

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Cynthia FOY

Née le 25 Mars 1994 à Saint Claude (971)

Evaluation et suivi clinique, paraclinique d'une cohorte de patient atteints de troubles cognitif léger amnésique non sous-tendu par une maladie d'Alzheimer

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mars 2022 devant un jury composé de :

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

Membres du Jury :

Professeur SANTIAGO RIBEIRO Maria-Joao, Biophysique et médecine nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Docteur DUFOUR Diane, Biophysique et médecine nucléaire, MCU-PH, CHRU - Tours

Docteur BALAGEAS Anna Chloé, Neurologie, PH, CHRU – Tours

Docteur BEAUFILS Emilie, Neurologie et Gériatrie, PH, CHRU – Tours

Directeur de thèse : Docteur BALAGEAS Anna Chloé, Neurologie, PH, CHRU - Tours

Résumé

Introduction : Le concept de trouble cognitif léger ou « mild cognitive impairment » (MCI) décrit un changement cognitif intermédiaire entre le vieillissement normal et un trouble cognitif majeur. Il existe diverses définitions de MCI dont le MCI de type amnésique (MCIa). Dans la majeure partie des cas, le MCIa correspond au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer (MA). Cependant on constate qu'un MCIa peut être le mode d'entrée dans des maladies apparentées à la MA ou secondaire à d'autres étiologies.

Notre objectif était de décrire une population de patients présentant un MCIa non lié à une MA et d'identifier des signes cliniques et paracliniques précoces d'orientation étiologique.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude réalisée au sein du CMRR de Tours. Les patients atteints de MCIa ont été recrutés de manière rétrospective de 2016 à 2020. Tous ont bénéficié d'une évaluation clinique, neuropsychologique, d'une IRM cérébrale et d'une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs de dégénérescence du LCR, ainsi que d'une imagerie fonctionnelle. Les patients étaient réévalués selon les mêmes modalités dans un second temps.

Résultats : Cent vingt-huit patients ont présenté un MCIa, dont 51 non lié à une MA. Ils étaient à 60,8% d'hommes, avec un âge moyen de 72ans. Sur le plan clinique, ils avaient une baisse significative de leur MMSE entre les deux évaluations ($p=0,02$), ainsi qu'une augmentation des scores dépression ($p=0,01$), d'apathie ($p=0,04$) et la majoration des symptômes neurovégétatifs ($p=0,04$). Le suivi a permis de montrer une diminution des performances cognitives et une majoration des déficits de l'imagerie fonctionnelle. L'imagerie morphologique montrait principalement une atrophie temporale interne.

Discussion : le MCIa est une entité clinique qui peut être la manifestation de lésions neuropathologiques diverses. Dans notre étude, et comme dans la littérature, nous retrouvons face à un MCIa non lié à une MA diverses étiologies parmi lesquels des entités curables de type pathologies psychiatriques, encéphalites limbiques paranéoplasiques, ou des étiologies neurodégénératives tels que la dégénérescence frontotemporale de forme amnésique, la maladie à corps de Lewy, des étiologies vasculaires, mais aussi de probable entités moins connues. Ainsi, le développement d'autres biomarqueurs serait nécessaire pour apporter une aide supplémentaire face à la pluralité des lésions neuropathologiques supposés.

Mots clés : trouble cognitif léger amnésique, maladie d'Alzheimer, diagnostics différentiels

Abstract

Introduction : The concept of “mild cognitive impairment” (MCI) describes an intermediate cognitive change between normal aging and a major cognitive impairment. There are various definitions of MCI including amnesic MCI (aMCI). In most cases, aMCI corresponds to the prodromal stage of Alzheimer's disease (AD). However, it has recently been observed that an MCIa can be the mode of entry into diseases related to AD or secondary to other etiologies. Our objective was to describe a population of patients presenting aMCI unrelated to AD and to identify early clinical and paraclinical signs of etiological orientation.

Materials and methods : This is a study carried out within the CMRR of Tours. Patients with aMCI were recruited retrospectively from 2016 to 2020. All underwent clinical and neuropsychological evaluation, brain MRI and lumbar puncture with assay of biomarkers of CSF degeneration, as well as functional imagery. The patients were reassessed according to the same methods in a second time.

Results : One hundred and twenty-eight patients presented with aMCI, 51 of which were not related to AD. They were 60.8% men, with an average age of 72 years. Clinically, they had a significant drop in their MMSE between the two assessments ($p=0.02$), as well as an increase in depression ($p=0.01$), apathy ($p=0.04$) and increased neurovegetative symptoms ($p=0.04$). The follow-up showed a decrease in cognitive performance and an increase in functional imagery deficits. Morphological imaging mainly showed internal temporal atrophy.

Discussion : MCIa is a clinical entity that can be the manifestation of various neuropathological lesions. In our study, and as in the literature, we found faced with an aMCI unrelated to AD various etiologies including curable entities such as psychiatric pathologies, paraneoplastic limbic encephalitis, or neurodegenerative etiologies such as amnesic frontotemporal degeneration, Lewy body disease, vascular etiologies, but also probable lesser-known entities. Thus, the development of other biomarkers would be necessary to provide additional help in the face of the plurality of supposed neuropathological lesions.

Keywords : amnesic mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, differential diagnoses

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

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

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

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

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

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

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

A mes Maîtres, membres du jury,

A Monsieur le Professeur Philippe Corcia,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Pour votre confiance durant toutes ces années ainsi que votre encadrement scientifique et votre rigueur, je tenais à vous exprimer mon profond respect.

A Madame le Professeur Maria Santiago Ribeiro,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci également pour votre aide dans l'accomplissement de ce travail.

A Madame le Docteur Diane Dufour,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci également pour votre pédagogie et votre accessibilité.

A Madame le Docteur Emilie Beaufiles,

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir accompagné à ses débuts. Merci pour l'enseignement que tu m'as prodigué, pour ta disponibilité et ta gentillesse. Ce fut un honneur et un plaisir d'évoluer à tes côtés.

A Madame le Docteur Anna Chloé Balageas,

Je te remercie de m'avoir accompagné dans ce travail. Je te remercie infiniment pour la patience qu'il t'a fallu avec moi. Merci de rendre cette sur spécialité qu'est le cognitif aussi belle et intéressante. Travailler à tes côtés fut un réel plaisir.

Remerciements

A Mesdames et Messieurs les Docteurs Marie Gaudron, Mariam Annan, Séverine Debiais, Oana Motica, Nadège Limousin, Aude Maurousset, Coline Duwicquet, Anne Sophie Piegay, Elisabeth Molinier, Nathalie Simeoni, Julien Biberon, Jérémie Belin, Stéphane Beltran pour la formation que vous m'avez apportée durant ces années.

A Madame le Docteur Emilie Stach pour ton enseignement durant toutes ces années mais surtout pour la confiance que tu m'as accordée en me laissant les clés de ton cabinet pour mes premiers pas.

A mes co-internes devenus mes chefs, Mesdames et Messieurs les Docteurs Juliette Rakotoarison, Lucile Gleyze, Ines Doghri, Céline Obradors et Arnaud Bretonnière, pour votre accompagnement et votre bienveillance.

A mes co-internes Clémence H, Mathieu, Auriane, Rémi, Sofiane, Pauline, Solenne, Guillaume, Clémence S, Margot, Mélissa, Alexandre, Christophe, et ceux avec qui je n'ai pas encore eu la chance de travailler Léna, Alice, David et Valentin, pour les cafés partagés entrecoupés d'innombrables sonneries de ces traumatisant 2603 et 8886.

A l'équipe paramédical et administrative de la neurologie pour égayer nos interminables journées dans le service et pour les goûters à toutes heures.

A l'équipe du CMRR, les orthophonistes et neuropsychologues de m'avoir accueilli, enseigné et accompagné durant mon semestre et tout au long de ce travail ; et aux secrétaires, à Fatma pour l'aide logistique que tu m'as fournis pour ce travail et pour ton sourire permanent ainsi que nos discussions, et Fabienne pour tes délicieux tiramisu.

A l'équipe médical, paramédical et aux secrétaires du service de neurologie de Dreux qui m'ont accueillis dans leur grande famille et qui malgré le début d'une pandémie m'ont permis de vivre une expérience hospitalière et humaine unique.

A mes parents pour votre amour, votre soutien, vos sacrifices depuis toutes ces années, pour la fierté que je lis dans vos yeux, merci, on l'a fait ensemble.

A ma sœur, tellement de mots et aucun à la fois pour décrire tout ce que tu as fait pour moi depuis toutes ces années, jamais je ne pourrais suffisamment te remercier ni te rendre ne serait-ce qu'une moitié. Tu es la personne la plus précieuse de ma vie et en toute honnêteté jamais je n'y serais arrivée sans toi. Pour toujours, je t'aime.

A mes grands parents, pour votre confiance, votre bienveillance, et votre amour sans faille. Vos petits coups de fils reboostants m'ont été précieux ces nombreuses années loin de vous. A mamie Jacqueline en particulier qui craignait chaque année de ne pas voir mon prochain anniversaire, tu m'auras vu devenir Docteur.

A mes tantes et oncles, cousines et cousins, pour l'encouragement. En particulier à tatie Rosalie et tatie Soly pour vos visites colorées et vos bons petits plats toujours bien arrosés.

A Nayah, Justine et Swann, mes sœurs et frère d'une autre mère, pour ce lien indéfectible, ces retrouvailles toujours chaleureuses et votre soutien toutes ces années.

A mes tendres nièces et neveux, Ylan, Rohan, Irina, Eloy et la petite à naître pour vos petites bouilles (citronnées) que je garde dans mon cœur et dans mon téléphone, vous êtes ma bouffée d'amour.

A ma Zizounette, ma tutorée devenue mon indispensable amie, pour ta sagesse, ta bienveillance, tes conseils, ton soutien, ta positivité, ton humour et surtout ta folie. Mais aussi pour nos festins, pour ces années Parisiennes et pour nos futures années Guadeloupéennes.

A Ludo et Yann, mes amis et confidents qui ont toujours leur porte ouverte pour moi.

A la médical family, ce groupe d'inconnus devenu une famille, depuis 10ans aux 4 coins du globe et encore réuni autour d'une discussion what's ap, merci pour votre bienveillance, pour les débats à toutes heures et pour les innombrables fous rires.

A toutes celles et ceux qui ont traversé ma vie et m'ont permis de grandir.

Table des matières

Introduction	17
1. Définition	17
2. Un concept débattu	19
2.1. Une définition imprécise	19
2.2. Une population hétérogène	20
2.3. Les symptômes psycho-comportementaux	21
2.4. Les forces du concept	22
3. Du syndrome au diagnostic étiologique	23
3.1. Consultation mémoire	23
3.1.1. La plainte	23
3.1.2. L'interrogatoire	23
3.1.3. L'examen cognitif de débrouillage	23
3.1.4. L'examen clinique	23
3.2. Bilan biologique	24
3.3. Bilan neuropsychologique	24
3.4. L'imagerie cérébrale morphologique	24
3.5. Le bilan de deuxième intention	24
3.5.1. Ponction lombaire	24
3.5.2. TEP-FDG	25
3.5.3. EEG	25
4. Etiologies	26
4.1. Etiologies non dégénératives	26
4.2. Etiologies dégénératives	27
4.2.1. MCIa lié à une Maladie d'Alzheimer	27
4.2.2. MCIa non lié à une Maladie d'Alzheimer	28
4.2.2.1. Troubles cognitifs vasculaires	28
4.2.2.2. Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale	29
4.2.2.3. Maladie à Corps de Lewy	30
4.2.2.4. Les autres maladies neurodégénératives	30
4.2.2.4.1. Le LATE	31
4.2.2.4.2. La Sclérose Hippocampique	31

4.2.2.4.3. La Tauopathie Primaire Liée à l'Âge	32
4.2.2.4.4. La Maladie à Grain Agyrophile	32
5. Objectifs	33
5.1. Objectif principal	33
5.2. Objectifs secondaires	33
Matériel et méthode	33
1. Etude	33
2. Population	34
2.1. Sélection et recrutement	34
2.2. Critères d'inclusions	34
2.3. Critères de non inclusion	34
2.4. Critères d'exclusions	34
3. Suivie	35
3.1. Première évaluation (t0)	35
3.2. Deuxième évaluation (t1)	35
3.2.1. Evaluation clinique	35
3.2.2. Evaluation neuropsychologique	36
3.2.3. Evaluation d'imagerie	37
3.2.3.1. L'imagerie morphologique : l'IRM cérébrale	37
3.2.3.2. L'imagerie fonctionnelle : TEP-FDG cérébrale	38
3.2.4. Evaluation biologique	38
3.2.4.1. Prélèvement sanguin	38
3.2.4.2. Prélèvement céphalorachidien : LCR	39
3.2.5. Autres examens	39
4. Analyses statistiques	40
5. Consentement	40
Résultats	40
1. Description de la population	40
1.1. Diagramme de flux	40
1.2. Données démographiques à t0	41
2. Evaluation	42
2.1. Evaluation clinique	42

2.2. Evaluation neuropsychologique	44
2.3. Evaluation radiologique	46
2.3.1. IRM cérébrale	46
2.3.2. TEP-FDG	48
2.4. Autres	49
2.4.1. EEG	49
2.4.2. Scintigraphie cérébrale au DATSCAN	50
2.4.3. Génétique	50
3. Suivre longitudinal	50
3.1. Maladie d'Alzheimer	51
3.2. Maladie à Corps de Lewy	51
3.3. Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale	52
3.4. Troubles cognitifs vasculaires	53
3.5. Pathologies psychiatriques	54
3.6. Association diagnostique	54
3.7. Sans diagnostic	55
3.7.1. Description	55
3.7.2. Hypothèse diagnostique	55
Discussion	56
Références	65
Annexe	74
1. Annexe 1 : Echelle IADL	74
2. Annexe 2 : Score CIRS-G	76
3. Annexe 3 : PHQ-9	78
4. Annexe 4 : GAD-7	79
5. Annexe 5 : DAPHNE	80
6. Annexe 6 : Questionnaire d'apathie, version aidant	81
7. Annexe 7 : Echelle d'EPWORTH	83
8. Annexe 8 : Score de Fluctuation de Mayo	84
9. Annexe 9 : Questionnaire neurovégétatif et neurosensoriel	85
10. Annexe 10 : Questionnaire d'hallucinations et d'illusions	87
11. Annexe 11 : Questionnaire pour rechercher un TCSP	88

Table des figures

Figure 1 : Evolution de l'état normal à l'état de trouble cognitif majeur	17
Figure 2 : Les différents types de MCI	18
Figure 3 : Différence de prévalence en fonction de la définition du MCI	20
Figure 4 : Hétérogénéité des étiologies du MCI	20
Figure 5 : Impact de l'association des MBI sur les troubles cognitifs	22
Figure 6 : Etiologies de MCIa	26
Figure 7 : Description de la classification ATN	27
Figure 8 : Diagnostic de MA en fonction du profil ATN	28
Figure 9 : Diagramme de flux	41
Figure 10 : Données démographiques à t0	42
Figure 11 : Comparaison des évaluations clinique à t0 et t1	42
Figure 12 : Résultats et évolution du RL/RI-16	44
Figure 13 : Résultats et évolution des BNP	45
Figure 14 : Résultats des IRM cérébrales	46
Figure 15 : Résultats et évolution des TEP-FDG	48
Figure 16 : Diagnostic de nos MCIa	50

Abréviations

MCI : mild cognitive impairment

MCIa : mild cognitive impairment amnesic

MCIa : mild cognitive impairment no amnesic

MBI : mild behavioral impairment

MMSE : mini mental state examination

IRM : imagerie par résonance magnétique

PL : ponction lombaire

TEP : tomographie par émission de positons

MA : maladie d'Alzheimer

TCV : troubles cognitifs vasculaires

MCL : maladie à corps de Lewy

DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale

DCB : dégénérescence cortico-basale

SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil

EEG : électroencéphalogramme

BNP : bilan neuropsychologique

TCSP : trouble du comportement en sommeil paradoxal

NIAAA : National Institute of Aging and Alzheimer Association

LCR : liquide céphalo rachidien

AVC : accident vasculaire cérébral

SNAP : Suspected non-alzheimer disease pathophysiology

LATE : l'encéphalopathie limbique liée au TDP-43

SH : sclérose hippocampique

PART : taupathie primaire liée à l'âge

MAG : Maladie à Grain Agyrophile

CMRR : centre mémoires ressources et recherche

HTO : hypotension orthostatique

Introduction

1. Définition

Le concept de « trouble cognitif léger » ou « mild cognitive impairment » (MCI) a été proposé en 1999 par Petersen et al. (1) pour décrire un changement cognitif chez une personne qui serait un statut cognitif intermédiaire entre le vieillissement cognitif dit « normal » et un « trouble cognitif majeur », anciennement appelé « démence ».

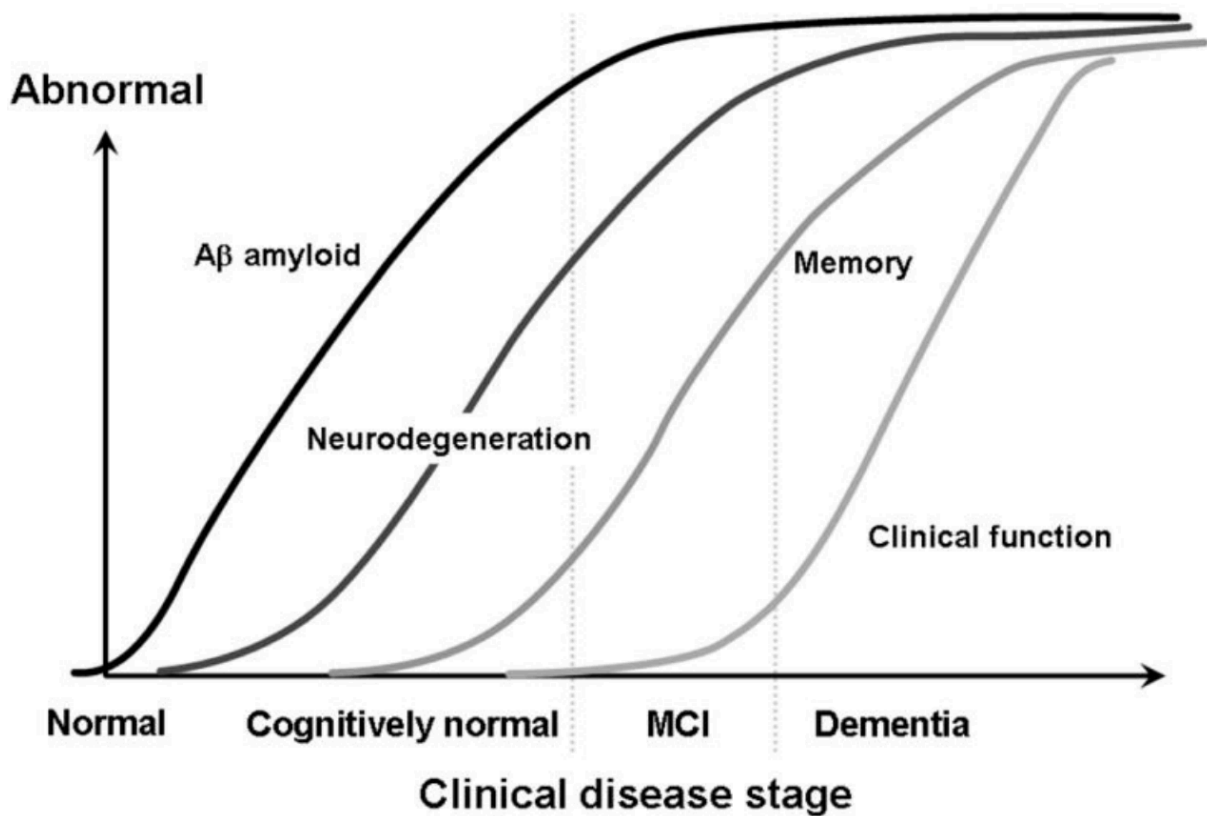


Figure 1 : Evolution de l'état normal à l'état de trouble cognitif majeur
(Extrait de Petersen et al. 2009)

Ce syndrome clinique est défini par (2) :

- La preuve d'un déclin cognitif léger par rapport à un niveau de performance antérieur dans un ou plusieurs domaines cognitifs, basé sur :
 - Le ressenti du patient lui même, l'avis d'un proche concerné, ou d'un clinicien qui a constaté ce déclin.
- Et
- Une légère altération des performances cognitives documentées par un test neuropsychologique.
- Les déficits cognitifs n'interfèrent pas sur l'autonomie du patient.
- Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans un cadre de confusion.
- Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un trouble psychiatrique (schizophrénie).

On distingue le MCI amnésique (MCIa) qui se manifeste par une atteinte cognitive mnésique de type hippocampique pure c'est à dire avec atteinte de la mémoire dite épisodique, des MCI non amnésique (MCI na), simple ou multi domaine.

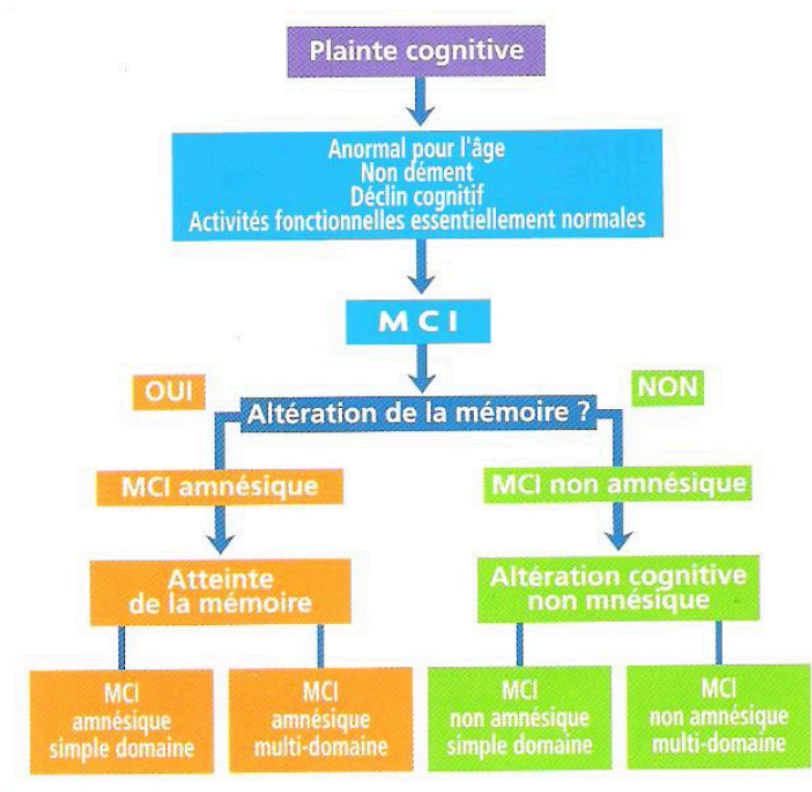


Figure 2 : Les différents types de MCI (Extrait de Petersen, 2009)

D'un point de vue neuropsychologique, le syndrome amnésique de type hippocampique se définit, sur un test de type RL/RI-16, par (3) :

- Un rappel libre effondré.
- Un indexage partiellement efficace.
- De nombreuses intrusions.

Dans la définition du MCI, les tests neuropsychologiques pratiqués ou leur nombre n'est pas précisé. En effet il est seulement rapporté l'importance d'objectiver ce léger déclin.

En revanche, il est indiqué qu'un léger déclin se définit par une diminution d'une ou de deux déviations standards par rapport à la normale ou alors entre le troisième et le seizième percentile.

2. Un concept débattu

2.1. Une définition imprécise

Il est cependant important de dire dès lors que le concept de MCI est très controversé, du fait des nombreuses limites qu'il comprend.

Tout d'abord, la définition de MCI n'est pas suffisamment précise, elle est surtout descriptive (4), (5). En effet, comme nous l'avons annoncé précédemment, les tests neuropsychologiques ne sont pas clairement identifiés. De fait, dans diverses études, différents tests sont utilisés pour objectiver le MCI. Ceci explique en partie les variations qui peuvent exister en termes de prévalence de ce trouble. Nous pouvons notamment le voir avec la figure 3 ci-dessous, qui montre la variation de la prévalence du MCI en fonction des différentes définitions données aux cours des années.

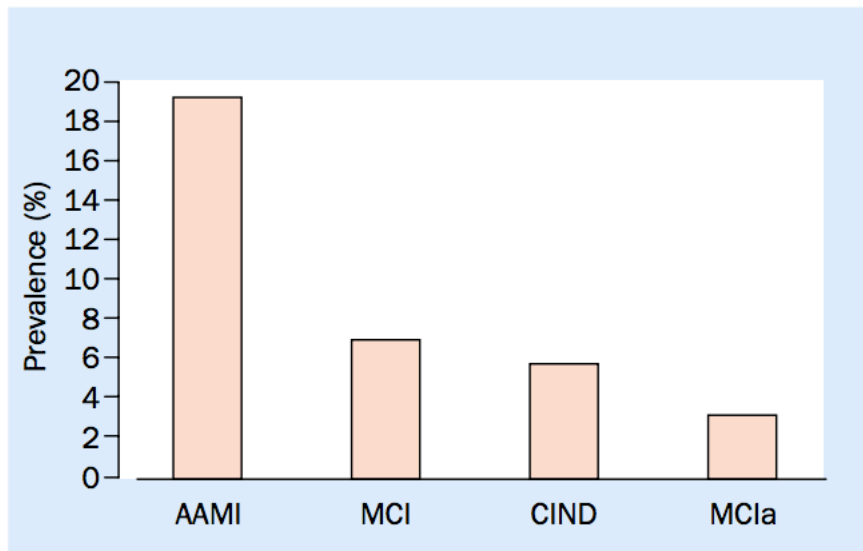


Figure 3 : Différence de prévalence en fonction de la définition du MCI
(Extrait de Charles DeCarli 2003)

2.2. Une population hétérogène

Ensuite, le concept de MCI regroupe une population hétérogène (4), (5). En effet, le MCI est un syndrome sous lequel se regroupe un ensemble de personnes répondant à une description clinique semblable, mais dont les étiologies sont variées, comme nous pouvons le voir sur la figure 4 ci-dessous.

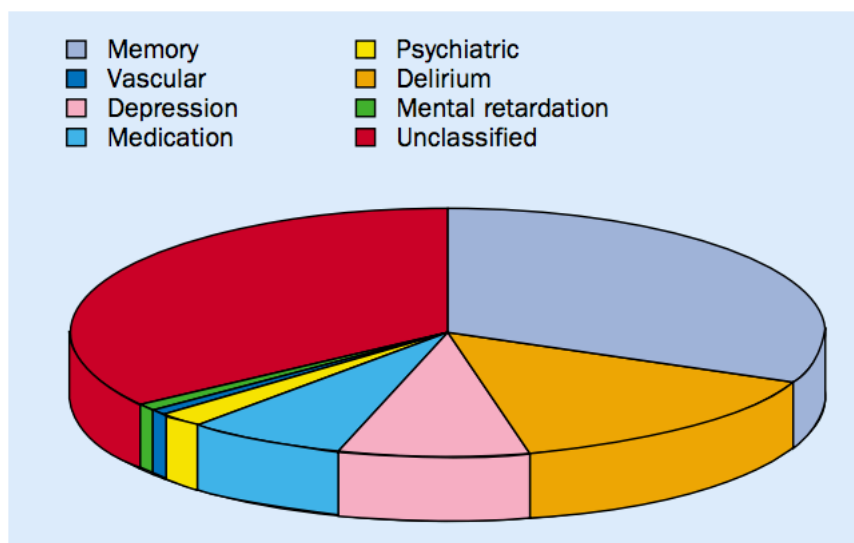


Figure 4 : Hétérogénéité des étiologies du MCI (Extrait de Charles DeCarli 2003)

Il a été bien prouvé tout au long de ces dernières années que la MA représente l'étiologie principale des patients avec un MCIa. En fonction des études, de 40 à 60% des patients avec un MCI évolue vers une MA (75). Cependant, elle n'est pas la seule cause de ce syndrome, et ceci limite son intérêt en pratique clinique quotidienne. En effet, le MCI regroupant des entités diagnostiques différentes, il est difficile pour le concept d'avoir un impact pronostic ou thérapeutique (4), (5). Par ailleurs, cette étiquette d'état « pré-démontiel » est nocif pour les patients présentant un trouble résolutif (5).

2.3. Les symptômes psycho-comportementaux

Autre point important, les symptômes psycho-comportementaux sont connus pour être présents au début ou avec l'évolution des troubles cognitifs. Or, il n'est pas fait mention de cet aspect dans la définition du MCI. Et, bien souvent, ces éléments sont pris comme critères d'exclusions de patients dans les études sur le MCI (5).

Récemment, le terme de « mild behavioral impairment » ou MBI est né pour faire référence aux symptômes neuro-psychiatriques présents au début ou au cours des troubles cognitifs (6). Ce concept de MBI comprend les troubles démotivationnels (apathie, indifférence), les dysrégulations affectives (anxiété, dysphorie, irritabilité), les troubles du contrôle des impulsions (agitation, désinhibition), les comportements sociaux inadaptés ou les perceptions anormales (hallucinations). Le lien entre ces symptômes neuro-psychiatrique et des marqueurs de neurodégénérescence a été établi (7), (8). De même que l'évolution de ce MBI vers un trouble cognitif majeure (6). De plus, l'association d'un MBI et d'un MCI majeure le risque d'évoluer vers un trouble cognitif majeur, comme illustré sur la figure 5 (10). Il est donc difficile de ne pas inclure cet aspect dans le concept de MCI.

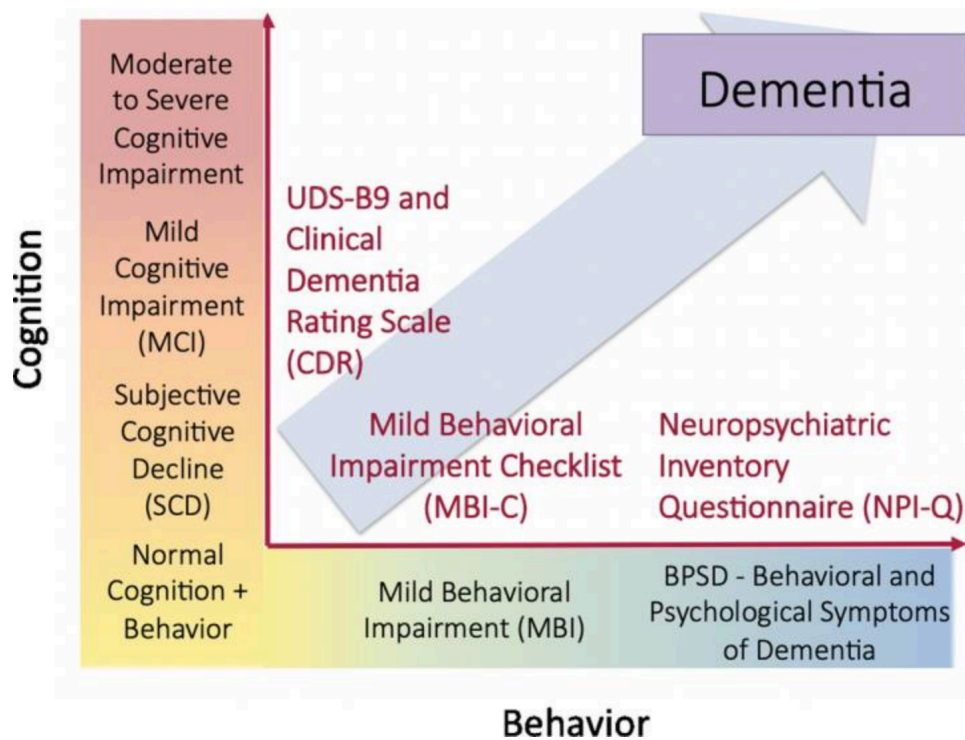


Figure 5 : Impact de l'association des MBI sur les troubles cognitifs
(Extrait de Ismail et al. 2021)

2.4. Les forces du concept

Malgré tout ce que nous avons évoqué précédemment, le concept de MCI est important car nous connaissons cette phase d'état « pré-déméntiel » qui peut survenir de nombreuses années avant un trouble cognitif majeur et sur laquelle nous pouvons agir. Il est bien établi que plus précoce est la prise en charge d'une maladie neurodégénérative, et plus tard surviendra le stade de trouble cognitif majeur (4). Ainsi, identifier précocement ces patients permet d'avoir un impact sur l'évolution de la maladie et sur la qualité de vie des patients, et de leurs proches. Par ailleurs, ce concept sous lequel se regroupe une population hétérogène reflète une situation clinique fréquente. Et bien que sous tendu par des étiologies multiples, la démarche médicale est la même.

3. Du syndrome au diagnostic étiologique

3.1. Consultation mémoire

3.1.1. La plainte

Il s'agit d'un motif courant en consultation mémoire. Le patient, souvent accompagné d'un proche, vient consulter pour un trouble mnésique. La plainte mnésique prédomine sur des oublis de faits récents vécu par le patient. Typiquement, il peut exister un oubli à mesure, avec des questions itératives. L'absence d'aide à l'indiciage est également fréquente. D'ailleurs il n'est pas rare de constater une plainte rapportée par un proche du patient, ce dernier étant souvent anosognosique.

3.1.2. L'interrogatoire

L'interrogatoire du patient va permettre de rechercher les antécédents personnels notamment les facteurs de risques cardio-vasculaires, les antécédents psychiatriques, traumatiques, l'existence de syndrome confusionnel antérieur, les antécédents familiaux de maladies neurocognitives également. Toute prise médicamenteuse ou toxique doit également être notifiée. Ensuite, une évaluation de l'autonomie doit être faite.

3.1.3. L'examen cognitif de débrouillage

L'examen réalisé le plus souvent en consultation mémoire est le MMSE. Ce dernier permet une évaluation cognitive globale. Il existe dans ce score une épreuve mnésique. Parfois, le test des cinq mots de Dubois lui est préféré (74).

3.1.4. L'examen clinique

L'examen clinique comprend une évaluation de l'état général avec le poids, la tension artérielle, la fréquence cardiaque. Il est important d'évaluer le degré de vigilance du patient et de rechercher une quelconque déficience sensorielle.

Ensuite, un examen neurologie recherchant un syndrome pyramidal, extrapyramidal, cérébelleux, pseudo-bulbaire, une anomalie des paires crâniennes, un trouble de

l'oculomotricité, des mouvements involontaires, un trouble de la posture ou de la marche, une dysautonomie, des troubles sphinctériens.

3.2. Bilan biologique

Il est recommandé de prescrire un bilan biologique avec au minimum : numération formule sanguine, CRP, ionogramme sanguin, créatinine et clairance, calcémie, glycémie, albuminémie, TSH. En fonction du contexte, il peut être ajouté : vitamine B9, B12, bilan hépatique, sérologie VIH, Syphilis, Lyme.

3.3. Bilan neuropsychologique

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le contenu du bilan neuropsychologique (BNP) n'est pas définie pour le MCI. Pour autant, le bilan doit évaluer chacune des fonctions cognitives, c'est à dire la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales.

3.4. L'imagerie cérébrale morphologique

Une imagerie cérébrale morphologique est recommandée devant toute plainte mnésique (12). L'IRM cérébrale est préférée. Cet examen permet d'éliminer un processus expansif intracrânien, une hydrocéphalie à pression normale ou des séquelles. Ensuite, l'imagerie permet d'évaluer la trophicité cérébrale, la charge vasculaire cérébrale ou toutes anomalies orientant vers une étiologie.

3.5. Le bilan de deuxième intention

3.5.1. Ponction lombaire

Par la suite, une ponction lombaire (PL) peut être réalisée. Dans cette PL, une analyse standard est faite avec notamment une recherche bactériologique qui peut permettre un diagnostic de MCIa sur une neurosyphilis par exemple (14).

Sont également analysés les protéines TAU, p-TAU et A β 42 (11) et parfois A β 40 afin d'étudier le rapport A β 40/A β 42, dans le cadre de la recherche d'un processus amyloïde (9).

Parfois sont également rechercher des anticorps anti onconeuronaux ou neuropile en cas de suspicion d'une d'encéphalite limbique qui peut se présenter comme un MCIa (13).

3.5.2. TEP-FDG

La TEP-FDG permet également, après des examens de première ligne insuffisants, d'aider à l'orientation diagnostique. Ainsi, en fonction de la normalité ou de l'aspect pathologique de l'imagerie métabolique, une origine notamment neurodégénérative peut parfois être évoqué (15).

3.5.3. EEG

Un MCIa peut également être la présentation de troubles épileptiques comme l'amnésie transitoire épileptique. Dans ce cas, un électroencéphalogramme (EEG) peut être nécessaire pour en faire le diagnostic (16).

4. Etiologies

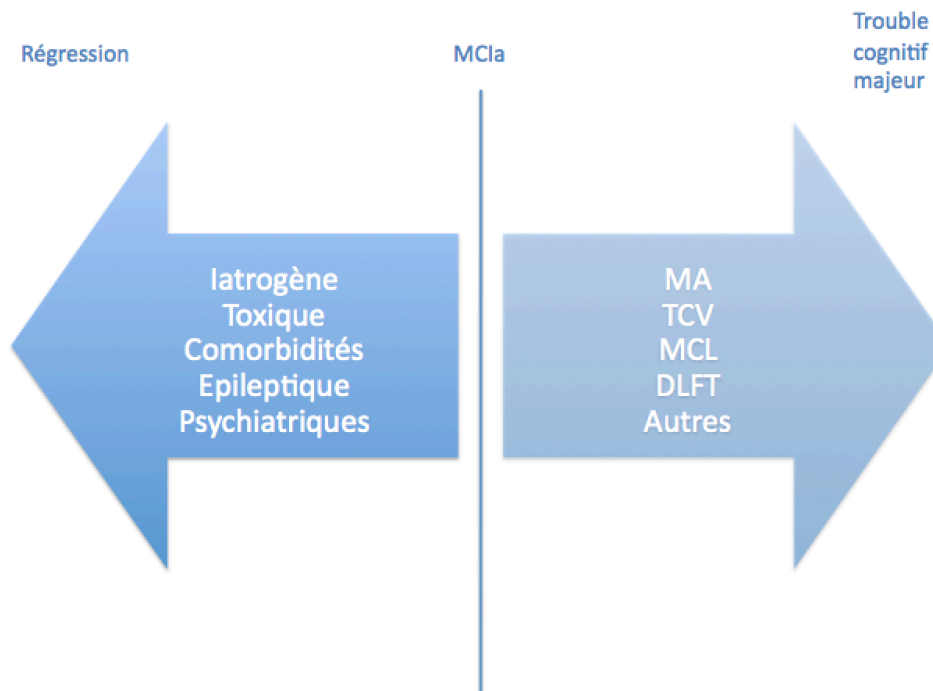


Figure 6 : Etiologies de MCIa

4.1. Etiologies non dégénératives

De nombreuses causes non dégénératives et le plus souvent curables, peuvent se présenter par un MCIa. On retrouve par exemple la iatrogénie de certaines molécules (23), (24), l'hypoxie (21) dont le SAOS (17), (18), mais également l'épilepsie (17) avec certains syndromes amnésiques. De découverte plus récente, les encéphalites limbiques, infectieuses ou auto-immunes sont également une cause de MCIa curable. Autres grandes causes de MCIa, les maladies psychiatriques sont souvent des pièges diagnostic avec une entrée dans une maladie neurodégénérative (22). En effet, bien qu'il s'agisse le plus souvent de troubles des fonctions exécutives, il existe des cas de syndrome dépressif ou de trouble anxieux responsable d'authentique tableau de MCIa avec donc atteinte de la mémoire hippocampique. Une fois ces pathologies traitées, elles sont réversibles.

4.2. Etiologies dégénératives

4.2.1. MCIa lié à une maladie d'Alzheimer

Historiquement le trouble mnésique hippocampique évolutif était lié à une MA. En effet, elle représente entre 40 et 60% de l'évolution des MCIa.

Ainsi, le NIAAA (National Institute of Aging and Alzheimer Association) a proposé en 2011 (20) une version plus élaborée des critères du MCI en proposant l'utilisation des biomarqueurs physiopathologiques de la MA, en particulier les biomarqueurs du LCR, pour définir le diagnostic de « MCIa consécutif à une MA ».

De fait, un marqueur de perte neuronale (augmentation de la protéine TAU ou p-TAU dans le LCR, atrophie hippocampique à l'imagerie, ou hypométabolisme temporel interne à la TEP-FDG) associé à un marqueur d'amyloïdopathie (diminution du peptide amyloïde A β 1-42 dans le LCR ou fixation à la TEP-amyloïde) suffisent à poser le diagnostic de MA.

En 2018 a émergé une nouvelle classification biologique permettant notamment le diagnostic de la MA (25). Cette classification est basée sur un profil ATN, comme expliqué sur la figure 7.

AT(N) biomarker grouping

A: Aggregated A β or associated pathologic state

CSF A β ₄₂, or A β ₄₂/A β ₄₀ ratio

Amyloid PET

T: Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state

CSF phosphorylated tau

Tau PET

(N): Neurodegeneration or neuronal injury

Anatomic MRI

FDG PET

CSF total tau

Figure 7 : Description de la classification ATN (Extrait de Clifford et al. 2018)

En fonction de la présence ou de l'absence des biomarqueurs, on peut donc poser un diagnostic de MA ou l'exclure, comme décrit sur la figure 8.

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

Figure 8 : Diagnostic de MA en fonction du profil ATN (Extrait de Clifford et al. 2018)

4.2.2. MCIa non liée à une maladie d'Alzheimer

Les études neuropathologiques (63), (69) ont permis de confirmer la présence d'autres entités neurodégénératives responsable de MCIa.

4.2.2.1. Troubles cognitifs vasculaires

Les critères diagnostiques des troubles cognitifs vasculaires sont les suivants (26) :

- Diagnostic d'un déficit cognitif
 - Trouble cognitif léger
 - Trouble cognitif majeur
- Arguments en faveur d'une origine vasculaire prédominante du déficit cognitif
 - Au moins une caractéristique clinique
 - Relation temporelle de l'installation du trouble cognitif avec au moins un AVC.
 - Déficit cognitif prédominant sur les fonctions exécutives en l'absence d'antécédents d'AVC.
 - Et au moins un des signes suivants : trouble de la marche et de l'équilibre, troubles sphinctériens, modification de la personnalité et de l'humeur.

- Au moins une caractéristique radiologique
 - Une lésion vasculaire unique
 - Une lésion vasculaire étendue ou stratégique (thalamus, ganglions de la base) ou au moins deux lésions vasculaires.
 - Lésions extensives et confluentes de la substance blanche.
- Critères d'exclusions
 - Lésions cérébro-vasculaires minimales ou absentes à l'imagerie cérébrale
 - Arguments en faveur d'autres pathologies pouvant expliquer les troubles
- Niveau de certitude
 - Probable : imagerie disponible ou diagnostic génétique positif
 - Possible : critères cliniques remplis mais imagerie non disponible

Comme il est précisé dans les critères diagnostiques, le profil neuropsychologique des troubles cognitifs vasculaire (TCV) s'apparente davantage à des difficultés dysexécutives. Pour autant, on retrouve des TCV dont la présentation est celle d'un MCIa.

4.2.2.2. Dégénérescence lobaire fronto-temporale

Les critères diagnostiques de la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DFT) sont les suivants (64) :

- Présences des symptômes suivants :
 - Déshinhibition comportementale précoce.
 - Apathie ou inertie précoce.
 - Perte précoce d'empathie ou de sympathie.
 - Comportements ritualisés, persévératifs, stéréotypés précoces.
 - Hyperoralité et changements alimentaires.
- Trouble des fonctions exécutives avec une relative conservation de la mémoire épisodique et des fonctions visuospatiales.
- Imagerie compatible, présence d'une mutation génétique causale ou confirmation anatomopathologique.

La DFT se présente le plus souvent sur le plan neuropsychologique par une atteinte dysexecutive comme expliquée dans les critères diagnostiques. Pour autant, une atteinte mnésique épisodique est de plus en plus constatée, notamment dans la phase précoce (65). Cette atteinte est corrélée à l'atrophie hippocampique qui peut être semblable à celle d'une maladie d'Alzheimer sur l'imagerie (66).

4.2.2.3. Maladie à corps de Lewy

Les critères diagnostiques de la maladie à corps de Lewy (MCL) prodromale sont les suivants (67) :

- Avoir un MCI diagnostiqué selon les critères
- La présence de caractéristiques cliniques :
 - Fluctuations cognitives.
 - Hallucinations visuelles récurrentes.
 - Troubles du comportement en sommeil paradoxal.
 - Au moins l'un des symptômes cardinaux du syndrome parkinsonien.
- La présence de biomarqueurs :
 - Une diminution de l'absorption du transporteur de la dopamine au niveau des noyaux gris centraux.
 - Une polysomnographie qui confirme un sommeil paradoxal sans atonie.
 - Une diminution de l'absorption du MIBG à la scintigraphie myocardique.

Bien que non détaillé dans les critères diagnostiques, le profil cognitif habituel de la MCL montre une atteinte des fonctions exécutives associée à une atteinte des fonctions visuo-spatiale et visuo-perceptives (29). Pour autant, des études ont pu prouver qu'il existe des patients avec un MCIa qui n'ont pas de marqueurs d'une MA, mais des preuves anatomopathologiques d'une MCL (30).

4.2.2.4. Les autres maladies neurodégénératives

Selon la définition biologique, la MA peut se poser dès qu'il existe une amyloïdopathie et une tauopathie, même sans signes de neurodégénérescence. Selon cette définition, on définit

depuis 2012 les SNAP « Suspected non-alzheimer disease pathophysiology » (40) qui correspondent à une neurodégénérescence sans amyloïdopathie. Ces patients s'ils présentent une plainte cognitive est identique à celle de la MA. Parmi cette entité, on retrouve la MCL, la DFT, les TCV, mais aussi l'encéphalopathie limbique lié au TDP-43 (LATE), la Sclérose Hippocampique (SH), la taupathie primaire liée à l'âge (PART), la Maladie à Grain Agyrophile (MAG).

4.2.2.4.1. Le LATE

Le LATE se présente classiquement par un trouble mnésique épisodique, survenant chez des sujets de plus de 80ans. L'évolution est plus lente qu'une MA (68). Sa prévalence varie de 5 à 50% dans les séries autopsiques (68). A l'imagerie il existe une atrophie hippocampique, souvent modérée au début, mais qui est retrouvée de façon plus importante lors des études anatomopathologiques, en comparaison aux patients avec une MA (68). Ceci peut également expliquer une corrélation entre l'atrophie hippocampique et le degré du déclin cognitif. Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une accumulation anormale de la protéine TDP-43 au niveau des structures limbiques. Le LATE peut être associé ou non à une SH. D'ailleurs, il n'est pas encore clairement établi s'il s'agit de deux entités différentes ou s'il y a un continuum entre les dépôts de TDP-43 et l'apparition de la SH (77).

4.2.2.4.2. La sclérose hippocampique

La SH correspond à une définition neuropathologique caractérisée par une perte neuronale et une astrocytose dans l'hippocampe, sans lésion amyloïde (33). Elle est surtout connue chez le sujet jeune, responsable d'épilepsie. Cependant, la SH liée à l'âge peut être asymptomatique ou responsable de troubles cognitifs mnésiques de type hippocampique, sans épilepsie ; ce qui nous concerne ici. Sa prévalence varie de 8 à 18% voire jusqu'à 24,5% lors de l'analyse des deux hippocampes (33). La SH peut être isolée ou associée à d'autres pathologies neurodégénératives. Cette entité ne dispose pas, elle non plus, de critère diagnostique dédié. Cependant les données démographiques et cliniques sont semblables à celles du LATE.

4.2.2.4.3. La tauopathie primaire liée à l'âge

La PART a été introduite en 2014 pour décrire d'un agrégat de protéines tau hyperphosphorilées dans le lobe temporal médial, survenant indépendamment des plaques amyloïdes (34). Malgré la similitude, au niveau des enchevêtrements neurofibrillaires, avec la MA, le PART semble être une entité à part entière distincte de cette dernière, bien que ceci fait encore débat. Par ailleurs, il existe une corrélation entre l'importance des dépôts, l'atrophie hippocampique qui en résulte et le degré de l'atteinte cognitive.

4.2.2.4.4. La maladie à grain agyrophile

La MGA est une pathologie fréquente, de 4 à 9% dans les séries autopsiques (37), (39). Elle se rencontre en général après 60ans, avec une évolution moyenne sur 5 à 10ans (38). La MGA est définie sur le plan anatomopathologique, pour autant, il semble difficile d'y associer une symptomatologie clinique spécifique. En effet, les troubles cognitifs peuvent être, dans une grande majorité des cas absents, ou évoluer d'un trouble cognitif léger à un trouble cognitif majeur (38). Cependant, des troubles du comportement sont classiquement au premier plan. Sur le plan neuropsychologique, il s'agit le plus souvent d'une atteinte mnésique, langagière et exécutive. Elle correspond à une tauopathie dont l'identification repose sur l'existence de grains agyrophiles associées à des corps bobinés. L'hyperphosphorylation de la protéine tau est une condition à la formation de ces grains qui se situe notamment dans les régions antéro-médianes du lobe temporal, avec une progression antéro-postérieure. Les troubles cognitifs semblent corrélés à l'extension au niveau des structures postérieures de l'hippocampe (36), (37).

Ainsi, certains patients présentant un MCIa non lié à une MA vont évoluer favorablement avec le maintien voire la normalisation des performances cognitives avec le temps. D'autres patients vont évoluer, eux, vers une maladie neurodégénérative apparentée à la MA avec l'aggravation du déclin cognitif, parfois associée à d'autres signes neurologiques et/ou des troubles psycho-comportementaux.

Il apparaît donc indispensable de pouvoir préciser l'étiologie sous-jacente au MCIa afin de pouvoir apporter des informations sur l'évolutivité des difficultés cognitives, et optimiser la prise en charge de ces patients. En ce sens, la démarche diagnostique doit être la plus exhaustive possible afin de ne pas méconnaître des formes curables et réversibles de MCIa, ou des modes d'entrées inhabituels dans des maladies neurodégénératives pourtant connues.

5. Objectifs

5.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de décrire la cohorte de patient avec un MCIa non lié à une MA.

5.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- Suivre une cohorte de MCIa non MA et décrire leur évolution.
- Trouver des facteurs prédictifs d'une étiologie dans cette population.

Matériel et méthode

1. Etude

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours. Il y a d'une part un recueil de données rétrospectif, et d'une autre part un suivi prospectif.

2. Population

2.1. Sélection et recrutement

L'étude concernait une cohorte de patients présentant un MCIa suivi dans le service du Centre Mémoire Ressources et Recherche (CMRR) au CHU de Tours entre le 1^{er} Janvier 2016 et le 31 Décembre 2020. Les patients ont été recrutés de manière rétrospective par l'intermédiaire des données de consultation.

2.2. Critères d'inclusions

Etaient inclus dans cette étude les patients présentant les critères suivants :

- Tableau de MCIa selon les critères du DSM-5.
- Avoir plus de 18ans.
- Réalisation d'une PL avec dosage des bio marqueur du LCR : A β 42, protéine TAU et protéine p-TAU.
- Patient ayant bénéficié d'une IRM encéphalique.

2.3. Critères de non-inclusion

- Présence de troubles cognitifs répondant aux critères de MCIa.
- Contre-indication à l'IRM cérébrale (stimulateurs cardiaques, clips anévrismaux, valves cardiaques artificielles, implants cochléaires, fragments de métal ou corps étrangers dans les yeux, la peau ou le corps) ou refus du patient.

2.4. Critères d'exclusions

Sont exclus de l'étude, les patients présentant les critères suivants :

- Biomarqueurs du LCR montrant un profil en faveur d'une MA.
- Antécédent de chirurgie intracrânienne ou de traumatisme crânien sévère.
- Un antécédent d'AVC datant de moins de 3 mois.
- Illettrisme.

3. Suivre

3.1. Première évaluation (t0)

Les patients ont bénéficié d'une première évaluation clinique, neuropsychologique, biologique et radiologique à l'occasion de leur passage en hôpital de jour du CMRR entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2021, pour l'exploration de leurs troubles cognitifs avec notamment réalisation d'une PL avec dosage des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal. Ces différentes données ont été recueillies dans leurs dossiers médicaux respectifs.

3.2. Deuxième évaluation (t1)

Entre novembre 2020 et mai 2021, ces mêmes patients ont bénéficié d'une nouvelle évaluation clinique, neuropsychologique et radiologique. Il s'agit donc d'un suivi avec deux temps d'évaluation ayant entre un an, pour les plus rapprochés, et cinq ans pour les suivis les plus longs.

3.2.1. Evaluation clinique

Lors des évaluations, les données démographiques ont été recueillies, tels que l'âge du début des symptômes, le sexe, la latéralité, le niveau d'étude, le mode de vie, les antécédents familiaux notamment en termes de maladies neurologiques.

L'évaluation clinique comprend également des éléments généraux qui ont été appréciés par des échelles validées :

- L'autonomie grâce à l'IADL « *Instrumental Activities of Daily Living* ».
- Les comorbidités par le CIRS-G « *Cumulative Illness Rating Scale-Geriactric* ».
- L'état cognitif global par le MMSE « *Mini Mental State Examination* ».

Puis, nous avons recherché des éléments psycho-comportementaux, comme :

- Des signes évocateurs de dépression, coté par la PHQ-9 « *Patient Health Questionnaire* ».
- Des signes évocateurs d'anxiété, côté par la GAD-7 « *General Anxiety Disorder* ».

- Des éléments comportementaux avec la DAPHNE.
- Des signes évocateurs d'une apathie avec le questionnaire d'apathie fait par l'aidant.
- La somnolence diurne par l'échelle d'EPWORTH, pour éventuellement rechercher des éléments en faveur d'une pathologie du sommeil de type syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS), et en fonction une polygraphie ventilatoire a pu être réalisée.
- La consommation alcoolique a été évaluée et retenue en cas de consommation au delà d'un usage simple, soit selon les dernières recommandations de la Société Française d'Alcoologie :
 - Plus de 14 verres-standard par semaine pour une femme
 - Plus de 21 verres-standard par semaine pour un homme
 - Plus de 4 verres-standard par occasion lors d'un usage ponctuel

Enfin tous ont eu un examen clinique complet, neurologique et général, réalisé par le professionnel de santé rencontré. Ont été recherchés :

- La clinique extrapyramidale avec la partie motrice (partie III) de l'UPDRS « *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* ».
- La fluctuation cognitive et de la vigilance avec le Questionnaire de Fluctuation de Mayo.
- La présence de symptômes neurovégétatifs, avec notamment la réalisation d'une recherche d'hypotension orthostatique (HTO).
- La présence d'hallucinations, de sensation de passage, d'illusions
- Les troubles du comportement en sommeil paradoxal

3.2.2. Evaluation neuropsychologique

Chacun des patients inclus dans l'étude a bénéficié d'au moins deux évaluations neuropsychologiques à au moins un an d'écart.

Cette évaluation comprenait systématiquement une analyse :

- Mnésique, avec les tests suivants :
 - RL/RI 16

- DMS 48
- Langagière, avec :
 - DO 80
- Praxique, avec
 - Tests des praxies
 - Figure de Ray ou de Taylor
- Gnosique, avec :
 - PEGV
- Exécutive, avec :
 - Les fluences verbales

D'autres tests ont pu être faits, cependant vu leur exécution non systématique, ils n'ont pas été retenus dans l'étude.

3.2.3. Évaluation d'imagerie

3.2.3.1. L'imagerie morphologique : l'IRM cérébrale

Lors de la première évaluation uniquement, une imagerie cérébrale morphologique de type IRM a été réalisée sur une IRM 1,5 Tesla avec au minimum des séquences de diffusion, T2 FLAIR, T2* ou SWI ou T2 écho de gradient, et des coupes sagittales, coronales et longitudinales et notamment des coupes centrées sur les hippocampes. Les scores de Scheltens pour l'atrophie hippocampique et de Fazekas pour la leucopathie ont été utilisés. Elle avait donc pour but à la fois d'évaluer la présence d'une atrophie hippocampique, de la charge en lésions vasculaires mais également d'éliminer une cause focale, non neurodégénérative.

La grande majorité des IRM cérébrales ont pu être faites au CHRU de Tours, soit avec une lecture et une interprétation par un neuroradiologue expérimenté. Cependant, quelques-unes ont pu être faites dans d'autres centres d'imagerie de la région. Par ailleurs, en cas de désaccord ou de doute, une relecture par un neuroradiologue du CHU de Tours a pu être demandé.

3.2.3.2. L'imagerie fonctionnelle : TEP-FDG cérébrale

Une imagerie fonctionnelle de type tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ou TEP-FDG a été réalisée à au moins deux reprises, avec minimum un an d'intervalle entre les deux imageries. Pour tous les patients, les examens ont été réalisés dans le service de médecine nucléaire du CHU de Tours et interprétés par le même opérateur. Les examens TEP ont été réalisés à l'aide d'un tomographe Ingenuity TF64 (Philips Medical Systems) doté de la technologie temps de vol. Pour la correction de l'atténuation des photons, et juste avant l'acquisition TEP, une tomodensitométrie (TDM) à basse dose (80 kV and, 40 mAs délivrant une dose d'irradiation d'environ 40 mGy.cm) a été réalisée. Toutes les acquisitions TEP ont été réalisées en list mode. Les images TEP [18F]-FDG ont été acquises 30 minutes après l'injection iv de $119,4 \pm 4,4$ MBq, avec une durée de 15 minutes. La reconstruction des images a été réalisée avec le paquet standard de reconstruction livré avec le système TEP/TDM (PET view software-Philips Medical Systems). Pour tous les sujets, l'examen TEP a été réalisé après une période de jeûne d'au moins 4 heures et la glycémie avant injection du [18F]-FDG a été vérifiée. L'analyse qualitative visuelle des images au [18F]-FDG a été complétée par une analyse semi-quantitative utilisant le logiciel syngo.via Database, Siemens-Healthineers, qui permet une comparaison statistique voxel par voxel avec une base de données constituée de 33 sujets témoins (âge : 46-79 ans ; 22 femmes et 11 hommes). Cette analyse nous a permis de calculer des Z-scores identifiants les régions corticales avec diminution significative de l'activité métabolique.

3.2.4. Evaluation biologique

3.2.4.1. Prélèvement sanguin

Tous les patients inclus ont eu une prise de sang standard avec :

- Une numération formule sanguine.
- Un ionogramme sanguin.
- Une urémie.
- Une créatinine.
- Une calcémie.
- Une glycémie à jeun.

- Une TSH.
- Un dosage des vitamines B9, B12 et D
- Un bilan hépatique complet.
- Les sérologies syphilis et VIH, après informations éclairée et accord.

3.2.4.2. Prélèvement céphalorachidien : LCR

Une PL a été également faite lors du premier temps d'évaluation. Cette PL a été réalisée durant une journée d'hospitalisation en hôpital de jour du CMRR, en respectant les conditions d'asepsie et de réalisation. Chaque fois, on a fait des analyses bactériologiques, cytologiques, biochimiques, et des biomarqueurs : protéine TAU, protéine TAU phosphotylé (p-TAU), protéine amyloïdes bêta 1-42 ($A\beta_{42}$). Il faut savoir que n'étant pas fait systématiquement notamment lors des premières PL retenues dans l'étude, l'analyse du rapport $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ n'a pas été faite.

Les biomarqueurs nous ont permis de faire trois groupes :

- Un groupe avec des biomarqueurs en faveur d'une MA :
 - $A\beta_{42} < 550$ pg/mL
 - TAU > 500 pg/mL
 - p-TAU > 60 pg/mL
- Un groupe avec des biomarqueurs normaux :
 - $A\beta_{42} > 550$ pg/mL
 - TAU < 500 pg/mL
 - p-TAU < 60 pg/mL
- Et un groupe avec des biomarqueurs dit anormaux, mais non en faveur d'une MA, soit avec au moins une anomalie.

3.2.5. Autres examens

Notre étude étant observationnelle, les examens réalisés sont ceux du soin courant. De fait, en fonction des éléments recueillis auprès des patients ou après examens complémentaires,

quelques-uns ont pu bénéficier d'un EEG, de scintigraphie cérébrale du DATSCAN ou encore de prélèvements génétiques. Cependant ne s'agissant que de quelques-uns, ces données n'ont pas été étudiées.

4. Analyses statistiques

A visée descriptive, nous avons utilisé des moyennes avec écart-type pour les données quantitatives. Pour les données qualitatives, nous avons utilisé des pourcentages. Enfin, pour analyser l'évolution de la population MCIa non liés à une MA en comparant les évaluations faites à t0 puis à t1, le test de Mc Nemar a été utilisé pour les données qualitatives et le test de Student apparié pour les variables quantitatives.

5. Consentement

Les patients ont été informés de la possible utilisation de leurs données à des fins de recherche par oral et via l'affichage existant dans le service avec possibilité de s'y opposer.

Résultats

1. Description de la population

1.1. Diagramme de flux

Entre le 1^{er} Janvier 2016 et le 31 Décembre 2020, 128 patients ont bénéficié d'une PL au CMRR dans le cadre d'un MCIa. Parmi ceux-ci, 77 avait un diagnostic de MA après étude des biomarqueurs. 51 présentaient un MCIa non lié à une MA. Parmi ces 51 patients pour

lesquels nous avons pu récupérer l'ensemble des données à t0, 3 sont décédés, un s'est avéré être une encéphalite limbique à anticorps anti-LGI-1, et 7 ont été soit perdus de vue, soit ont refusé de se prêter à une deuxième évaluation. Ce qui fait 40 patients avec deux évaluations, comme montré sur la figure 9.

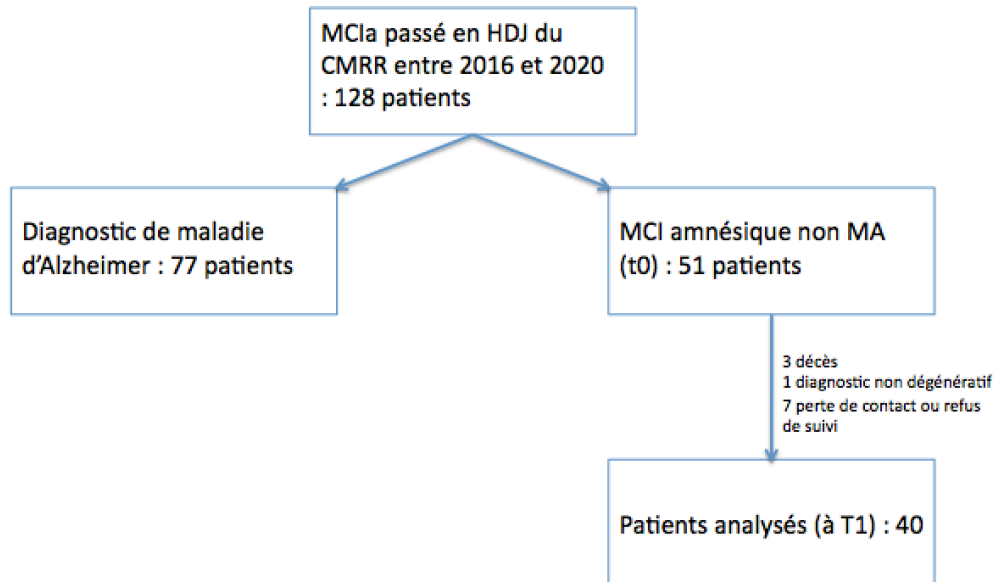


Figure 9 : Diagramme de flux

1.2. Données démographiques à t0

Sur la population de 51 patients présentant un MCIa non lié à une MA, l'âge moyen lors de la première consultation mémoire était de 72ans (\pm 6,46), avec 58ans pour le patient le plus jeune et 86ans pour le plus âgé. Dans cette population, 60,8% (n=31) étaient des hommes. Deux patients sont des gauchers, ce qui représente 3,9% de l'effectif. En ce qui concerne l'autonomie des patients, elle a été calculée par l'échelle IADL, avec un score moyen de 7,18 (\pm 1,24) pour un maximum de 8 qui représente une autonomie préservée.

Enfin, les antécédents ont été relevés par le score CIRS-G qui prend en compte les événements cardiovasculaire, respiratoire, ORL, ophtalmologique, hématologique, gastro-entérologique, rénal, génito-urinaire, endocrinien, psychiatrique et neurologique. Ce score prend également en compte les médicaments consommés par le patient.

Lors de cette première évaluation, 12 patients se sont révélés avoir une consommation alcoolique pathologique.

Âge	72 ± 6,46
Sexe: homme	31 (60,8%)
Latéralité : droitier	49 (96%)
IADL	7,18 ± 1,24
CIRS-G	7,66 ± 5,10
Consommation alcoolique	12 (22,60 %)

Figure 10 : Données démographiques à t0

2. Evaluation

2.1. Evaluation clinique

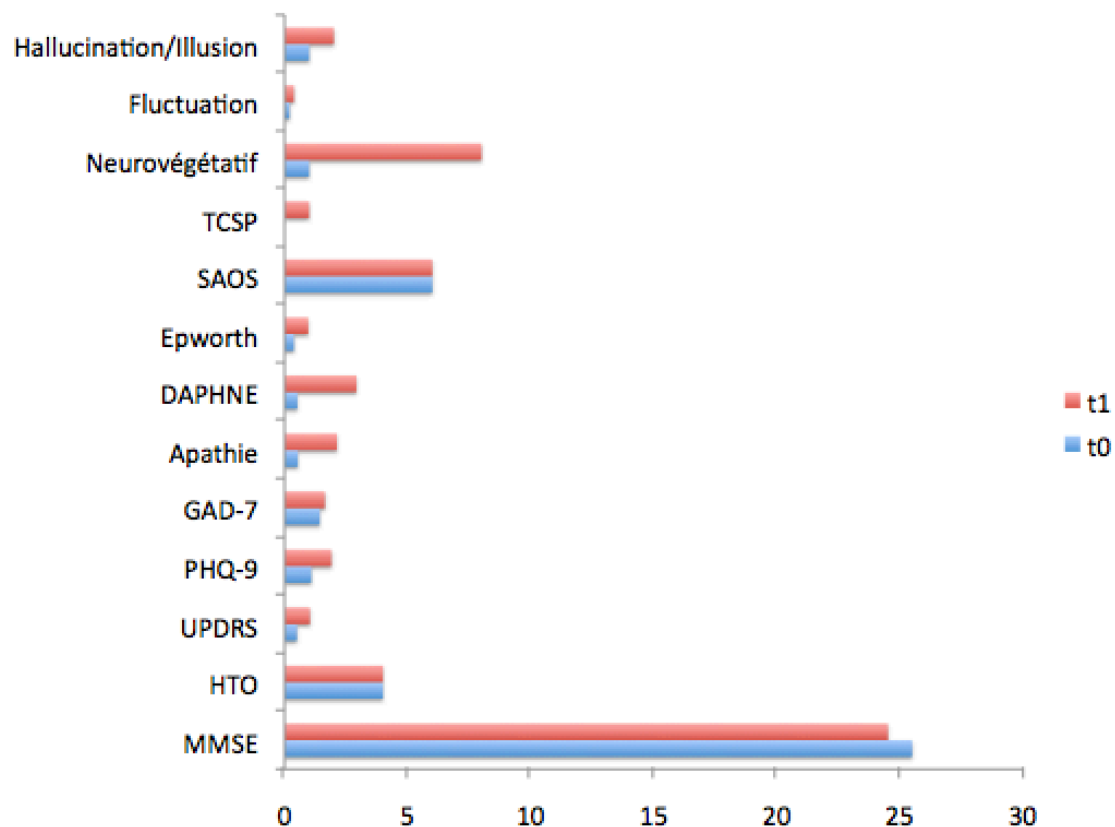


Figure 11 : Comparaison des évaluations clinique à t0 et t1

Sur le plan clinique, on retrouve une différence significative ($p < 0,05$) sur quatre des données étudiées.

Le MMSE est significativement plus bas au deuxième temps d'évaluation avec une moyenne à 24,51 ($\pm 3,97$) contre 25,49 ($\pm 6,46$) à t0 ($p=0,02$), ce qui indique un déclin progressif des performances cognitives de nos patients avec le temps, et qui va dans le sens d'une pathologie neurodégénérative.

Les autres paramètres significativement différents sont les résultats de la PHQ-9 avec une moyenne à 1,09 ($\pm 2,71$) à t0 contre 1,90 ($\pm 2,68$) à t1 ($p=0,01$) qui reflète les éléments en faveur d'une dépression, le questionnaire d'apathie posé à l'aidant principal avec une moyenne de 0,54 ($\pm 2,01$) à t0 contre 2,13 ($\pm 4,54$) à t1 ($p=0,04$) et la présence de troubles neurovégétatifs avec un seul patient en présentant à t0 contre 8 patients à t1 ($p=0,04$). Sur le plan neurovégétatif, à t0, nous avons retrouvé une anosmie chez un patient de notre population. Ce patient, malgré une PL non en faveur, il a tout de même reçu un diagnostic de MA. A t1, nous avons 8 patients avec des troubles neurovégétatifs dont deux patients avec une anosmie, un avec agueusie, trois avec une sécheresse buccale, un avec une sécheresse oculaire, et un patient avec des fuites urinaires, sans cause urogénitale.

La recherche d'HTO est stable sur la figure 11, cependant, l'effectif de patient à t0 et t1 n'est pas le même. En effet parmi les 4 patients présentant une HTO à t0, 2 font partis des perdus de vues. Chez les 2 autres, il y a une stabilité. Ainsi, une HTO est apparue chez 2 patients entre la première et la deuxième évaluation.

De même pour les patients avec un SAOS, 3 des 6 patients avec un SAOS à t1 avaient déjà cette comorbidité à t0. Chez les 3 autres, ce syndrome apparue entre les deux évaluations. Et les 3 autres qui avaient un SAOS à t0, l'un est décédé et 2 autres ont été perdus de vue.

Enfin, en dehors du MMSE qui décline, comme attendu avec l'évolution des atteintes neurodégénératives, les autres aspects cliniques étudiés augmentent.

2.2. Evaluation neuropsychologique

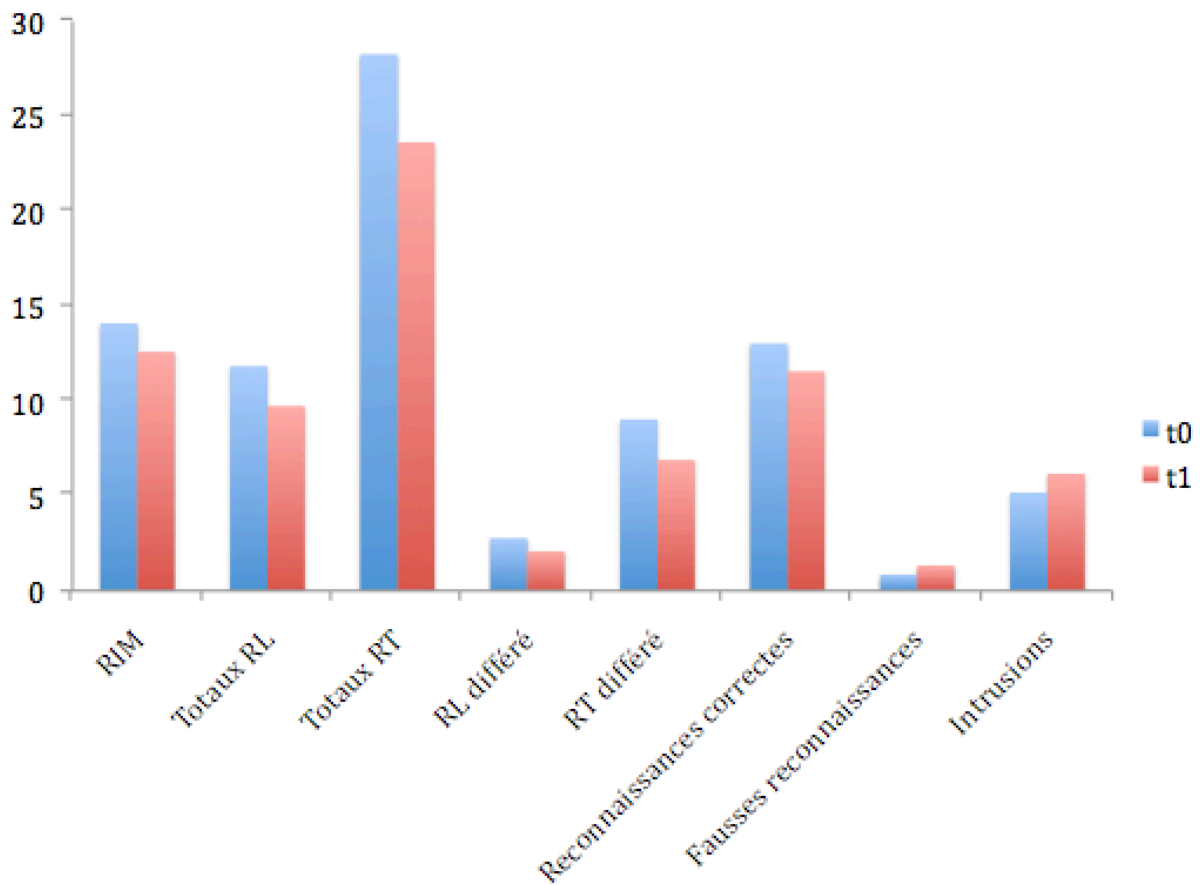


Figure 12 : Résultats et évolution du RL/RI-16

Le test RL/RI-16 nous montre un déclin des performances mnésiques de notre population avec le temps. Cependant, le déclin reste modéré. En effet nous constatons une atteinte des capacités de stockage de nos patients évoluant sur la durée, associée à une augmentation des fausses reconnaissances et des intrusions, éléments classiques d'une atteinte hippocampique.

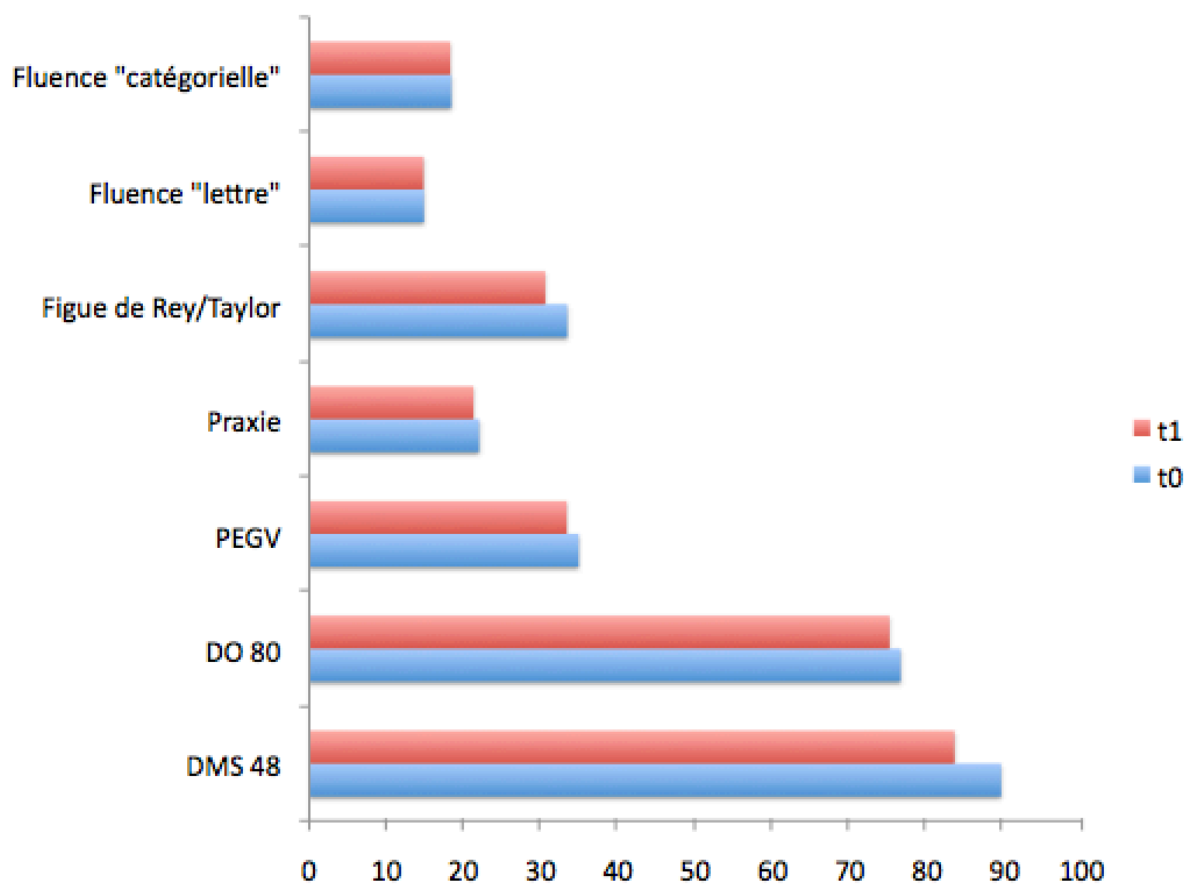


Figure 13 : Résultats et évolution des BNP

Le DMS 48 évalue également la mémoire, et nous constatons un déclin sur ce test, en concordance avec les résultats du RL/RI-16. Par ailleurs, toutes les autres fonctions testées déclinent avec le temps. Et ce de façon moins importante que la mémoire.

Les épreuves des fluences semblent être les plus stables chez nos patients avec une moyenne de fluence « lettre » à 14,84 (\pm 6,93) à t0 et 14,77 (\pm 8,21) à t1 et une moyenne de fluence « catégorielle » à 18,39 (\pm 6,17) à t0 et 18,25 (\pm 6,84) à t1.

La représentation de la figure de Rey ou de Taylor semble en revanche être l'épreuve la plus déclinante après la mémoire.

2.3. Evaluation radiologique

2.3.1. IRM cérébrale

Leucopathie vasculaire	16
Fazekas 1	10
Fazekas 2	3
Fazekas 3	3
Atrophie temporale interne	25
Scheltens 1	10
Scheltens 2	7
Scheltens 3	5
Scheltens 4	3
Atrophie frontale	1
Atrophie occipitale	1
ACSC diffuse	1
Lésions, séquelles chirurgicales	2
Séquelles ischémiques	2
Anomalies écho de gradient	3
Hypersignaux T2 Flair temporal interne	2
Normale	3

Figure 14 : Résultats des IRM cérébrales

Lors de la première évaluation clinique, comme faisant partie de la pratique courante, les patients ont eu une IRM cérébrale. En effet, en l'absence d'évènement intercurrent ou d'aggravation aigue de l'état des patients, il n'y a pas d'indication à refaire l'IRM cérébrale. Elle a d'ailleurs été refaite chez un patient durant le suivi, qui a présenté entre les deux évaluations un AVC.

Dans notre population de 51 MCIa, on retrouve une atrophie temporale interne chez 25 patients à t0. Avec, dans une majorité des cas, une atrophie légère à modérée, côté par l'échelle de Scheltens. Par ailleurs, un patient a une atrophie lobaire frontale, un autre a une

atrophie occipitale, et un dernier a une atrophie cortico-sous-corticale diffuse sans prédominance lobaire.

Nous notons également que 16 des 51 IRM cérébrale montrent de la leucopathie vasculaire, avec une majorité légère, côté par l'échelle de Fazekas. Sur 2 IRM cérébrales, on retrouve des séquelles d'AVC. Autre marqueur en faveur d'une atteinte cérébrale vasculaire, les anomalies en écho de gradient sont retrouvées sur 3 des IRM cérébrales.

En effet certains patients ont parfois plusieurs éléments cités dans la figure 14 présentes de façon concomitante sur leur imagerie.

On retrouve chez 2 patients des lésions ou séquelles chirurgicale. L'une des patiente avait une séquelle chirurgicale en temporal interne, associée à de la leucopathie vasculaire minime. Chez cette patiente il existait également un trouble anxieux généralisé et il a été conclu à un MCIa sur une combinaison d'étiologies. L'autre patient avec une anomalie lésionnelle avait quant à lui des lésions frontales bilatérales. Il est décédé avant la deuxième évaluation.

Chez 2 patients nous retrouvons des hypersignaux T2 FLAIR temporaux interne, il s'agit d'un patient avec le diagnostic d'encéphalite limbique à anticorps anti-LGI-1 et un autre patient qui a été perdu de vue et qui avait de façon concomitante sur son IRM de la leucopathie vasculaire.

A noter la présence de 3 IRM cérébrales normales dont un avec un diagnostic de DFT et les deux autres ont reçu un diagnostic psychiatrique.

2.3.2. TEP-FDG

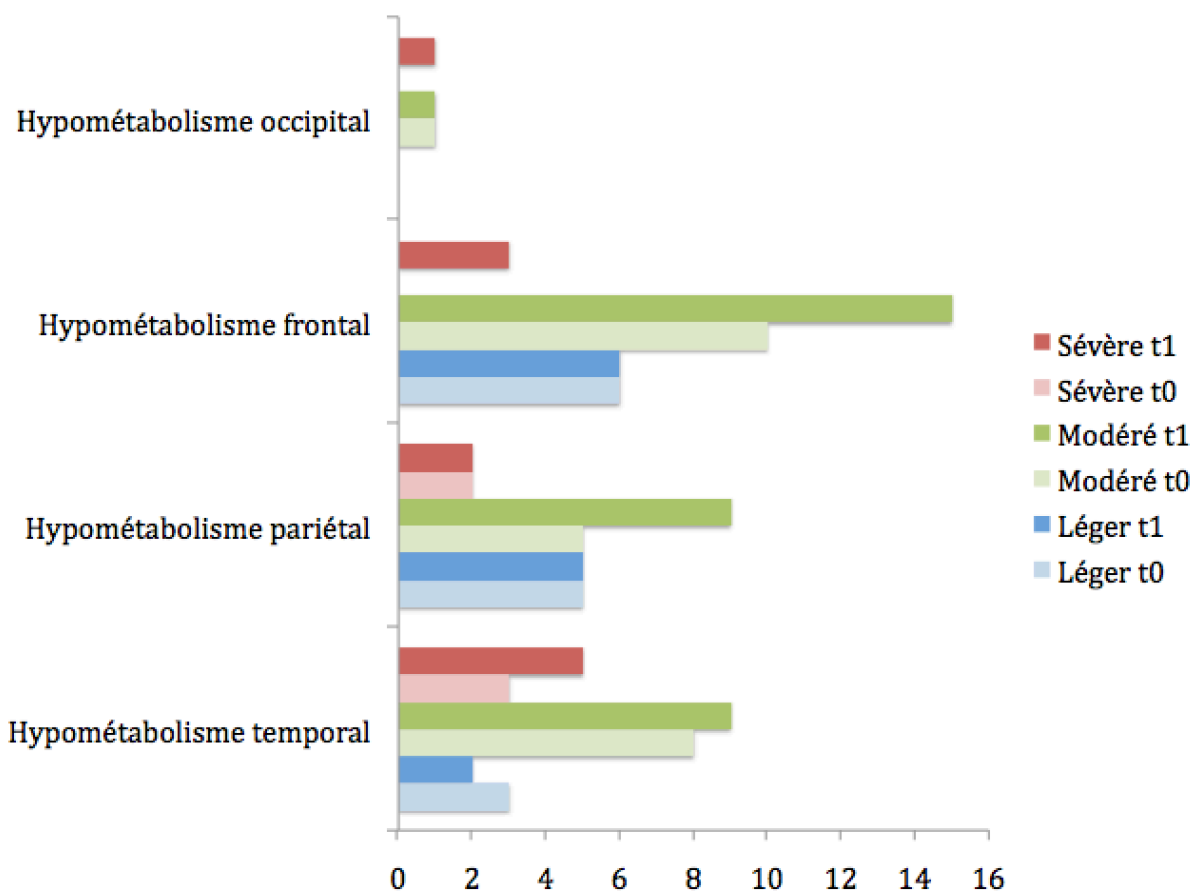


Figure 15 : Résultats et évolution des TEP-FDG

Les 51 patients MCIa non lié à une MA ont eu une TEP-FDG a t0. A t1, nous avons 24 TEP-FDG analysables. En effet sur les 40 patients, 8 n'ont pu avoir l'examen du fait d'un délais trop court entre les deux rendez vous d'imagerie. Nous savons qu'il faut au moins 12 à 18mois entre deux examens pour espérer constater une évolution. Par ailleurs 8 autres ont refusé l'examen.

En outre, sur un examen il est possible d'avoir plusieurs localisations de faible fixation, c'est à dire d'hypométabolisme. Toutes les localisations ont donc été comptées. Par la suite nous avons côté, après lecture du compte rendu de l'examen, l'hypométabolisme en faible, modéré ou sévère.

Lors de la première évaluation, sur les 51 patients, une TEP-FDG était normale, aucune ne l'était sur la deuxième évaluation. Cette TEP-FDG normale était celle du patient avec un épisode dépressif caractérisé.

A t0, nous avons retrouvé 14 hypométabolismes temporaux interne dont 8 modérés. A t1, il y avait 16 hypométabolismes temporaux interne dont 9 modérés.

L'autre anomalie la plus souvent retrouvée était une diminution de fixation au niveau frontal sur 16 des imageries à t0 et 24 à t1.

En comparant l'évolution des TEP-FDG individuellement, pour l'ensemble des examens il existe soit une stabilité soit une majoration d'un hypométabolisme déjà présent. Chez seulement un patient un hypométabolisme occipital est apparu entre les deux examens du fait de la survenue d'un AVC occipital dans l'intervalle.

2.4. Autres

Dans le cadre de la démarche diagnostique, en fonction des données de l'interrogatoire ou des examens d'imageries, d'autres examens ont été réalisés chez certains patients.

2.4.1. EEG

Un EEG a été fait chez 4 de nos patients. L'un d'eux fait partis des patients perdus de vue. L'un de ces EEG a été bénéfique dans l'aide au diagnostique de l'encéphalite limbique à anticorps anti LGI-1. Les deux autres étaient normaux. Ces deux EEG normaux ont été réalisé chez un patient avec un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé responsable de son MCIa, l'autre n'a à ce jour pas de diagnostic précis, mais l'on évoque chez lui une SH associée à un LATE.

2.4.2. Scintigraphie cérébrale au DATSCAN

La scintigraphie cérébrale au DATSCAN a été réalisée chez 3 de nos patients chez qui nous avions une forte suspicion de MCL. L'examen s'est avéré concluant dans les 3 cas, permettant de nous conforter dans nos hypothèses diagnostiques.

2.4.3. Génétique

Lorsqu'il existait une forte suspicion de DFT, un dosage plasmatique de la progranuline était réalisé. Ce dosage a été fait chez 10 de nos patients. Chez 2 d'entre eux, le dosage plasmatique de la progranuline était abaissé. Seule une mutation du gène progranuline a été retrouvée.

3. Suivre longitudinal

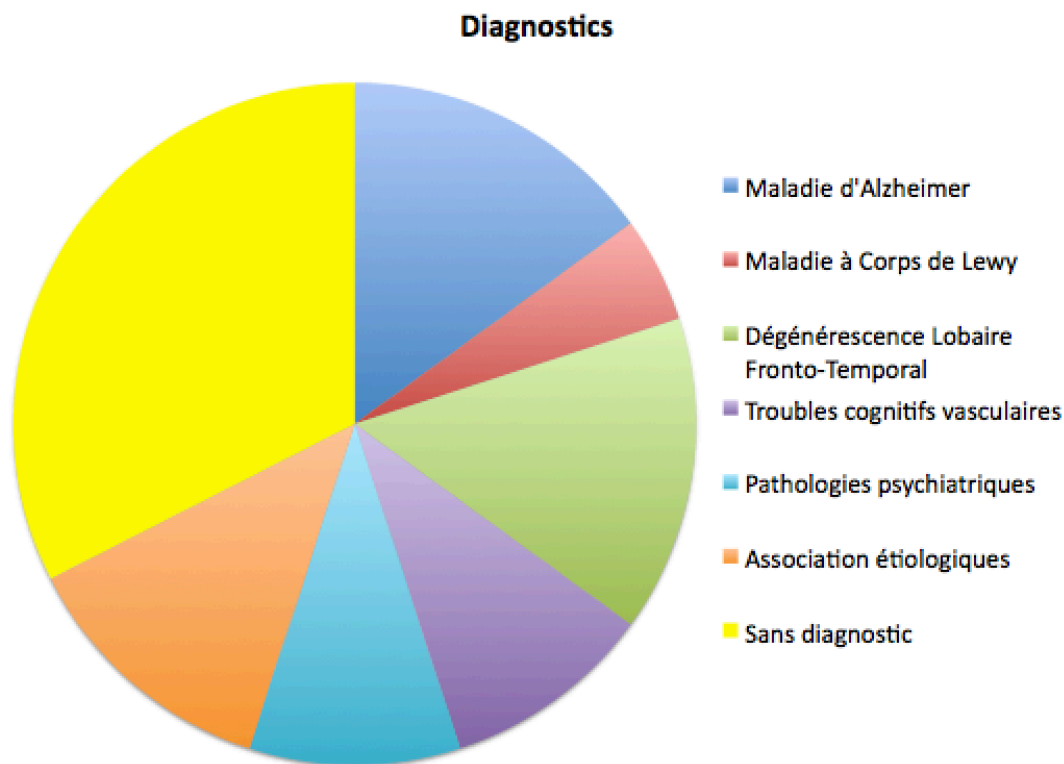


Figure 16 : Diagnostic de nos MCIa

Ce travail nous a permis de suivre sur une durée minimale d'un an des patients qui présentent un MCIa non lié à une MA. Chez la plupart de ces patients, des diagnostics étiologiques ont pu être posé. En effet, 6 ont une DFT, 2 ont une MCL, 4 ont un diagnostic de TCV, 4 ont une pathologie psychiatrique expliquant le trouble cognitifs, 6 ont une MA bien que les biomarqueurs n'aient pas été en faveur, 5 encore un une association d'étiologies. Toutefois, 13 patients n'ont à ce jour pas de diagnostic étiologique précis.

3.1. Maladie d'Alzheimer

Dans les patients suivis, 6 ont, malgré l'absence de biomarqueurs en faveur, reçu un diagnostic de MA. Chez l'un des patients le diagnostic a pu être posé par la présence d'antécédents familiaux de MA avec mutation génétique avérée notamment chez la sœur. Dans les autres cas, il s'agissait de la concordance de différents éléments notamment neuropsychologique et scintigraphique.

Ce groupe se compose de 4 femmes et 2 hommes avec un âge moyen du début des symptômes à 74,16 ans ($\pm 6,65$) avec alors un MMSE moyen à 25 ($\pm 3,22$), soit le plus bas des différents groupes diagnostic, et reconstrôlé à t1 à 23,5 ($\pm 3,56$).

Tous les patients de ce groupe avaient un examen clinique strictement normal lors des deux temps d'évaluation. Sur leur BNP, ils avaient tendance à avoir de moins bons résultats sur les épreuves instrumentales par rapport aux autres groupes diagnostic. Enfin, les IRM cérébrale de ces patients ne se démarquaient pas des imageries des autres groupes diagnostiques contrairement aux TEP-FDG qui retrouvaient sur l'ensemble des examens un hypométabolisme temporo-pariétal, avec une tendance à la majoration sur les imageries de contrôle à 18mois.

3.2. Maladie à Corps de Lewy

Deux hommes ayant présenté initialement un MCIa à un âge moyen de 73ans ($\pm 8,48$) ont été diagnostiqués d'une MCL.

Ces hommes présentaient un MMSE moyen initial à 26,5 ($\pm 0,70$) et un deuxième à 25 ($\pm 1,41$). On note un certain impact en termes d'autonomie plus marqué que les autres sous

groupes avec un IADL moyen stable à 6,5 (\pm 2,12) lors des deux évaluations. L'UPDRS a tendance à être plus élevé dans ce sous groupe par rapport aux autres avec une moyenne à 2,5 (\pm 3,53) à t0 puis 10,5 (\pm 3,53) à t1. Sur la 2^e évaluation, les deux patients ont une HTO, des fluctuations cognitives, des troubles neurovégétatifs, des illusions ou hallucinations et l'un des deux à des troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP). En dehors de moins bonnes performances mnésiques, ces deux patients peinent sur les épreuves de fluences verbales et catégorielles.

L'imagerie morphologique fait état d'une légère leucopathie vasculaire avec une atrophie cortico sous corticale diffuse et de l'hémorosidrose. L'imagerie fonctionnelle montre un hypométabolisme assez diffus mais à prédominance postérieur et stable sur la durée. Cet aspect postérieur se dégage par rapport aux sous-groupes. Ces deux patients ont bénéficié d'une TEP au DATSCAN devant la suspicion d'une MCL qui a en effet été en faveur de ce diagnostic.

3.3. Dégénérescence Lobaire Front-temporale

Ce groupe est entièrement composé d'homme avec un âge moyen de 74,16 ans (\pm 7,08) lors du premier contact spécialisé. Le MMSE moyen initial est évalué à 25,16 (\pm 3,71) avec une diminution à 24,5 (\pm 3,44) lors de la deuxième évaluation. L'autonomie quant à elle reste relativement stable avec une moyenne de 7,5 (\pm 1,22) à t0 et 7,16 (\pm 1,16) à t1.

Nos échelles comportementales nous ont permis d'obtenir des scores non nuls d'anxiété, d'apathie et de troubles psycho-comportementaux, quoi qu'en deçà des normes pathologiques. Il existe également une consommation alcoolique excessive chez 4 patients lors de la première évaluation qui n'est ensuite retrouvée plus que chez un seul patient lors de la deuxième évaluation. A noter la présence d'un SAOS chez deux patients. Sur le BNP, en dehors de performances mnésiques diminuées, on retrouve une atteinte langagière, qui tend à s'accroître également dans la durée.

Dans ce groupe, l'imagerie cérébrale morphologique retrouve une discrète leucopathie vasculaire Fazekas 1, une atrophie frontale et parfois également temporale. Une IRMc est normale. Les TEP-FDG montrent un hypométabolisme fronto-temporal léger ou modéré qui semble globalement s'aggraver sur les imageries faites un an plus tard.

Chez un des patients de ce sous groupe, on a retrouvé une mutation génétique du gène de la progranuline. Chez un autre, il existait une diminution du taux plasmatique de progranuline mais sans anomalie génétique retrouvée.

3.4. Troubles cognitifs vasculaires

Nous avons 3 patients avec des TCV, et un avec un AVC bi-thalamique responsable de son MCIa. Parmi les 3 patients avec un TCV, un présente une angiopathie amyloïde.

Ces 4 patients ont un âge moyen de premier contact de 72,5ans ($\pm 11,23$) et sont représentés à 75% (n=3) par des hommes. Ils ont en moyenne un MMSE à 27,5 ($\pm 1,29$) au début qui s'est retrouvé à 18 ($\pm 1,53$) lors de la seconde évaluation avec un impact sur l'autonomie vu que l'IADL moyen passe de 7,5 ($\pm 0,57$) à 4,5 ($\pm 2,47$). Sur les autres données analysées, lors du premier bilan, l'un des patients avait une HTO positive et un autre avait une consommation alcoolique excessive. L'UPDRS montrait également une tendance clinique extrapyramidale, ce que l'on sait courant dans la pathologie vasculaire dégénérative.

Pour ce groupe de patient, le BNP met en évidence une perturbation des fonctions mnésiques mais également des gnoses visuelles et des praxies visuo-constructives, avec les scores les plus bas pour la copie de la figure de Rey et l'épreuve des PEGV.

Les IRM cérébrales de ces patients montraient en majorité de la leucopathie vasculaire, des séquelles ischémiques et des anomalies sur les séquences pondérées en écho de gradient. Les TEP-FDG initiales montraient des hypométabolismes modérés diffus. En revanche, aucune TEP-FDG faite à distance n'a pu être prise en compte pour l'analyse car 2 n'avaient pas le délai suffisant pour en faire une deuxième, une autre a été perturbée par la survenue d'un AVC. Enfin, il n'était pas nécessaire de réaliser une TEP-FDG chez le patient avec l'AVC bi-thalamique.

3.5. Pathologies psychiatriques

Quatre patients se sont vu attribués un diagnostic de troubles psychiatriques.

L'un d'eux avait un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé. Un autre a eu un diagnostic de trouble anxieux généralisé. Un troisième associait ces deux entités diagnostiques. Enfin, le dernier avait un trouble additif à l'alcool.

Ce groupe de patients a un âge plus jeune de début des symptômes avec une moyenne de 66ans ($\pm 6,97$) lors de la première consultation. Le sexe ratio est de 1. Ce groupe est celui avec l'autonomie la mieux préservée avec une moyenne à 8 (± 0). Le MMSE moyen était de 26,5 ($\pm 2,21$) à la première évaluation puis 26 (± 3) à la deuxième. Les échelles psycho-comportementales étaient toutes perturbées chez ses patients.

La particularité neuropsychologique de ce groupe est que les autres fonctions cognitives testées, en dehors de la mémoire, montraient toutes des scores quasiment normaux et de façon stable dans le temps.

Deux des quatre IRM cérébrales étaient normales, et une retrouvait une atrophie hippocampique Scheltens 1 et la dernière une discrète leucopathie vasculaire. Seuls deux TEP-FDG ont été réalisés dans ce sous-groupe à t0. Une était normale et l'autre à la limite de la normalité. Et une a été reconstrôlé à t1 à la limite de la normalité.

3.6. Association diagnostique

Dans ce groupe, nous avons 5 patients qui ont de façon concomitante plusieurs étiologies retenues comme responsables de leur MCIa.

Le premier a une MCL, confortée par une scintigraphie cérébrale au DATSCAN, associée à un TCV. Le deuxième patient est une femme présentant une séquelle chirurgicale en temporal interne associée à un TCV et un trouble anxieux généralisé. Le troisième a un TCV associé à une DFT. Le quatrième présente une pathologie douloureuse chronique, associée à une iatrogénie, un co-diagnostic psychiatrique d'épisode dépressif caractérisé et de trouble anxieux généralisé ainsi qu'un TCV. Enfin, le dernier présente un TCV associé à un trouble additif alcoolique responsable conjointement de son MCIa.

3.7. Sans diagnostic

3.7.1. Description

Ce groupe est composé de 13 patients avec 7 femmes et 6 hommes qui ont une moyenne d'âge lors du premier contact avec un spécialiste de 73,07 ans (\pm 6,06). Ces patients ont un MMSE moyen initial de 25,69 (\pm 2,52) et recontrôlé lors de la deuxième évaluation à 24,25 (\pm 3,47). L'autonomie chez ces patients est également relativement bien conservée car l'IADL reste en moyenne à 7,76 (\pm 0,43) à t0 et 7,54 (\pm 0,52) à t1. Dans cette sous population, un patient présentait une HTO et deux une consommation alcoolique pathologique, sans critère pour un trouble additif à l'alcool, resté stable dans le temps. Aucun des patients ne présentaient d'apathie ou de SAOS sur les deux évaluations. Les fluctuations cognitives et troubles neurovégétatifs qu'on ne retrouvait pas à t0 ont été retrouvés chez deux et trois sujets respectivement lors de la deuxième évaluation.

Sur le bilan neuropsychologique, ces patients ont les moins bonnes performances mnésiques lors de la première évaluation. Par rapport aux autres groupes diagnostiques, ils ont de moins bons scores sur l'exercice des praxies qui se conserve avec le temps.

Sur les différentes IRM de ces patients, 5 présentaient de la leucopathie vasculaire, majoritairement légère (Fazekas I). Sur 7 de ces imageries on retrouvait une atrophie temporale, avec 4 évaluées Scheltens 1. Sur les TEP-FDG faites à t0, 8 avaient un hypométabolisme temporel dont 6 étaient légers, 5 notaient un hypométabolisme pariétal et 9 un hypométabolisme frontal. En comparaison aux TEP-FDG faite 18 mois plus tard, 3 étaient strictement identiques, 5 notaient une discrète majoration des déficits déjà notés, sans nouvelles anomalies. Trois n'ont pas pu être faites du fait du délai insuffisant et 2 ont refusés.

3.7.2. Hypothèses diagnostiques

Dans ce groupe de patients, nous avons parfois émis des hypothèses diagnostiques. En effet chez 4 patients nous suspectons un LATE, avec une association de SH chez au moins 2 d'entre eux. Bien qu'en général cette entité touche les patients de plus de 80ans, nos 4 patients ont moins de 80ans, avec 79 pour le plus âgé. Toutes les échelles cliniques sont normales chez ces patients. Leurs BNP montrent une atteinte mnésique épisodique isolée. Leurs IRM cérébrales révèlent une atrophie hippocampique modérée. Les TEP-FDG montrent un

hypométabolisme fronto-temporal ou temporal interne isolé. Enfin, les biomarqueurs sont normaux chez ces patients. Les évaluations à un an d'intervalle sont relativement stables.

Ensuite, chez 3 patients nous avons évoqué un diagnostic de PART. En effet ceux ci présente de façon isolée une élévation de la TAU ou de la p-TAU.

Enfin, pour les 6 autres, nous n'avons pu établir d'hypothèse diagnostique ce jour. Cependant le suivi et l'évolution de ces patients nous permettront d'avancer sur l'étiologie de leur MCIa.

Discussion

Le MCIa est une entité clinique pouvant inaugurer plusieurs pathologies neurodégénératives parmi lesquelles la plus fréquente est la MA. L'accessibilité de la PL avec dosage des biomarqueurs du LCR permet dorénavant de porter rapidement ce diagnostic. Néanmoins, les situations syndromiques pour lesquelles les résultats de la PL sont normaux ou non en faveur supposent des diagnostics étiologiques différentiels. Il s'agit donc d'une étude proposant un suivi clinique et paraclinique avec deux temps d'évaluation, dans une cohorte de patients affectés d'un MCIa non lié à une MA, identifiés par un profil de biomarqueurs négatifs ou non en faveur.

Sur nos 128 MCIa inclus, 60,1% de patients présentaient une MA avec confirmation biologique, ce qui est compatible avec les données retrouvées dans la littérature qui font état de 40 à 60% de MCIa sous tendus par une MA (75).

Sur les 51 patients n'ayant pas une MA sur les résultats de la PL, il n'est pas aisé de les comparer aux données de la littérature car en effet, comme nous l'avons évoqué précédemment, il s'agit d'une population hétérogène. En effet, certains évoluent, d'autres restent relativement stables et d'autres encore retrouvent des performances cognitives normales. Pour autant, nos patients de même que ceux de la littérature semblent préserver leur MMSE et leur autonomie, avec sur un suivi d'un an une absence d'évolution vers un trouble

cognitif majeur sur notre cohorte. L'âge moyen de début, 72 ans ($\pm 6,46$), est également cohérent avec ce qu'on retrouve dans la littérature (75).

Sur le plan neuropsychologique, les tests mnésiques sont logiquement les plus impactés par la définition même du MCIa. Il existe une certaine préservation des autres fonctions cognitives, qui persiste dans la durée. Néanmoins, parfois certaines fragilités dans d'autres domaines cognitifs apparaissent, ce qui nous a permis de formuler des hypothèses diagnostiques. Cependant, certains patients gardent une atteinte mnésique isolée. Par ailleurs, dans notre cohorte, nous avons analysé les tests neuropsychologiques faits de façon standardisé. Certains éléments du BNP n'ont pas été étudiés comme les données de cognition sociale, qui auraient pu apporter d'avantages d'éléments notamment dans l'aide au diagnostic des DFT. On sait le test de la mini-SEA bon pour aider au diagnostic entre MA et DFT devant une présentation amnésique (80).

Notre analyse de l'IRM cérébrale s'est limitée à la recherche qualitative de causes focales de MCIa afin d'exclure ces patients, et à la présence ou non d'une atrophie hippocampique à l'aide du score de Sheltens. L'IRM est le biomarqueur le plus étudié dans le cadre du MCIa (46) et son rôle dans la démarche diagnostique de la MA a déjà été validé (47). En effet, l'étude des volumes hippocampiques mais aussi du cortex entorhinal, du volume cérébral global ou des volumes ventriculaires est couramment utilisée dans les études cliniques (48) faites sur le MCIa. Il a été montré que le degré d'atrophie des structures méso-temporales tel que l'hippocampe est un marqueur diagnostique pour la MA au stade de MCIa (60). L'évaluation de l'atrophie du cortex cingulaire postérieur et du précunéus peut aussi constituer un complément utile (8). Pour autant, il est important de signaler qu'une atrophie hippocampique n'est pas spécifique d'une MA, mais elle peut se rencontrer dans d'autres maladies neurodégénératives. Nous le voyons notamment dans notre étude où dans la population non MA, nous avons 25 atrophies tempore interne.

L'apport de la TEP-FDG est probablement moins étudié que l'IRM, pour autant son aide dans la démarche diagnostique n'est plus à prouver, que ce soit sur son aspect à un moment donné ou sur l'évolution (50). Il a été montré qu'un hypométabolisme du cortex temporo-pariétal prédit le déclin cognitif global dans le MCIa et donc son évolution vers une MA, et ce parfois mieux que l'évaluation neuropsychologique (61). Dans notre travail, l'apport de la TEP-FDG, a permis la correction de certain diagnostic de MA, notamment suite à une PL non en faveur.

Elle a également tenu ce rôle dans l'évocation des autres pathologies neurodégénératives. La difficulté une fois de plus dans notre travail est la faible évolution de l'imagerie fonctionnelle du fait du court suivi.

De nombreuses études se coordonnent pour dire que la combinaison des biomarqueurs est le meilleur moyen pour aboutir au diagnostic étiologique des patients avec un MCIa (46), (51). Par ailleurs, le suivi de ces patients avec un MCIa non lié à une MA ainsi que la répétition de certains examens est également un bon moyen pour s'approcher du diagnostic étiologique. Notre étude a donc suivi des patients sur un minimum d'un an. Nous avons pu constater, notamment sur les données de l'imagerie fonctionnelle, que ce délai est parfois trop court pour espérer voir une évolution significative pour aider au diagnostic.

Sur notre cohorte de 51 patients, malgré des résultats de PL écartant ce diagnostic, nous avons tout de même établis 6 diagnostics de MA probable à l'issue du suivi. Chez l'un d'eux, les résultats de la PL étaient strictement normaux. Chez les autres, il y avait des anomalies dont la plus fréquemment retrouvée était une augmentation de la protéine amyloïde sans anomalie des protéines TAU ou p-TAU. Ce qui témoigne donc d'une pathologie amyloïde. Ceci permet notamment de voir les limites de la PL comme seul élément diagnostique (46). Pour parvenir à ce diagnostic étiologique, nous nous sommes appuyés sur les données cliniques évolutives ainsi que sur le BNP et les examens d'imagerie réalisés. En effet, le plus souvent l'examen clinique de ces patients restait normal, des fragilités des fonctions instrumentales apparaissaient sur le BNP ou encore sur la TEP-FDG on notait un hypométabolisme dans les régions couramment atteintes dans une MA soit les régions temporo-pariétales, plutôt postérieures. Enfin, chez l'un d'entre eux, resté stable sur les deux évaluations, c'est la concordance de l'ensemble des éléments associée à l'antécédent familial au premier degré d'une MA prouvée génétiquement qui nous a permis le diagnostic.

Une fois de plus, l'importance de la concordance des différents examens s'affirme comme une étape importante dans la démarche diagnostique.

Dans notre étude, nous n'avons pas utilisé de TEP-amyloïde que nous savons important et pouvant participer à apporter la preuve amyloïde (40). En effet, l'imagerie amyloïde s'est développée ces dernières années et permet de rétablir un certain nombre de diagnostic (76). Pour autant, son accès reste restreint notamment à des protocoles de recherche. Un élargissement de l'accès à cet examen peut également être une perspective pour les cas de diagnostics difficiles.

Par ailleurs, la venue prochaine de thérapeutiques anti-MA invite à préciser au mieux et le plus précocement possible un éventuel diagnostic étiologique de MA face à un MCIa.

Les TCV sont également retrouvés parmi les MCIa quoique ce ne soit pas la présentation neuropsychologique habituelle (26). Comme nous pouvons le voir dans notre étude un profil se dégage sur le plan clinique avec des troubles de la marche et un syndrome parkinsonien vasculaire. Pour autant, bien que faisant parti des critères diagnostiques de ce trouble, nous n'avions pas chez nos patients de troubles thymiques ou comportementaux. Sur le BNP, on observe une atteinte plus diffuse des fonctions cognitives également avec notamment une atteinte précoce des fonctions exécutives. En effet, l'atteinte dysexecutive représente le profil habituel des patients avec des TCV, il est donc logique que des fragilités apparaissent à ce niveau au cours de l'évolution. Sur les IRM cérébrales de ces patients, il y avait comme attendu des éléments de leucopathie vasculaire ou encore des anomalies de signal en écho de gradient. L'imagerie cérébrale représente la pierre angulaire dans la démarche diagnostique des TCV. Pour autant, il faut être prudent car comme nous l'avons dit, l'atteinte cognitive peut être variable et il n'y a pas de corrélation directe entre la charge lésionnelle radiologique et l'atteinte cognitive. De plus, certains patients ayant un autre diagnostic étiologique avait malgré tout des signes d'une atteinte cérébro-vasculaire sur leur IRM sans pour autant avoir d'authentique TCV.

Par ailleurs, il est important de ne pas méconnaître une association diagnostique. En effet, il est fréquent d'avoir un trouble cognitif mixte, c'est à dire une association MA et TCV. Ou encore une association de TCV avec d'autres étiologies neurodégénératives. Dans ces cas d'association, l'évolution clinique est généralement plus rapide, mais la présentation initiale peut différer (70).

Chez 6 de nos patients nous avons diagnostiqué une DFT. Les DFT de présentation amnésique sont de plus en plus couramment rencontrées (42), (43). On estime que 50% des DFT ont une présentation amnésique (79). Ceci a entraîné une modification des critères diagnostiques qui auparavant tenaient compte d'une atteinte mnésique épisodique comme un critère d'exclusion de la DFT (42).

Dans notre étude, la normalité de la PL, la présence de symptômes psycho-comportementaux ainsi qu'une atteinte morphologique ou fonctionnelle associée du lobe frontal nous ont aidé dans le diagnostic. En effet dans ce sous-groupe de patients toutes les échelles psycho-comportementales étaient pathologiques. Nous pouvons citer l'échelle DAPHNE qui

retrouvait chez quasiment l'ensemble de ces patients une jovialité inadaptée et un émoussement affectif. Le questionnaire d'apathie de l'aidant était également le plus élevé dans ce sous groupe. L'apathie est d'ailleurs un symptôme fréquent dans la DFT de présentation amnésique (78). Enfin, l'examen clinique de ces patients retrouvait plus volontiers certains éléments de la sphère frontale comme la présence de réflexe archaïque comme le grasping ou encore des comportements d'imitations (64). Dans notre étude, les patients diagnostiqués avec une DFT peuvent avoir sur l'IRM cérébrale une atrophie temporale interne. En effet, des études ont montré la présence d'atrophie hippocampique chez des patients avec une atteinte mnésique sous tendue par une DFT identique à celle des patients avec une MA (44), (45) et significativement différente des patients sains. Pour autant, sur le plan neuropathologique, la protéinopathie responsable de l'atteinte hippocampique diffère en fonction du diagnostic (44).

La MCL peut se présenter par un MCIa comme nous l'avons montré dans notre étude et comme cela avait pu déjà être mentionné dans la littérature (63), (69). Encore une fois les éléments cliniques précoces de type neurovégétatifs ou neurosensoriels, la présence d'illusions ou d'hallucinations ainsi que d'un syndrome parkinsonien associés au MCIa aide au diagnostic. Non cités dans les critères diagnostiques, la sensibilité aux anti-psychotiques ou des épisodes confusionnels prolongés ou répétés (30) évoquent également une MCL et doivent être recherchés. Ces éléments sont donc à questionner systématiquement lors de la consultation, car nous avons pu remarquer que lorsqu'ils sont présents, ils ne sont pas systématiquement annoncés par les patients. Ces derniers craignent souvent le jugement face aux symptômes hallucinatoires.

Ce qui est important, c'est que même si la présentation initiale par un MCIa n'est pas la plus fréquemment rencontrée dans la MCL, il ne faut pas la méconnaître afin de ne pas exclure ce diagnostic dès le début de la démarche diagnostique. Ainsi, l'accès à des examens comme la scintigraphie cérébrale au DATSCAN pour rechercher une dénervation dopaminergique, la polysomnographie pour recherche un TCSP ou la scintigraphie cardiaque au MIBG pour recherche une baisse de l'innervation sympathique cardiaque (31) doivent rester des options en cas d'éléments orientant vers cette cause.

Par ailleurs, bien que non retrouvée dans notre étude, l'association entre une MA et une MCL est également fréquente, ce qui est un autre argument pour ne pas se limiter aux résultats de la PL pour poser un diagnostic de MA devant un MCIa, mais de ne pas hésiter à pousser les

examens devant tout élément faisant évoquer une MCL associée. En effet, il existera alors une conséquence thérapeutique.

D'autres étiologies neurodégénératives peuvent aussi se présenter sous la forme d'un MCIa. Nous avons évoqué les principales causes retrouvées dans notre étude. Pour autant, d'autres étiologies moins fréquentes peuvent prendre la forme initiale d'un MCIa, comme la Dégénérescence Cortico Basale (DCB) qui a nécessité un suivi de deux ans et une apparition de symptômes moteur chez un patient pour permettre la réalisation d'examens dédiés (scintigraphie cérébrale au DATSCAN, oculographie) afin de poser le diagnostic (62).

Tout ceci nous permet de mettre en évidence qu'un profil cognitif donné, ici le MCIa, peut être sous tendu par des protéinopathies distinctes elles-mêmes responsables de maladies neurodégénératives distinctes. La démarche diagnostique doit être la plus exhaustive possible afin d'associer chaque patient à l'étiologie correcte dans l'objectif de traitement dédié.

Chez les 13 patients sans diagnostics, nous avons retenu l'hypothèse de SNAP. En effet, depuis plusieurs années est apparu le concept de SNAP qui fait état des syndromes amnésiques de type hippocampiques non liés à une pathologie amyloïde.

Dans ces SNAP, nous retrouvons les étiologies détaillées précédemment (DFT, MCL, TCV), mais également le LATE, la SH, et le PART entre autres.

Dans notre étude, nous avons suspecté chez 4 de nos patients un diagnostic de LATE, avec parfois une suspicion de SH associée.

Pour aboutir à ces diagnostics, nous nous sommes surtout basés sur la lente évolution de ces patients, sur l'atteinte très localisée de la mémoire épisodique au BNP et enfin sur une atteinte hippocampique isolée sur l'IRMc. Cependant, contrairement à ce qui est le plus souvent rencontré, nos patients avaient moins de 80ans avec 69ans pour le plus jeune et 79ans pour le plus âgé. Il n'y a pas d'autres éléments significatifs chez ces patients dans notre travail. En effet, bien que les études soient discordantes, certaines évoquent des aspects moteurs, comportementaux de type agitation ou encore des éléments neurovégétatifs qui pourraient être présents précocement chez les patients atteints de LATE (71). Ceci n'a pas été retrouvé ici.

Cependant, comme nous l'avons évoqué précédemment, il n'y a à ce jour pas de critères diagnostiques pour ces entités. Pour autant, on estime que 15 à 20% des MCIa à un âge avancé serait des LATE (68).

Certaines études évoquent même un continuum entre LATE et SH, quand d'autres les distinguent, car la SH peut aussi être retrouvée associée à d'autres étiologies neurodégénératives (77).

Encore une fois, davantage d'examens nous aideraient dans la démarche diagnostique. Mais, l'apport de critères diagnostiques reste l'atout principal pour l'évolution de ces entités.

Enfin, dans le groupe de patients sans diagnostic à la fin de notre étude, 3 d'entre eux avaient des biomarqueurs TAU et/ou p-TAU augmentés, sans amyloïdopathie nous ayant fait suspecter une PART. Leur bilan neuropsychologique ne montrait pas d'autres fragilités que mnésiques. Classiquement, ces patients se présentent avec des difficultés mnésiques hippocampiques semblables à une MA (34), associées à des troubles sémantiques et dysexécutifs (35). Ainsi, ces deux autres domaines cognitifs seront à surveiller particulièrement chez ces trois patients.

Il existe aussi chez ces patients une atrophie hippocampique prédominant sur l'hippocampe gauche quand elle est bilatérale comme retrouvée dans les études (52). Une TEP-TAU pourrait être intéressante chez ces patients pour mieux caractériser tauopathie. Un suivi de ces patients est nécessaire pour ne pas méconnaître une autre cause. En effet on ne dispose pas aujourd'hui de critères diagnostiques pour la PART. Il existe également une controverse dans la littérature autour de l'entité PART considérée soit comme une entité à part entière ou comme faisant partit du spectre des MA (72), (73).

En dehors des maladies neurodégénératives, des pathologies curables peuvent se présenter par un MCIa avec une stabilité voire une régression du déficit au cours du temps (59).

En effet, les pathologies psychiatriques par exemple sont un challenge diagnostique fréquent. Bien que les profils cognitifs associés aux pathologies psychiatriques soient plutôt une atteinte dysexécutive, des troubles dépressifs, anxieux ou des addictions notamment à l'alcool peuvent se présenter par un MCIa (22), comme nous l'avons montré dans notre travail. En effet, un patient présentait une consommation alcoolique pathologique isolée, sans autres éléments pouvant expliquer son trouble. Un autre patient présentait un trouble anxieux généralisé seul responsable de son MCIa avec une amélioration de son bilan neuropsychologique une fois l'épisode pris en charge. Ainsi, lors de tests de dépistage pathologiques, avec un bilan neurologique rassurant, il faut savoir envisager un traitement d'épreuve dans l'hypothèse de ces étiologies psychiatriques.

Dans notre étude nous avons également un patient avec une encéphalite limbique à anticorps anti LGI-1. Celui ci présentait cliniquement des dystonies brachio-faciales, et sur l'IRM cérébrale des hypersignaux en séquence T2 FLAIR des lobes temporaux internes qui nous ont aidé à évoquer et à rechercher les éléments pour affirmer ce diagnostic. Pour autant, savoir qu'une encéphalite limbique auto-immune peut se présenter par un MCIa doit être connu, afin de l'évoquer et de le rechercher en cas d'absence d'autre orientation clinique. Le dosage des anticorps antionconeuronaux et neuropiles doit être de recours facile. De découverte relativement récente, les encéphalites limbiques auto-immunes peuvent se présenter par un MCIa, de même que les encéphalites infectieuses, comme par exemple l'encéphalite herpétique ou syphilitique (14). Associant en plus du tableau de trouble cognitif de l'épilepsie ou des symptômes psychiatriques, ces pathologies sont diagnostiquables par l'analyse du LCR ou par les anticorps sériques. Pour les encéphalites limbiques auto-immunes, il s'agit le plus souvent de syndromes paranéoplasiques dont le traitement repose sur celui de la tumeur. Dans d'autres cas, un traitement immunosuppresseur permet une régression des symptômes.

D'autres étiologies curables peuvent se présenter par un MCIa. En effet, une iatrogénie par des neuroleptiques (24) ou des anti-cholinergiques (23) peut être responsable de tableau clinique de MCIa. De la même façon, une hypoxie aigue que ce soit par une intoxication au monoxyde de carbone ou une exposition brutale à l'altitude peuvent toutes deux se manifester par un MCIa (21). Un SAOS peut également être responsable de MCIa. Le mécanisme de ce dernier pourrait être l'hypoxémie responsable d'une hypoxie hippocampique ou la privation de sommeil entraînée par les nombreux réveils nocturnes (17), (18).

Enfin, l'épilepsie, et notamment le syndrome d'amnésie épileptique transitoire qui se manifeste par des fluctuations cognitives associées à des épisodes d'amnésies transitoire peut prendre la forme d'un MCIa (17). Le diagnostic se fait sur l'EEG, parfois aidé de l'IRM cérébrale. Le traitement quant a lui repose sur des anti-épileptique (19).

Notre travail présente certaines limites. Nous pouvons évoquer l'intégration de certaines données selon un mode rétrospectif. De ce fait il existe une hétérogénéité du délai d'évaluation entre le t0 et le t1. De plus, notre population n'a pas été comparée aux patients ayant reçu un diagnostic de MA prodromale, limitant l'analyse que l'on peut faire des différents signes cliniques retrouvés. Notre effectif reste faible, ce qui entraîne une absence

de significativité de la plupart de nos résultats, bien que des tendances se dégagent. Enfin, notre suivi qui représente tout même une force à ce travail, est relativement court car pour certains les évaluations ont eu lieu à un an d'intervalle, ce qui est trop court pour pouvoir observer une évolutivité. L'absence de critères diagnostiques de nouvelles entités neuropathologiques est aussi un frein à l'aboutissement de cette étude car certains n'ont pu être classés et ont seulement des hypothèses diagnostiques. Enfin, alors que notre étude s'attache à affiner le diagnostic étiologique d'un groupe de patients présentant un MCIa non liée à une MA, aucun d'entre eux n'a bénéficié d'une analyse neuropathologique post-mortem, pour apporter un diagnostic de certitude.

Notre étude n'est pas la première à décrire une population de MCIa. Cependant c'est l'une des rares à se concentrer sur les patients n'ayant pas une MA prodromale, et à les suivre. Ce travail, comme d'autres avant, montre l'hétérogénéité des étiologies sous-jacentes. Il illustre également l'importance d'un bilan exhaustif, et la nécessité de connaître les causes « atypiques » de MCIa.

De plus, cette étude met en lumière l'intérêt de mieux caractériser ces entités nouvelles afin d'en établir des critères diagnostiques, de développer des biomarqueurs spécifiques et par la suite d'éventuelles options thérapeutiques.

Références

1. Petersen, Ronald C., Glenn E. Smith, Stephen C. Waring, Robert J. Ivnik, Eric G. Tangalos, et Emre Kokmen. « Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome ». *Archives of Neurology* 56, n° 3 (1 mars 1999): 303. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>.
2. American Psychiatric Association, Marc-Antoine Crocq, Julien-Daniel Guelfi, Patrice Boyer, Charles-Bernard Pull, Marie-Claire Pull. « DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux », 2015.
3. Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calacis, F., Wyns, C., Adam, S., et les membres du GREMEM (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In M. Van der Liden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset Mouly, et al. (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseille : Solal
4. Dubois, Bruno, et Martin L Albert. « Amnestic MCI or Prodromal Alzheimer's Disease? » *The Lancet Neurology* 3, n° 4 (avril 2004): 246-48. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0).
5. Michon, Agnès. « The Concept of Mild Cognitive Impairment: Relevance and Limits in Clinical Practice ». In *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, édité par P. Giannakopoulos et P.R. Hof, 24:12-19. Basel: KARGER, 2009. <https://doi.org/10.1159/000197880>.
6. for the NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART), Zahinoor Ismail, Luis Agüera-Ortiz, Henry Brodaty, Alicja Cieslak, Jeffrey Cummings, Corinne E. Fischer, et al. « The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations ». *Journal of Alzheimer's Disease* 56, n° 3 (3 février 2017): 929-38. <https://doi.org/10.3233/JAD-160979>.
7. Lussier, Firoza Z., Tharick A. Pascoal, Mira Chamoun, Joseph Therriault, Cécile Tissot, Mélissa Savard, Min Su Kang, et al. « Mild Behavioral Impairment Is Associated with B-amyloid but Not Tau or Neurodegeneration in Cognitively Intact Elderly Individuals ». *Alzheimer's & Dementia* 16, n° 1 (janvier 2020): 192-99. <https://doi.org/10.1002/alz.12007>.
8. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, James P. Naude, Sascha Gill, Sophie Hu, Alexander McGirr, Nils D. Forkert, Oury Monchi, Peter K. Stys, Eric E. Smith, et Zahinoor Ismail. « Plasma Neurofilament Light: A Marker of Neurodegeneration in Mild Behavioral Impairment ». *Journal of Alzheimer's Disease* 76, n° 3 (4 août 2020): 1017-27. <https://doi.org/10.3233/JAD-200011>.
9. Baldeiras, Inês, Isabel Santana, Maria João Leitão, Helena Gens, Rui Pascoal, Miguel Tábuas-Pereira, José Beato-Coelho, Diana Duro, Maria Rosário Almeida, et Catarina Resende Oliveira. « Addition of the A β 42/40 Ratio to the Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile Increases the Predictive Value for Underlying Alzheimer's Disease

- Dementia in Mild Cognitive Impairment ». *Alzheimer's Research & Therapy* 10, n° 1 (décembre 2018): 33. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0362-2>.
10. Ismail, Zahinoor, Alexander McGirr, Sascha Gill, Sophie Hu, Nils D. Forkert, et Eric E. Smith. « Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline ». Édité par Carlo Abbate. *Journal of Alzheimer's Disease* 80, n° 1 (9 mars 2021): 459-69. <https://doi.org/10.3233/JAD-201184>.
 11. Hansson, Oskar, Henrik Zetterberg, Peder Buchhave, Elisabet Londos, Kaj Blennow, et Lennart Minthon. « Association between CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Follow-up Study ». *The Lancet Neurology* 5, n° 3 (mars 2006): 228-34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70355-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6).
 12. Delmaire, C., S. Lehericy, et D. Dormont. « L'imagerie des démences en pratique clinique. Recommandations de la SFNR ». *Journal of Neuroradiology* 37, n° 2 (mai 2010): 122-26. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2009.11.007>.
 13. Gross, Robert, Jennifer Davis, Julie Roth, et Henry Querfurth. « Cognitive Impairments Preceding and Outlasting Autoimmune Limbic Encephalitis ». *Case Reports in Neurological Medicine* 2016 (2016): 1-6. <https://doi.org/10.1155/2016/7247235>.
 14. Kyung Won Lee, Yun Jeong Hong, Si Baek Lee, Seong Hoon Kim, Yun Sang Oh, Yongbang Kim, and Jeong Wook Park « Neurosyphilis as a Rare Cause of Mild Cognitive Impairment and Depression: Two Case Reports and Literature Review ». *Dement Neurocogn Disord.* 2021 Oct; 20(4): 112–115. Published online 2021 Oct 20. doi: 10.12779/dnd.2021.20.4.112
 15. Cerami, Chiara, Pasquale Anthony Della Rosa, Giuseppe Magnani, Roberto Santangelo, Alessandra Marcone, Stefano F. Cappa, et Daniela Perani. « Brain Metabolic Maps in Mild Cognitive Impairment Predict Heterogeneity of Progression to Dementia ». *NeuroImage: Clinical* 7 (2015): 187-94. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.12.004>.
 16. Mosbah, Amel, Eve Tramoni, Eric Guedj, Sandrine Aubert, Géraldine Daquin, Mathieu Ceccaldi, Olivier Félician, et Fabrice Bartolomei. « Clinical, Neuropsychological, and Metabolic Characteristics of Transient Epileptic Amnesia Syndrome ». *Epilepsia* 55, n° 5 (mai 2014): 699-706. <https://doi.org/10.1111/epi.12565>.
 17. Rossor, Martin N, Nick C Fox, Catherine J Mummery, Jonathan M Schott, et Jason D Warren. « The Diagnosis of Young-Onset Dementia ». *The Lancet Neurology* 9, n° 8 (août 2010): 793-806. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70159-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70159-9).
 18. Verstraeten, Edwin. « Neurocognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome ». *Current Neurology and Neuroscience Reports* 7, n° 2 (mars 2007): 161-66. <https://doi.org/10.1007/s11910-007-0012-8>.

19. Butler, C. R., A. Bhaduri, J. Acosta-Cabronero, P. J. Nestor, N. Kapur, K. S. Graham, J. R. Hodges, et A. Z. Zeman. « Transient Epileptic Amnesia: Regional Brain Atrophy and Its Relationship to Memory Deficits ». *Brain* 132, n° 2 (février 2009): 357-68. <https://doi.org/10.1093/brain/awn336>.
20. Frisoni, Giovanni B., Bengt Winblad, et John T. O'Brien. « Revised NIA-AA Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Step Forward but Not yet Ready for Widespread Clinical Use ». *International Psychogeriatrics* 23, n° 8 (octobre 2011): 1191-96. <https://doi.org/10.1017/S1041610211001220>.
21. Hypoxie et mémoire : impacts neuropathologiques et neuropsychologiques des différents types d'hypoxie. Carine Malle, Cyprien Bourrilhon, Mickael Laisney, Peggy Quinette, Béatrice Desgranges, Francis Eustache, Christophe Piérard John Libbey Eurotext | « Revue de neuropsychologie » 2012/1 Volume 4 | pages 60 à 68 ISSN 2101-6739 DOI 10.3917/rne.041.0060.
22. Ismail, Zahinoor, Heba Elbayoumi, Corinne E. Fischer, David B. Hogan, Colleen P. Millikin, Tom Schweizer, Moyra E. Mortby, Eric E. Smith, Scott B. Patten, et Kirsten M. Fiest. « Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *JAMA Psychiatry* 74, n° 1 (1 janvier 2017): 58. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3162>.
23. Ancelin, Marie L, Sylvaine Artero, Florence Portet, Anne-Marie Dupuy, Jacques Touchon, et Karen Ritchie. « Non-Degenerative Mild Cognitive Impairment in Elderly People and Use of Anticholinergic Drugs: Longitudinal Cohort Study ». *BMJ* 332, n° 7539 (25 février 2006): 455-59. <https://doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE>.
24. Sperling, R., D. Greve, A. Dale, R. Killiany, J. Holmes, H. D. Rosas, A. Cocchiarella, et al. « Functional MRI Detection of Pharmacologically Induced Memory Impairment ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99, n° 1 (8 janvier 2002): 455-60. <https://doi.org/10.1073/pnas.012467899>.
25. Jack, Clifford R., David A. Bennett, Kaj Blennow, Maria C. Carrillo, Billy Dunn, Samantha Budd Haeberlein, David M. Holtzman, et al. « NIA-AA Research Framework: Toward a Biological Definition of Alzheimer's Disease ». *Alzheimer's & Dementia* 14, n° 4 (avril 2018): 535-62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
26. Sachdev, Perminder, Raj Kalaria, John O'Brien, Ingmar Skoog, Suvarna Alladi, Sandra E. Black, Deborah Blacker, et al. « Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement ». *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 28, n° 3 (juillet 2014): 206-18. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>.
27. Kinnecom, C, M H Lev, L Wendell, E E Smith, J Rosand, M P Frosch, et S M Greenberg. « Course of Cerebral Amyloid Angiopathy– Related Inflammation », 2007, 7.
28. Hugues Chabriat; Anne Joutel; Martin Dichgans; Elizabeth Tournier-Lasserre; Marie-Germaine Bousser (2009). *CADASIL*. , 8(7), 643–653. doi:10.1016/s1474-4422(09)70127-9

29. Ferman, T. J., G. E. Smith, K. Kantarci, B. F. Boeve, V. S. Pankratz, D. W. Dickson, N. R. Graff-Radford, et al. « Nonamnesic Mild Cognitive Impairment Progresses to Dementia with Lewy Bodies ». *Neurology* 81, n° 23 (3 décembre 2013): 2032-38. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47>.
30. Molano, Jennifer, Bradley Boeve, Tanis Ferman, Glenn Smith, Joseph Parisi, Dennis Dickson, David Knopman, et al. « Mild Cognitive Impairment Associated with Limbic and Neocortical Lewy Body Disease: A Clinicopathological Study ». *Brain* 133, n° 2 (février 2010): 540-56. <https://doi.org/10.1093/brain/awp280>.
31. Fujishiro, Hiroshige, Shinichiro Nakamura, Maiko Kitazawa, Kiyoshi Sato, et Eizo Iseki. « Early Detection of Dementia with Lewy Bodies in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment Using 123I-MIBG Cardiac Scintigraphy ». *Journal of the Neurological Sciences* 315, n° 1-2 (avril 2012): 115-19. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.11.012>.
32. Claassen, D. O., K. A. Josephs, J. E. Ahlskog, M. H. Silber, M. Tippmann-Peikert, et B. F. Boeve. « REM Sleep Behavior Disorder Preceding Other Aspects of Synucleinopathies by up to Half a Century ». *Neurology* 75, n° 6 (10 août 2010): 494-99. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ec7fac>.
33. Nelson, Peter T., Frederick A. Schmitt, Yushun Lin, Erin L. Abner, Gregory A. Jicha, Ela Patel, Paula C. Thomason, et al. « Hippocampal Sclerosis in Advanced Age: Clinical and Pathological Features ». *Brain* 134, n° 5 (mai 2011): 1506-18. <https://doi.org/10.1093/brain/awr053>.
34. Crary, John F., John Q. Trojanowski, Julie A. Schneider, Jose F. Abisambra, Erin L. Abner, Irina Alafuzoff, Steven E. Arnold, et al. « Primary Age-Related Tauopathy (PART): A Common Pathology Associated with Human Aging ». *Acta Neuropathologica* 128, n° 6 (décembre 2014): 755-66. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>.
35. Jefferson-George, Kyra S., David A. Wolk, Edward B. Lee, et Corey T. McMillan. « Cognitive Decline Associated with Pathological Burden in Primary Age-related Tauopathy ». *Alzheimer's & Dementia* 13, n° 9 (septembre 2017): 1048-53. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.028>.
36. Tolnay, M., M. Schwieterl, A. U. Monsch, H. B. Staehelin, D. Langui, et A. Probst. « Argyrophilic Grain Disease: Distribution of Grains in Patients with and without Dementia ». *Acta Neuropathologica* 94, n° 4 (12 octobre 1997): 353-58. <https://doi.org/10.1007/s004010050718>.
37. Probst A, Tolnay M. La maladie des grains argyrophiles : une cause fréquente mais encore largement méconnue de démence chez les personnes âgées. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:155-65.
38. Wallon, D., C. Sommervogel, A. Laquerrière, O. Martinaud, M. Lecourtois, et D. Hannequin. « Maladie Des Grains Argyrophiles : Composante Synergique de La

Démence ? » *Revue Neurologique* 166, n° 4 (avril 2010): 428-32.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.10.012>.

39. Ferrer, I., G. Santpere, et F. W. van Leeuwen. « Argypophilic Grain Disease ». *Brain* 131, n° 6 (29 janvier 2008): 1416-32. <https://doi.org/10.1093/brain/awm305>.
40. Jack, Clifford R., David S. Knopman, Stephen D. Weigand, Heather J. Wiste, Prashanthi Vemuri, Val Lowe, Kejal Kantarci, et al. « An Operational Approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association Criteria for Preclinical Alzheimer Disease ». *Annals of Neurology* 71, n° 6 (juin 2012): 765-75. <https://doi.org/10.1002/ana.22628>.
41. Julien Lagarde, Pauline Olivieri, Matteo Tonietto, Philippe Gervais, Claude Comtat, Fabien Caillé, Michel Bottlaender, Marie Sarazin. Distinct amyloid and tau PET signatures are associated with diverging clinical and imaging trajectories in patients with amnesic syndrome of the hippocampal type. *Translational Psychiatry*, vol. 11, 498 (2021). <https://dx.doi.org/10.1038/s41398-021-01628-9>
42. Hornberger, M.; Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain*, 135(3), 678-692. doi:10.1093/brain/aws011
43. Bertoux, Maxime; de Souza, Leonardo Cruz; Corlier, Fabian; Lamari, Foudil; Bottlaender, Michel; Dubois, Bruno; Sarazin, Marie (2014). Two Distinct Amnesic Profiles in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biological Psychiatry*, 75(7), 582-588. doi:10.1016/j.biopsych.2013.08.017
44. De Souza LC, Chupin M, Bertoux M et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J Alzheimers Dis* 2013;36(1):57-66.
45. Broe, M.; Hodges, J.R.; Schofield, E.; Shepherd, C.E.; Kril, J.J.; Halliday, G.M. (2003). Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. *Neurology*, 60(6), 1005-1011. doi:10.1212/01.WNL.0000052685.09194.39
46. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical Characterization. *Neurology*. 2009 (in press)
47. Yuan, Y., Z.-X. Gu, et W.-S. Wei. « Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography, Single-Photon Emission Tomography, and Structural MR Imaging for Prediction of Rapid Conversion to Alzheimer Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis ». *American Journal of Neuroradiology* 30, n° 2 (février 2009): 404-10. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1357>.
48. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology*. 1999;52:1687-1689
49. Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, et al. Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007 Sep;28(9):1330-1339.

50. Jagust W, Landau S, Shaw LM. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*. 2009 (in press)
51. Jack CR, Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):665–680.
52. *Acta Neuropathol*. 2017 May; 133(5): 705–715. Published online 2017 Feb 3. doi: 10.1007/s00401-017-1681-2. PMID: 28160067. PMCID: PMC6091858. NIHMSID: NIHMS983971. Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: A clinico-imaging-pathological study of primary age related tauopathy (PART). Keith A. Josephs, MD, MST, MSc,1,2 Melissa E. Murray, PhD,7 Nirubol Tosakulwong, BS,3 Jennifer L. Whitwell, PhD,4 David S. Knopman, MD,1 Mary M. Machulda, PhD,5 Stephen D. Weigand, MS,3 Bradley F. Boeve, MD,1 Kejal Kantarci, MD,4 Leonard Petrucelli, PhD,7 Val J. Lowe, MD,4 Clifford R. Jack, Jr, MD,4 Ronald C. Petersen, MD, PhD,1 Joseph E. Parisi, MD,6 and Dennis W. Dickson, MD7
53. K. A. Jellinger (1994). Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old humans. , 88(6), 599–599. doi:10.1007/bf00296500
54. Leverenz, James B.; Agustin, Christina M.; Tsuang, Debby; Peskind, Elaine R.; Edland, Steven D.; Nochlin, David; DiGiacomo, Lillian; Bowen, James D.; McCormick, Wayne C.; Teri, Linda; Raskind, Murray A.; Kukull, Walter A.; Larson, Eric B. (2002). Clinical and Neuropathological Characteristics of Hippocampal Sclerosis. *Archives of Neurology*, 59(7), 1099–. doi:10.1001/archneur.59.7.1099
55. Hatanpaa, K. J.; Blass, D. M.; Pletnikova, O.; Crain, B. J.; Bigio, E. H.; Hedreen, J. C.; White, C. L.; Troncoso, J. C. (2004). Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology*, 63(3), 538–542. doi:10.1212/01.WNL.0000129543.46734.C0
56. D. W. Dickson; P. Davies; C. Bevona; K. H. Van Hoesven; S. M. Factor; E. Grober; M. K. Aronson; H. A. Crystal (1994). Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (≥ 80 years of age) humans. , 88(3), 212–221. doi:10.1007/bf00293396
57. Corey-Bloom, J.; Sabbagh, M. N.; Bondi, M. W.; Hansen, L.; Alford, M. F.; Masliah, E.; Thal, L. J. (1997). Hippocampal Sclerosis Contributes to Dementia in the Elderly. *Neurology*, 48(1), 154–160. doi:10.1212/WNL.48.1.154
58. Kril, J J (2002). Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(6), 747–751. doi:10.1136/jnnp.72.6.747
59. Lars-Olof Wahlund; Eva Pihlstrand; Maria Eriksson Jönhagen (2003). Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. , 107(Supplement s179), 21–24. doi:10.1034/j.1600-0404.107.s179.3.x

60. Jack, C.R., R.C. Petersen, Y.C. Xu, P.C. O'Brien, G.E. Smith, R.J. Ivnik, B.F. Boeve, S.C. Waring, E.G. Tangalos, et E. Kokmen. « Prediction of AD with MRI-Based Hippocampal Volume in Mild Cognitive Impairment ». *Neurology* 52, n° 7 (1 avril 1999): 1397-1397. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1397>.
61. Fouquet, Marine, Béatrice Desgranges, Brigitte Landeau, Edouard Duchesnay, Florence Mézenge, Vincent de la Sayette, Fausto Viader, Jean-Claude Baron, Francis Eustache, et Gaël Chételat. « Longitudinal Brain Metabolic Changes from Amnesic Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease ». *Brain* 132, n° 8 (août 2009): 2058-67. <https://doi.org/10.1093/brain/awp132>.
62. Nguyen, T.-B., J. Cogez, A.-L. Bonnet, V. De La Sayette, et F. Viader. « MCI amnésique isolé durant deux ans révélant une dégénérescence cortico-basale : à propos d'un cas ». *Revue Neurologique* 170 (avril 2014): A9. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.055>.
63. Petersen, Ronald C., Joseph E. Parisi, Dennis W. Dickson, Kris A. Johnson, David S. Knopman, Bradley F. Boeve, Gregory A. Jicha, et al. « Neuropathologic Features of Amnesic Mild Cognitive Impairment ». *Archives of Neurology* 63, n° 5 (1 mai 2006): 665. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.665>.
64. Rascovsky, Katya, John R. Hodges, David Knopman, Mario F. Mendez, Joel H. Kramer, John Neuhaus, John C. van Swieten, et al. « Sensitivity of Revised Diagnostic Criteria for the Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia ». *Brain* 134, n° 9 (septembre 2011): 2456-77. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.
65. Hornberger, M., et O. Piguet. « Episodic Memory in Frontotemporal Dementia: A Critical Review ». *Brain* 135, n° 3 (1 mars 2012): 678-92. <https://doi.org/10.1093/brain/aws011>.
66. Souza, Leonardo Cruz de, Marie Chupin, Maxime Bertoux, Stéphane Lehéricy, Bruno Dubois, Foudil Lamari, Isabelle Le Ber, Michel Bottlaender, Olivier Colliot, et Marie Sarazin. « Is Hippocampal Volume a Good Marker to Differentiate Alzheimer's Disease from Frontotemporal Dementia? » *Journal of Alzheimer's Disease* 36, n° 1 (4 juin 2013): 57-66. <https://doi.org/10.3233/JAD-122293>.
67. McKeith, Ian G., Tanis J. Ferman, Alan J. Thomas, Frédéric Blanc, Bradley F. Boeve, Hiroshige Fujishiro, Kejal Kantarci, et al. « Research Criteria for the Diagnosis of Prodromal Dementia with Lewy Bodies ». *Neurology* 94, n° 17 (28 avril 2020): 743-55. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009323>.
68. Nelson, Peter T, Dennis W Dickson, John Q Trojanowski, Clifford R Jack, Patricia A Boyle, Konstantinos Arfanakis, Rosa Rademakers, et al. « Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Consensus Working Group Report ». *Brain* 142, n° 6 (1 juin 2019): 1503-27. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>.
69. Bertoux, Maxime, Pascaline Cassagnaud, Thibaud Lebouvier, Florence Lebert, Marie Sarazin, Isabelle Le Ber, Bruno Dubois, et al. « Does Amnesia Specifically Predict Alzheimer's Pathology? A Neuropathological Study ». *Neurobiology of Aging* 95 (1 novembre 2020): 123-30. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.011>.

70. Chui, Helena C, et Liliana Ramirez-Gomez. « Clinical and Imaging Features of Mixed Alzheimer and Vascular Pathologies ». *Alzheimer's Research & Therapy* 7, n° 1 (décembre 2015): 21. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0104-7>.
71. Sennik, Simrin, Tom A. Schweizer, Corinne E. Fischer, et David G. Munoz. « Risk Factors and Pathological Substrates Associated with Agitation/Aggression in Alzheimer's Disease: A Preliminary Study Using NACC Data ». *Journal of Alzheimer's Disease* 55, n° 4 (20 décembre 2016): 1519-28. <https://doi.org/10.3233/JAD-160780>.
72. Jellinger, Kurt A., Irina Alafuzoff, Johannes Attems, Thomas G. Beach, Nigel J. Cairns, John F. Crary, Dennis W. Dickson, et al. « PART, a Distinct Tauopathy, Different from Classical Sporadic Alzheimer Disease ». *Acta Neuropathologica* 129, n° 5 (mai 2015): 757-62. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1407-2>.
73. Duyckaerts, Charles, Heiko Braak, Jean-Pierre Brion, Luc Buée, Kelly Del Tredici, Michel Goedert, Glenda Halliday, et al. « PART Is Part of Alzheimer Disease ». *Acta Neuropathologica* 129, n° 5 (mai 2015): 749-56. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1390-7>.
74. Dubois B, Touchon J, Portet F et al. "Les cinq mots", épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Presse Med* 2002;31:1696-9.
75. DeCarli, Charles. « Mild Cognitive Impairment: Prevalence, Prognosis, Aetiology, and Treatment ». *The Lancet Neurology* 2, n° 1 (janvier 2003): 15-21. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00262-X).
76. Julien Lagarde, Pauline Olivieri, Matteo Tonietto, Philippe Gervais, Claude Comtat, Fabien Caillé, Michel Bottlaender and Marie Sarazin « Distinct amyloid and tau PET signatures are associated with diverging clinical and imaging trajectories in patients with amnesic syndrome of the hippocampal type ». *Translational Psychiatry* (2021)11:498. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01628-9>
77. Nelson, Peter T., Charles D. Smith, Erin L. Abner, Bernard J. Wilfred, Wang-Xia Wang, Janna H. Neltner, Michael Baker, et al. « Hippocampal Sclerosis of Aging, a Prevalent and High-Morbidity Brain Disease ». *Acta Neuropathologica* 126, n° 2 (août 2013): 161-77. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1154-1>.
78. Whitwell, Jennifer L., et Keith A. Josephs. « Neuroimaging in Frontotemporal Lobar Degeneration—Predicting Molecular Pathology ». *Nature Reviews Neurology* 8, n° 3 (mars 2012): 131-42. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.7>.
79. Lebouvier, T., M. Bertoux, M. Leroy, F. Lebert, V. Deramecourt, et F. Pasquier. « Diagnostic positif et étiologique des démences frontotemporales ». *Pratique Neurologique - FMC* 10, n° 2 (avril 2019): 101-11. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2019.02.012>.

80. Bertoux, Maxime, Leonardo Cruz de Souza, Claire O'Callaghan, Andrea Greve, Marie Sarazin, Bruno Dubois, et Michael Hornberger. « Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? » *Journal of Alzheimer's Disease* 49, n° 4 (20 novembre 2015): 1065-74. <https://doi.org/10.3233/JAD-150686>.

Annexes

1. Annexe 1 : Echelle IADL

1. Aptitude à utiliser le téléphone	
1. Se sert normalement du téléphone	1
2. Compose quelques numéros très connus	1
3. Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1
4. N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0
5. Incapable d'utiliser le téléphone	0
2. Courses	
1. Fait les courses	1
2. Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0
3. Doit être accompagné pour faire les courses	0
4. Complètement incapable de faire les courses	0
3. Préparation des aliments	
0. Non applicable, n'a jamais préparé de repas	
1. Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1
2. Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
3. Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0
4. Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0
4. Entretien ménager	
0. Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères	
1. Entretien sa maison seul ou avec aide occasionnelle	1
2. Effectue quelques taches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1
3. Effectue quelques taches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1
4. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1
5. Est incapable de participer à quelques tâches ménagères que ce soit	0
5. Blanchisserie	
0. Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie	
1. Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1
2. Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1
3. Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0
6. Moyen de transport	
1. Utilise les moyens de transport de façon indépendante ou conduit sa propre voiture.	1
2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1
3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1
4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0
7. Responsabilité à l'égard de son traitement	
1. Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
2. Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0
3. Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0

8. Aptitude à manipuler l'argent	
0. Non applicable, n'a jamais manipulé d'argent	
1. Gère ses finances de façon autonome	1
2. Se débrouille pour les achats quotidiens, mais à besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1
3. Incapable de manipuler l'argent	0
TOTAL SCORE IADL	/8

2. Annexe 2 : Score CIRS-G

Système d'organes	Score				
	aucun problème	léger problème	problème modéré	problème sévère	problème très grave
1. Cardiaque (cœur uniquement)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Appareil gastro-intestinal supérieur (oesophage, estomac et duodénum;	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Hépatique (foie et voies biliaires)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Rénal (uniquement les reins)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde ; seins ; infections systémiques ; intoxications)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire, psychose).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Description des scores

0. **Aucun problème:** Aucune pathologie n'affecte ce système ou problèmes médicaux antérieurs sans importance clinique
1. **Problème léger:** Problème actuel léger ou problème antérieur important
2. **Problème modéré:** Atteinte ou morbidité modéré/e et/ou nécessitant un traitement (de première ligne).
3. **Problème sévère:** Pathologie sévère et/ou atteinte constante et invalidante et/ou maîtrise des problèmes chroniques difficile (schéma thérapeutique complexe).
4. **Problème très grave:** Pathologie extrêmement sévère et/ou traitement immédiat requis et/ou défaillance d'un organe et /ou incapacité fonctionnelle grave.

3. Annexe 3 : PHQ-9

Au cours des deux dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous été dérangé par les problèmes suivants?	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié du temps	Presque tous les jours
1. Peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses*	0	1	2	3
2. Vous sentir triste, déprimé ou désespéré*	0	1	2	3
3. Difficultés à vous endormir, à rester endormi ou trop dormir	0	1	2	3
4. Vous sentir fatigué ou avoir peu d'énergie	0	1	2	3
5. Peu d'appétit ou trop d'appétit	0	1	2	3
6. Mauvaise perception de vous-même, vous pensez que vous êtes un perdant ou que vous n'avez pas satisfait vos propres attentes ou celles de votre famille	0	1	2	3
7. Difficultés à vous concentrer sur des choses telles que lire le journal ou regarder la télévision	0	1	2	3
8. Vous bougez ou vous parlez si lentement que les autres personnes ont pu le remarquer. Ou, au contraire, vous êtes si agité que vous bougez beaucoup plus que d'habitude.	0	1	2	3
9. Vous avez pensé que vous seriez mieux mort ou pensé à vous blesser d'une façon ou d'une autre ¹ .	0	1	2	3

Score total : somme des scores obtenus à chaque question : _____

Si vous avez coché au moins un des problèmes nommés dans ce questionnaire, répondez à la question suivante : Dans quelle mesure ce ou ces problèmes ont-ils rendu difficiles votre travail, vos tâches à la maison ou votre capacité à bien vous entendre avec les autres?

Pas du tout
difficile

Plutôt
difficile

Très
difficile

Extrêmement
difficile

1. Si le patient répond **oui à la question 9**, une évaluation du risque suicidaire ou de l'auto-agressivité par un professionnel de la santé ou des services sociaux qualifié est conseillée.

- ▶ Le score maximal est **27**.
- ▶ Les items 1 à 9 sont cotés sur une échelle de 0 à 3.
- ▶ L'item 10 (niveau de fonctionnement) est coté sur une échelle entre 0 et 4, allant de « pas du tout difficile » à « extrêmement difficile ».

Seuils diagnostiques concernant la sévérité de la dépression¹

- Absence de dépression : 0-4 points
- Dépression légère : 5-9 points
- Dépression modérée : 10-14 points
- Dépression modérément sévère : 15-19 points
- Dépression sévère : 20-27 points

4. Annexe 4 : GAD-7

GAD-7

Au cours des 14 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous été dérangé(e) par les problèmes suivants?	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié des jours	Presque tous les jours
<i>(Utilisez un « ✓ » pour indiquer votre réponse)</i>				
1. Sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension	0	1	2	3
2. Incapable d'arrêter de vous inquiéter ou de contrôler vos inquiétudes	0	1	2	3
3. Inquiétudes excessives à propos de tout et de rien	0	1	2	3
4. Difficulté à se détendre	0	1	2	3
5. Agitation telle qu'il est difficile de rester tranquille	0	1	2	3
6. Devenir facilement contrarié(e) ou irritable	0	1	2	3
7. Avoir peur que quelque chose d'épouvantable puisse arriver	0	1	2	3

5. Annexe 5 : DAPHNE

	NA	Normal (0)	Trouble très léger (1)	Trouble léger (2)	Trouble modéré (3)	Trouble sévère (4)
1 Désinhibition						
Perte des convenances sociales		Pas de trouble	Le sujet fait des remarques désagréables, blessantes à ses proches ; le sujet recherche des contacts avec des gens qu'il ne connaît pas	Le sujet fait des remarques désagréables, gênantes, blessantes aux gens qu'il ne connaît pas	Le sujet n'est plus capable de participer à une activité sociale du fait de conduites inappropriées (impatience aux caisses de supermarché etc.).	Le sujet interrompt les activités des gens qu'il ne connaît pas, a des actions inappropriées telles, qu'il trouble l'ordre social (propos obscènes, déambulation, urination...)
Jovialité inappropriée		Pas de trouble	Le sujet est jovial et rit excessivement mais dans des situations appropriées et peut se taire si on lui dit	Le sujet est jovial et rit excessivement dans des situations appropriées mais sans pouvoir s'arrêter	Le sujet est jovial dans des situations gênantes socialement (en abordant des inconnus...)	Le sujet est jovial et dit des choses inconvenantes et très gênantes (blagues, ricanement) dans des situations inappropriées (lors de funérailles, devant de jeunes enfants...)
Dépenses inconsidérées		Pas de trouble	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur mais peut être en partie raisonné	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur sans pouvoir être raisonné	Le sujet achète à de multiples reprises des objets qui ne lui servent à rien, des objets onéreux et ne comprend pas que c'est excessif	Le sujet s'est endetté du fait de ses achats multiples, ou du fait de jeux d'argent (casino, grattage etc.)
Désinhibition sexuelle		Pas de trouble	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation mais peut s'arrêter	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et <i>incontrôlés</i> . Il peut joindre le geste à la parole.	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et <i>incontrôlés</i> . Il joint le geste à la parole et est indécent (se deshabille dans des endroits inappropriés...).	Le sujet a des conduites sexuelles inappropriées (masturbation en public, zoophilie, attouchement sur mineurs...)
2 Apathie						
Perte d'initiative, d'intérêt social		Pas de trouble	Le sujet doit être stimulé pour faire des activités inhabituelles mais réussit à les faire.	Le sujet peut faire ses activités habituelles mais s'interrompt dans la réalisation d'une tâche habituelle. Il peut la reprendre si on le stimule	Le sujet s'interrompt dans la réalisation d'une tâche et ne reprend pas quand on le stimule ou n'a plus envie de faire ses activités habituelles	Le sujet n'est intéressé par rien, ne fait rien de la journée malgré les stimulations, il reste assis dans son fauteuil ou couché toute la journée
3 Perte d'empathie						
Emoussement affectif, indifférence		Pas de trouble	Le sujet se plaint d'avoir moins d'affets envers ses proches	Le sujet s'intéresse moins aux récits de ses proches ou aux faits d'actualité connotés émotionnellement. Il exprime moins ses émotions	Le sujet est indifférent vis-à-vis de ses proches au point de ne pas être attentionné ou n'est plus concerné lorsque l'on parle de lui	Le sujet n'exprime ou ne décode plus aucune émotion ; il peut avoir des réactions émotionnelles inappropriées
4 Persévérations						
Idees fixes, comportements stéréotypés (tics, collectionnisme, bruxisme...)		Pas de trouble	Le sujet amasse des objets ou a du mal à jeter ou a une activité de plus en plus routinière	Le sujet collectionne des objets inhabituels, ou ne jette plus rien ou a des activités ritualisées (même trajet...) ou des obsessions (heure...) Mais cela est compatible avec une vie sociale.	Le sujet accumule quantité d'objets ou a très souvent du mal à rester assis ... Il a des rituels très fréquents au point de nuire à son entourage	Le sujet a des rituels incessants : grincement de dents, frottement sur corps, (voire blessure par grattage), manipulation de vêtements, agrippement d'objets à sa portée, répétition de mots ou de phrases. Ne tient pas en place
5 Hyperoralité						
Troubles du comportement alimentaire -préférence nouvelle pour les sucreries		Pas de trouble	Le sujet a une préférence nouvelle pour les sucreries alors qu'il n'en mangeait pas avant.	Le sujet a des préférences ou bizarreries alimentaires que l'on peut en partie raisonner.	Le sujet mange ou boit de manière excessive sans que l'on puisse le raisonner (cadenas sur les placards...)	Le sujet mange ou boit tout ce qui est à sa portée, y compris dans les assiettes et les verres des autres ou mange des choses non comestibles.
Boulimie, glotonnerie		Pas de troubles	Le sujet mange plus qu'avant, a pris du poids	Le sujet mange de manière glotonne, voracement, sans cependant se salir	Le sujet mange vite, salement, mange de grosses bouchées au risque de s'étouffer	Le sujet mange salement, avec les mains, ne coupe plus ses aliments, garde les aliments dans la bouche. A pris beaucoup de poids.
6 Négligence						
Négligence de l'hygiène personnelle Négligence vestimentaire		Pas de trouble	Le sujet est moins coquet, moins soigné dans sa tenue.	Le sujet doit être stimulé pour aller se laver ou pour changer de vêtements	Le sujet peut se laver ou changer de vêtements uniquement sous la menace ou par ruse de ses proches	Incurie majeure (ongles sales, cheveux sales, vêtements tachés etc.)

6. Annexe 6 : Questionnaire d'apathie, version aidant

1 - Emoussement affectif	F x G = / 12
---------------------------------	---------------------

Le sujet se montre-t-il affectueux ? manifeste-t-il des émotions ?

Oui = 0 Non à l'une de ces propositions = faire cotation Fréquence et Gravité

FRÉQUENCE

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	1
Assez souvent : environ une fois par semaine	2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	4

DEGRÉ DE GRAVITE

Léger : perceptible mais a peu de conséquences sur les activités quotidiennes	1
Moyen : flagrant mais peut être surmonté grâce aux persuasions et encouragements de l'entourage	2
Important : aucun encouragement ni événement extérieur ne parvient à le faire disparaître.	3

2 – Perte d'initiative :	F x G = / 12
---------------------------------	---------------------

Le sujet engage -il une conversation de manière spontanée ? Prend-il des décisions ? Dans la vie quotidienne, fait-il référence à vous quand il doit prendre une décision ou quand on lui pose une question ?

Oui = 0 Non à l'une de ces propositions = faire cotation Fréquence et Gravité

FRÉQUENCE

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	1
Assez souvent : environ une fois par semaine	2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	4

DEGRÉ DE GRAVITE

Léger.	1
Moyen	2
Important.	3

3 – Perte d'intérêt :	F x G = / 12
------------------------------	---------------------

Le sujet :

- S'intéresse-t-il aux activités et aux projets de autres ?
- Manifeste de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ?
- Est enthousiaste par rapport à ses centres d'intérêt ou son activité professionnelle ?

Oui = 0 Non à l'une de ces propositions = faire cotation Fréquence et Gravité

FRÉQUENCE

Quelquefois : moins d'une fois par semaine	1
Assez souvent : environ une fois par semaine	2
Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours	3
Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps	4

DEGRÉ DE GRAVITE

Léger.	1
Moyen	2
Important.	3

SCORE TOTAL:	(1+2+3)	/ 36
---------------------	---------	-------------

Modalités d'utilisation de l'IA Accompagnant

Une ou plusieurs questions permettent d'évaluer chacune des dimensions Il est donc tout d'abord possible d'utiliser l'IA comme un entretien semi structuré. En effet les questions sont posées pour déterminer si le changement de comportement est présent ou absent.

Si la réponse a l'une de ces questions est négative il est alors possible d'obtenir pour la dimension une évaluation quantitative sur :

La Fréquence (de 1 à 4) du trouble en posant la question suivante:

« Avec quelle fréquence ce ou ces problèmes se produisent ? »

La Gravité (de 1 à 3) du trouble en posant la question suivante:

« Quelle est la gravité de ces problèmes ? »

4 Scores peuvent être obtenus:

Emoussement affectif :	score Fréquence x gravité sur 12
Perte d'initiative:	score Fréquence x gravité sur 12
Perte d'intérêt :	score Fréquence x gravité sur 12
Score total :	sur 36

7. Annexe 7 : Echelle d'EPWORTH

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez **0** : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
notez **1** : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
notez **2** : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
notez **3** : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois»: **forte** chance.

- Pendant que vous êtes occupé à lire un document	0	1	2	3
- Devant la télévision ou au cinéma	0	1	2	3
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...)	0	1	2	3
- Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...)	0	1	2	3
- Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
- En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche.....	0	1	2	3
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool	0	1	2	3
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage	0	1	2	3

Total (de 0 à 24) :

- En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.

- De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes.

- Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.

8. Annexe 8 : Score de Fluctuation de Mayo

Tableau 1. Échelle de fluctuations cognitives et de vigilance adaptée du *Fluctuation Mayo questionnaire*, 2004.
Table 1. *Scale of cognitive and vigilance fluctuations adapted from the Fluctuation Mayo questionnaire, 2004.*

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

9. Annexe 9 : Questionnaire neurovégétatif et neursensoriel

➤ Phénomènes neurovégétatifs :

✓ Hypotension orthostatique :

- Pression artérielle allongée après 5 minutes de repos
- Fréquence cardiaque
- Pression artérielle debout après 1 minute
- Fréquence cardiaque
- Pression artérielle debout après 3 minutes
- Fréquence cardiaque

- ✓ **Présence d'une sècheresse :** Buccale : Oui Non
Oculaire : Oui Non
Nasale : Oui Non

✓ Hypersalivation :

- 0 = salivation normale
1 = hypersalivation occasionnelle
2 = hypersalivation journalière ou permanente

Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

✓ Lacrimation :

- 0 = lacrimation normale
1 = larmolement occasionnel
2 = larmolement journalier ou permanent

Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

✓ Rhinorrhée : *pour cet item il ne sera pas tenu compte des rhinorrhées saisonnières*

- 0 = Normal
1 = rhinorrhée occasionnelle
2 = rhinorrhée journalière ou permanente

Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

✓ Photophobie :

- 0 = sensibilité normale à la lumière
1 = photophobie occasionnelle ou avec seulement certains types de lumière
2 = photophobie permanente ou avec tous types de lumières

Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

✓ Constipation :

- 0 = pas de changement du transit intestinal habituel
1 = Constipation occasionnelle mais ne nécessitant pas de traitement
2 = Constipation fréquente nécessitant l'utilisation de laxatifs

Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

✓ **Troubles sexuels :**

- 0 = pas de problèmes
- 1 = Légèrement modifiés comparés à l'état antérieur
- 2 = Sévèrement modifiés par rapport à l'état antérieur

Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

- : Baisse de la libido
- : Augmentation de la libido
- : Troubles de l'érection

✓ **Troubles urinaires :**

- 0 = pas de problèmes
- 1 = Légèrement modifiés comparés à l'état antérieur
- 2 = Sévèrement modifiés par rapport à l'état antérieur

Si oui :

- Pollakiurie Oui Non
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
- Fuite urinaire Oui Non
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
- Vessie rétentionniste Oui Non
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
- Résidu post-mictionnel Oui Non
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
- Autre Oui Non
Si oui, préciser _____ depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

✓ **Troubles du goût :**

- 0 = pas de problèmes
- 1 = Troubles du goût occasionnels
- 2 = Troubles du goût journaliers ou permanents

Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

✓ **Troubles de l'odorat:**

- 0 = pas de problèmes
- 1 = Troubles de l'odorat occasionnels
- 2 = Troubles de l'odorat journaliers ou permanents

Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

10. Annexe 10 : Questionnaire d'hallucinations et d'illusions

	Participant	Accompagnant
<p>✓ Hallucination visuelle Vous est-il arrivé de voir des personnes, des animaux, des objets, des ombres ou des lumières, etc..., des choses qui n'existaient pas, que les autres ne voyaient pas, qui n'étaient pas réellement là ?</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<p>✓ Illusion visuelle Vous est-il arrivé de voir des personnes, des animaux, des objets, des ombres ou des lumières, etc..., des choses qui se transforment ?</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<p>✓ Hallucination auditive Vous est-il arrivé d'entendre des sons, de la musique ou des bruits de voix que les autres n'entendaient pas ?</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<p>✓ Hallucination olfactive /gustative Vous est-il arrivé-t-il de sentir (odorat ou goût) des choses que les autres ne sentaient pas ?</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<p>✓ Phénomènes psychotiques mineurs Avez-vous eu la sensation d'une forte présence, que quelqu'un était là, alors qu'il n'y avait en réalité personne ?</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<p>- Vous est-il arrivé de voir autre chose à la place d'un objet réel, par exemple de voir une personne ou un animal à la place d'un buisson ou d'un arbre, ou encore un insecte à la place d'une tache sur le sol ?</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<p>- Avez-vous eu la sensation de voir un animal ou une personne passer brièvement sur le côté, alors qu'il n'y avait rien ?</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<p>- Délire Avez-vous eu parfois des idées bizarres, par exemple le sentiment qu'on cherchait à vous nuire, à vous voler, ou que des personnes de votre entourage vous trompaient</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<p>✓ Délire d'identification Vous est-il arrivé de reconnaître une personne, un objet ou un lieu alors que vous ne l'aviez jamais vu ; ou vous est-il arrivé de penser que vos proches ou d'autres personnes, que votre lieu de vie ou d'autres lieux soient en réalité des copies</p>	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui

11. Annexe 11 : Questionnaire pour recherche de TCSP

	Participant			Accompagnant
				<input type="checkbox"/> NA (si le patient et l'accompagnant ne partage pas la même chambre)
Bougez-vous pendant votre sommeil ?	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui		Le sujet bouge-t-il pendant son sommeil	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Avez-vous fréquemment des cauchemars ou des nuits agitées	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui		Le sujet a-t-il fréquemment	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Depuis combien de temps ? (années) :	____, ____		Depuis combien de temps ? (années) :	____, ____
Avez-vous déjà fait un enregistrement du sommeil	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Ne sait pas		Le sujet a-t-il déjà fait un enregistrement du sommeil	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Si oui, cet enregistrement a-t-il mis en évidence des troubles	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Ne sait pas		Si oui, cet enregistrement a-t-il mis en évidence des troubles	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Ne sait pas

Vu, le Directeur de Thèse

Dr Balageas

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long, sweeping tail that extends downwards and to the right.

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

FOY Cynthia

91 pages – 16 figures - 11 annexes

Résumé

Introduction : Le concept de « mild cognitive impairment » (MCI) décrit un changement cognitif qui serait intermédiaire entre le vieillissement normal et un trouble cognitif majeur. Le MCI de type amnésique (MCIa) est caractérisé par une atteinte mnésique hippocampique. Correspondant le plus souvent au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer (MA), il peut également être le mode d'entrée dans des maladies apparentées à la MA ou secondaire à d'autres étiologies.

Notre **objectif** était de décrire une population de patients présentant un MCIa non lié à une MA ainsi que d'identifier des signes cliniques et paracliniques précoces d'orientation étiologique.

Résultats : Cinquante et un patients présentant un MCIa non lié à une MA ont pu être inclus. Sur le plan clinique, ils avaient une baisse significative de leur MMSE entre les deux évaluations ($p=0,02$), une augmentation des scores de dépression ($p=0,01$), et d'apathie ($p=0,04$) et la majoration des troubles neurovégétatifs ($p=0,04$).

Conclusion : le MCIa est une entité clinique qui peut être la manifestation de lésions neuropathologiques diverses. La recherche de nombreux éléments cliniques neurologiques et paracliniques doit s'inscrire dans la démarche diagnostique face à ce syndrome. Dans notre étude, et comme dans la littérature, nous retrouvons face à un MCIa non lié à une MA diverses étiologies parmi lesquels des entités curables ou des étiologies neurodégénératives. Ainsi, le développement d'autres biomarqueurs serait nécessaire pour apporter une aide supplémentaire face à la pluralité des lésions neuropathologiques supposés.

Mots clés : trouble cognitif léger amnésique, maladie d'Alzheimer, diagnostics différentiels

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA
Directeur de thèse : Docteur Anna Chloé BALAGEAS
Membres du Jury : Professeur Maria-Joao SANTIAGO RIBEIRO
Docteur Diane DUFOUR
Docteur Emilie BEAUFILS

Date de soutenance : 28 Mars 2022