonome, épanouissante et de qualité, malgré les changements physiques et émotionnels associés à l'âge.

Figure 5. Vieillesse en santé



Adaptée de : Rapport mondial sur le vieillissement et la santé de 2015.

L'objectif pour favoriser un « vieillissement en santé » serait de détecter précocement et de façon proactive la baisse d'une ou plusieurs CI avant que la fragilité puis la dépendance ne s'installent. Ainsi, analyser ces CI permettrait de mieux prévenir leur baisse et/ou déclin tout ceci dans le but de prévenir la dépendance de l'individu (23).

Le programme ICOPE a été conçu dans cet objectif.

2.2. Le programme ICOPE

Toujours dans l'objectif de dépister et de prévenir la dépendance à travers le déclin de ces CI, l'OMS a proposé le programme ICOPE (Integrated Care for Older People) (24) permettant à travers 5 étapes successives (ou « steps ») :

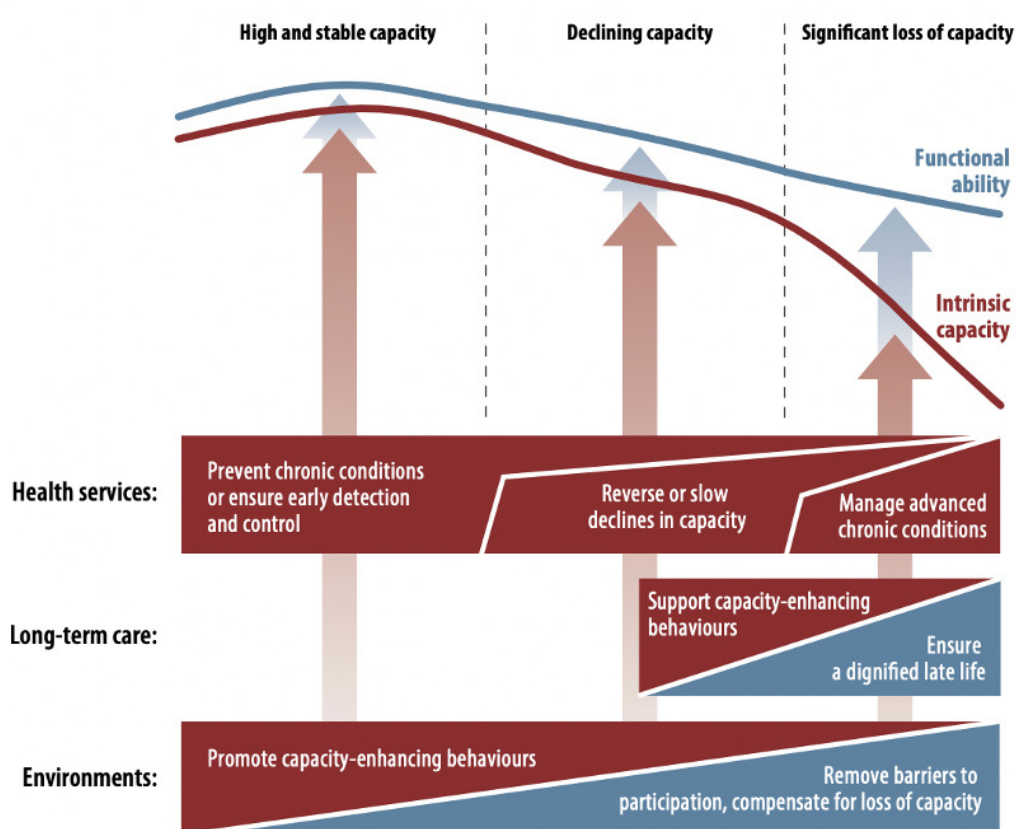
- De dépister (étape 1) les baisses de CI : Élaboré pour les soins primaires, elle permet de pointer la diminution d'une ou plusieurs CI. Elle est reproduite tous les 4 à 6 mois via une question et/ou test simple réalisable par le patient lui-même.
- D'évaluer et confirmer (étape 2) les baisses de CI : Réalisable par un professionnel de santé formé aux outils de mesure (questionnaires et/ou tests approfondis).
- De proposer une prise en charge personnalisée à la personne âgée et d'étudier l'impact de cette prise en charge sur l'évolution de ses CI (étapes 3 à 5).

En France, ce programme est largement porté par le Gérontopôle du centre hospitalier universitaire de Toulouse depuis 2019 dans toute l'Occitanie et également dans d'autres territoires, notamment le territoire lyonnais (<https://www.icopegrandlyon.fr/>).

Ce programme est encore en cours de validation pour son application dans le dépistage des CI à large échelle dont notamment la diffusion de son application « ICOPE monitor » (25). La notion de CI est désormais bien ancrée dans la recherche clinique (26–29) et également dans notre pratique (24, 30) de g ri tre et dans le programme de santé publique au niveau régional à travers ICOPE Grand Lyon (31).

L'intégration de ce programme de soins intégrés et personnalisés pour les personnes âgées, en particulier dans le cadre des pathologies neuroévolutives, pourrait permettre de prévenir précocement le déclin des CI, ainsi que le déclin cognitif et la perte d'autonomie qui y sont associés (6, 32).

Figure 4. Un cadre de santé publique pour un vieillissement en santé : opportunités d'actions de santé publique tout au long de la vie.



Dans les services de santé, en prévenant le déclin lié aux maladies chroniques et aux CI. Au

long terme, en soutenant ces CI via une prise en charge intégrée et personnalisée, adapté à l'environnement de la personne.

Adapté de : *Rapport mondial sur le vieillissement et la santé de 2015.*

3. La maladie à corps de Lewy

3.1. La définition

La MCL est la deuxième pathologie neuroévolutive cognitive après la MA par ordre de fréquence, elle représente environ 10-15% des pathologiques neuroévolutives. Il y aurait 250 000 personnes touchées par cette maladie en France, mais elle reste encore peu connue et sous-diagnostiquée, avec 67% des patients qui ne sont pas diagnostiqués (33).

La MCL correspond sur le plan physiopathologique à l'accumulation pathologique dans les neurones de dépôts protéiques d'alpha-synucléine, constituant les « corps de Lewy », perturbant le bon fonctionnement neuronal, engendrant des symptômes parkinsoniens, cognitifs et neuropsychiatriques.

3.2. Les critères diagnostiques de McKeith

Ces critères de diagnostic de la MCL ont été revus en 2017 afin d'incorporer les biomarqueurs dans le diagnostic et de graduer la probabilité du diagnostic entre une MCL possible et probable (34, 35). Les troubles cognitifs sont une entité obligatoire au diagnostic.

Le diagnostic de MCL « possible » est posé quand un critère clinique de base (hallucinations, un ou plusieurs symptômes du syndrome parkinsonien tel que la bradykinésie, tremblements de repos et/ ou la rigidité, les troubles du comportement en sommeil paradoxal, le caractère fluctuant des symptômes) est présent ou quand un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs (dénervation dopaminergique en médecine nucléaire par SPECT ou TEP, scintigraphie myocardique anormale, absence d'atonie en sommeil paradoxal en polysomnographie) sont présents sans critère clinique de base. Et le diagnostic de MCL « probable » peut être posé quand deux critères cliniques de base sont présents ou quand un critère clinique de base et un biomarqueur indicatif sont présents (34).

Si la fragilité, et *a fortiori* la baisse des CI ne font pas partie des critères de MCL et ont été exceptionnellement étudiées, notre expérience clinique semble traduire une vulnérabilité importante des patients avec MCL, les exposant à de nombreuses complications (36, 37). Nous émettons l'hypothèse que les patients avec MCL seraient plus fragiles que les patients avec MA, et présenteraient une diminution plus importante des CI.

4. Les objectifs de ce travail

L'objectif de notre étude était d'estimer la fréquence de diminution des CI dans la MCL, en comparaison avec la MA. Les CI dans les quatre domaines (hors domaine cognitif) ont ainsi été mesurés (selon les outils proposés par le programme ICOPE) et comparés entre patients avec MCL et avec MA, à partir d'une large cohorte en vie réelle.

Nous avons formulé l'hypothèse que les patients atteints de MCL avaient une diminution de l'ensemble des CI significativement plus importante que ceux atteints de MA.

L'objectif *in fine*, serait de sensibiliser à l'importance de repérer et prendre en soins les diminutions de CI dans la MCL, avec l'hypothèse que cette prise en soins précoce permettrait de prévenir des complications futures et un déclin plus rapide dans cette maladie.

Références:

1. Kim DH, Rockwood K (2024) Frailty in Older Adults. *N Engl J Med* 391:538–548.
2. Vahedi A, Eriksdotter M, Ihle-Hansen H, Wyller TB, Øksengård AR, Fure B (2022) Cognitive impairment in people with physical frailty using the phenotype model: A systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 37. doi:10.1002/gps.5822.
3. Wallace LMK, Theou O, Darvesh S, Bennett DA, Buchman AS, Andrew MK, Kirkland SA, Fisk JD, Rockwood K (2020) Neuropathologic burden and the degree of frailty in relation to global cognition and dementia. *Neurology* 95:e3269–e3279.
4. Song X, Mitnitski A, Rockwood K (2014) Age-related deficit accumulation and the risk of late-life dementia. *Alzheimers Res Ther* 6:54.
5. Buchman AS, Yu L, Wilson RS, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA (2014) Brain pathology contributes to simultaneous change in physical frailty and cognition in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69:1536–1544.
6. A. Garnier-Crussard, P Krolak-Salmon, V. Dauphinot, A. Zamudio-Rodriguez (2022) Beyond Frailty in Alzheimer's Disease: Should We Move to the Concept of Intrinsic Capacity? *J Prev Alz Dis*. doi:dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.75.
7. Canevelli M, Bruno G, Valletta M, Cesari M (2022) Editorial: Could there Be Frailty in the Discrepancy between Lesions and Symptoms of Alzheimer's Disease? *J Frailty Aging* 11:248–249.
8. Giulia Belloni, Matteo Cesari (2019) Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. *Front Med (Lausanne)* 6. doi:10.3389/fmed.2019.00133.
9. Vaupel JW, Manton KG, Stallard E (1979) The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography* 16:439–454.
10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA (2001) Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M146–M157.
11. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K (2013) Frailty in elderly people. *Lancet* 381:752–762.
12. Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R (2021) The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging* 1:36–46.
13. Arnold B. Mitnitsky, Alexander J. Mogilner, Kenneth Rockwood (2001) Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *ScientificWorldJournal* 8. doi:DOI 10.1100/tsw.2001.58.
14. Rockwood K, Mitnitski A (2007) Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62:722–727.
15. Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS (2009) Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc* 57:830–839.
16. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A (2007) A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62:738–743.
17. Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B (2014) The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing* 43:10–12.
18. Canevelli M, Jackson-Tarlton C, Rockwood K (2024) Frailty for neurologists: perspectives on how frailty influences care planning. *Lancet Neurol* 23:1147–1157.
19. Searle SD, Rockwood K (2015) Frailty and the risk of cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther* 7:54.
20. Canevelli M, Bruno G, Valletta M, Cesari M (2022) Could there Be Frailty in the Discrepancy between Lesions and Symptoms of Alzheimer's Disease? *The Journal of Frailty & Aging* 11:248–249.

21. Howlett SE, Rutenberg AD, Rockwood K (2021) The degree of frailty as a translational measure of health in aging. *Nat Aging* 1:651–665.
22. (PDF) WHO world report on Ageing 2015 ResearchGate. doi:10.13140/RG.2.1.5058.8245.
23. Cesari M, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, Cooper C, Martin FC, Reginster J-Y, Vellas B, Beard JR (2018) Evidence for the Domains Supporting the Construct of Intrinsic Capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 73:1653–1660.
24. Tavassoli N, de Souto Barreto P, Berbon C, Mathieu C, de Kerimel J, Lafont C, Takeda C, Carrie I, Piau A, Jouffrey T, Andrieu S, Nourhashemi F, Beard JR, Soto Martin ME, Vellas B (2022) Implementation of the WHO integrated care for older people (ICOPE) programme in clinical practice: a prospective study. *Lancet Healthy Longev* 3:e394–e404.
25. Je m'évalue Available at: <https://www.icope.fr/je-m-evalue>. Accessed December 10, 2024.
26. Beard JR, Si Y, Liu Z, Chenoweth L, Hanewald K (2022) Intrinsic Capacity: Validation of a New WHO Concept for Healthy Aging in a Longitudinal Chinese Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 77:94–100.
27. Ma L, Chhetri JK, Zhang Y, Liu P, Chen Y, Li Y, Chan P (2020) Integrated Care for Older People Screening Tool for Measuring Intrinsic Capacity: Preliminary Findings From ICOPE Pilot in China. *Front Med (Lausanne)* 7:576079.
28. Charles A, Buckinx F, Locquet M, Reginster J-Y, Petermans J, Gruslin B, Bruyère O (2020) Prediction of Adverse Outcomes in Nursing Home Residents According to Intrinsic Capacity Proposed by the World Health Organization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 75:1594–1599.
29. Aliberti MJR, Bertola L, Szlejf C, Oliveira D, Piovezan RD, Cesari M, de Andrade FB, Lima-Costa MF, Perracini MR, Ferri CP, Suemoto CK (2022) Validating intrinsic capacity to measure healthy aging in an upper middle-income country: Findings from the ELSI-Brazil. *Lancet Reg Health Am* 12:100284.
30. Tavassoli N, Piau A, Berbon C, et al. (2021) Framework Implementation of the INSPIRE ICOPE-CARE Program in Collaboration with the World Health Organization (WHO) in the Occitania Region. *J Frailty Aging* 10:103–109.
31. ICOPE GRAND LYON Available at: <https://www.icopegrandlyon.fr/>. Accessed December 10, 2024.
32. González-Bautista E, de Souto Barreto P, Andrieu S, Rolland Y, Vellas B, MAPT/DSA group (members are listed under ‘Contributors’) (2021) Screening for intrinsic capacity impairments as markers of increased risk of frailty and disability in the context of integrated care for older people: Secondary analysis of MAPT. *Maturitas* 150:1–6.
33. La maladie à corps de Lewy France Alzheimer. Available at: <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/les-maladies-apparentees/maladie-a-corps-de-lewy/>. Accessed December 10, 2024.
34. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89:88–100.
35. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. (2020) Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology* 94:743–755.
36. Price A, Farooq R, Yuan J-M, Menon VB, Cardinal RN, O'Brien JT (2017) Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ Open* 7:e017504.
37. Kershenbaum AD, Price AC, Cardinal RN, Chen S, Fitzgerald JM, Lewis J, Moylett S, O'Brien JT (2023) Mortality rates and proximal causes of death in patients with Lewy body dementia versus Alzheimer's disease: A longitudinal study using secondary care mental

health records. *Int J Geriatr Psychiatry* 38:e5937.

II. ARTICLE SCIENTIFIQUE

Intrinsic capacity in patients with dementia with Lewy bodies compared with those with Alzheimer's disease: a cross-sectional study

Marie Collin¹, Justine Bonnet-Château¹, Victor Gilles¹, Sophie Dautricourt^{1,2}, Thomas Gilbert^{3,4}, Zaza Makaroff¹, Marie-Hélène Coste¹, Virginie Dauphinot¹, Antoine Garnier-Crussard^{1,2,5}

¹ Clinical and Research Memory Centre of Lyon, Department of Geriatric Medicine, Lyon Institute for Aging, Charpennes Hospital, Clinical Research Center Aging-Brain-Frailty, Hospices Civils de Lyon, Villeurbanne, France

² Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND “Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders”, Neuropresage Team, Cyceron, 14000 Caen, France

³ Research on Healthcare Professionals and Performance RESHAPE, Inserm U1290, Université Claude Bernard Lyon 1, 69008 Lyon, France

⁴ Geriatric Medicine Department, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, CEDEX, 69495 Pierre-Bénite, France

⁵ University Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France

Corresponding author: Dr. Antoine Garnier-Crussard

Email: antoine.garnier-crussard@chu-lyon.fr

Address: Hôpital des Charpennes, 27 rue Gabriel Péri, 69100 Villeurbanne, France

Phone: +33 4 72 43 20 50

Word count

Manuscript: 3 891 words

Abstract: 318 words

Figures: 2

Tables: 2

References: 56

Abstract

OBJECTIVES: Intrinsic capacity (IC), the composite of all the physical and mental capacities of an individual, has never been studied in patients with dementia with Lewy bodies (DLB). As IC decline is associated with the risk of frailty, functional decline and disability and is potentially reversible after targeted interventions, a monitoring and specific management of IC decline in patients with DLB could promote healthy aging in this population. The aim of this cross-sectional study was to describe the frequency of IC decline in DLB and to compare it with AD.

DESIGN: A single-center cross-sectional study

SETTING: This study was carried out in a memory clinic between 2015 and 2023 based on the MEMORA cohort.

PARTICIPANTS: Patients with a diagnosis of AD or probable DLB and a comprehensive geriatric assessment.

MEASUREMENTS: IC was assessed according to the WHO model in 4 domains: vitality assessed by the Mini Nutritional Assessment (MNA), locomotion assessed by the Short Physical Performance Battery (SPPB), psychology assessed by the Geriatric Depression Scale 4-items (GDS-4 items), and hearing assessed by the Hearing, Vision, Equilibrium and Cognition (HVEC) scale.

RESULTS: A total of 798 patients (154 with probable DLB and 644 with AD) were included, and the mean age was 81.4 years (SD 6.33). Compared with AD patients, DLB patients had significantly more impaired IC in all domains, with greater risks of impaired vitality (odds ratio (OR) 2.43, 95% confidence interval (CI) 1.60-3.72), locomotion (OR 3.50, 95% CI 2.15-5.90), psychology (OR 2.60, 95% CI 1.73-3.92) and hearing (OR 2.30, 95% CI 1.53-3.49), according to the adjusted models. Similarly, when IC domains were considered linear variables, IC across all domains was significantly lower in the DLB group than in the AD group.

CONCLUSION: This study revealed that DLB patients presented a greater decrease in IC than did AD patients across all domains. In memory clinics, DLB patients could be offered systematic and early IC monitoring and personalized interventions.

Keywords: intrinsic capacity – dementia with Lewy bodies – Alzheimer’s disease

1. Introduction

Functional and cognitive decline in neurocognitive disorders cannot be fully explained by brain lesions and neuropathology, and a holistic view *beyond the brain* is needed to understand the complexity of clinical phenotypes. Rather than using chronological age alone, frailty, defined as an individual's vulnerability to life stressors (1), can provide a much more accurate picture of the complexity and vulnerability of aging and may constitute prognostic factors and intervention targets to reduce disability. Indeed, numerous studies have focused on frailty in neurocognitive disorders, in which it seems that frailty contributes to cognitive decline (2,3) and to the discrepancy between brain neuropathology and clinical manifestations (3–5). Although frailty has been largely studied in patients with Alzheimer's disease (AD), very few studies have investigated frailty in patients with dementia with Lewy bodies (DLB). However, these studies have shown a higher prevalence frailty in DLB than in AD, as well as a higher prevalence of geriatric syndromes in DLB than in AD (6), with 90.3% in the DLB group and 54.9% in the AD group presenting with at least three geriatric syndromes simultaneously (7). Although it seems highly relevant, the concept of frailty has a number of limitations in current practice, particularly as it is not widely used outside geriatrics, and can be seen as a negative and exclusionary approach (8).

Recently, the World Health Organization (WHO) introduced the concept of intrinsic capacity (IC), defined as the set of physical and mental capacities of a person who enables healthy aging. IC is divided into five domains: cognition, vitality, locomotion, psychology and sensory (8). Beyond frailty, this capacity-centred model with detection and early management of IC decline in adults with neurocognitive disorders, could be an important step towards a better global and integrative approach (4). This capacity-centred model focusing on IC in adults with neurocognitive disorders can offer a more positive and integrative approach than a model of frailty. This positive (the viewpoint of a *glass half full*) and integrated vision may lead to a

better involvement of participants and healthcare professionals than a negative deficit-centred approach (the viewpoint of a *glass half empty*) (4). Notably, even if frailty has not been conceived as a condition for excluding patients from care or interventions, it is frequently seen in a negative and potentially exclusionary way (8). The WHO's Integrated Care for Older People (ICOPE) framework emphasizes screening and managing IC declines, enabling personalized interventions and self-empowerment, centred on the individual's values and priorities (9). IC decline being associated with frailty, dependency and geriatric syndromes, an early identification and management of IC decline may improve functional abilities and thus promote "healthy aging", including in the context of chronic diseases such as neurodegenerative diseases (4,8,10). To date, there are very few studies on IC in neurodegenerative diseases, and none in DLB.

The aim of this cross-sectional study was to describe the prevalence of IC decreases in DLB patients, and to compare this prevalence with AD patients followed in a memory clinic. The main hypothesis is that DLB patients have lower IC than AD patients do. As IC decline are associated with the risk of frailty, functional decline and disability (10,11) and are potentially reversible after targeted interventions (12,13), better recognition of decreases in IC would open new avenues for specific management of IC decreases in patients with AD and DLB.

2. Materials and methods

2.1. Study setting, design and participants

The MEMORA is a multicenter prospective cohort study that takes place throughout the patient's care pathway in the Clinical and Research Memory Clinic of Lyon (France). The MEMORA cohort aimed to investigate factors associated with functional autonomy, cognitive performance, and behavioral disorder changes over time in individuals followed in the memory

clinic and receiving routine care. The MEMORA cohort includes consecutive patients with cognitive complaints or neurocognitive disorders, regardless of etiology and stage, during their care pathway in the memory clinic (14). The MEMORA cohort protocol (clinicaltrials.gov number NCT02302482) was approved by the regional ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud Est III) on July 29, 2014, and patients provided informed consent (14).

Patients included in the present cross-sectional study had to have a diagnosis of AD according to the NIA-AA 2011 criterion (not necessarily confirmed by biomarkers (15,16)) or probable DLB according to the McKeith criterion (17,18), i.e., two or more core clinical features in addition to cognitive impairment, among hallucinations, REM sleep behavior disorders, fluctuating cognition and one feature of parkinsonism or one core clinical feature and an indicative biomarker (reduced dopamine transporter uptake in the basal ganglia demonstrated by SPECT or PET, abnormal 123 iodine-MIBG myocardial scintigraphy or polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia). There were no inclusion or exclusion criteria on the age of participants (participants ranged in age from 58 to 98).

2.2. Intrinsic capacity assessment

All patients received a comprehensive geriatric assessment from the multidisciplinary team. IC was operationalized retrospectively on the basis of this assessment and according to the WHO guidelines inspired by the screening tools proposed by the ICOPE (Integrated Care for Older People) (9), with step 1 (primary care/self-report screening through very simple tests and questions) and step 2 (in-depth assessment) in five IC domains (19–21), as previously described by our group in another setting (22). Thus, all patients had step 1 and step 2 (whatever the results of step 1).

The IC domains were as follows:

1. Cognition:

This IC was not studied in this group, as it is by definition affected in these pathologies, but it was used as an adjustment variable to correct the effect of disease progression on the other IC.

2. Nutrition/Vitality:

For step 1, simple questions were used: “Have you unintentionally lost more than 3 kg over the last three months?” and “Have you experienced loss of appetite?”. A positive screening was considered when the answer to at least one question was yes.

For step 2, the Mini Nutritional Assessment (MNA) was used: the score range was 0–30, and cutoff values of MNA < 24 (risk of malnutrition) and/or body mass index < 21 kg/m² (phenotypic criteria of malnutrition) were used to determine a decrease in IC vitality (23).

3. Hearing:

Given that data on vision were not available, IC sensory was only measured via a hearing questionnaire.

For step 1, a self-report of difficulties in hearing was used: a positive screening was considered if the patient declared having difficulties in hearing.

For step 2, the questionnaire for screening listening and hearing difficulties, extracted from the Hearing, Vision, Equilibrium and Cognition (HVEC) scale, was used to assess hearing function: the maximum total score was 60 points, and hearing was considered adequate under the cutoff of 12 points (24).

4. Locomotion:

For step 1, the chair stand test was used: a positive screening was considered when five rises from a chair, without the arms, took >14 seconds for all patients (25). We did not adapt the cutoff to the age of the participants, making it restrictive for subjects over 80 years of age.

For step 2, the short physical performance battery (SPPB) was used: the score range was 0–12, and the cutoff value of SPPB 9 indicated impaired locomotion (26).

5. Psychology:

For steps 1 and 2, simple questions (based on the GDS-4 items) were used: “Do you feel that your life is empty?”, “Do you feel that your situation is hopeless?” and “Do you feel discouraged and sad?”. A positive screening was considered when the answer to at least one question was yes (27).

2.3. Other variables

Age, sex, Mini-Mental State Examination (MMSE) score (28), Katz’s basic activities of daily living (ADL) (29), Lawton’s instrumental activities of daily living (IADL) (30), DLB features and common comorbidities (history of hypertension, diabetes and cancer) were ascertained from medical records and from MEMORA cohort data.

2.4. Statistical analysis

The study population characteristics are described using the mean (standard deviation (SD)) or the number and percentage, as appropriate. For each IC, the results of the raw score (linear) are indicated (MNA, SPPB, GDS-4 items and HVEC) with the mean and SD, as are the results of screening and in-depth assessment with ICOPE tools (binary).

The relationships between individual IC (vitality, locomotion, psychology and hearing) and diagnostic (AD versus DLB) scores were assessed via multivariable linear regression models, with IC (linear variable) as the dependent variable and diagnosis as the independent variable. The models were adjusted for age, sex, and cognition (MMSE). The results are indicated as regression coefficient β values and p values. Boxplots were computed to visualize the data. The quality of the models (including the variation inflation factor) was checked with an R function `check model` (package `performance`). For the psychology domain, as GDS-4 items follow a discrete distribution, Poisson generalized linear models were also computed, beyond linear

regression. Then, with ICOPE-based tools as previously described, we ran multivariable logistic regression models, with IC (binary variable) as the dependent variable and diagnosis as the independent variable, adjusted for age, sex, and cognition (MMSE). The results are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) and p values. Odds ratios represent the likelihood of having an abnormal IC in DLB, compared to AD, adjusted for confounders. Finally, as exploratory analyses, as IC may be interpreted as a construct with interrelationships between all domains and to visualize linear correlations between IC, unadjusted matrix correlations (Pearson) were performed, with age, MMSE, IADL, MNA, SPPB, GDS-4 items and HVEC as variables. In case of missing data, the participant was excluded from the corresponding analysis.

The significance level was set to $p < 0.05$. Statistical analyses were performed via R/RStudio software version 2023.09.1+494 (2023.09.1+494) (R Core Team, www.R-project.org).

3. Results

3.1. Characteristics of the population

We included a total of 798 patients, including 644 patients with AD and 154 patients with DLB. The mean age was 81.4 ± 6.33 years, with 61.7% of patients being female overall. The characteristics of the study samples according to each diagnostic group (AD or DLB) are summarized in Table 1. Compared with AD patients, DLB patients were significantly younger, more likely to be male and more likely to be cognitively impaired ($p < 0.05$).

Table 1. Study sample characteristics

	AD (N=644)	DLB (N=154)	Overall (N=798)
Age (mean, SD)	81.6 (6.30)	80.3 (6.39)	81.4 (6.33)
Gender (Female, N, %)	417 (64.8%)	75 (48.7%)	492 (61.7%)
MMSE (mean, SD)	20.3 (5.05)	17.9 (5.97)	19.9 (5.31)
Missing	0 (0%)	8 (5.2%)	8 (1.0%)
IADL (mean, SD)	4.64 (2.18)	3.08 (2.36)	4.35 (2.30)
Missing	0 (0%)	4 (2.6%)	4 (0.5%)
ADL (mean, SD)	5.42 (1.05)	4.47 (1.75)	5.22 (1.28)
Missing	118 (18.3%)	17 (11.0%)	135 (16.9%)
Hallucinations (N, %)	NA	123 (79.9%)	-
Missing		0 (0%)	
Parkinsonism (N, %)	NA	117 (76.5%)	-
Missing		1 (0.6%)	
Fluctuations (N, %)	NA	89 (76.7%)	-
Missing		38 (24.7%)	
RBD (N, %)	NA	8 (5.2%)	-
Missing		1 (0.6%)	
FP-CIT SPECT positive (N, %)	NA	52 (73.2%)	-
Missing		83 (53.9%)	
Hypertension (N, %)	297 (46.1%)	71 (46.1%)	368 (46.1%)
Diabetes (N, %)	102 (15.8%)	32 (20.8%)	134 (16.8%)
Cancer (N, %)	97 (15.1%)	29 (18.8%)	126 (15.8%)

Abbreviations: MMSE = Mini Mental State Examination (for the Cognition domain of IC, score/30, higher score indicates better cognitive performance); ADL= Activities of Daily Living (score/6, higher score indicates better basal autonomy); IADL= Instrumental Activities of Daily Living (score/8, higher score indicates better instrumental autonomy); RBD = Rapid Eye Movement sleep behavior disorder; FP-CIT SPECT = 123I-N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β - (4-iodophenyl) nortropane single-photon emission computed tomography (an imaging marker of the dopamine nigrostriatal terminal defect). The presence of DLB features (hallucinations, parkinsonism, fluctuations, RBP and FP-CIT-SPECT) were not available (NA) for AD patients.

3.2. Prevalence of intrinsic capacity decrease according to diagnostic

Details of the IC in DLB and AD patients are summarized in Table 2.

In multivariable models adjusted for age, sex and cognition, DLB patients had lower IC (raw scores) for vitality ($\beta = -1.81$; $p < 0.001$), locomotion ($\beta = -2.09$; $p < 0.001$), psychology ($\beta = 0.65$; $p < 0.001$) and hearing ($\beta = 5.49$; $p < 0.001$) than did AD patients (Figure 1). When IC was measured as a binary variable according to ICOPE-based tools, the proportion of abnormal IC was greater in DLB patients than in AD patients across all domains. According to the “Step 1” screening assessment, a higher prevalence of abnormal IC was found in DLB for vitality (OR 2.01, 95% CI 1.24-3.21, $p = 0.004$), locomotion (OR 2.61, 95% CI 1.69-4.08, $p < 0.001$), psychology (OR 2.65, 95% CI 1.76-4.00, $p < 0.001$), and hearing (OR 1.67, 95% CI 1.09-2.60, $p = 0.02$) in the adjusted models. In the “Step 2” in-depth assessment, the results were globally similar: a higher prevalence of abnormal IC was found for vitality (OR 2.43, 95% CI 1.60-3.72, $p < 0.001$), locomotion (OR 3.50, 95% CI 2.15-5.90, $p < 0.001$), psychology (OR 2.60 95% CI 1.73-3.92, $p < 0.001$), and hearing (OR 2.30, 95% CI 1.53-3.49, $p < 0.001$) in the adjusted models.

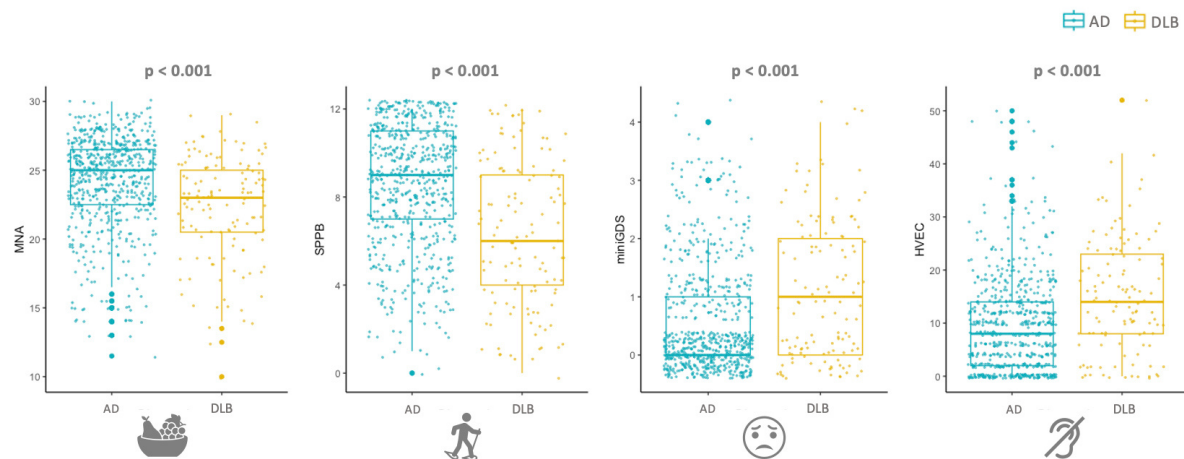
Table 2. Intrinsic capacity according to the diagnosis

		AD (N=644)	DLB (N=154)	p value
Vitality	MNA (raw score, mean, SD)	24.2 (3.42)	22.3 (3.85)	< 0.001
	Abnormal screening (N, %)	101 (16.3%)	32 (25.6%)	0.004
	Abnormal in-depth assessment (N, %)	255 (39.6%)	79 (60.8%)	< 0.001
	<i>Missing</i>	0 (0%)	24 (15.6%)	
Locomotion	SPPB (raw score, mean, SD)	8.47 (2.84)	6.39 (3.36)	< 0.001
	Abnormal screening (N, %)	279 (43.6%)	80 (65.6%)	< 0.001
	Abnormal in-depth assessment (N, %)	363 (56.7%)	100 (78.7%)	< 0.001
	<i>Missing</i>	4 (0.6%)	27 (17.5%)	
Psychology	GDS-4 items (raw score, mean, SD)	0.598 (0.947)	1.11 (1.17)	< 0.001
	Abnormal screening (N, %)	202 (31.4%)	66 (52.8%)	< 0.001
	Abnormal in-depth assessment (N, %)	227 (35.2%)	71 (56.8%)	< 0.001
	<i>Missing</i>	0 (0%)	29 (18.8%)	

Hearing	HVEC (raw score, mean, SD)	9.72 (9.14)	15.1 (10.7)	< 0.001
	Abnormal screening (N, %)	335 (56.7%)	79 (67.5%)	0.02
	Abnormal in-depth assessment (N, %)	238 (38.4%)	70 (58.8%)	< 0.001
	Missing	24 (3.7%)	35 (22.7%)	

Abbreviations: **SPPB** = Short Physical Performance Battery (for the Locomotion domain of the IC, score/12, higher score indicates better locomotor performance); **MNA** = Mini Nutritional Assessment (for the Vitality domain of the IC, score/24, score indicates better nutrition); Hearing part of the **HVEC** = Hearing, Vision, Equilibrium and Cognition (for the Sensory domain of the IC, score/60, higher score indicates lower hearing performance); **GDS-4 items** = Mini-Geriatric Depression Scale (for the Psychology domain of the IC, score/4, higher score indicates risk of depression); *P* values were obtained with multivariable linear (for raw scores) or logistic (for screening and in-depth assessment) regression models adjusted for age, sex and severity of cognitive impairment (MMSE score). *P* values < 0.05 are in bold.

Figure 1. Relationships between intrinsic capacity and diagnosis



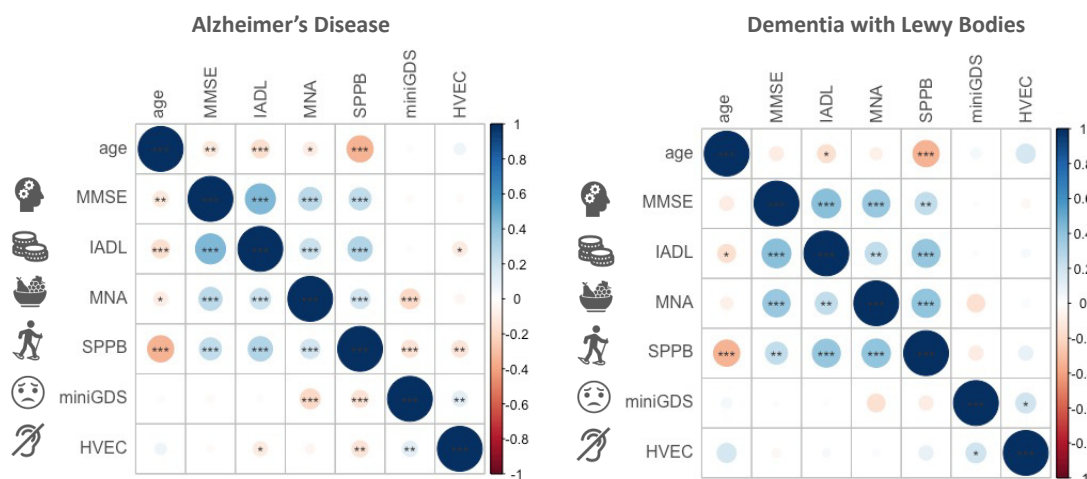
The intrinsic capacity domains (vitality assessed by the MNA, locomotion assessed by the SPPB, psychology assessed by the GDS-4, and hearing assessed by the HVEC) are represented on the Y-axis. The results of multivariable models adjusted for age, sex, and cognition (MMSE) score are indicated.

Abbreviations: **MMSE** = Mini Mental State Examination; **SPPB** = Short Physical Performance Battery (for the Locomotion domain of IC, score/12, higher score indicates better locomotor performance); **MNA** = Mini Nutritional Assessment (for the Vitality domain of IC, score/24, score indicates better nutrition); Hearing part of the **HVEC** = Hearing, Vision, Equilibrium and Cognition (for the Sensory domain of IC, score/60, higher score indicates lower hearing performance); **GDS-4 items** = Mini-Geriatric Depression Scale (for the Psychology domain of IC, score/4, higher score indicates risk of depression);

3.3. Correlation between intrinsic capacity, cognition and autonomy in AD patients and DLB patients

Correlation matrices testing the linear relationship between age, cognition (MMSE), autonomy (IADL) and IC were performed in AD patients and DLB patients as unadjusted exploratory analyses. They showed globally similar patterns of relationships in the AD and DLB samples, with age negatively correlated with MMSE, IADL, MNA and SPPB scores. The MMSE and IADL scores were positively correlated with the SPPB and MNA scores; i.e., higher cognition and greater functional autonomy are associated with greater locomotor ability and vitality capacity. Among IC, greater vitality was associated with greater locomotion and psychology capacity; greater locomotion was also associated with greater psychology and hearing capacity; and greater psychology was also associated with greater hearing.

Figure 2. Correlation matrix including cognition, autonomy and intrinsic capacities in AD patients (left) and DLB patients (right).



Matrix correlations with the Pearson coefficient and significance (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

*Abbreviations: **MMSE** = Mini Mental State Examination (for the Cognition domain of the IC, score/30, higher score indicates better cognitive performance); **IADL** = Instrumental Activities of Daily Living (score/8, higher score indicates better instrumental autonomy); **SPPB** = Short*

Physical Performance Battery (for the Locomotion domain of the IC, score/12, higher score indicates better locomotor performance); MNA = Mini Nutritional Assessment (for the Vitality domain of the IC, score/24, score indicates better nutrition); Hearing part of the HVEC = Hearing, Vision, Equilibrium and Cognition (for the Sensory domain of the IC, score/60, higher score indicates lower hearing performance); IADL = Instrumental Activities of Daily Living (score/8, higher score indicates better instrumental autonomy); miniGDS = GDS-4 items = Mini-Geriatric Depression Scale (for the Psychology domain of the IC, score/4, higher score indicates risk of depression).

4. Discussion

In this study, we showed that DLB patients have lower IC than AD patients do, independent of the severity of the cognitive disorder (measured by the MMSE score). As an IC decrease is associated with a risk of functional decrease and disability and is potentially reversible after interventions, this study opens new avenues for the specific management of IC decreases in patients with AD and DLB, and especially DLB patients.

Our results are consistent with our hypothesis (i.e., DLB patients have lower IC than AD patients do). A few studies had reported a higher prevalence of frailty (6) and functional decline (31) in patients with DLB compared to patients with AD, but none has provided a description of the IC decline in the different domains. However, some studies have analyzed changes in certain domains of IC taken individually (for example locomotion or psychology) in DLB, and our results for each IC are globally similar to those of previous studies.

Hearing loss is common (32), treatable, and may be a modifiable risk factor in individuals with neurocognitive disorders (33,34) by reducing cognitive stimulation and social interaction, as well as increasing the risk of depression (35). On the other hand, neurocognitive disorders may be associated with hearing loss due to neuropathology and dysfunction in the central auditory processing system (36–39). Recent studies have specifically examined hearing loss in DLB, with one clinicopathological study suggesting an association between hearing loss and

DLB, whereas AD or cerebrovascular pathologies were not clearly associated with an increased risk of hearing impairment (39). Moreover, Neilson and collaborators recently reported an association between hearing loss and the onset of Parkinson's disease, another synucleinopathy, reinforcing the probable specific relationships between hearing impairment and these neurodegenerative diseases (40). Nevertheless, these results remain new and original findings, that need to be replicated. This opens the way for future pathophysiological studies to better understand the nature of this association. Regardless of the exact mechanisms linking hearing loss and DLB, early diagnosis and treatment of hearing loss in the context of cognitive impairment are relevant (41). Similarly, DLB appears to be associated with other sensory disorders (such as vision and olfaction impairment) that can decrease quality of life and autonomy and increase depression; however, these sensory functions were not evaluated in the present study.

In terms of vitality, our study revealed lower vitality in DLB patients, as assessed by the MNA score. Malnutrition appeared particularly frequent in a previous study in DLB, with 18.2% of patients with DLB being undernourished (42). These patients are also at a greater risk of malnutrition (43) and present lower levels of biological markers of malnutrition, such as serum albumin, than patients with other neurocognitive disorders (44). A longitudinal study using body mass index (BMI) also revealed that BMI tends to decline faster in DLB patients than in AD patients. In the same study, a positive correlation was also found between the MMSE score and BMI (45). Weight loss is secondary to a reduction in nutritional intake due to appetite loss, which has been observed in 34.2% of patients with probable DLB (46) and is more pronounced due to neuropsychiatric symptoms (47), dysautonomia symptoms such as constipation, dysphagia, and anosmia, particularly in patients with DLB (46). As a modifiable risk factor, nutritional intervention could be offered to these patients. Indeed, a Mediterranean diet was associated with a lower risk of developing DLB (48).

For locomotion domain of IC, our study revealed that DLB patients were more impaired than AD patients. This result may be explained by one of the clinical features of DLB, parkinsonism, which is notably associated with slower gait speed. In several studies, gait disorders appear to be very common in DLB patients, with an estimated prevalence of 75%, compared with 25% in AD patients and 7% in controls (49). One study also highlighted 3 different motor profiles among the etiologies of neurocognitive disorders (Parkinson's disease (PD), AD and DLB), particularly a balance deficit, with slower walking speed, shorter stride lengths, and poorer results in double-task walking in DLB patients than in AD or PD patients (50). Similarly, the frequency of falls is greater in DLB patients than in AD patients (7).

Finally, as physical capacity, psychological capacity in DLB is also very important to screen. In our study, over 50% of patients with DLB had a high probability of depression (as measured by the GDS-4 items). One cross-sectional study with a smaller sample (61 patients with probable DLB) reported that 34% of DLB patients suffered from depression at the initial assessment (51). This prevalence is even higher in longitudinal studies over 5 to 6 years, with 70% of DLB patients reporting depressive symptoms, and DLB patients reporting depressive symptoms more frequently than AD patients do (52,53). In addition, several studies have indicated that DLB patients have more severe depressive symptoms, more major depressive disorders and a longer duration of symptoms than other patients with neurocognitive disorders do (54,55). Importantly, anxiety or depression appear to be supportive clinical features of DLB according to the McKeith criteria (17,18). To conclude, our results are well in line with the literature and confirm the importance of integrating the screening and assessment of these IC into the management of patients with neurocognitive disorders, particularly those with DLB.

Owing to the study design, our results could not support the possibility of causal relationships between the loss of IC and DLB. We do not know whether IC decline is a process

that adds to DLB and should be specifically treated or whether it is simply an inherent feature of DLB because of the overlap between the clinical signs of DLB and the way in which IC decreases are measured. In other words, the question remains whether the IC decrease might be a specific feature of DLB or an additive phenomenon. For example, locomotion capacity may be directly linked to parkinsonism (e.g., decreased walking speed), psychological capacity is associated with depression, which is a supportive clinical feature of DLB, and sensory capacity also appears to be associated with Lewy body pathology. However, we assume that the decrease in IC should be specifically targeted with specific interventions, regardless of the origin of the decrease in IC, and that one principle of healthy aging is to switch from the traditional “disease-centered” approach to a “capacity-centered approach”.

To our knowledge, the present study is the first to compare IC in patients with DLB or AD and describe the decrease in IC through ICOPE-based steps 1 and 2. This study has several strengths. First, the population included in this study is representative of “real-life” clinical practice because this cohort study took place throughout the patient care pathway in the memory clinic. Thus, the results may be generalizable. Second, the sample size was large, enhancing the accuracy and reliability of the study findings – even though the number of missing data may reduce the statistical power. Third, confounding factors were minimized in the present study, as the models were adjusted for age, sex and disease stage (through the MMSE score). The duration of disease progression was not controlled in the models, and the MMSE score may not be a good marker of disease progression. However, the results were globally unchanged when the models were also adjusted for ADL and IADL, other variables associated with disease severity (data not shown). This study also has several limitations. First, the tools used to assess IC are not consensual. If IC measures for the locomotion domain (SPPB) and vitality domain (MNA) are well known, validated and widely used, the tools used to assess the psychology and

sensory domains may be discussed. For psychology capacity, we used the short form of the GDS, which includes only 4 items that are possibly not sufficiently sensitive or specific (56). Moreover, the measure of the IC domain of hearing is based on the HVEC score, which is a heteroquestionnaire with 15 questions but is not frequently used in the scientific literature. In addition, the present study is a cross-sectional and observational study, which makes it impossible to analyze the longitudinal evolution of IC and to make causal hypotheses. The patients included in this study were referred for a comprehensive geriatric and neuropsychological assessment in a geriatric day hospital, which likely overestimates the likelihood of frailty and/or IC decline. However, patient referrals were the same for AD and DLB patients in this study. Furthermore, the sensory domain lacks an assessment of vision because data are unavailable. Finally, AD and DLB are diagnosed on the basis of clinical criteria without the use of biomarker-based definitions, increasing the likelihood of misdiagnosis. However, the size of the sample and the use of international criteria applied in a specialized memory clinic decreased the risk of misdiagnosis in the present study.

These findings have practical implications. Indeed, early identification of IC decline in DLB patients could be associated with early implementation of personalized and integrated care. These non-pharmacological interventions are effective in improving IC in community-dwelling older adults (12,13), but we don't yet have studies focusing on memory clinic patients. A specific integrated program in the memory clinic needs to be developed and evaluated, following the example of the ICOPE program in the community (4), which provides integrated care for community-dwelling older people. We can hypothesize that this integrated care and the management of declines in IC could make it possible to limit the consequences of the disease and delay dependency in patients with DLB, at a time when no disease-modifying drugs exist. It should be noted that this study focused on the IC “decline” in DLB compared to AD, but by

respecting the concept of IC as a model centred on abilities and capacity rather than deficits, we could have emphasized the preserved capacities of patients (for example by saying "60% of patients have preserved capacity" rather than saying "40% of patients have decreased capacity"). However, from a clinical point of view, to date this way of presenting the results seems preferable, but the shift toward a more positive model will be desirable in the future.

In conclusion, this cross-sectional study confirms that DLB patients have lower IC than AD patients. It is possible to prevent an IC decrease and modify it through the implementation of appropriate interventions. It is therefore important to identify this IC decline in order to influence its decline as soon as possible, maintain and improve functional ability, and thus promote healthy aging. It therefore seems essential to harmonize assessment methods to gain a better understanding of the trajectory of patients with neurocognitive disorders, possibly with a particular focus on DLB. Future studies are needed to disentangle the mechanisms associated with decreased IC in DLB patients. The next step will be to investigate whether the IC decline in DLB patients is associated with an unfavorable evolution of the disease and worse outcomes. A longitudinal study would make it possible to investigate this hypothesis, which would also open the possibility of managing this IC decline through personalized and tailored interventions as early as possible to promote independence and quality of life for patients with DLB.

Authors' contributions

Authors' contributions

All the authors have contributed substantially to this work and meet the criteria for authorship as stated in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, and each author's contribution is listed below:

Study concept and design: MC, JBC, AGC

Acquisition of data: MC, JBC, VG, SD, ZM, MHC, VD, AGC

Analysis and interpretation of data: MC, AGC

Drafting of the manuscript: MC, AGC

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: MC, JBC, VG, SD, TG, ZM, MHC, VD, AGC

All the authors have read and approved this final version of the manuscript.

Funding

The MEMORA cohort is sponsored by the University Hospital of Lyon and is supported by a grant from the MSD Avenir Foundation. This specific study had no funding.

Conflicts of interest statements

Independent of this work, AGC is an unpaid subinvestigator or local principal investigator at NCT04867616 (UCB Pharma), NCT04241068 (Biogen), NCT05310071 (Biogen), NCT03446001 (TauRx Therapeutics), NCT03444870 (Roche), NCT04374253 (Roche), NCT04777396 (Novo Nordisk), NCT04777409 (Novo Nordisk), NCT04770220 (Alzheon), NCT05423522 (Medesis Pharma), and NCT06079190 (GlaxoSmithKline).

Independent of this work, SD is an unpaid subinvestigator or local principal investigator at NCT04867616 (UCB Pharma), NCT04241068 (Biogen), NCT05310071 (Biogen),

NCT034446001 (TauRx Therapeutics), NCT03444870 (Roche), NCT04374253 (Roche), NCT04777396 (Novo Nordisk), NCT04777409 (Novo Nordisk), NCT04770220 (Alzheon), NCT05423522 (Medesis Pharma), and NCT06079190 (GlaxoSmithKline).

The other authors declare that they have no conflicts of interest.

Declaration of generative AI in scientific writing

Data acquisition, management, analysis and manuscript writing were done by authors without the use of generative artificial intelligence (AI) and AI-assisted technologies. After writing the draft, during the preparation of this manuscript the authors used DeepL (<https://www.deepl.com/fr/translator>) in order to help improve certain English vocabulary words. After using this tool, the authors reviewed and edited the content as needed and takes full responsibility for the content of the publication.

Acknowledgements

The authors would like to thank the MEMORA group: Antoine Garnier-Crussard, Virginie Dauphinot, Zaza Makaroff, Marie-Hélène Coste, Sophie Dautricourt, Isabelle Rouch, Keren Danaila, Aziza Waissi, Jean-Michel Dorey, Alain Sarciron, Yves Guilhermet, Sylvain Gaujard, Pierre Grosmaître, Thomas Gilbert, Julien Vernaudo, Virginie Desestret, Clémence Grangé, Christelle Mouchoux, Frederic Gervais, Achille Teillac, Claire Moutet, Mathieu Verdurand, Floriane Delphin-Combe, Anthony Bathsavanis, Romain Bachelet, Mohamed Nour Temedda and Pierre Krolak-Salmon. They thank Claire Moutet for help in data management. They also thank all the clinical team (administrative staff, nurses, physiotherapists, neuropsychologists, physician) of the Day hospital of the Charpennes Hospital (Hospices Civils de Lyon). They also thank patients and their caregivers for participating in clinical research.

References:

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar 1;56(3):M146–57.
2. Vahedi A, Eriksdotter M, Ihle-Hansen H, Wyller TB, Øksengård AR, Fure B. Cognitive impairment in people with physical frailty using the phenotype model: A systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 26];37(11). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.5822>
3. Wallace LMK, Theou O, Darvesh S, Bennett DA, Buchman AS, Andrew MK, et al. Neuropathologic burden and the degree of frailty in relation to global cognition and dementia. *Neurology*. 2020 Dec 15;95(24):e3269–79.
4. A. Garnier-Crussard, P Krolak-Salmon, V. Dauphinot, A. Zamudio-Rodriguez. Beyond Frailty in Alzheimer's Disease: Should We Move to the Concept of Intrinsic Capacity? *J Prev Alz Dis*. 2022;
5. Canevelli M, Bruno G, Valletta M, Cesari M. Editorial: Could there Be Frailty in the Discrepancy between Lesions and Symptoms of Alzheimer's Disease? *J Frailty Aging*. 2022;11(3):248–9.
6. Borda M, Soennesyn H, Steves C, Vik-Mo AO, Perez-Zepeda M, Aarsland D. Frailty in Older Adults with Mild Dementia: Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2019 Apr 9;9:176–83.
7. Soysal P, Koc Okudur S, Uslu F, Smith L. Functional loss and worsening geriatric assessment parameters are more common in dementia with Lewy bodies than Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2023 Jan;23(1):77–85.
8. Giulia Belloni, Matteo Cesari. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Jun;6(133).
9. Tavassoli N, de Souto Barreto P, Berbon C, Mathieu C, de Kerimel J, Lafont C, et al. Implementation of the WHO integrated care for older people (ICOPE) programme in clinical practice: a prospective study. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Jun;3(6):e394–404.
10. Sánchez-Sánchez JL, Lu WH, Gallardo-Gómez D, Del Pozo Cruz B, de Souto Barreto P, Lucia A, et al. Association of intrinsic capacity with functional decline and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Lancet Healthy Longev*. 2024 Jul;5(7):e480–92.
11. Jing Zhao, Jagadish K. Chhetri, Yi Chang, Zheng Zheng, Lina Ma, Piu Chan. Intrinsic Capacity vs. Multimorbidity: A Function-Centered Construct Predicts Disability Better Than a Disease-Based Approach in a Community-Dwelling Older Population Cohort. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8(753295).
12. J.L. Sanchez-Sanchez, Philipe de Souto Barreto, Ivan Anton-Rodrigo, Fernanda Ramon-Espinoza, Alvaro Casas-Herrero. Effects of a 12-week Vivifrail exercise program on intrinsic capacity among frail cognitively impaired community-dwelling older adults: secondary analysis of a multicentre randomised clinical trial. *Age Ageing*. 2022;51(12).
13. Maria Cristina Ferrara, Laura Monica Perez, Aida Ribera Sole, Marco Inzitari. Sustained improvement of intrinsic capacity in community-dwelling older adults: The +AGIL Barcelona multidomain program. *J Intern Med*. 2023;294(6).
14. Virginie Dauphinot, Claire Moutet, Isabelle Rouch, Sylvain Gaujard, Pierre Krolak-Salmon. A multicenter cohort study to investigate the factors associated with functional autonomy change in patients with cognitive complaint or neurocognitive disorders: the MEMORA study protocol. *BMC Geriatrics*. 2019;19(191).
15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National

- Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263–9.
16. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270–9.
 17. 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*. 2017 Jul 4;89(1):88–100.
 18. 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*. 2020 Apr 28;94(17):743–55.
 19. John R Beard, A T Jotheeswaran, Matteo Cesari, Islene Araujo de Carvalho. The structure and predictive value of intrinsic capacity in a longitudinal study of ageing. *BMJ Open*. 2019;9(11).
 20. P P George, P Lun, S P Ong, W S Lim. A Rapid Review of the Measurement of Intrinsic Capacity in Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(6).
 21. WHO Guideline on Self-Care Interventions for Health and Well-Being [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2024 Aug 18]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572699/>
 22. Collette-Robert S, Guerville F, Novais T, Pongan E, Morelon E, Vernaudeau J, et al. Intrinsic capacity and frailty in older adults with end-stage kidney disease undergoing pre-kidney transplant comprehensive geriatric assessment. *J Nutr Health Aging*. 2024 Jun;28(6):100236.
 23. Juerger M Bauer et al. The Mini Nutritional Assessment--its history, today's practice, and future perspectives. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(4).
 24. Kenigsberg PA, Aquino JP, Berard A, Boucart M, Bouccara D, Brand G, et al. [Sensory functions and Alzheimer's disease: a multi-disciplinary approach]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2015 Sep;13(3):243–58.
 25. Gonzalez-Bautista E, de Souto Barreto P, Salinas-Rodriguez A, Manrique-Espinoza B, Sourdet S, Rolland Y, et al. Development and Validation of a Cutoff for the Chair Stand Test as a Screening for Mobility Impairment in the Context of the Integrated Care for Older People Program. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023 Jan 26;78(1):104–10.
 26. J M Guralnik et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2).
 27. P D'Ath et al. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract*. 1994;11(3).
 28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189–98.
 29. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1):20–30.
 30. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179–86.
 31. Rouet A, Autieri V, Dieudonné B, Greffard S, Barrou Z, Tomeo C, et al. [Comparaison du déclin fonctionnel entre des patients atteints de démence à corps de Lewy et de la maladie d'Alzheimer]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2024 Jun 1;22(2):241–53.

32. Goman AM, Lin FR. Prevalence of Hearing Loss by Severity in the United States. *Am J Public Health*. 2016 Oct;106(10):1820–2.
33. Chiaravalloti A, Fuccillo E, Martorana A, Ricci M, Giacomini PG, Schillaci O, et al. Hearing and cognitive impairment: a functional evaluation of associative brain areas in patients affected by Alzheimer's disease. *Funct Neurol*. 2019 Jan 1;34(1):15–20.
34. Hardy CJD, Marshall CR, Golden HL, Clark CN, Mummery CJ, Griffiths TD, et al. Hearing and dementia. *J Neurol*. 2016 Nov;263(11):2339–54.
35. Johnson JCS, Marshall CR, Weil RS, Bamiou DE, Hardy CJD, Warren JD. Hearing and dementia: from ears to brain. *Brain*. 2021 Mar 3;144(2):391–401.
36. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol*. 2011 Feb;68(2):214–20.
37. Deal JA, Betz J, Yaffe K, Harris T, Purchase-Helzner E, Satterfield S, et al. Hearing Impairment and Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: The Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 May 1;72(5):703–9.
38. Brenowitz WD, Besser LM, Kukull WA, Keene CD, Glymour MM, Yaffe K. Clinician-judged hearing impairment and associations with neuropathologic burden. *Neurology*. 2020 Sep 22;95(12):e1640–9.
39. Katanga JA, Hamilton CA, Walker L, Attems J, Thomas AJ. Age-related hearing loss and dementia-related neuropathology: An analysis of the United Kingdom brains for dementia research cohort. *Brain Pathol*. 2023;33(6):e13188.
40. Neilson LE, Reavis KM, Wiedrick J, Scott GD. Hearing Loss, Incident Parkinson Disease, and Treatment With Hearing Aids. *JAMA Neurol*. 2024 Dec 1;81(12):1295–303.
41. Okano T, Yamamoto Y, Kuzuya A, Egawa N, Furuta I, Mizuno K, et al. Interactive effects of hearing aid use and cognitive function in patients with hearing loss. *Psychogeriatrics*. 2024 May;24(3):655–64.
42. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (Nutrialz Trial). *J Nutr Health Aging*. 2013 Apr;17(4):295–9.
43. Soysal P, Dokuzlar O, Erken N, Dost Günay FS, Isik AT. The Relationship Between Dementia Subtypes and Nutritional Parameters in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Oct;21(10):1430–5.
44. Koyama A, Hashimoto M, Tanaka H, Fujise N, Matsushita M, Miyagawa Y, et al. Malnutrition in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Lobar Degeneration: Comparison Using Serum Albumin, Total Protein, and Hemoglobin Level. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157053.
45. Borda MG, Jaramillo-Jimenez A, Giil LM, Tovar-Rios DA, Soennesyn H, Aarsland D. Body mass index trajectories and associations with cognitive decline in people with Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Health Sci Rep*. 2022 May;5(3):e590.
46. Hamilton CA, Frith J, Donaghy PC, Barker SAH, Durcan R, Lawley S, et al. Assessment of autonomic symptoms may assist with early identification of mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022 Apr;37(4).
47. Shinagawa S, Hashimoto M, Yamakage H, Toya S, Ikeda M. Eating problems in people with dementia with Lewy bodies: Associations with various symptoms and the physician's understanding. *Int Psychogeriatr*. 2024 Feb 26;1–11.
48. Maraki MI, Yannakoulia M, Xiromerisiou G, Stefanis L, Charisis S, Giagkou N, et al. Mediterranean diet is associated with a lower probability of prodromal Parkinson's disease and risk for Parkinson's disease/dementia with Lewy bodies: A longitudinal study. *Eur J Neurol*. 2023 Apr;30(4):934–42.
49. Louise M A, Clive G B, David J B, Rose Anne K. Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc [Internet]*. 2005 Oct [cited 2024 Oct 5];53(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16181166/>

50. Fritz NE, Kegelmeyer DA, Kloos AD, Linder S, Park A, Kataki M, et al. Motor performance differentiates individuals with Lewy body dementia, Parkinson's and Alzheimer's disease. *Gait Posture*. 2016 Oct;50:1–7.
51. Auning E, Rongve A, Fladby T, Booij J, Hortobágyi T, Siepel FJ, et al. Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(3):202–8.
52. Chandler J, Georgieva M, Desai U, Kirson N, Lane H, Cheung HC, et al. Disease Progression and Longitudinal Clinical Outcomes of Lewy Body Dementia in the NACC Database. *Neurol Ther*. 2023 Feb;12(1):177–95.
53. Yumiko Y, Kazuo S, Kiyoshi M. Dementia with Lewy bodies is associated with higher scores on the Geriatric Depression Scale than is Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* [Internet]. 2011 [cited 2024 Oct 6];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21951956/>
54. Jellinger KA. Depression in dementia with Lewy bodies: a critical update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Oct;130(10):1207–18.
55. Chiu PY, Wang CW, Tsai CT, Li SH, Lin CL, Lai TJ. Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PLOS ONE*. 2017 Jun 15;12(6):e0179399.
56. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F. [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encephale*. 1997;23(2):91–9.

III. DISCUSSION GENERALE

Cette étude observationnelle a porté sur 798 patients, dont 154 présentaient un diagnostic de MCL et 644 un diagnostic de MA. Les CI de chaque patient ont été évaluées de manière transversale par des équipes pluridisciplinaires gériatriques, lors d'une hospitalisation de jour en centre mémoire. A partir des données issues de l'évaluation gériatrique standardisée, la mesure des CI a été reconstituée à partir des outils promus par le programme ICOPE (étapes 1 et 2).

L'objectif principal de l'étude était de comparer la prévalence des baisses de CI chez les patients atteints de MCL probable et ceux avec un diagnostic de MA. L'hypothèse initiale, formulée à partir de quelques données de la littérature et de notre expérience clinique, était que les patients atteints de MCL présentaient une fragilité plus marquée que ceux atteints de MA. Cela se manifeste par une vulnérabilité accrue en cas d'évènement de santé, ainsi qu'un risque élevé de développer des syndromes gériatriques en cas de MCL. Cette observation concorde avec la pratique clinique, ces patients étant particulièrement exposés au syndrome confusionnel, aux chutes, et à une perte d'autonomie soudaine à la suite d'un épisode médical aigu.

Principaux résultats

Nos résultats ont montré une baisse significative de l'ensemble des CI dans les quatre domaines étudiés, locomoteur, nutritionnel, psychique et sensoriel (auditif), chez les patients atteints de MCL, comparés à ceux présentant un diagnostic de MA. Les patients atteints de la MCL présentent un déficit cognitif plus important que ceux atteints de la MA (MMSE moyen respectivement de 17,9/30 et 20,3/30). Une hypothèse expliquant les différences de CI entre ces deux groupes pourrait être que l'avancée dans la maladie neuroévolutive entraîne une diminution des CI. Cependant, pour limiter l'impact de la progression des maladies neuroévolutives sur les CI, l'ensemble des résultats a été ajusté en fonction du score MMSE (Mini-Mental State Examination), en plus de l'âge et du sexe. Cela signifie que les différences observées existent quel que soit le score MMSE, et donc de l'évolution de la maladie. L'association existait également quand les analyses étaient ajustées pour le niveau de dépendance pour les activités de base de la vie quotidienne (ADL de Katz) et pour les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL de Lawton).

Ces résultats globalement concordent avec nos observations cliniques ainsi qu'avec plusieurs études antérieures (1) et confirment notre hypothèse. Des travaux précédents ont démontrés

l'association entre la baisse de CI et le syndrome de fragilité selon le phénotype de Fried (2–4). Ainsi, nos résultats confortent l'hypothèse que les patients avec MCL sont plus fréquemment « fragiles » que les patients avec MA.

Analyse par domaine des capacités intrinsèques

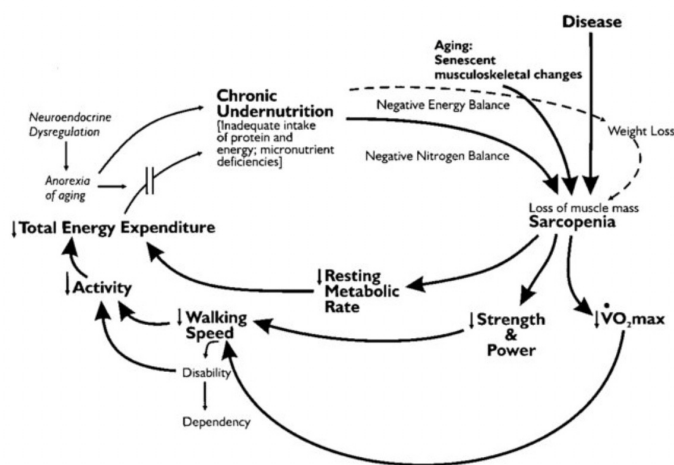
1. Domaine locomoteur

Les troubles locomoteurs sont fréquents, ce qui est attendu en raison des caractéristiques de la MCL. La présence d'un syndrome parkinsonien notamment, comprenant la bradykinésie, la rigidité musculaire et dans une moindre mesure, les tremblements de repos participent à ces troubles locomoteurs. Bien que ces symptômes soient moins fréquents que dans la maladie de Parkinson idiopathique (5), 3 patients sur 4 dans notre étude présentait un syndrome parkinsonien. Les manifestations dysautonomiques, telle que l'hypotension orthostatique (présente chez 35% des patients atteints de MCL inclus dans cette étude, données non présentées dans ce travail), peuvent également participer aux symptômes locomoteurs. Les troubles de la marche sont très fréquemment décrits dans la MCL, chez environ 75% des patients, contre 25% pour les patients atteints de MA et seulement 7% chez des patients dits « sains » (6). Ces troubles de la marche peuvent inclure une vitesse de marche réduite, des troubles de l'équilibre, une longueur de pas plus courte et s'aggravent lors d'une double tâche (7). Ainsi, les résultats observés dans cette étude – montrant une diminution de la capacité locomotrice dans la MCL – sont cohérents avec les données de la littérature. Cela doit inciter à les repérer spécifiquement et à proposer des interventions spécifiques, pouvant comprendre de l'activité physique adaptée et/ou une prise en soin rééducative en kinésithérapie. Les troubles de la marche et le risque de chute sont presque systématiquement évalués en consultation mémoire selon une enquête française avec 171 réponders. En revanche, des tests spécifiques (comme le Short Physical Performance Battery, SPPB) sont utilisés que dans un cas sur quatre (8). Il pourrait être intéressant, notamment dans le contexte de la MCL, d'augmenter l'utilisation de ces tests standardisés de marche et d'équilibre.

2. Domaine nutritionnel

Le déficit nutritionnel observé dans notre étude est en accord avec les résultats des études antérieures. En effet, il a été précédemment montré que 18,2% des patients atteints de MCL sont dénutris (9). Cette prévalence élevée peut s'expliquer par les troubles dysautonomiques, tels que les troubles de la déglutition, la dysphagie et les autres dysfonctionnements gastro-intestinaux (10), l'anosmie, ainsi que par les troubles neuropsychiatriques, pouvant entraîner

une perte d'appétit chez ces patients (10, 11). De plus, cette dénutrition fréquente, engendre une cascade de déficits comme la sarcopénie (12), la diminution de la force musculaire, la diminution de l'activité physique avec une augmentation de la fréquence des chutes, une augmentation des escarres, et des infections secondaires à un contexte d'immunodépression (13). Ainsi, en repartant du modèle phénotypique de Fried, l'hypothèse est celle que la fragilité est le résultat d'un cycle de cascades physiopathologiques (dénutrition, sarcopénie, diminution de la force musculaire, diminution de la vitesse de marche et de l'activité physique) dont la dénutrition est la première cascade du cycle (Figure 1).



3. Domaine psychique

De plus, selon les critères de dépression de la DSM-5, l'aboulie qui engendre une diminution de l'activité physique, et la sensation de fatigue quotidienne sont également des critères physiques de Fried. Il existe donc bien un lien inhérent entre la dépression et la fragilité.

4. Domaine sensoriel (auditif)

Cette étude a également mis en évidence une diminution de la capacité intrinsèque dans le domaine de l'audition. Il s'agit d'un résultat original, non encore mis en évidence directement dans la littérature. Toutefois, des études récentes ont spécifiquement examiné la perte auditive dans la MCL, suggérant une association entre perte auditive et accumulation de corps de Lewy néocorticaux notamment (18). Une association existe entre la perte auditive et l'apparition de la maladie de Parkinson, ce qui renforce les relations spécifiques probables entre la perte auditive et ces maladies neurodégénératives (19).

Association entre les domaines de capacité intrinsèque, la cognition et l'autonomie

Nous avons montré de même des relations globalement similaires chez les patients atteints de MA et MCL, avec une corrélation positive entre certaines CI tels que la nutrition (MNA) et la locomotion (SPPB), la cognition (MMSE) et l'autonomie (iADL). Donc, des capacités locomotrice et nutritionnelle plus élevées sont associées à un stade de sévérité cognitif moins élevé et à une autonomie fonctionnelle plus élevée.

Forces et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs forces. Il s'agit de la première étude portant sur la fragilité des patients atteints de MCL, évaluée par la baisse des CI à travers les étapes 1 et 2 du programme ICOPE. Nos résultats sont représentatifs et reproductibles par son échantillon de grande taille et par sa population étudiée, composée de personnes âgées évaluées lors d'une consultation mémoire par des équipes pluridisciplinaires, présentant des plaintes cognitives ou ayant déjà un diagnostic de maladie neuroévolutive posé. Les caractéristiques démographiques des patients inclus avec MCL sont tout à fait comparables aux données françaises issues de la Banque Nationale Alzheimer, ce qui suggère que notre population est représentative et nos résultats généralisables (20).

Néanmoins elle présente également des limites. Certains des outils d'évaluation sont rarement utilisés dans la littérature, notamment pour l'évaluation de la capacité sensorielle (auditive) ou psychique. L'utilisation du mini-GDS (GDS-4 items) a montré des limites de sensibilité et de spécificité comparativement au GDS-15 items (21). De plus, il s'agit d'une étude transversale, ne permettant pas d'étudier l'évolution de la baisse de ces CI ni d'établir un lien causal entre la MCL et le déclin des CI. Enfin, l'absence d'étude systématique des co-pathologies Alzheimer-Lewy est une autre limite de l'étude. En effet, selon l'étude de Lemstra et ses collaborateurs, près de 90% des patients atteints de la MCL présentent des marqueurs neuropathologiques de

la MA à l'autopsie (21). La confirmation biologique de la MA (à l'aide des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal amyloïde et tau) et/ou de la MCL (à l'aide de la mise en évidence de l'agrégation de l'alpha-synucléine dans le liquide cérébrospinal par RT-QUIC *Real-Time QUaking-Induced Conversion* (23)) aurait permis d'améliorer notre précision diagnostique, mais ces marqueurs n'étaient pas disponibles. Parmi les patients avec MCL, seulement 10 patients sur 154 avaient eu une ponction lombaire, sans mise en évidence de marqueurs Alzheimer.

Conclusion et perspectives

Cette étude observationnelle, transversale, portant sur 798 patients dont 154 patients de MCL, a mis en évidence une baisse significative des CI chez les patients atteints de la MCL comparativement aux patients atteints de MA, confirmant leur fragilité accrue. A l'avenir, des études longitudinales permettront d'analyser l'évolution de ces CI et ainsi d'évaluer un éventuel lien causal entre la progression de la MCL et le déclin des CI. De plus, notre étude souligne l'importance de dépister et de prévenir précocement la baisse de ces CI, afin de proposer des interventions personnalisées pour retarder le déclin de ces CI et par la même occasion de la MCL. Ainsi, des études interventionnelles pourrait également voir le jour dans les années à venir.

Références:

1. Borda M, Soennesyn H, Steves C, Vik-Mo AO, Perez-Zepeda M, Aarsland D (2019) Frailty in Older Adults with Mild Dementia: Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 9:176–183.
2. Yu R, Leung J, Leung G, Woo J (2022) Towards Healthy Ageing: Using the Concept of Intrinsic Capacity in Frailty Prevention. *J Nutr Health Aging* 26:30–36.
3. Gonzalez-Bautista et al. - 2023 - Development and Validation of a Cutoff for the Cha.pdf.
4. Collette-Robert S, Guerville F, Novais T, Pongan E, Morelon E, Vernaudeau J, Francq E, Couzi L, Bourdel-Marchasson I, Caillard S, Pszczolinski R, Heitz D, Gilbert T, Garnier-Crussard A (2024) Intrinsic capacity and frailty in older adults with end-stage kidney disease undergoing pre-kidney transplant comprehensive geriatric assessment. *J Nutr Health Aging* 28:100236.
5. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1591–1601.
6. Louise M A, Clive G B, David J B, Rose Anne K (2005) Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc* 53. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53552.x.
7. Fritz NE, Kegelmeyer DA, Kloos AD, Linder S, Park A, Kataki M, Adeli A, Agrawal P, Scharre DW, Kostyk SK (2016) Motor performance differentiates individuals with Lewy body dementia, Parkinson's and Alzheimer's disease. *Gait Posture* 50:1–7.
8. Leroy V, Chen Y, Demnitz N, Pasquier F, Krolak-Salmon P, Fougère B, Puisieux F (2021) Is Fall Risk Systematically Evaluated in Memory Clinics? A National Survey of Practice in France. *Journal of Alzheimer's Disease* 81:1483–1491.
9. Roque M, Salva A, Vellas B (2013) Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (Nutrialz Trial). *J Nutr Health Aging* 17:295–299.
10. Hamilton CA, Frith J, Donaghy PC, Barker SAH, Durcan R, Lawley S, Barnett N, Firbank M, Roberts G, Taylor J-P, Allan LM, O'Brien J, Yarnall AJ, Thomas AJ (2022) Assessment of autonomic symptoms may assist with early identification of mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 37. doi:10.1002/gps.5703.
11. Shinagawa S, Hashimoto M, Yamakage H, Toya S, Ikeda M (2024) Eating problems in people with dementia with Lewy bodies: Associations with various symptoms and the physician's understanding. *Int Psychogeriatr*:1–11.
12. Schneider SL Pr Stéphane (2024) Prévalence de la sarcopénie chez des malades âgés dénutris hospitalisés. *Repères en Gériatrie*. Available at: <https://geriatries.fr/prevalence-de-la-sarcopenie-chez-des-malades-ages-denutris-hospitalises/>. Accessed January 17, 2025.
13. Demangeat T, Coëffier M (2024) Dénutrition et infections : quels mécanismes ? *Nutrition Clinique et Métabolisme* 38:131–136.
14. Chiu P-Y, Wang C-W, Tsai C-T, Li S-H, Lin C-L, Lai T-J (2017) Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PLOS ONE* 12:e0179399.
15. Jellinger K (2023) The heterogeneity of late-life depression and its pathobiology: a brain network dysfunction disorder. *Journal of Neural Transmission* 130:1–20.
16. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. (2020) Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology* 94:743–755.
17. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*

89:88–100.

18. Brenowitz WD, Besser LM, Kukull WA, Keene CD, Glymour MM, Yaffe K (2020) Clinician-judged hearing impairment and associations with neuropathologic burden. *Neurology* 95:e1640–e1649.
19. Neilson LE, Reavis KM, Wiedrick J, Scott GD (2024) Hearing Loss, Incident Parkinson Disease, and Treatment With Hearing Aids. *JAMA Neurol* 81:1295–1303.
20. Mouton A, Blanc F, Gros A, Manera V, Fabre R, Sauleau E, Gomez-Luporsi I, Tifratene K, Friedman L, Thümmeler S, Pradier C, Robert PH, David R (2018) Sex ratio in dementia with Lewy bodies balanced between Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease dementia: a cross-sectional study. *Alzheimer’s Research & Therapy* 10:92.
21. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F (1997) [Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale]. *Encephale* 23:91–99.
22. Slama M, Wallon D, Maltete D, Lefaucœur R (2021) Maladie à corps de Lewy : caractère pronostique du syndrome clinique initial. *Revue Neurologique* 177:S6–S7.
23. Verdurand M, Kaczorowski F, Dautricourt S, Desestret V, Formaglio M, Mollion H, Petitnicolas G, Afifi A, Fourier A, Garnier-Crussard A, Quadrio I (2025) Toward alpha-synuclein seed amplification assay in clinical practice. *Alzheimers Dement (Amst)* 17:e70066.

Nom, prénom du candidat : **COLLIN, Marie**

CONCLUSIONS

La fragilité se définit comme la vulnérabilité accrue d'un individu face aux événements stressants de la vie. Plusieurs modèles ont été décrits pour comprendre et mesurer la fragilité. Récemment, l'OMS a introduit la notion de capacités intrinsèques, correspondant à l'ensemble des capacités physiques et mentales permettant à une personne de maintenir ses capacités fonctionnelles, suffisantes pour réaliser ce qui est important pour elle, c'est-à-dire « vieillir en santé ». De nombreuses études ont montré qu'un patient « fragile » présentant des anomalies neuropathologiques (par exemple lésions de type Alzheimer) est davantage à risque de développer un trouble neurocognitif qu'un patient « robuste » ayant les mêmes lésions cérébrales. Cela suggère que la fragilité pourrait accélérer l'évolution clinique des maladies neurocognitives, et est un concept important à étudier. Cependant, au-delà de la fragilité, le concept de capacités intrinsèques a été peu étudié chez les patients atteints de maladies neurocognitives et encore moins chez ceux atteints de la maladie à corps de Lewy (MCL). Nos observations cliniques suggèrent pourtant que les patients atteints de MCL sont particulièrement exposés à un risque accru de fragilité.

Dans cette étude transversale, menée auprès de 798 patients - dont 154 patients diagnostiqués avec une MCL et 644 patients avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA), vus en consultation mémoire – nous avons mis en évidence que les CI des patients atteints de MCL sont dans l'ensemble plus faibles que celles des patients atteints de MA. Ce résultat se retrouvait dans les différents domaines de CI (locomoteur, nutritionnel, thymique et sensoriel), et indépendamment de l'âge et du genre. De plus ces résultats sont observés quel que soit le stade d'évolution de la maladie neurocognitive, comme l'indiquent l'ajustement des analyses au niveau de sévérité de l'atteinte cognitive (mesurée par le Mini-Mental State Examination MMSE).

Ces résultats sont en accord avec les données des études antérieures ainsi qu'avec les connaissances actuelles sur la MCL. Ils mettent en avant l'importance d'un dépistage précoce et de soins intégrés pour les

patients atteints de MCL, dans le but de prévenir la fragilité et de ralentir l'évolution de la maladie. Cependant, notre étude n'a pas permis de déterminer si l'évolution de la maladie est associée au déclin des CI, ni d'évaluer l'impact d'interventions spécifiques sur ce déclin et sur la progression cognitive associée à la maladie. Ces questions devront faire l'objet de recherches futures.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Professeure FALANDRY Claire

Professeur Claire FALANDRY
GROUPEMENT HOSPITALIER NORD
Hôpital Gériatrique Dr Frédéric DUGOUJON
14, Rue Pasteur - 69300 CALUIRE
N° RPPS 10004040951



Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le

10 FEV. 2025



TITRE: Capacité intrinsèque chez les patients atteints de démence à corps de Lewy comparée à celle des patients atteints de la maladie d'Alzheimer : une étude transversale

RESUME

OBJECTIFS : De nombreuses études ont porté sur la fragilité dans les troubles neurocognitifs, en particulier dans la maladie d'Alzheimer (MA), mais rarement dans la maladie à corps de Lewy (MCL). La fragilité augmente le risque de démence, influence les symptômes cliniques et contribue aux divergences entre les lésions neuropathologiques et les phénotypes cliniques. Contrairement à la fragilité, les capacités intrinsèques (CI), c'est-à-dire les aptitudes physiques et mentales de l'individu, ont rarement été étudiées dans les troubles neurocognitifs.

L'objectif de cette étude était de comparer la diminution des CI chez les patients atteints de MCL et de MA.
PLAN : Étude transversale monocentrique.

CONTEXTE : Cette étude a été réalisée dans un centre mémoire entre 2015 et 2023, sur la base de la cohorte MEMORA.

PARTICIPANTS : Patients ayant reçu un diagnostic de MA ou de MCL probable et ayant fait l'objet d'une évaluation gériatrique standardisée.

MESURES : Les CI ont été évaluées selon le modèle de l'OMS dans les 4 domaines : la vitalité évaluée par le Mini Nutritional Assessment (MNA), la locomotion évaluée par la Short Physical Performance Battery (SPPB), la psychologie évaluée par le Geriatric Depression Scale 4-items (GDS-4 items), et l'audition évaluée par l'échelle Hearing, Vision, Equilibrium and Cognition (HVEC).

RÉSULTATS : 798 patients (154 atteints de MCL probable et 644 atteints de MA) ont été inclus, l'âge moyen étant de 81,4 ans (ET 6,33). Les patients atteints de MCL avaient des CI significativement plus altérées que les patients atteints de MA dans tous les domaines, avec un risque plus élevé d'altération de la vitalité (Odds Ratio (OR) 2,43, 95% intervalle de confiance (IC) 1,60-3,72), de la locomotion (OR 3,50, 95% IC 2,15-5,90), de la psychologie (OR 2,60, 95% IC 1,73-3,92) et de l'audition (OR 2,30, 95% IC 1,53-3,49) par rapport aux patients atteints de MA dans les modèles ajustés. De même, lorsque les domaines des CI sont considérés comme des variables linéaires, les CI dans tous les domaines sont significativement plus faibles dans le groupe DLB que dans le groupe MA.

CONCLUSION : Cette étude a révélé que les patients atteints de MCL présentaient une diminution plus importante des CI que les patients atteints de MA, dans tous les domaines. Les patients atteints de MCL semblent donc présenter un risque élevé de fragilité. Ils pourraient bénéficier d'une identification systématique de ces diminutions de la CI et d'interventions personnalisées.

MOTS CLES : capacité intrinsèque – fragilité – maladie à corps de Lewy – maladie d'Alzheimer

JURY

Président : Madame, la Professeure FALANDRY Claire
Membres : Monsieur, le Professeur THOBOIS Stéphane
Madame, la Professeure DESESTRET Virginie
Monsieur, le Docteur GILBERT Thomas

DATE DE SOUTENANCE : 27 mars 2025

Votre email (facultatif) : marie.collin@chu-lyon.fr