



HAL
open science

Diagnostic et caractérisation de la démence dans une cohorte de patients schizophrènes d'âge moyen

Gaël Nicolas

► **To cite this version:**

Gaël Nicolas. Diagnostic et caractérisation de la démence dans une cohorte de patients schizophrènes d'âge moyen. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00758418

HAL Id: dumas-00758418

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00758418>

Submitted on 28 Nov 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par M. Gaël NICOLAS

Né le 21/07/1984 au Havre

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2012

**Diagnostic et caractérisation de la démence
dans une cohorte
de patients schizophrènes d'âge moyen.**

Président du Jury :

M. le Professeur Didier HANNEQUIN

Directeur de Thèse :

M. le Docteur Dominique CAMPION

Examineurs :

M. le Professeur Philippe CHASSAGNE

M. le Professeur Thierry FREBOURG

M. le Docteur Olivier GUILLIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET - C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO - J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.FIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIEMme Dominique **LANIEZ**

UFR Anglais

Mme Michèle **GUIGOT**

UFR Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINCILBER	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

M. Alain MERCIER	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**MAITRES DE CONFERENCES**

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

À M. le Pr Didier Hannequin,

qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Veillez recevoir tous mes remerciements et l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre enseignement, votre soutien, votre disponibilité, et pour me permettre de réaliser les différents travaux entrepris et en projet.

À M. le Dr Dominique Campion,

qui me fait l'honneur de diriger de cette thèse.

Veillez recevoir tous mes remerciements et l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail et pour m'avoir guidé tout au long des différentes étapes, mais aussi pour votre enseignement, votre soutien, vos conseils, votre accueil au sein de l'équipe neuropsychiatrie de l'Inserm UMR1079, et pour me permettre de participer et de m'investir dans les travaux de recherche actuels.

À M. le Pr Thierry Frébourg

Veillez recevoir tous mes remerciements et l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre enseignement, votre soutien, votre accueil au sein de l'unité de Génétique clinique et de l'Inserm UMR1079, et pour me permettre de participer et de m'investir dans les travaux de recherche au sein de votre unité Inserm.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements et le témoignage de mon plus profond respect.

À M. le Pr Philippe Chassagne

Veillez recevoir tous mes remerciements pour votre enseignement.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et le témoignage de mon plus profond respect.

À M. le Dr Olivier Guillin

Je te suis très reconnaissant pour ton enseignement, ton soutien, ton aide précieuse, ta disponibilité, ton accueil au sein du service de psychiatrie 3 du centre hospitalier du Rouvray, ta bienveillance, ton dévouement.

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, je t'adresse mes plus sincères remerciements et le témoignage de mon plus profond respect.

À Laurène Beherec,
pour son travail, fruit de la première partie de cette étude.

À Gaëlle Opolczynski,
pour son enseignement, son aide précieuse auprès des patients, ses conseils, sa disponibilité.

À l'ensemble des praticiens hospitaliers du centre hospitalier du Rouvray,
pour m'avoir accueilli dans leurs unités d'hospitalisation et centres médico-psychologiques.

À l'équipe du centre médico-psychologique de Forges-Les-Eaux,
pour son accueil au sein de cette structure dans laquelle j'ai pu me faire une expérience de la prise en charge ambulatoire des patients.

À l'ensemble des personnels soignants et non soignants du centre hospitalier du Rouvray et à l'ensemble des médecins, des personnels soignants et non soignants des structures prenant en charge les patients, et tout particulièrement à Patrick Chazot,
pour leur accueil.

À l'ensemble des patients et de leurs familles.

À l'équipe du centre mémoire de ressources et de recherche du CHU de Rouen.

À Lucie Guyant-Maréchal, Olivier Martinaud, David Wallon, et l'ensemble des praticiens hospitaliers et chefs de clinique du service de Neurologie du CHU de Rouen
pour leur enseignement, leur amitié.

A M. le Pr Bruno Mihout,
Pour son enseignement.

À l'ensemble des internes, personnels soignants et non soignants du service de Neurologie du CHU de Rouen.

À Maud Rothärmel,
pour son soutien et son aide.

À Valérie Drouin-Garraud, Alice Goldenberg, Anne-Marie Guerrot, et l'ensemble de l'équipe de l'unité de Génétique clinique du CHU de Rouen,
pour leur enseignement et leur accueil.

À Stéphane Rousseau, Solenn Le Gallic, Cyril Pottier, Anne Rovelet-Lecrux, et l'ensemble de l'équipe neuropsychiatrie de l'Inserm UMR 1079,
pour leur accueil.

A l'ensemble des médecins et des personnels soignants et non soignants du service de Neurologie du CHI d'Evreux,
Pour leur accueil et leur enseignement.

A l'ensemble des médecins et des personnels soignants et non soignants du service de Neurophysiologie du CHU de Rouen,
Pour leur accueil et leur enseignement.

À mes parents, ma famille.

RESUME

Introduction : Les troubles cognitifs font partie intégrante de la schizophrénie. L'étude de leur évolution au cours du vieillissement est très hétérogène sur le plan méthodologique. Une proportion importante de patients schizophrènes développerait une démence à partir de l'âge moyen. Bien que de nombreuses études aient évalué les dysfonctionnements cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie, très peu se sont focalisées sur le diagnostic de démence. Les catégories et causes de démences ne sont pas univoques et très peu étudiées.

Les objectifs de cette étude étaient de diagnostiquer la démence dans une cohorte de patients schizophrènes d'âge moyen, et de caractériser les types de démence.

Méthodes : quatre-vingt seize patients schizophrènes (46 patients hospitalisés ou institutionnalisés et 50 patients ambulatoires), âgés de 50 à 70 ans, ont consenti à une évaluation psychiatrique, neurologique, neuropsychologique à l'inclusion et après un suivi à 20 mois. La procédure en trois étapes était la suivante :

(1) établir le diagnostic de démence : selon les critères du DSM-IV, la démence a été diagnostiquée chez les patients présentant une dégradation cognitive et de l'autonomie, évaluées à l'aide des échelles Mattis Dementia Rating et Activities of Daily Living (ADL).

(2) caractériser la démence : cette étape reposait sur l'imagerie cérébrale, la topographie de la perfusion cérébrale par ^{99m}Tc -ECD-SPECT et les résultats biologiques, incluant le dosage des biomarqueurs du LCR de la maladie d'Alzheimer.

(3) rechercher des déterminants génétiques : des analyses génétiques spécifiques adaptées au type de démence ont été réalisées.

Résultats : Quatorze patients ont reçu un diagnostic de démence. Quatre ont été diagnostiqués avec une Démence Fronto-Temporale, variant comportemental (DFTcp : trois cas probables, un possible), deux avec une maladie d'Alzheimer probable (dont un porteur d'un génotype *APOE₄₄*), deux avec une démence vasculaire probable, incluant un dû à un CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), et un avec une maladie inflammatoire du SNC.

Discussion et conclusion : Le diagnostic de démence chez les patients schizophrènes d'âge moyen est possible, en utilisant une procédure en plusieurs étapes. Plusieurs cas sont probablement incidents, comme une maladie d'Alzheimer associée à un génotype *APOE₄₄*, ou un CADASIL. La démence vasculaire pourrait être liée au cours la schizophrénie ou à son traitement. Une maladie inflammatoire du SNC pourrait être causale à la fois d'une schizophrénie et d'une démence. Le diagnostic le plus fréquent, la DFTcp, pourrait refléter un processus évolutif neurodégénératif chez certains patients schizophrènes.

Mots clé : Schizophrénie, Démence, Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale, Maladie d'Alzheimer, Démence vasculaire, CADASIL, Mattis Dementia Rating Scale

SUMMARY

Introduction: Cognitive dysfunction is a well-known feature of schizophrenia. Its evolution during aging has been studied with heterogeneous methods. Cognitive decline could be more frequent in middle-aged or older schizophrenic patients than in the general population. Although numerous studies have assessed cognitive dysfunctions in patients with schizophrenia, very few have focused on the diagnosis of dementia. The different types and causes of dementias remain poorly studied in this context.

The objectives of this study were to accurately diagnose dementia in a cohort of middle-aged schizophrenic patients, and to assess the type of dementia.

Methods: ninety-six schizophrenic patients (46 inpatients and 50 outpatients), aged 50 to 70 years, underwent a psychiatric, neurological, and neuropsychological evaluation at baseline and after a 20-month follow-up. We established a 3-step procedure:

(1) diagnose dementia: according to the DSM-IV criteria, dementia was diagnosed in patients showing Mattis Dementia Rating Scale and Activities of Daily Living scores declining between the two evaluations.

(2) characterize dementia: this step was addressed using brain imaging, brain perfusion by ^{99m}Tc -ECD-SPECT and laboratory tests including Alzheimer disease cerebrospinal fluid biomarkers.

(3) search for genetic determinants: specific genetic analyses adapted to the type of dementia were performed.

Results: Fourteen patients were diagnosed with dementia. Four were diagnosed with behavioral-variant frontotemporal dementia (bvFTD: three probable, one possible), two with probable Alzheimer disease (including one with an *APOE*₄₄ genotype), two with probable vascular dementia, including one due to Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), and one with CNS inflammatory disease.

Discussion and conclusion: The diagnosis of dementia in middle-aged schizophrenic patients is challenging but possible, using a multistep procedure. Several cases are likely incidental findings, as with Alzheimer disease associated with *APOE*₄₄ genotype, or CADASIL. Vascular dementia due to vascular risk factors could be related to the course of schizophrenia or to its treatment. CNS inflammatory disease could be causal for both schizophrenia and dementia. The most frequent condition, bvFTD, could reflect the presence of an evolutive neurodegenerative process in some schizophrenic patients.

Key Words : Schizophrenia, Dementia, Fronto-Temporal Lobar Degeneration, Alzheimer Disease, Vascular dementia, CADASIL, Mattis Dementia Rating Scale

GLOSSAIRE

$1-42A\beta$: peptide amyloïde β , 42 acides aminés
ADL : échelle Activities of Daily Living
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BREF : Batterie Rapide d'Evaluation Frontale
CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CDR : Clinical Dementia Rating scale
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} version
CNV : Copy Number Variants
DFTcp : Démence Fronto-Temporale, variant comportemental
DI : Déficience Intellectuelle (retard mental)
DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale
DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IVth version, Text Revised,
FBI : Frontal Behavioral Inventory
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
IC : Intervalle de Confiance
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MA : Maladie d'Alzheimer
MDRS : Mattis Dementia Rating Scale
MMSE : Mini-Mental State Examination
P-Tau : Protéine Tau phosphorylée
QI : Quotient Intellectuel
SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SEP : Sclérose en Plaques
SNC : Système Nerveux Central
SPECT : Scintigraphie (Single Photon Emission Computerized Tomography)
SE_{diff} : Erreur Standard de la différence
Tau : Protéine Tau totale
WT : Wild Type

1. SCHIZOPHRENIE ET COGNITION	1
1.1. Schizophrénie : critères diagnostiques	1
1.1.1. CIM-10	2
1.1.2. DSM-IV-TR	4
1.2. Etiologie	6
1.3. Cognition, autonomie et évolution cognitive	8
1.4. Démence et schizophrénie	18
2. DEMENCE.....	24
2.1. Définition	24
2.2. Principales causes chez les sujets d'âge moyen.....	26
2.2.1. Maladies neurodégénératives	26
2.2.2. Démences vasculaires	29
2.2.3. Maladies inflammatoires, auto-immunes et infectieuses	30
2.2.4. Maladies métaboliques	31
3. DIAGNOSTIC ET CARACTERISATION DE LA DEMENCE DANS UNE COHORTE DE PATIENTS SCHIZOPHRENES D'AGE MOYEN	32
3.1. Problématique et objectifs	32
3.2. Patients et méthodes	32
3.2.1. Patients, critères d'inclusion et d'exclusion	32
3.2.2. Première étape : évaluation clinique longitudinale pour le diagnostic positif de démence.....	33
3.2.3. Deuxième étape : caractérisation de la démence.....	35
3.2.4. Troisième étape : recherche de déterminants génétiques	36
3.2.5. Statistiques	37
3.3. Résultats	38
3.3.1. Caractéristiques à l'inclusion	38
3.3.2. Première évaluation.....	39
3.3.3. Suivi et diagnostics de démence.....	40
3.3.4. Caractérisation de la démence et déterminants génétiques	43
3.4. Discussion	54
3.4.1. Diagnostics positifs de démence et caractéristiques démographiques et neuropsychologiques de la cohorte	54
3.4.2. Catégories et causes de démence chez les patients schizophrènes.....	60
3.5. Conclusions	65
REFERENCES	66
ANNEXE	75

1. SCHIZOPHRENIE ET COGNITION

La schizophrénie est une maladie ubiquitaire. La prévalence ponctuelle est estimée à 4,6 p. 1000 individus (1,9-10,0) dans la population mondiale, avec une incidence annuelle de 15,2 p. 100 000. Le sexe ratio (hommes/femmes) est de 1,4/1 (McGrath *et al.*, 2008). Ses symptômes sont décrits dans des textes datant de plus de 4500 ans (Llorca, 2004). L'introduction des traitements antipsychotiques a permis une révolution dans la prise en charge symptomatique de cette affection retentissant souvent sévèrement sur le quotidien des patients. Néanmoins, les réponses à ces traitements restent partielles et les évolutions diverses. En ce qui concerne l'évolution cognitive, peu d'études ont porté spécifiquement sur le diagnostic de démence chez les patients schizophrènes, bien que l'évolution cognitive fasse l'objet de nombreuses publications. La survenue d'une démence chez un patient schizophrène est de diagnostic et de caractérisation difficiles. L'importance de cette caractérisation phénotypique est majeure alors que les travaux de génétique moléculaire commencent à apporter des résultats prometteurs quant au déterminisme génétique « des » schizophrénies.

Ce travail porte sur le diagnostic positif de démence chez des patients schizophrènes, et la caractérisation de ces démences. Je commencerai par rappeler les critères diagnostiques de schizophrénie, ferai le point sur les connaissances actuelles en ce qui concerne la cognition, l'évolution cognitive, et les démences chez les schizophrènes. Dans un deuxième temps, je rappellerai les critères diagnostiques de démence, ainsi que les principales causes. Enfin, je présenterai et discuterai les résultats de notre étude portant sur les diagnostics et la caractérisation des démences dans une cohorte de patients schizophrènes d'âge moyen, étude faisant l'objet d'un manuscrit soumis à publication (Nicolas *et al.*, 2012a), réalisée sous la direction de M. le Dr Dominique Campion, avec comme principaux co-investigateurs Mme le Dr Laurène Beherec (psychiatre), M. le Dr Olivier Guillin (psychiatre), Mme Gaëlle Opolczynski (neuropsychologue) et M. le Pr Didier Hannequin (neurologue).

1.1. Schizophrénie : critères diagnostiques

La schizophrénie, également connue sous le nom de psychose schizophrénique, associe typiquement trois dimensions psychopathologiques fondamentales : (1) la transformation ou la distorsion délirante de la réalité, exprimée par des vécus délirants et hallucinatoires, (2) un appauvrissement affectif et idéo-affectif et (3) une désorganisation de la pensée. Ces aspects résultent de symptômes cliniques divers que l'on peut regrouper en

signes positifs, incluant les hallucinations et le syndrome délirant, et en signes négatifs, comme l'aboulie, le retrait, l'apathie.

Deux définitions proches l'une de l'autre ont été établies : la Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition (CIM-10) (WHO, 1994), et le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, Textual Revision (DSM-IV-TR, American Psychiatric Association (APA, 2000)).

1.1.1. CIM-10

La CIM 10 définit la schizophrénie au sein du chapitre V (troubles mentaux et du comportement, codifiée F20). Elle se caractérise par la présence de « distorsions fondamentales et caractéristiques de la pensée et de la perception, ainsi que par des affects inappropriés ou émoussés », avec une « clarté de l'état de conscience et des capacités intellectuelles habituellement préservées, bien que certains déficits des fonctions cognitives puissent apparaître au cours de l'évolution ». Les phénomènes psychopathologiques les plus importants sont : « l'écho de la pensée, les pensées imposées et le vol de la pensée, la divulgation de la pensée, la perception délirante, les idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, les hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne, les troubles du cours de la pensée et les symptômes négatifs ».

La définition précise que « l'évolution peut être continue, épisodique avec survenue d'un déficit progressif ou stable, ou bien elle peut comporter un ou plusieurs épisodes suivis d'une rémission complète ou incomplète ».

Les critères d'exclusion sont l'existence d'une « atteinte cérébrale manifeste ou une intoxication par une drogue ou un sevrage à une drogue », et la présence « de symptômes dépressifs ou maniaques importants, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles affectifs ».

La schizophrénie est classée en sous catégories dont voici les principales :

- **La schizophrénie paranoïde** (ou paraphrénique) se caractérise essentiellement par la « présence d'idées délirantes relativement stables, souvent de persécution, habituellement accompagnées d'hallucinations, en particulier auditives, et de perturbations des perceptions. Les perturbations des affects, de la volonté et du langage, de même que les symptômes catatoniques, sont soit absents, soit relativement discrets. »

- **La schizophrénie hébéphrénique** (ou hébéphrénie, ou schizophrénie désorganisée), est caractérisée par « la présence au premier plan d'une perturbation des affects ; les idées délirantes et les hallucinations restent flottantes et fragmentaires, le comportement est irresponsable et imprévisible ; il existe fréquemment un maniérisme. L'humeur est superficielle et inappropriée. La pensée est désorganisée et le discours incohérent. Le trouble entraîne fréquemment un isolement social. Le pronostic est habituellement médiocre, en raison de l'apparition précoce de symptômes "négatifs" (...). En principe, le diagnostic d'hébéphrénie doit être réservé à des adolescents et des adultes jeunes. »
- **La schizophrénie catatonique**, se caractérise essentiellement par « la présence de perturbations psychomotrices importantes, pouvant alterner d'un extrême à un autre : hyperkinésie ou stupeur, obéissance automatique ou négativisme. Des attitudes imposées ou des postures catatoniques peuvent être maintenues pendant une période prolongée. La survenue d'épisodes d'agitation violente est caractéristique de ce trouble. Les manifestations catatoniques peuvent s'accompagner d'un état oniroïde comportant des expériences hallucinatoires intensément vécues. »
- **La schizophrénie indifférenciée** (ou atypique), « répond aux critères généraux de la schizophrénie, mais ne correspond à aucune des formes cliniques décrites ci-dessus, ou répond simultanément aux critères de plusieurs de ces formes, sans prédominance nette d'un groupe déterminé de caractéristiques diagnostiques. »
- **La schizophrénie résiduelle** représente un « stade chronique de l'évolution d'une maladie schizophrénique, avec une progression nette à partir du début jusqu'à un stade tardif caractérisé par des symptômes "négatifs" durables, mais pas obligatoirement irréversibles, par exemple ralentissement psychomoteur, hypoactivité, émoussement affectif, passivité et manque d'initiative, pauvreté de la quantité et du contenu du discours, peu de communication non verbale (expression faciale, contact oculaire, modulation de la voix et gestes), manque de soins apportés à sa personne et performances sociales médiocres ».
- **La schizophrénie simple** est un « trouble caractérisé par la survenue insidieuse et progressive de bizarreries du comportement, d'une impossibilité à répondre aux exigences de la société et d'une diminution globale des performances. La survenue des caractéristiques "négatives" de la schizophrénie résiduelle (par exemple un

émoussement affectif et une perte de la volonté, etc.) n'est pas précédée d'un quelconque symptôme psychotique manifeste ».

- **Autres formes** : accès ou troubles ou psychose schizophréniforme ou schizophrénie cenestopathique.

Le trouble schizotypique est défini séparément, et se caractérise par un « comportement excentrique et des anomalies de la pensée et des affects, ressemblant à celles de la schizophrénie, mais ne comportant aucune anomalie schizophrénique manifeste ou caractéristique à un moment quelconque de l'évolution ».

Le trouble schizo-affectif est également défini séparément, par la présence conjointe de symptômes affectifs et schizophréniques au premier plan mais ne justifiant ni d'un diagnostic de schizophrénie, ni d'un diagnostic d'épisode maniaque ou dépressif.

1.1.2. DSM-IV-TR

La définition de la DSM-IV-TR diffère peu de la CIM-10. Les critères diagnostiques sont précisés en annexe (pages 75-77).

Brièvement, les critères comportent :

- *Les symptômes caractéristiques* : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs.
- *Le dysfonctionnement social / des activités.*
- *La notion de durée* : les signes permanents doivent persister pendant au moins 6 mois.
- *L'exclusion du trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur*, souvent difficile, permet de considérer les patients présentant des signes thymiques présents de manière non simultanée avec les symptômes de la phase active, ou de durée brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.
- *L'exclusion d'une affection médicale générale / due à une substance.*

La définition précise une relation éventuelle avec un trouble envahissant du développement : « le diagnostic de schizophrénie peut être posé si un trouble envahissant du développement

ou un trouble autistique préexistait à condition que idées délirantes ou des hallucinations soient présentes pendant au moins un mois ».

L'évolution peut être classée comme épisodique avec ou sans symptômes résiduels entre les épisodes, continue, épisodique en rémission partielle, ou un épisode unique en rémission complète.

Les sous-types sont :

- type paranoïde
- type désorganisé
- type catatonique
- type indifférencié
- type résiduel

Le DSM-IV-TR laisse également place au trouble schizophréniforme, répondant à la définition de la schizophrénie à l'exception de la durée totale (entre 1 et 6 mois) et une dégradation du fonctionnement social n'est pas exigée.

Le trouble schizophrénique bref est défini par une durée inférieure à 1 mois. On notera que la CIM 10 permet le diagnostic de schizophrénie lorsque la durée dépasse un mois, réalisant un chevauchement avec la définition du trouble schizophréniforme du DSM-IV-TR, et que la définition de la CIM 10 de la schizophrénie ne requiert pas une altération du fonctionnement.

Les critères du DSM-IV et de la CIM 10 sont donc semblables en de nombreux points importants mais ne sont pas identiques strictement. Des différences sont également notables en ce qui concerne les définitions du trouble schizo-affectif (annexe, page 78)

Les définitions sont basées sur la psychopathologie et nécessitent une expertise psychiatrique. La schizophrénie s'exprime de manière très diverse et complexe sur le plan clinique. La symptomatologie, l'évolution, la réponse au traitement sont des variables telles que certains auteurs parlent « des schizophrénies ».

Une fois le diagnostic posé, **la symptomatologie positive et négative peut être quantifiée** à l'aide d'échelles, comme par exemple la PANSS (Positive And Negative Symptoms Scale (Kay *et al.*, 1987)) ou la SAPS (Scale for the Assessment of Positive

Symptoms, (Andreasen, 1984)) et la SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen, 1981)). Ces deux dernières ont été utilisées dans notre travail et sont rapportées en annexe (pages 79-80).

1.2. Etiologie

Plusieurs maladies neurodégénératives (comme les Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales, DLFT (Snowden *et al.*, 2012)), des maladies associées à des dépôts minéraux (phosphocalciques comme les calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux (IBGC) (Nicolas *et al.*, 2012b) ou dépôts de fer dans les neuroferritinopathies (Oner *et al.*, 2003)), certains syndromes épileptiques, ou encore certaines maladies métaboliques peuvent s'exprimer exclusivement ou non par une « trouble psychotique dû à une affection générale », pouvant emprunter de nombreux symptômes à la schizophrénie. Le diagnostic doit être aidé par des signes atypiques et/ou des signes neurologiques ou d'imagerie associés, mais il reste souvent difficile voire indéterminé. Les causes sous-jacentes sont le plus souvent géniques (DLFT due aux mutations de *PGRN*, *MAPT*, ou une expansion au sein du gène *C9ORF72* par exemple (Snowden *et al.*, 2012)), chromosomiques (psychoses liées à des réarrangements chromosomiques cryptiques, comme par exemple une monosomie 22q11 (McDonald-McGinn *et al.*, 2005)), toxiques (psychose cannabinique, (Inserm Rapport, 2001), ou encore inflammatoires (Friedman et Gould, 2002 ; Patten *et al.*, 2005).

Les études visant à retrouver des causes ou facteurs de risque à la schizophrénie strictement définie – c'est à dire sans cause « organique » identifiée – sont nombreuses et diverses et la grande majorité des cas reste de cause inconnue. Si une majorité de patients se présente sous forme sporadique, de nombreux arguments plaident en faveur d'une cause génétique dans de rares cas et d'un déterminisme plurifactoriel (dont des facteurs génétiques) pour une plus large proportion de malades : l'identification de familles de transmission Mendélienne, des cas de jumeaux atteints (préférentiellement monozygotes, comparés aux jumeaux dizygotes), ou encore certaines études d'association ou de liaison (revues : (Girard *et al.*, 2012 ; Riley et Kendler, 2006)). Les facteurs génétiques contribueraient à 80% dans la survenue de la maladie (Nasrallah *et al.*, 2011). Certaines études ont identifié des *loci* ou des gènes associés à la schizophrénie. Parmi ces résultats, certains ont été répliqués, comme par exemple l'implication de certaines variations alléliques de gènes *NRG1*, *DISC1*, ou encore *DTNBP1* comme des facteurs de risque de schizophrénie. Les études en GWAS (Genome Wide Association Studies), visant à rechercher des variants significativement plus représentés

chez les cas que chez les témoins, ont permis de révéler un rôle potentiel du gène *ZNF804A*, ou encore une association avec la région du complexe majeur d'histocompatibilité, par exemple. Les études pangénomiques en CGH array ont également permis d'identifier certaines variations du nombre de copie (Copy Number Variants, CNV), en association avec la schizophrénie. Ces facteurs de risques partagent souvent un caractère peu spécifique, pouvant être retrouvés en commun dans des populations d'autisme ou de déficience intellectuelle (Guilmatre *et al.*, 2009). Un paradigme récent consiste à considérer que les variations *de novo* (de séquence comme de nombre de copies) (Girard *et al.*, 2012 ; O'Roak *et al.*, 2012) ont un rôle causal pour une proportion de patients, qui semble néanmoins moindre que dans les cas d'autisme ou de déficience intellectuelle, mais qui pourrait expliquer au moins pour partie la présentation majoritairement sporadique des patients (Guilmatre *et al.*, 2009 ; Vissers *et al.*, 2010 ; Xu *et al.*, 2011). Un âge paternel élevé lors de la conception, corrélé à un risque plus élevé de développer une schizophrénie chez l'enfant, était déjà un argument évoqué en faveur d'un tel mécanisme il y a 10 ans (Malaspina *et al.*, 2001), et les nouvelles technologies de séquençage d'exome apportent les premières preuves à grande échelle (Xu *et al.*, 2011). Il existe donc une hétérogénéité génétique probablement considérable, et des modes de transmission probablement divers également, incluant des modèles de pathologie autosomique dominante (CNV ou mutations *de novo* et/ou héritées de parents atteints), autosomique récessive (mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite) ou encore possiblement liés au chromosome X (Goldstein *et al.*, 2011).

Des facteurs environnementaux sont évoqués, mais dont la causalité ou la part de responsabilité dans la physiopathologie restent à déterminer et difficiles d'étude. Citons par exemple le cannabis, les infections maternelles pendant la grossesse ou d'autres événements maternels pré ou périnataux (Nasrallah *et al.*, 2011).

La schizophrénie reste donc très largement de cause inconnue, très certainement hétérogène sur le plan étiologique, et probablement pour une part importante multifactorielle avec déterminisme génétique, épigénétique et environnemental. Les connaissances actuelles ne permettent pas encore de corréler l'hétérogénéité clinique avec la diversité étiologique, aucune cause n'ayant été formellement retrouvée associée à un sous-type de schizophrénie.

L'exclusion de toute cause « neurologique » ou « toxique » susceptible d'expliquer la symptomatologie est nécessaire au diagnostic de schizophrénie. L'exclusion de ces pathologies dites « organiques » est bien sûr sous tendue par l'état des connaissances actuelles et particulièrement ambiguë, car il est impossible d'éliminer fermement toute cause

« organique » tant elles sont diverses, et de diagnostic souvent difficile. Ce terme "organique" est d'ailleurs discutable dans la mesure où des études génétiques identifiant des causes rares, mais aussi les études d'imagerie morphologique et fonctionnelle, et anatomo-pathologiques, suggèrent qu'il s'agit d'un trouble neuro-développemental difficile à caractériser avec les outils actuels.

A ce stade, nous pouvons constater que la **schizophrénie revêt un caractère très divers sur le plan clinique comme étiologique**. Ce terme regroupe donc **une grande hétérogénéité de maladies et de patients**. La caractérisation phénotypique de ces cas est cruciale pour aider à la compréhension de ces troubles fréquents et à leur meilleure prise en charge.

1.3. Cognition, autonomie et évolution cognitive

Notre travail porte sur la caractérisation phénotypique, notamment cognitive, des sujets schizophrènes d'âge moyen.

Les troubles cognitifs de la schizophrénie sont connus de longue date. Ils sont mentionnés dans les définitions de la schizophrénie, et avaient déjà été rapportés par M. Kraepelin en 1919 comme le suggère le terme « *dementia praecox* » (Kraepelin *et al.*, 1919). Ils restent néanmoins d'exploration difficile, du fait de l'interférence des symptômes de la maladie elle-même avec la réalisation de tests neuropsychologiques non conçus pour une telle population. Par exemple, la présence de signes négatifs au premier plan conduira à surévaluer un trouble du fait d'une participation faible (apathie, faible motivation, etc.). La présence de signes positifs sera susceptible d'entraîner des réponses fausses ou des non réponses (réponses délirantes, coqs à l'âne, troubles de l'attention, etc.). Il faudra donc porter une attention toute particulière à ces aspects, en prenant en compte cette dimension pour différer une date de rendez-vous, fractionner une batterie de tests, motiver le patient, et bénéficier d'une évaluation double psychiatrique et neuropsychologique afin d'être en mesure d'interpréter des variations aux scores obtenus entre plusieurs évaluations, au cas par cas.

Les résultats principaux des études portant sur la cognition des schizophrènes retrouvent qu'il semble exister un état basal avec la présence de troubles cognitifs stables pour une partie des patients. Cet état basal, dont nous verrons plus loin qu'il peut fluctuer, a beaucoup été étudié chez les sujets jeunes, certaines données permettant des comparaisons avec l'état prémorbide. Il existe pour la plupart des patients une atteinte des performances

dans de nombreux aspects des activités de la vie quotidienne. L'atteinte cognitive serait présente chez au moins 70% des patients, que ce soit au diagnostic de la maladie (voire avant) ou après plusieurs années de traitement (Kurtz, 2005), et toucherait majoritairement la mémoire verbale et les fonctions exécutives (Reichenberg et Harvey, 2007). Les résultats des groupes de patients schizophrènes se situent pour la majorité en dessous de -1 déviation standard par rapport aux contrôles dans la plupart des fonctions cognitives testées (Kurtz, 2005).

La question d'un déclin cognitif plus ou moins tardif a été abordée à de nombreuses reprises et les différentes revues de la littérature ne permettent pas d'apporter une conclusion certaine. Deux conceptions sont le plus souvent présentées (Kurtz, 2005). La première consiste à décrire la schizophrénie comme un processus dégénératif, caractérisé par un début à l'âge adulte jeune, suivi par une longue période progressive de déclin symptomatique, cognitif, et psychosocial. Plusieurs études longitudinales ou transversales mettent en effet en évidence un déclin significatif de la « cognition » sur les diverses échelles utilisées (Loewenstein *et al.*, 2012 ; Shah *et al.*, 2011). Cette conception est également étayée par certaines études longitudinales d'imagerie cérébrale volumétrique montrant une réduction du volume de certaines régions d'intérêt (cortex temporal, frontal, pariétal, volumes ventriculaire et cérébral globaux) plus rapide chez les schizophrènes que chez les contrôles (Shenton *et al.*, 2001 ; Shepherd *et al.*, 2012), en particulier lorsque les études concernent des patients inclus après plusieurs années de suivi (Kempton *et al.*, 2010). Toutefois, l'hétérogénéité méthodologique ne permet pas de conclure. La seconde conception consiste à décrire la schizophrénie comme une encéphalopathie fixée, accompagnée d'une atteinte cognitive présente dès le début ou même avant, et stable durant la vie en dehors du vieillissement physiologique. Plusieurs études longitudinales ou transversales ont en effet montré une stabilité des scores aux diverses échelles utilisées, ou une pente des performances comparable à celle des contrôles (Eylar Zorrilla *et al.*, 2000 ; Heaton *et al.*, 2001). Dans une revue, Kurtz (2005) a posé l'hypothèse que ces résultats divergents pourraient être expliqués par des différences méthodologiques. L'hétérogénéité méthodologique concernait les populations étudiées, les âges, les délais de test-retest, les tests utilisés, les différentes fonctions cognitives étudiées, la présence d'un effet test-retest (d'entraînement), et le pourcentage d'attrition (allant de 0 à 55%). Cette hétérogénéité empêchait une méta-analyse. Kurtz (2005) a pris en compte les seules études longitudinales, de 1997 à 2003, et cette revue s'appuyait sur la grande revue précédente (Rund, 1998). La puissance statistique de la plupart de ces études était faible (Kurtz, 2005 ; Rund, 1998). Les durées moyennes de suivi allaient de 1 à 10 ans. Plusieurs

auteurs ont également publié des revues plus récemment, dont les conclusions sont comparables (Harvey *et al.*, 2006 ; Shah *et al.*, 2011). Elles permettent de considérer deux catégories d'études en fonction de l'âge des patients lors des évaluations : (1) les patients nouvellement diagnostiqués, évalués à un âge jeune, et jusqu'à l'âge "moyen", et (2) les patients évalués à partir de l'âge "moyen" et plus âgés (institutionnalisés dans la grande majorité des études).

Les études portant sur des patients jeunes le plus souvent ambulatoires (<20-65 ans), par exemple après le premier épisode psychotique aigu, retrouvaient toutes des scores significativement plus bas que les contrôles dans la plupart des domaines cognitifs étudiés, mais cette atteinte cognitive était très stable sur plusieurs années. En particulier, le Quotient Intellectuel (QI) total, les mesures de l'attention, de la mémoire verbale et non verbale, et les performances visuo-spatiales, de même que les scores aux échelles globales étaient altérés mais stables. Une amélioration dans les premières années suivant le diagnostic a déjà été décrite. Par exemple, les moyennes de certains scores de 54 patients récemment diagnostiqués ou vus lors de leur premier épisode (âge moyen : $24 \pm 4,7$ ans) ans s'amélioraient lors du suivi sur une période de 5 ans (QI total et performance, mesures de balayage visuel, mémoire verbale, résolution de problèmes), et seule la mesure de la vitesse motrice déclinait (Gold *et al.*, 1999). Ces patients recevaient un traitement par neuroleptiques. L'amélioration cognitive était accompagnée d'une amélioration des signes négatifs, positifs, et de la désorganisation. L'amélioration des scores cognitifs était corrélée avec l'amélioration des signes négatifs, mais pas à l'amélioration des signes positifs ni la désorganisation (Gold *et al.*, 1999). Néanmoins, cette étude n'était pas contrôlée, ne permettant en particulier pas d'exclure une amélioration cognitive due à un phénomène d'entraînement. Dans une autre étude (Hoff *et al.*, 1999), les patients étaient inclus lors de leur première hospitalisation pour un épisode psychotique, étaient traités par neuroleptiques puis suivis annuellement pendant 5 ans. Les 42 patients répondant aux critères diagnostiques de schizophrénie du DSM-III-R à 2 ans étaient finalement retenus (âge moyen : $26,7 \pm 7,2$ ans). Seize contrôles normaux ambulatoires étaient suivis selon un même protocole. Les scores d'une batterie de tests neuropsychologiques étaient regroupés en score de langage, mémoire verbale, mémoire visuelle, concentration-vitesse, sensori-perception et scores globaux. L'ensemble de ces scores était inférieur de 1 à 2 déviation standard chez les schizophrènes par rapport aux contrôles tout au long du suivi. Le groupe contrôle voyait ses scores s'améliorer chaque année (phénomène d'entraînement probable), amélioration significativement supérieure à celle observée chez les schizophrènes dont les scores moyens restaient stables ou s'amélioraient

moins. Seule la mémoire verbale se détériorait chez les patients. Durant le suivi, les scores de signes positifs (mesurés par la SAPS) s'amélioreraient drastiquement la première année puis se stabilisaient, alors que les signes négatifs (SANS) décroissaient progressivement sur les 5 ans. L'amélioration des fonctions exécutives, de concentration-vitesse, et des scores globaux était corrélée avec la décroissance des signes positifs. Aucune corrélation n'était retrouvée ni avec les scores de SANS ni les doses de traitements exprimées en équivalents chlorpromazine ou atropine. Les cofacteurs de variation des scores cognitifs en général ne sont donc pas toujours reproductibles entre les études. Dans une autre étude, 30 patients schizophrènes étaient inclus pendant leur premier épisode psychotique (âge moyen $30,3 \pm 6,1$ ans), naïfs de traitement, puis comparés à 30 autres patients déjà traités antérieurement mais sans traitement depuis deux semaines ($27 \pm 5,5$ ans), comparés à 38 contrôles sains ($31 \pm 7,2$ ans) (Censits *et al.*, 1997). Une évaluation neuropsychologique et clinique était pratiquée à l'inclusion et à 19 mois, stade auquel tous les patients étaient traités par neuroleptiques. Les patients présentaient là encore des scores moyens inférieurs aux contrôles sur la plupart des items testés, avec des performances encore moindres en mémoire verbale ($<-2DS$). Aucune différence n'était notée entre les deux sous-groupes de schizophrènes, à l'inclusion et lors du suivi, y compris en prenant en compte les doses de neuroleptiques, et les scores cognitifs moyens étaient stables. Les deux sous-groupes de patients amélioraient leurs scores positifs et négatifs, avec une amélioration plus importante dans le groupe de patients naïfs de traitement en ce qui concerne les hallucinations et le délire. L'amélioration des scores neuropsychologiques était corrélée positivement à la fois à l'amélioration des signes positifs et négatifs. Certains auteurs ont mis en évidence que l'atteinte cognitive précédait le diagnostic de schizophrénie. Dans une méta-analyse, le score de QI global prémorbide était une demi-déviations standard inférieur à celui des contrôles, ne déclinait pas pendant la phase prémorbide chez les futurs schizophrènes, mais était supérieur au QI suivant le premier épisode psychotique franc (Woodberry *et al.*, 2008). Les études se basant sur un QI pratiqué à l'adolescence ou dans l'enfance étaient comparables, suggérant que ce résultat n'était pas seulement lié à une phase prodromale de la psychose, même si cette atteinte cognitive *a minima* pourrait constituer une longue phase prodromale de la schizophrénie en elle-même. Les mesures dans le "monde réel" retrouvent que les adultes hospitalisés pour une schizophrénie présentaient des performances scolaires antérieures (jeunes adolescents) inférieures aux contrôles dans les domaines non académiques (par exemple : sport, musique, arts plastiques) et comportementaux (Ullman *et al.*, 2012). **En résumé, ces travaux suggèrent donc que l'atteinte cognitive est précoce, présente dès la phase "pré-psychotique", s'aggrave avec l'entrée dans la psychose, pourrait être**

améliorée initialement sous traitement neuroleptique, puis resterait stable chez les sujets jeunes pendant plusieurs années. Ceci serait en faveur d'une pathologie neurodéveloppementale, ou d'une « encéphalopathie fixée ».

En revanche, si l'on considère la deuxième catégorie des patients institutionnalisés d'âge moyen ou plus âgés (≥ 65 ans), un déclin significatif des performances globales était retrouvé dans une majorité d'études. Les échelles utilisées ne sont pas les mêmes, en raison du degré d'atteinte cognitive plus sévère dans cette population. (principalement le MMSE, (Harvey *et al.*, 1999a) et la CDR (Friedman *et al.*, 2001 ; Harvey *et al.*, 1999b). En particulier, il ressortait que le déclin des scores globaux était net chez les patients dans leur 5^{ème} décennie après 10 ans de suivi, et après 2,5 ans de suivi après l'âge de 60 ans. Ce déclin était associé à un déclin des performances dans les actes de la vie quotidienne (Friedman *et al.*, 2001 ; Harvey *et al.*, 2003a). **Les facteurs associés à un déclin cognitif dans ces populations étaient la présence de signes positifs s'aggravant au cours du suivi ou d'emblée sévères et stables, et un niveau d'éducation bas** (Harvey *et al.*, 2006). Dans une revue récente d'études longitudinales portant sur l'évolution cognitive des schizophrènes, un critère était que l'âge à la fin du suivi soit > 45 ans (Shah *et al.*, 2011). Dix-sept sur les 20 études utilisant des questionnaires ou tests pour le screening des patients portaient uniquement sur des patients schizophrènes à début « précoce » (classique). Cinq sur 17 ne montraient pas de déclin cognitif (suivi moyen de 1 à 1,75 ans, dont une contrôlée) et 12/17 montraient un déclin cognitif (suivi moyen de 2,9 à 50,5 ans). Parmi ces dernières, 3 étaient contrôlées (Friedman *et al.*, 2001 ; Morrison *et al.*, 2006 ; Ortakov *et al.*, 1999). La première étude était rétrospective, et l'objectif principal était de valider une méthode d'attribution de scores (dont la CDR) en se basant sur les dossiers médicaux de patients décédés (Ortakov *et al.*, 1999). L'analyse était basée sur 26 dossiers de patients schizophrènes (âge moyen au décès : $80,9 \pm 11,1$ ans). Plusieurs scores de CDR étaient attribués par patient, par catégorie d'âge. Un gain moyen de 1,0 point de CDR* par décennie était retrouvé, et était comparé aux données transversales du registre CERAD (contrôles sains), qui retrouvait un accroissement de 0 point dans la 6^{ème} décennie, et jusqu'à 1 point dans la 10^{ème} décennie. Les diagnostics finaux de démence n'étaient pas précisés, et seul un patient présentait une maladie d'Alzheimer (MA) définie sur le plan neuropathologique. La seconde étude portait sur un nombre également faible de participants (43 schizophrènes, âge moyen de $61,2 \pm 11,3$ ans, 36/43 patients étaient ambulatoires lors du suivi), admis avant 1978 et ayant passé une

* La CDR classe la sévérité de la démence selon les grades suivants : 0 = pas d'atteinte cognitive ; 0,5 = démence douteuse ; 1 = démence légère ; 2 = démence modérée ; 3 = démence sévère

seconde batterie de tests neuropsychologiques après un suivi moyen de 33 ans (Morrison *et al.*, 2006). L'importance de ce travail tenait donc dans la durée de suivi. Les 12 contrôles (ambulatoires lors du suivi) avaient été hospitalisés à la même époque, pour des épisodes dépressifs modérés, en post-overdose, pour un trouble de la personnalité, ou pour un épisode dissociatif moteur, et n'étaient pas traités par des antipsychotiques. Les résultats principaux étaient un déclin significatif des performances au test non verbal des matrices progressives de Raven dans le groupe schizophrénie, comparé aux contrôles ($p=0,007$), alors que les performances verbales (Mill Hill Vocabulary scale) restaient stables, un score thymique étant pris en compte. Cette étude ne permettait pas de prendre en compte la notion de démence. Dans la troisième étude, le déclin cognitif et fonctionnel était défini par un score de CDR passant de <2 à ≥ 2 après 6 ans de suivi (Friedman *et al.*, 2001). Sur 107 patients schizophrènes institutionnalisés ou hospitalisés à long terme de 20 à 80 ans, le risque de déclin cognitif et fonctionnel en fonction de l'âge était négligeable avant l'âge de 65 ans (5,7% avant l'âge de 40 ans, 0% entre 40 et 65 ans), et il s'accroissait rapidement après (37,5% entre 65 et 70 ans, 75% entre 70 et 75 ans, 100% entre 75 et 80 ans). La comparaison des 70 patients schizophrènes de plus de 50 ans, répartis en classes d'âges et suivis pendant 6 ans, à 136 contrôles sains et 118 atteints de MA, montrait un risque de déclin à 6 ans significativement plus important chez les schizophrènes de plus de 70 ans comparés aux contrôles sains du même âge. Le déclin était plus important chez les patients atteints de MA que les schizophrènes jusqu'à l'âge de 75 ans, puis il ne différait pas (le risque de déclin à 6 ans chez les patients Alzheimer se maintenait entre 85 et 90% quelque soit la catégorie d'âge). L'analyse des scores de MMSE montrait également un effet de l'âge sur l'intervalle de changement à 6 ans chez les schizophrènes, les patients schizophrènes âgés présentant un déclin plus important du nombre de points au MMSE à 6 ans que les schizophrènes plus jeunes, lorsque le groupe était divisé en [50-64] ans et [65-80] ans. Cet effet de la classe d'âge n'était retrouvé ni chez les contrôles sains ni chez les patients Alzheimer (la valeur du déclin étant stable avec l'âge). Cette étude avait une puissance statistique particulièrement élevée (Kurtz, 2005). **Il semble donc que les études portant sur des patients d'âge moyen ou plus âgés, en particulier institutionnalisés, mettent en évidence un déclin cognitif plus important que le vieillissement normal.** Pour une partie de ces patients, le diagnostic de démence peut être évoqué, ceci sera développé dans le paragraphe suivant (1.4). Néanmoins, toutes les études ne retrouvent pas ce résultat. Parmi les 5/17 études portant sur les patients schizophrènes à début précoce et âgés de plus de 45 ans lors du suivi ne montrant pas de déclin cognitif (Shah *et al.*, 2011), les durées moyennes de suivi étaient plus faibles (de 1 à

1,75 ans contre 2,9 à 50,5 ans), 4/5 n'étaient pas contrôlées, et certaines concernaient des patients ambulatoires. Les âges moyens à la fin des études étaient également très hétérogènes. Une autre étude, incluant 118 schizophrènes à début précoce et 24 à début tardif (≥ 45 ans) comparait l'évolution d'une batterie de scores de tests neuropsychologiques chez ces 142 schizophrènes (âge moyen $47,6 \pm 15,7$ ans) contre 206 contrôles sains (Heaton *et al.*, 2001). Les scores globaux étaient inférieurs en moyenne dans le groupe schizophrénie, mais aucune différence évolutive n'était notée au cours du suivi (jusqu'à 10 ans), sans différence entre les sous-groupes suivis une période courte (moyenne : 1,6 ans) ou plus longue (moyenne : 5 ans), y compris après prise en compte de différents facteurs démographiques. Harvey *et al.* (2006) proposaient que la comparaison de l'évolution scores cognitifs de schizophrènes avec des contrôles, institutionnalisés ou non, n'était peut-être simplement pas pertinente avant l'âge de 65 ans. L'argument principal était que **le calcul du risque de déclin cognitif à 6 ans était considéré comme négligeable chez les schizophrènes institutionnalisés de moins de 65 ans** (Friedman *et al.*, 2001). Cet élément pourrait expliquer certains résultats négatifs, comme celui de Heaton *et al.* (2001), qui ne concernait que 22 patients de plus de 65 ans, malgré une puissance statistique bonne (Kurtz, 2005).

L'effet de l'institutionnalisation en soi a été étudié (Harvey *et al.*, 2006), en faisant l'hypothèse que l'environnement potentiellement peu stimulant exerçait un effet néfaste sur le comportement et la cognition des patients, réversible ou non. Bien sûr, un essai randomisé n'est pas envisageable. Néanmoins, certains auteurs ont pu mettre en évidence que les scores cognitifs ne se modifiaient pas chez les patients hospitalisés au long cours ou institutionnalisés et intégrant secondairement une "nursing home" (qui pourrait être considérée comme équivalente) mais également dans des environnements beaucoup plus positifs (considérés comme communautaires, que l'on pourrait apparenter à des petites maisons de retraites selon la description de Trieman *et al.* (1996)). Les patients étaient comparés à d'autres restés en institution, et le déclin cognitif (MMSE) restait comparable, alors que les scores comportementaux s'amélioraient pour ceux sortis d'hospitalisation (Trieman *et al.*, 1996). Néanmoins, l'effet de l'institution en soi, s'il peut être posé, ne semble pas pouvoir être indépendant de la cause de l'hospitalisation elle-même. On peut en effet considérer qu'un patient dont la maladie et la prise en charge sont compatibles avec une vie à l'extérieur ne souffre pas d'un même type ou de la même sévérité de la maladie à une période donnée qu'un patient contraint à être hospitalisé, ce qui peut expliquer des différences notables dans les mesures de cognition. Dans l'étude de Trieman *et al.* (1996), les patients

n'étaient pas randomisés et les raisons du maintien en hospitalisation ou de la sortie n'étaient pas spécifiées et pourraient être le corollaire de l'amélioration comportementale. **Nous pouvons donc retenir qu'il existe des différences notables entre les patients institutionnalisés et ambulatoires, en termes de sévérité de la psychose (en particulier des signes négatifs) et des troubles cognitifs. En ce qui concerne un effet spécifique de l'institutionnalisation ou de l'hospitalisation à long terme, aucune donnée ne permet de l'affirmer ni de le réfuter.**

L'âge de début de la schizophrénie en lui-même a été relativement peu étudié. Dans une revue récente (Shah *et al.*, 2011), la question d'un déclin cognitif tardif (>45 ans) a été posée en fonction de l'âge de début de la schizophrénie. Nous avons déjà vu que 12/17 études portant sur des schizophrénies à début précoce montraient un déclin tardif. Parmi les 6 études portant sur les schizophrénies à début tardif, seules 3 retrouvaient un déclin significatif (Brodaty *et al.*, 2003 ; Korner *et al.*, 2009 ; Rabins et Lavrisha, 2003) (voir aussi : section suivante). La question d'un déclin cognitif dans les populations de schizophrénie à début précoce vs tardif ne peut donc pas être tranchée. Néanmoins, plusieurs arguments suggèrent que les schizophrénies de début tardif représentent une population de patients probablement très différente et également hétérogène.

Un point important est **l'étude de l'impact des neuroleptiques**. Nous avons vu qu'un tel traitement pourrait améliorer partiellement les patients jeunes néo-traités, même si les études ne sont pas unanimes, mais aucun effet de la prise à long terme de ces traitements n'a été montré (Kurtz, 2005). Néanmoins, aucune mesure d'observance n'avait été faite, ce qui est particulièrement important chez les patients suivis en ambulatoire. Dans une revue concernant les traitements antipsychotiques et la cognition, Kasper et Resinger (2003) mettent en exergue que les antipsychotiques de seconde génération, entraînant moins d'effets indésirables de type extrapyramidal, pourraient être associés à une moindre prescription d'anticholinergiques « correcteurs ». De plus, ils ont un effet anticholinergique propre moindre que les antipsychotiques classiques et pourraient avoir un effet moins néfaste sur la cognition. Les dyskinésies tardives étant une complication classique des neuroleptiques, elles ont été prises en compte. Dans une étude portant sur des patients hospitalisés au long cours d'âge moyen, les patients les plus âgés présentaient un déclin de leurs performances cognitives (questionnaire), et le sous-groupe présentant des dyskinésies orofaciales dès l'inclusion et tout au long du suivi avaient des performances inférieures aux autres, mais sans différence en ce

qui concerne l'évolution (Waddington et Youssef, 1996). En revanche, l'émergence de dyskinésies tardives au cours du suivi (10 ans) était associée à un déclin cognitif plus intense (Waddington et Youssef, 1996). Un tel résultat n'a pas été répliqué dans une population de patients non institutionnalisés avec un suivi moyen de 3 ans, mais cette étude ne montrait pas de déclin cognitif sur l'ensemble de la cohorte (Heaton *et al.*, 2001). Dans une étude transversale portant sur 121 schizophrènes âgés (âge moyen : $74,5 \pm 6,8$ ans, âge moyen de début de la schizophrénie : $25,1 \pm 7,7$ ans), la prévalence des dyskinésies tardives était de 60% (prévalence des dyskinésies orofaciales : 47,9%), augmentait avec l'âge, et les dyskinésies orofaciales étaient associées avec un score de MMSE plus faible, alors qu'il n'y avait pas de corrélation entre score de MMSE et dyskinésies tardives en général (Byne *et al.*, 1998). Dans une autre étude transversale portant sur 128 schizophrènes âgés (âge moyen : 70 ± 11 ans, âge moyen de début de la schizophrénie : $25,6 \pm 6,7$ ans), les dyskinésies tardives étaient présentes chez 79% des patients (prévalence des dyskinésies orofaciales : 78%), et étaient plus fréquentes chez les patients plus âgés (Quinn *et al.*, 2001). En analyse multivariée, le facteur le plus corrélé à la présence de dyskinésies tardives était des performances faibles au score EXIT (EXecutive InTerview, l'autre cofacteur neuropsychologique testé étant le MMSE), puis une posologie quotidienne actuelle plus faible de neuroleptiques, un même résultat était retrouvé également pour les dyskinésies orofaciales. Un score de MMSE bas était corrélé aux dyskinésies tronculaires et des membres uniquement. Les dysfonctions des noyaux gris centraux sont un lien possible entre dysfonction exécutive et dyskinésies tardives, mais l'impact différentiel de ces traitements en fonction des patients n'est pas élucidé.

En ce qui concerne la mémoire en particulier, plusieurs études ont eu pour objectif de subdiviser l'atteinte mnésique des patients schizophrènes selon différents profils caractérisés : profil cortical (défaut d'encodage, comme dans la MA) et sous-cortical (rappel différé amélioré par l'indication, meilleure reconnaissance, comme dans les démences de la Maladie de Huntington, démences vasculaires, DFTcp) principalement. L'outil le plus souvent utilisé est la California-Verbal Learning test, qui consiste en deux listes de mots présentés au patient, puis un rappel libre et des rappels différés sans puis avec indication, et enfin une épreuve de reconnaissance. Les études portant sur des patients relativement jeunes ou d'âge moyen retrouvaient que le profil sous-cortical était majoritaire : par exemple, 50% des 175 patients (âge moyen = $40,1 \pm 14,2$ ans, essentiellement ambulatoires) présentaient majoritairement un profil sous-cortical, suivis d'un profil normal pour 35%, et d'un profil

cortical pour 15% (Paulsen *et al.*, 1995). Dans une autre étude portant sur 151 patients ($42,8 \pm 8,7$ ans), 57 avaient un profil sous-cortical contre 31 avec un profil cortical (Abi-Saab *et al.*, 2005). Dans une autre étude, les patients (âge moyen $31,6 \pm 8,6$ ans) présentaient plus souvent un profil normal (59/116) puis sous-cortical (36/116) et cortical (21/116) (Turetsky *et al.*, 2002). Comparés aux autres sous-groupes et à des contrôles, les patients présentant un profil cortical avaient un volume cortical temporal et frontal réduits (IRM) et un hypométabolisme ($^{18}\text{FDG-PET}$) dans certaines régions (gyri temporaux supérieur et moyen, parahippocampique, thalamus, putamen). Les patients classés avec un profil sous-cortical avaient des ventricules plus élargis sans anomalies de fixation en PET (Turetsky *et al.*, 2002). Les études portant sur des patients plus âgés retrouvaient des résultats différents, avec une proportion plus importante de patients avec un profil de type cortical (Bowie *et al.*, 2004 ; Putnam et Harvey, 1999). Dans une étude portant sur 30 patients de $75,9 \pm 6,8$ ans en moyenne et 36 patients de $44,5 \pm 10,9$ ans en moyenne, les différents paramètres mnésiques (mémoire verbale et visuelle) étaient corrélés au MMSE, les patients les plus âgés présentant un déficit mnésique plus marqué que les patients plus jeunes après analyse multivariée (Putnam et Harvey, 1999). Une large étude longitudinale portant sur 589 patients institutionnalisés ou hospitalisés âgés de plus de 64 ans retrouvait également un profil mnésique à l'inclusion plus fréquemment cortical (n=238, âge moyen : $78,6 \pm 8,7$ ans) que sous-cortical (n=156, âge moyen : $75,1 \pm 7,8$ ans), et relativement peu de patients avaient un profil indéterminé (n=48 âge moyen : $77,4 \pm 7,6$ ans) ou non altéré (n=23, âge moyen : $72,6 \pm 6,3$ ans) (Bowie *et al.*, 2004). Le groupe « profil cortical » était marqué par une altération plus importante des autres fonctions, et une atteinte globale beaucoup plus sévère (MMSE moyen = $4,3/30$ contre $16,6/30$ pour le groupe « profil sous-cortical », $p < 0,001$). Les données longitudinales (suivi de 1 à 8 ans) montraient que les patients dans le groupe « profil sous-cortical » se classaient en proportion comparable dans les deux principaux sous-groupes lors du retest (45,9% changeaient vers le groupe « profil cortical » et 40,5% gardaient un même profil). Une majorité de patients classés initialement dans le groupe « profil cortical » restaient dans ce groupe (82,4%). Les patients restant dans le groupe « profil sous-cortical » lors du suivi présentaient des scores stables sur les autres fonctions cognitives, incluant les scores cognitifs globaux. Les patients gardant un profil cortical aux deux évaluations présentaient des scores globaux plus altérés que les patients présentant un profil sous-cortical aux deux évaluations. Les patients qui passaient du profil sous-cortical au profil cortical lors du suivi avaient des scores cognitifs globaux à l'inclusion plus faibles que les patients gardant le profil sous-cortical et présentaient un déclin cognitif global lors du suivi, ce qui n'était pas le cas dans les autres groupes. Les auteurs

faisaient l'hypothèse que les patients présentant un profil cortical à l'inclusion (et présentant une atteinte cognitive globale sévère et stable), et ceux passant du profil sous-cortical à cortical (et présentant un déclin cognitif global) pourraient avoir une pathologie neurodégénérative surajoutée aux troubles cognitifs inhérents à la schizophrénie. Une MA serait possible pour certains d'entre eux au moins, mais ne pourrait certainement pas expliquer les résultats de l'ensemble de ces patients (trop nombreux par rapport au nombre attendu de MA selon les études neuropathologiques, et présentant un déclin annuel du MMSE de 1,5 points contre 3 points attendus pour une MA).

Au total, les revues permettent de conclure qu'il existe des performances moyennes moins bonnes chez les patients schizophrènes que chez les contrôles, à tout âge, en ce qui concerne les échelles globales, mais aussi les échelles spécifiques des fonctions exécutives, de la mémoire verbale et non verbale, de l'attention, des performances visuo-spatiales, notamment. Il ressort des tendances évolutives qui restent incertaines car la puissance de la plupart des études était faible et aucune méta-analyse n'était faisable du fait de la grande hétérogénéité méthodologique (Kurtz, 2005). **Il semble donc qu'il existe (1) un état basal fait de performances cognitives moyennes plus faibles que les contrôles, débutant avant le premier épisode psychotique, s'améliorant possiblement initialement sous traitement, puis restant inférieures aux contrôles mais stables sur de longues périodes, chez les adultes jeunes à adultes d'âge moyen, puis (2) une dégradation cognitive progressive au moins pour une partie des patients à partir de l'âge moyen et plus nette après 60 ou 65 ans en fonction des études.** Enfin, les patients schizophrènes à début tardif représentent probablement une catégorie à part.

1.4. Démence et schizophrénie

Au sein des études longitudinales sus-citées, on pourra parler de démence pour une partie des patients. La définition de la démence incluant le retentissement du déclin cognitif sur le fonctionnement social et les activités quotidiennes (voir aussi en deuxième partie), il est nécessaire de documenter cet aspect, ce qui a rarement été réalisé. La plupart des études longitudinales portaient sur l'évolution cognitive d'un groupe de patients avec ou sans groupe contrôle, mais peu d'études avaient pour objectif principal de diagnostiquer à proprement parler une démence chez les patients schizophrènes. Dans une revue récente, **les études longitudinales utilisant les critères de démence du DSM ou de la CIM** pour rechercher une

démence chez les patients schizophrènes étaient au nombre de 3 seulement, et toutes portaient sur des schizophrénies de début tardif (Shah *et al.*, 2011). Les groupes contrôles employés étaient divers et les résultats divergents. Une première étude retrouvait que 9/19 patients schizophrènes à début tardif (>50 ans, $75 \pm 7,9$ ans à l'inclusion, étaient exclus les patients avec MMSE<20) développaient une démence, contre aucun contrôle (normal) durant le suivi de 5 ans. Les diagnostics, basés sur les caractéristiques cliniques et IRM, et selon les critères du DSM-IV, étaient : MA (n=5), démence vasculaire (n=1), et inconnu (n=3) (Brodaty *et al.*, 2003). La deuxième étude comparait des patients psychotiques à début tardif (>44 ans, 28 patients, âge moyen de 69,40 ans) avec des patients ayant un diagnostic d'épisode dépressif majeur (48 patients, âge moyen 66,48 ans). L'incidence de démence à 120 mois était de 50% dans les 2 groupes (Rabins et Lavrisha, 2003). La troisième étude était basée sur des diagnostics issus de registres nationaux des hôpitaux (Danemark), et mesurait la survenue d'un diagnostic de démence pendant le suivi (3 à 4,58 ans) dans un groupe de patients présentant une schizophrénie à « premier contact » tardif (>40 ans, 1206 patients) et très tardif (>60 ans, 490 patients) en comparaison avec des patients présentant un ostéoarthrite (Korner *et al.*, 2009). Le risque relatif (RR) de diagnostic de démence était plus élevé dans les groupes « schizophrénie » (tardif : 1,74% vs 1,4%, RR=3,47, IC95%=[2,19-5,50] ; très tardif : 4,4% vs 2,15%, RR=3,15, IC95%=[1,93-5,14]). Les diagnostics attribués étaient : 31 « démences non spécifiées », 5 « MA », et 2 « démences vasculaires » selon les critères de la CIM-10, de proportions comparables avec le groupe contrôle (pas de statistiques), et les auteurs précisait que la rigueur de ces diagnostics était discutable. Cette étude épidémiologique ne permettait pas d'assumer la difficulté du diagnostic de démence, de sa catégorisation, ni le respect des critères spécifiques.

Ces études basées sur les critères de démence du DSM ou de la CIM pourraient sembler particulièrement adaptées, mais elles concernent une population particulière de psychotiques à début tardif, dont une partie au moins pourrait être atteinte d'une maladie neurodégénérative associée à des signes psychotiques prodromaux. Il paraît donc délicat de comparer ces groupes de patients avec des schizophrènes diagnostiqués avant 40 ans.

Parmi les **études portant sur les schizophrènes à début précoce (classique)**, plusieurs permettent néanmoins d'approcher la question du diagnostic de démence même si elles étaient conçues pour mettre en évidence un déclin cognitif ou non au sein d'un groupe de patients sans toutefois mentionner le diagnostic de démence selon le DSM. Par exemple, dans l'étude décrite ci-dessus de Friedman *et al.* (2001), le « déclin cognitif et fonctionnel significatif » était défini par le passage d'un score de CDR de <2 à ≥ 2 après 6 ans de suivi.

Ceci peut être considéré comme un seuil définissant la démence, adapté à la schizophrénie, la CDR prenant en compte divers aspects cognitifs et fonctionnels et permettant d'approcher la définition du DSM-IV. Cette méthodologie permet d'individualiser les résultats et est probablement plus à même de mettre en évidence un déclin (dont une entrée dans la démence) d'un sous-groupe d'individus. En effet, dans l'hypothèse où un sous-groupe de patients décline et une majorité reste stable, l'étude globale du groupe (moyennes de scores neuropsychologiques) diminue la probabilité d'objectiver un changement. Un autre exemple prenait en compte secondairement les critères du DSM-IV après le screening (voir ci-dessous (de Vries *et al.*, 2001)) mais n'était pas contrôlée et la cohorte initiale n'était pas décrite. **Certaines études sont donc en faveur d'un plus grand risque de démence chez les patients schizophrènes institutionnalisés, après l'âge de 65-70 ans, en comparaison avec des contrôles sains, mais aucune étude n'a eu cet objectif principal.**

Dans la plupart des études, les auteurs construisaient leur critères d'inclusion et d'exclusion de manière à obtenir une cohorte de patients schizophrènes la plus « pure » possible (de « schizophrénie non compliquée »), pour en connaître l'évolution cognitive « naturelle », en dehors de toute maladie neurologique, et excluaient donc à la fois toute maladie neurologique préexistante et souvent la survenue d'une maladie neurologique lors du suivi, sans préciser les diagnostics ni documentation paraclinique. Un patient présentant une maladie neurologique incidente accompagnée de signes objectifs non retrouvés chez les autres schizophrènes était exclu d'une telle étude. Cette méthode apporte bien sûr un biais, puisqu'un patient développant une démence subaiguë, une maladie inflammatoire du SNC ou un infarctus cérébral par exemple n'étaient pas pris en compte et donc non représentatifs de la population des patients schizophrènes. Certaines causes étaient par conséquent potentiellement sous-rapportées. On peut d'ailleurs s'étonner de l'absence d'étude sur l'incidence des démences vasculaires chez les schizophrènes, présentant pourtant fréquemment des facteurs de risque vasculaires (voir plus loin), cette cause étant parfois rapportée dans quelques cohortes (par exemple : (Brodsky *et al.*, 2003)).

Un déclin cognitif possible au moins à partir de l'âge moyen reste donc le fait le plus documenté dans la littérature. Nous avons vu que plusieurs auteurs suggéraient un risque plus important de démence toute cause confondue, chez les sujets schizophrènes, sans conclusion définitive, pour des raisons d'effectifs souvent insuffisants ou non représentatifs (par exemple individus institutionnalisés uniquement) et de diversité méthodologique ne permettant pas la réalisation de méta-analyses. **En ce qui concerne la nature et la cause de ces démences, les études apportant des caractérisations *in vivo* sont très rares, et les études autopsiques ne**

permettent pas de déterminer clairement la fréquence des types de démences en comparaison à des contrôles. Le diagnostic définitif reste d'ailleurs le plus souvent inconnu (à titre de comparaison, en population générale, l'étude PAQUID estime que la MA représente 70% des démences du sujet âgé, contre 20% de démences vasculaires et 10% de démences mixtes (Ramaroson *et al.*, 2003)). Pour exemple, une étude autopsique portant sur 100 cerveaux consécutifs de patients schizophrènes âgés de 52 à 101 ans (moyenne = 78,5 ± 10,5), retrouvait que 87 n'avaient pas de diagnostic anatomopathologique susceptible d'expliquer une démence malgré un score de CDR moyen de 2,35[†] dans ce groupe (Powchik *et al.*, 1998). Les autres diagnostics ou caractéristiques anatomopathologiques étaient : MA (9, dont 1 avec corps de Lewy diffus), démence associée à des infarctus multiples (1), maladie de Parkinson (2), sclérose en plaques (1), néoplasie (3), maladie athéroscléreuse (23), hémorragie du tronc cérébral (1), télangiectasies dans un lobe pariétal (1), et lobotomie frontale (11). Les marquages spécifiques ne concernaient que la MA et aucune notion d'atrophie fronto-temporale n'était notée.

Les facteurs de risque environnementaux de démence sont bien connus, et pourraient être surreprésentés chez les patients schizophrènes : syndrome métabolique en lien avec le mode de vie, la sédentarité, la consommation de tabac, et la prise de neuroleptiques, mais aussi la consommation d'alcool ou autres toxiques, ou encore les risques plus élevés de traumatisme crânien (Shah *et al.*, 2011). Ainsi, **les schizophrènes sont plus à risque d'accidents cardio-vasculaires et en particulier d'accidents vasculaires cérébraux (AVC)** (Lin *et al.*, 2008). **Le risque de démence vasculaire** est donc augmenté, même si aucune étude n'a permis de le démontrer. L'espérance de vie des patients psychotiques est plus faible que la population générale, avec un impact certain de ces facteurs (Kirkpatrick *et al.*, 2008).

La présence d'une dysfonction cognitive prémorbide et un niveau d'éducation bas ont également été évoqués en tant que facteurs de risque de démence. Comme nous l'avons vu, un niveau d'éducation bas était un facteur associé au déclin cognitif dans les études longitudinales des schizophrènes âgés (Harvey *et al.*, 2006). Ceci permet de considérer que les patients présentant un tel niveau d'éducation ont **une réserve cognitive basse**, qui est classiquement associée à une **vulnérabilité cognitive** plus importante aux « agressions cérébrales », et un risque plus important de développer des troubles cognitifs et une démence au cours du vieillissement. Ceci a pu être mis en parallèle avec les **lésions anatomopathologiques constitutives du diagnostic de MA** (plaques amyloïdes et

[†] La CDR était cotée ici de 0 à 5 : 0 = pas d'atteinte cognitive ; 0,5 = atteinte minimale ; 1 = atteinte légère, 2 = atteinte modérée, 3 = atteinte sévère, 4 = atteinte profonde, et 5 = atteinte terminale)

dégénérescences neurofibrillaires). Plusieurs études autopsiques et les méta-analyses permettent d'affirmer que **la MA n'est pas plus fréquente chez les patients schizophrènes que chez les différents contrôles étudiés** (Baldessarini *et al.*, 1997 ; Purohit *et al.*, 1998). Néanmoins, un lien entre la quantité de lésions de type Alzheimer dans les cerveaux de patients schizophrènes et la sévérité de l'atteinte cognitive a été montré (Rapp *et al.*, 2010). Cette étude comprenait initialement 196 cerveaux de patients schizophrènes, dont 57 cas présentaient un diagnostic anatomopathologique de MA (de possible à définie), 21 cas de maladie à corps de Lewy, 4 cas de maladie de Parkinson et 4 cas de démence vasculaire. Les cerveaux restants étaient étudiés en terme de lésions anatomopathologiques de MA (dégénérescences neurofibrillaires, plaques amyloïdes), qui restaient insuffisantes pour répondre au critères diagnostiques anatomopathologiques de MA, et qui étaient retrouvées en quantité comparable avec celles présentes dans les cerveaux d'individus sains âgés. Les 110 cerveaux restants (âge moyen : $79,25 \pm 11,38$ ans) appartenaient à 16 patients considérés non déments, 14 avaient un statut discutable, 26 une démence légère à modérée, et 54 une démence sévère. Le degré de dégénérescences neurofibrillaires hippocampiques corrélait positivement avec la sévérité de la démence mesurée par la CDR. La densité de plaques amyloïdes corrélait positivement avec la sévérité de la démence et le génotype *APOE₄*, avec une interaction significative entre ces deux facteurs. Cela suggérait que de telles lésions, habituellement non associées à des troubles cognitifs en population contrôle, pourraient être pour partie liées à la dégradation cognitive de cette population de patients ayant une réserve cognitive supposée moindre.

Enfin, une étude avait pour objectif principal de rechercher les patients déments au sein d'une cohorte à l'aide d'un questionnaire, et permettait de poser la question des **Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales (DLFT)**. Elle retrouva 8 patients âgés de 28 à 64 ans, présentant une schizophrénie de début précoce, inclus sur la présence d'une désorientation, mais dont le diagnostic de démence fut vérifié secondairement selon le DSM-IV (de Vries *et al.*, 2001). Cinq patients présentaient une hypoperfusion frontale ou frontopariétale sur les 6 ayant eu une scintigraphie de perfusion (SPECT). A noter que les patients présentant une maladie cardiovasculaire, ceux ayant pour antécédent un traumatisme crânien et une alcoolodépendance étaient exclus. Ces résultats avaient fait évoquer chez certains patients le diagnostic de Démence Fronto-Temporale, variant comportemental (DFTcp). On s'étonnera néanmoins du critère d'inclusion (désorientation), qui n'est pas un stigmate habituellement précoce dans les DFTcp, et faisait même partie des critères d'exclusion dans les critères classiques (Neary *et al.*, 1998). En réponse à cette étude, une

illustration a été publiée en 2005 : le cas d'une femme schizophrène depuis l'âge de 24 ans puis un tableau de démence sémantique depuis l'âge de 62 ans était présenté. Elle présentait une atrophie et une hypoperfusion fronto-temporales prédominant à gauche, évocatrices de DLFT (Kitabayashi *et al.*, 2005). Les cas de caractérisation *in vivo* de démence survenant au décours d'une schizophrénie restent rares et ne permettent pas à ce jour d'apporter d'argument supplémentaire, et les études autopsiques n'ont pas non plus permis de régler cette question. Ces dernières se sont surtout intéressées aux lésions associées à la MA et aucune ne mentionne d'atrophie fronto-temporale ni n'utilise les marqueurs immuno-histo-chimiques des DLFT. Néanmoins, une éventuelle association entre schizophrénie et DLFT est supportée par d'autres arguments, qui seront développés en discussion.

2. DEMENCE

2.1. Définition

La démence est définie selon les critères du DSM-IV-TR (APA, 2000), au sein du chapitre « delirium^{*}, démence, et trouble amnésique et autres troubles cognitifs », qui ont en commun la présence d'un « déficit cognitif ou mnésique, cliniquement significatif et qui représente un changement par rapport au fonctionnement antérieur », et « pour étiologie soit une affection médicale générale, soit une substance, ou une combinaison de ces deux facteurs ». Le DSM-IV précise que « ces troubles étaient regroupés dans le DSM-III-R dans un chapitre intitulé “Syndromes et Troubles mentaux organiques”, terme abandonné dans le DSM-IV car il pourrait impliquer à tort que les troubles mentaux non organiques ne possèdent pas de base biologique ». La démence est caractérisée brièvement par des « déficits cognitifs multiples, incluant la mémoire », et classées selon l'étiologie présumée : « Démence de type Alzheimer, Démence vasculaire, Démence due au virus de l'immunodéficience humaine, Démence due à un traumatisme crânien, Démence due à la maladie de Parkinson, Démence due à la maladie de Huntington, Démence due à la maladie de Pick, Démence due à la maladie de Creutzfeldt-Jacob, Démence due à d'autres affections médicales générales, Démence persistante induite par une substance, Démence due à des étiologies multiples, ou Démence non spécifiée (si l'étiologie est indéterminée) ». Dans cette étude, nous avons choisi d'utiliser la définition de la DSM-IV-TR de la démence, la plus largement utilisée, et sans précision de l'étiologie dans un premier temps. Nous avons ensuite catégorisé les démences en fonction de critères spécifiques plus récents (voir section 3.2.3).

Le DSM-IV-TR précise que « la conception générale de la Démence est identique dans le DSM-IV et dans la CIM-10 », bien que « la définition des critères diagnostiques pour la recherche de la CIM-10 [soit] plus étroite à plusieurs niveaux : la durée minimum de la perturbation est de 6 mois, l'altération des autres fonctions cognitives est limitée au jugement, à la pensée, et au traitement général des informations, et il faut également une “altération du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation” ».

Le DSM-IV-TR base donc les définitions des démences par étiologie. Il n'existe pas de tableau récapitulatif des critères de démence indépendamment de l'étiologie, mais les points communs à chacune des définitions peuvent être regroupés:

^{*} plus communément connue sous le nom de « confusion » en français, même si la traduction française du DSM-IV-TR utilise la terminologie consensuelle dans les pays anglosaxons de « delirium ».

1) Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoigne à la fois :

- Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles et/ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).
- Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives.

2) Les déficits cognitifs des critères [ci-dessus] sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

3) Les déficits ne surviennent pas exclusivement au cours de l'évolution d'un delirium.

Le ou les critère(s) supplémentaire(s) varie(nt) en fonction des tableaux par étiologie, précisant par exemple des éléments cliniques et paracliniques caractérisant les démences vasculaires (voir en annexe page 89), la maladie d'Alzheimer, ou précisant la « mise en évidence par l'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires que » : « la perturbation est la conséquence physiologique directe de l'une des affections générales figurant dans la liste ci-dessous (Démence due au virus de l'immunodéficience humaine, Démence due à un traumatisme crânien, Démence due à la maladie de Parkinson, Démence due à la maladie de Huntington, Démence due à la maladie de Pick, Démence due à la maladie de Creutzfeldt-Jacob, Démence due à d'autres affections médicales générales) », ou que « la perturbation a plusieurs étiologies », ou que « les déficits sont liés aux effets persistants de l'utilisation d'une substance », « et persistent au-delà de la durée habituelle d'une intoxication ou d'un sevrage à une substance », ou encore une « démence non spécifiée » pour les cas ne répondant pas aux autres critères.

On retiendra donc particulièrement **(1) une dégradation cognitive et (2) une dégradation de l'autonomie (fonctionnement social ou professionnel), (3) en l'absence de syndrome confusionnel**. La liste de causes fournies, mal adaptée en 2012 (par exemple le terme de maladie de Pick revêtait une signification beaucoup plus générale qu'actuellement, et pourrait être remplacé par DLFT), s'explique par la date de publication (2000).

2.2. Principales causes chez les sujets d'âge moyen

La population ciblée dans ce travail concerne des individus entre 50 et 70 ans. Les démences du sujet jeune sont définies, en population générale, comme débutant avant l'âge de 65 ans (Rossor *et al.*, 2010). La prévalence en population générale a été estimée à 54 p. 100 000 (IC95%=[45-64]) et 98 p. 100 000 (IC95%=[81-118]) entre l'âge de 45 et de 65 ans dans une étude britannique (Harvey *et al.*, 2003b), et à 42 p. 100 000 (IC95%=[39-45]) entre l'âge de 18 et 65 ans dans une étude japonaise (Ikejima *et al.*, 2009).

Dans l'étude britannique (Harvey *et al.*, 2003b), les causes les plus fréquentes étaient la MA (34%), les "autres" démences (19%), puis la démence vasculaire (18%) les DLFT (12%), les démences alcooliques (10%) et les démences à corps de Lewy (7%) (Rossor *et al.*, 2010).

Les causes les plus fréquentes peuvent être classées en plusieurs catégories : (1) les maladies neurodégénératives, dont la MA (en particulier les formes à début précoce, familiales ou sporadiques) et les DLFT, (2) les démences vasculaires, (3) les maladies inflammatoires et auto-immunes impliquant le système nerveux central, (4) les maladies métaboliques. Les démences post-traumatiques et les démences alcooliques, répondent à des critères spécifiques (DSM-IV).

Plus l'âge de début est jeune, plus il est probable que la cause soit génétique (monogénique) ou métabolique (Rossor *et al.*, 2010). Par exemple, dans l'étude de Kelley *et al.* (2008) portant sur des individus de moins de 45 ans, les causes étaient majoritairement métaboliques si l'âge de début précédait 35 ans, avec un chevauchement avec les maladies classiquement pédiatriques, et les causes étaient majoritairement dégénératives après l'âge de 45 ans (Kelley *et al.*, 2008). En effet, plus l'âge de début est tardif, plus il existe un chevauchement avec les causes de démence du sujet âgé (MA, démence vasculaire, DLFT, démence à corps de Lewy) (Rossor *et al.*, 2010).

2.2.1. Maladies neurodégénératives

La Maladie d'Alzheimer (MA) du sujet jeune se caractérise par un âge de début avant 65 ans et peut être sporadique ou familiale, ces derniers cas étant le plus souvent de transmission autosomique dominante, avec l'implication des 3 gènes « classiques » *PSEN1* (Préséniline 1), *PSEN2* (Préséniline 2), et *APP* (Amyloid Precursor Protein, mutations et duplications (Rovelet-Lecrux *et al.*, 2006 ; Wallon *et al.*, 2012), auxquels s'ajoute le rôle des

mutations du gène *SORL1* (Sortilin-related Receptor, L(DLR class) A repeats containing) identifié récemment (Pottier *et al.*, 2012), et de certains CNV (Rovelet-Lecrux *et al.*, 2012). Ces cas se présentent le plus souvent sous la forme typique, c'est-à-dire avec un **trouble de la mémoire épisodique inaugural et au premier plan** (Wallon *et al.*, 2012). Néanmoins, dans 20% des formes génétiques, les patients peuvent présenter une forme atypique, avec par exemple une paraplégie spastique et des anomalies de la substance blanche, des hémorragies intracérébrales causées par une angiopathie amyloïde cérébrale sévère, un syndrome extrapyramidal précoce, et plus rarement, une expression de type frontale ou une ataxie précoce (Wallon *et al.*, 2012). Le diagnostic est plus difficile dans les formes atypiques, *a fortiori* en cas d'absence d'histoire familiale. Le diagnostic pourra donc être aidé des données de **l'imagerie morphologique (atrophie hippocampique), d'imagerie fonctionnelle (hypoperfusion des cortex associatifs postérieurs en scintigraphie cérébrale de perfusion), et des biomarqueurs du LCR de la MA** (baisse du peptide $_{1-42}A\beta$, augmentation de la protéine Tau et de la phospho-protéine Tau). La MA est diagnostiquée selon les critères révisés de recherche (Dubois *et al.*, 2007 ; McKhann *et al.*, 2011) (voir en annexe pages 81-84). Chez un patient schizophrène, comme nous le verrons, le critère d'atteinte de la mémoire épisodique au premier plan est difficile à mettre en évidence du fait des troubles cognitifs sous-jacents. Le diagnostic de MA est donc explorable essentiellement à l'aide des investigations paracliniques.

Les dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales (DLFT) apparaissent comme la troisième cause de démences du sujet jeune après la MA et la démence vasculaire (Rossor *et al.*, 2010). Leur sémiologie dépend de l'atteinte anatomique initiale (**démence sémantique, aphasie primaire progressive non fluente, DFTcp**). Les causes génétiques connues se transmettent sur un mode autosomique dominant et correspondent aux anomalies génétiques suivantes : mutations du gène *PGRN* (Progranuline), expansions GGGGCC dans le premier intron du gène *C9ORF72* (causant des DFT-SLA et des DFT, familiales ou non) (Majounie *et al.*, 2012), mutations du gène *MAPT* (Microtubule Associated Protein Tau), et plus rarement des mutations du gène *VCP* (Valosin Containing Protein, responsable d'un syndrome particulier : IBMPFD, associant au sein d'une famille : myopathie à inclusions (IBM), maladie de Paget osseuse (P), et DLFT (FD), spectre dont la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) fait également partie (Johnson *et al.*, 2010). **Le diagnostic de DFTcp reposait classiquement sur les critères comportementaux de Neary *et al.* (Neary *et al.*, 1998) (annexe pages 86-87). La place des examens complémentaires, en particulier de l'imagerie morphologique et fonctionnelle, ainsi que des biomarqueurs du LCR de la**

MA (critère d'exclusion), a été mise en valeur, en plus de critères comportementaux, dans les nouveaux critères (Rascovsky *et al.*, 2011) (annexe page 85). Le diagnostic passe par la présence d'une aggravation et détérioration progressive du comportement et/ou de la cognition, des signes comportementaux (DFTcp possible), et devient DFTcp probable si l'imagerie montre une atteinte frontotemporale (atrophie, hypoperfusion, ou hypométabolisme). La détérioration cognitivo-comportementale ne doit pas être mieux expliquée par un trouble « médical » ou psychiatrique, et les biomarqueurs du LCR de MA ne doivent pas être en faveur d'une MA pour répondre à la définition de DFTcp probable. Comme nous le verrons, le diagnostic de DLFT est difficile dans une population de patients schizophrènes à cause des troubles à la fois cognitifs et comportementaux sous-jacents. Là encore, les explorations paracliniques trouvent une importance particulière.

La démence à corps de Lewy est la seconde cause de démence chez le sujet âgé (Rossor *et al.*, 2010), est plus rare chez les sujets jeunes, et associe typiquement une détérioration cognitive avec fluctuations, hallucinations visuelles, des troubles du sommeil paradoxal, un syndrome extrapyramidal avec chutes précoce et intolérance aux neuroleptiques. Elle est caractérisée sur le plan anatomopathologique par la présence de corps de Lewy diffus, des plaques amyloïdes, et des dégénérescences neurofibrillaires variables. Il existe donc un certain chevauchement entre les lésions anatomopathologiques de la MA et de la maladie de Parkinson. Elle répond aux critères de McKeith *et al.* (2005). Le diagnostic est difficile chez un patient schizophrène dans la mesure où les fluctuations cognitives sont difficiles à attribuer à l'une ou l'autre des pathologies, les hallucinations visuelles peuvent être présentes également (bien que moins classiques) chez un patient schizophrène, et le syndrome extrapyramidal peut être iatrogène. Les explorations complémentaires, incluant la recherche d'un déficit en transporteur dopaminergique bilatéral en scintigraphie, peuvent aider. **La maladie de Parkinson** peut se compliquer d'une démence. Les patients présentant une forme à début précoce sont plus à risque de développer une démence, et en particulier ceux porteurs de certaines causes génétiques, comme les triplications de l' α -synucléine ou les mutations dans le gène de la glucocérébrosidase (Rossor *et al.*, 2010).

Les autres causes dégénératives sont plus rares, et sont le plus souvent associées à des mouvements anormaux ou un syndrome extrapyramidal (référéncées comme "démence plus" dans la revue de Rossor *et al.* (2010)) : maladie de Huntington, paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale, maladies à prions, maladie de Creutzfeld-Jacob, syndrome FXTAS (Fragile X Tremor Ataxia Syndrome), certaines ataxies spino-

cérébelleuses. Les signes cliniques neurologiques (ataxie, mouvements anormaux, *etc.*) et les antécédents familiaux revêtent une importance particulière, permettant d'évoquer ces diagnostics. Néanmoins, il peut être particulièrement difficile chez un patient schizophrène dément d'évoquer certains de ces diagnostics, en particulier en présence d'un syndrome extrapyramidal et/ou de dyskinésies iatrogènes, et en présence d'un effet de censure,.

2.2.2. Démences vasculaires

Les infarctus cérébraux, quelque soit leur cause (athéromateuse, liée aux **facteurs de risque vasculaires** ; lacunes en lien avec une hypertension artérielle (HTA) et/ou un diabète ; causes cardio-emboliques ; hypercoagulabilité de multiples causes ; *etc.*), et les hémorragies intracérébrales, quelque soit leur cause (HTA, consommation chronique d'alcool, malformations vasculaires, causes génétiques, *etc.*), peuvent être responsables d'une démence à tout âge, et tout particulièrement dans les cas où ils sont répétés ou de localisation stratégique.

Les critères diagnostiques de démence vasculaires les plus utilisés sont les critères NINDS-AIREN (Roman *et al.*, 1993) et du DSM-IV-TR (annexe pages 88-89), qui diffèrent peu. **La dégradation cognitive répondant aux critères de démence doit être accompagnée de signes neurologiques focaux, et/ou d'anomalies vasculaires à l'imagerie.** Il doit exister une relation temporelle entre les épisodes vasculaires et la dégradation cognitive et/ou une dégradation par paliers. Le terme récent de déficit cognitif vasculaire (vascular cognitive impairment) permet de prendre en compte les différents aspects de l'atteinte cognitive d'origine vasculaire, du déficit cognitif léger à la démence, et les critères sont en cours de validation (Gorelick *et al.*, 2012).

Les démences vasculaires du sujet jeune doivent faire évoquer des **causes génétiques**, notamment lorsqu'une cause acquise n'est pas retrouvée, en présence d'antécédents familiaux, et si elles remplissent certains critères. La plus fréquente parmi elles correspond au **CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy** (Chabriat *et al.*, 2009). De transmission autosomique dominante, elle est due à des mutations dans le gène *NOTCH3*. Elle peut également apparaître sporadique, en rapport avec une mutation *de novo*. Elle est caractérisée par des infarctus à répétition, d'anomalies de substance blanche (leucoencéphalopathie) d'allure vasculaire (impliquant typiquement le tronc cérébral, les pôles temporaux, et les capsules externes). Les patients peuvent avoir des antécédents de syndromes dépressifs et de migraine avec aura. Une forme

récessive (CARASIL) a été exceptionnellement décrite, liée à des mutations du gène *HTRA1* (Hara *et al.*, 2009).

Les angiopathies amyloïdes cérébrales sont marquées par des micro- et macro-hémorragies associées à une leucopathie. Elles peuvent être sporadiques lorsqu'elles surviennent chez le sujet âgé, ou familiales, en rapport avec de dépôts de peptide A β (mutations, duplications du gène *APP* par exemple – où elles sont alors liées à une MA) ou d'autres peptides (cystatine C, transthyréline, gelsoline, etc.) (Smith et Greenberg, 2003).

Les collagénopathies en rapport avec des mutations du gène *COL4A1* se transmettent sur un mode autosomique dominant avec une expressivité variable et une pénétrance incomplète, et sont caractérisées par des hémorragies intra-parenchymateuses qui peuvent survenir très précocement (périnatales), et plus rarement des accidents ischémiques (Vahedi et Alamowitch, 2011). Ces AVC sont de localisation profonde, et peuvent être associés avec une leucoencéphalopathie avec ou sans porencéphalie et dilatation des espaces de Virchow-Robin. Des crampes avec élévation des CPK, des anévrismes, des signes oculaires (principalement tortuosités rétiniennes) et rénaux (hématurie, insuffisance rénale, kystes) sont possibles et parfois regroupés sous l'acronyme HANAC (Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and Muscle Cramps).

D'autres démences vasculaires de cause génétique sont envisageables, comme la LCC (Leukoencephalopathy with Calcifications and Cysts) – également connue sous le nom de CRMCC (CerebroRetinal Microangiopathy with Calcifications and Cysts) (Briggs *et al.*, 2008) – ou le syndrome HERNS (Hereditary Endotheliopathy, Retinopathy, Nephropathy and Stroke) (Jen *et al.*, 1997).

2.2.3. Maladies inflammatoires, auto-immunes et infectieuses

Les démences sont une conséquence possible de la plupart des maladies inflammatoires du système nerveux central (comme la sclérose en plaques), **ou de maladies inflammatoires systémiques avec atteinte du système nerveux central** (neuro lupus, neurosarcoïdose, neurobehcet, etc.) (Friedman et Gould, 2002 ; Staff *et al.*, 2009).

Rarement une encéphalopathie de Hashimoto ou une maladie cœliaque à expression neurologique peuvent être des causes d'encéphalopathie subaiguë, tout comme une encéphalite limbique. Le syndrome de Susac doit être évoqué devant une microangiopathie auto-immune affectant les capillaires cérébraux, rétiniens et de l'oreille interne associant

notamment céphalées, épisodes confusionnels, signes psychiatriques, avec des anomalies IRM évocatrices (Bitra et Eggenberger, 2011).

Sur le plan infectieux, des démences peuvent survenir au décours d'encéphalites subaigües dues à des virus (HSV, VZV, EBV, VIH, CMV, JC, BK virus), bactéries (*B. henselae*, *M. pneumoniae*, *M. neoaurum*) et agents fongiques chez le patient immunodéprimé (Geschwind *et al.*, 2008), une neurosyphilis doit être évoquée, et exceptionnellement une maladie de Whipple (Rossor *et al.*, 2010).

2.2.4. Maladies métaboliques

Certaines maladies métaboliques répondent à un traitement, justifiant leur recherche spécifique en cas de signe d'appel. Elles sont très nombreuses et diverses et ne peuvent être recherchées de façon systématique et exhaustive. Une classification possible identifie les maladies liées à des dépôts de métaux, comme la maladie de Wilson ou les maladies liées à des dépôts de fer dans les noyaux gris centraux (Neurodegenerescence with Brain Iron Deposition, NBIA), les maladies mitochondriales, les maladies de surcharge lysosomale ou les maladies peroxysomales (Rogers et Lippa, 2012). En fonction de certains signes d'appel, une analyse spécifique pourra être effectuée.

3. DIAGNOSTIC ET CARACTERISATION DE LA DEMENCE DANS UNE COHORTE DE PATIENTS SCHIZOPHRENES D'AGE MOYEN

3.1. Problématique et objectifs

Nous avons vu dans la première partie que la survenue d'une démence au décours d'une schizophrénie est de diagnostic positif difficile. Les études précédentes n'ont pas permis de définir de méthodologie adaptée. La catégorisation d'une démence s'appuyant habituellement sur des particularités cliniques et notamment neuropsychologiques, cette étape est également d'une particulière difficulté chez les patients schizophrènes.

Les objectifs de ce travail étaient de mettre en place une stratégie diagnostique permettant de dépister, d'affirmer, puis de caractériser la survenue d'une démence dans une cohorte de patients schizophrènes.

Certaines catégories et causes de démences pourraient être plus fréquentes dans une population de schizophrènes. Dans l'objectif de diminuer la part incidente liée au seul vieillissement d'une population, et devant l'espérance de vie moindre des patients psychotiques (Kirkpatrick *et al.*, 2008), nous avons choisi d'effectuer ce travail au sein d'une cohorte de patients schizophrènes d'âge moyen, définie entre 50 et 70 ans.

3.2. Patients et méthodes

3.2.1. Patients, critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients ou leur représentants légaux ont donné leur accord éclairé, et les analyses génétiques ont été pratiquées après consentement signé (numéro d'enregistrement de la recherche défini par l'AFSSAPS : 2009-A00113-54). Les patients étaient tous suivis par des psychiatres du Centre Hospitalier du Rouvray, soit par des consultations externes, soit en hospitalisation.

Les **critères d'inclusion** étaient les suivants :

- diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM-IV-TR (les plus utilisés), vérifiés par un psychiatre senior, quelque soit le sous-type

- âge entre 50 et 70 ans

Les **critères d'exclusion** étaient les suivants :

- Maladie neurologique préexistante connue
- Dépendance à l'alcool
- Antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance supérieure à 5 minutes
- Pathologie médicale associée avec une dysfonction cognitive significative.

Nous avons établi une procédure en 3 étapes afin de diagnostiquer et caractériser les démences :

- 1^{re} étape : évaluation clinique longitudinale permettant le diagnostic positif,
- 2^{ème} étape : caractérisation à l'aide d'investigations complémentaires, et
- 3^{ème} étape : recherche de déterminants génétiques associés au type de démence.

3.2.2. Première étape : évaluation clinique longitudinale pour le diagnostic positif de démence

Elle a consisté, à l'inclusion comme lors du suivi, en

(1) une **évaluation psychiatrique** incluant la quantification des signes positifs et négatifs de schizophrénie à l'aide des versions françaises des échelles **SAPS** et **SANS** (Scale for the Assessment of Negative Signs – cotée de 0 à 165, et Scale for the Assessment of Positive Signs – cotée de 0 à 125, (Andreasen, 1981, 1984 ; Boyer et Lecrubier, 1987 ; Lecrubier et Boyer, 1987),

(2) un **examen neurologique** comprenant la quantification des signes extrapyramidaux iatrogènes à l'aide de l'échelle de Simpson et Angus (coté de 0 à 4,0) (Simpson et Angus, 1970), et

(3) une **évaluation neuropsychologique** incluant un **Mini-Mental State Examination** (MMSE, (Folstein *et al.*, 1975), une **Mattis Dementia Rating Scale** (MDRS, (Mattis, 1988), et une **Batterie Rapide d'Evaluation Frontale** (BREF, (Dubois *et al.*, 2000). Le MMSE et la MDRS sont des échelles globales. Le MMSE est coté de 0 à 30, a les avantages d'être connu de tous les médecins, d'être validé dans de nombreuses études sur la cognition de sujets normaux et de patients atteints de diverses démences, et d'être applicable, quelque soit la sévérité de l'altération

cognitive. Néanmoins, il est peu sensible en cas de DLFT, de par l'absence d'évaluation exécutive. La MDRS est cotée de 0 à 144, et nous a semblé plus adaptée à nos objectifs car elle prend en compte la dimension exécutive. Elle comprend plusieurs sous-scores : attention (/37), initiation verbale et motrice (/37), construction (/6), concepts (/39), et mémoire (/25). La BREF (cotée de 0 à 18) est une batterie spécifique des fonctions exécutives, permettant de les explorer de façon rapide et simple.

Les aidants ou soignants ont été systématiquement interrogés sur l'autonomie des patients à l'aide de l'échelle Activities of Daily Living (ADL, (Katz *et al.*, 1963)). L'ADL est une échelle cotée sur 6 largement utilisée dans de nombreuses études permettant d'évaluer les dimensions essentielles de l'autonomie d'un patient : hygiène, habillage, transferts (WC), continence, alimentation, déplacement, chaque item étant scoré 0 (complètement dépendant pour cet item), 0,5, ou 1 (autonome pour cet item).

De la même manière, **les signe frontaux ont été évalués à l'aide de l'échelle Frontal Behavioral Inventory (FBI, cotée sur 72, (Kertesz *et al.*, 1997)).**

Les dossiers médicaux ont été examinés. L'âge du début de la schizophrénie, les traitements actuels et antérieurs, les antécédents personnels ont été notés. Les doses d'antipsychotiques ont été converties en équivalents chlorpromazine (Eq CMZ, mg/j).

Les antécédents familiaux psychiatriques et neurologiques ont été obtenus par l'interrogatoire des patients, les dossiers médicaux, et les membres de la famille, à chaque fois que ceci était possible et particulièrement pour les patients déments.

La cohorte a été mise en place par Mme le Dr Laurène Beherec et M. le Dr Olivier Guillin, psychiatres, entre février et août 2009. Les évaluations clinique et neuropsychologique initiales ont été pratiquées par le Mme le Dr Laurène Beherec et Mme Gaëlle Opolczynski, neuropsychologue. Lors du suivi, j'ai pratiqué les évaluations cliniques et les tests neuropsychologiques (pour la quasi-totalité des patients) entre novembre 2010 et mai 2011. Un complément de tests neuropsychologiques ou une troisième évaluation ont été proposés pour certains patients et ont été réalisés par Mme Gaëlle Opolczynski ainsi que par l'équipe de neuropsychologie du Centre de Mémoire Recherche et Ressources de Haute Normandie (service de Neurologie, CHU de Rouen).

Le diagnostic de démence était basé sur les critères du DSM-IV-TR. En présence d'un état basal d'altération possible à la fois de la cognition et de l'autonomie, en rapport avec

la schizophrénie elle-même, **le diagnostic de démence était posé chez les patients répondant aux critères suivants :**

- (1) le score global de MDRS était pathologique au moins à la seconde évaluation (<5^{ème} percentile, en fonction de l'âge et de l'éducation (Lucas *et al.*, 1998)),
- (2) le score de MDRS déclinait entre les deux évaluations (voir section statistiques),
- (3) le score d'ADL déclinait d'au moins 0,5 point entre les deux évaluations.

Certains patients ont été vus dès la première évaluation avec une cognition très altérée (parmi eux, des patients grabataires), ne permettant pas l'utilisation de la MDRS. **Le diagnostic de démence était alors posé selon les critères suivants :**

- (1) l'altération cognitive sévère était confirmée par un score de MMSE inférieur à 10,
- (2) ils présentaient une altération sévère de l'autonomie, définie par un score d'ADL ≤ 3 (Katz *et al.*, 1963),
- (3) les scores de MMSE et d'ADL étaient stables ou déclinaient lors de la seconde évaluation, et
- (4) l'anamnèse permettait d'affirmer une cognition et une autonomie antérieure meilleures par le passé, après examen des dossiers médicaux et interrogatoire de l'entourage.

Enfin, **certains patients présentaient des signes comportementaux ou psychotiques trop sévères** (par exemple, réponses délirantes), ne permettant pas la réalisation de la MDRS et du MMSE. Néanmoins, ils étaient tous évaluables lors du suivi. Nous avons donc proposé à ceux qui présentaient un score de MDRS pathologique et un déclin du score d'ADL, une troisième évaluation 12 mois plus tard.

3.2.3. Deuxième étape : caractérisation de la démence

Le bilan étiologique, adapté à chaque cas, était basé sur les explorations complémentaires. Les examens proposés étaient les suivants :

- **imagerie cérébrale** (imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomodensitométrie (TDM) lorsque l'IRM était contre-indiquée ou non réalisable),

- **évaluation de la perfusion cérébrale par scintigraphie** (Single Photon Emission Computerized Tomography au ^{99m}Tc -ECD (SPECT)),

- **examens biologiques sanguins** (hématologie et biochimie standard, fonction thyroïdienne, folates, vitamine B12, sérologie de la syphilis),

- **l'analyse du LCR** : biochimie standard et numération, dosage des biomarqueurs $_{1-42}\text{A}\beta$, Tau (protéine Tau totale) et P-Tau (phospho-protéine Tau). Les seuils suivants ont été utilisés pour définir la signature biochimique de la MA : $_{1-42}\text{A}\beta$ ($N > 500$ pg/mL), Tau ($N < 350$ pg/mL) et P-Tau ($N < 60$ pg/mL). Nous avons également calculé le score Innogenetics-amyloïd Tau Index (IATI) en utilisant la formule $[\text{A}\beta] / (240 + 1,18 [\text{Tau}])$ (valeur $< 0,80$ considérée comme anormale) (Vanderstichele *et al.*, 2006) et le rapport $[\text{P-Tau}] / [\text{A}\beta]$ (valeur $> 0,21$ anormale) (de Souza *et al.*, 2011). Le profil biochimique du LCR était considéré en faveur d'une MA si les trois biomarqueurs étaient anormaux ou si l'IATI et le ratio $[\text{P-Tau}] / [\text{A}\beta]$ étaient tous les deux anormaux.

La démence vasculaire a été diagnostiquée selon les critères du NINCDS-AIREN (Roman *et al.*, 1993) et du DSM-IV-TR (2000), **la MA** était considérée selon les critères de recherche révisés (Dubois *et al.*, 2007) , et la **DFTcp** selon les critères de Rascovsky *et al.* (2011). Les critères diagnostiques sont rappelés en annexe.

3.2.4. Troisième étape : recherche de déterminants génétiques

La détermination des causes génétiques a été effectuée pour chaque patient atteint de démence, dont la caractérisation clinique et paraclinique était suffisante pour proposer un diagnostic précis. Les analyses génétiques ont été adaptées à chaque type de démence : *NOTCH3* a été séquencé chez les patients atteints de démence vasculaire avec leucoaraïose étendue suggestive de CADASIL. La détermination du génotype *APOE*, le séquençage de *PSEN1*, *PSEN2*, *APP* (exons 16 et 17) et la recherche de duplication du gène *APP* a été réalisée chez les patients avec un diagnostic de MA. Les taux plasmatiques de progranuline, prédictifs d'une mutation de *PGRN* (Ghidoni *et al.*, 2008), ont été obtenus pour les patients ayant un diagnostic de DFTcp possible ou probable. *MAPT* et *VCP* ont été séquencés et la recherche d'une expansion anormale de répétition hexanucléotidique concernant le gène *C9ORF72* (Dejesus-Hernandez *et al.*, 2011 ; Renton *et al.*, 2011) a été vérifiée chez les mêmes patients.

3.2.5. Statistiques

Les caractéristiques à l'inclusion ont été comparées entre les patients hospitalisés ou institutionnalisés, et ceux suivis en ambulatoire, et entre les patients déments et non déments, en utilisant un test exact de Fisher pour les variables qualitatives et un test U de Mann-Whitney et test t de Student pour les variables quantitatives.

Pour déterminer un changement significatif des scores de MDRS entre le test (inclusion) et retest (suivi), nous avons calculé un intervalle de confiance à 90% (IC), tel que décrits par Harvey *et al.* (2005) et Nayak Svala *et al.* (2006). Pour cela, nous avons calculé le coefficient de corrélation (r de Pearson) entre l'inclusion et le suivi pour les patients non-déments comme indice de fidélité test-retest. Nous avons ensuite calculé l'erreur standard de la différence (SE_{diff}) et l'IC 90% en utilisant les formules suivantes:

$$SE_{diff} = [(SD_x^2 + SD_y^2)(1 - r_{xy})]^{1/2}$$

et

$$IC\ 90\% = (MDRS_1 + mean\ practice\ effect) \pm 1.64\ SE_{diff},$$

où $MDRS_1$ se réfère au score de MDRS à l'inclusion pour chaque patient, et le *mean practice effect* égale la moyenne de la différence entre les scores lors du suivi et de l'inclusion pour les patients non atteints de démence. L'IC correspond à l'intervalle dans lequel les scores au retest peuvent être attendus. Les scores au retest se situant au-dessus de la limite supérieure de l'IC indiquent une amélioration statistiquement significative, et ceux qui tombent en dessous de la limite inférieure, un déclin statistiquement significatif. Nous avons ensuite confirmé que les patients considérés comme déments présentaient un score lors du retest situé en dessous de la marge inférieure de l'IC.

3.3. Résultats

3.3.1. Caractéristiques à l'inclusion

Parmi les 119 patients initialement incluables, 4 ont été exclus en raison d'une maladie neurologique connue préexistante (n=2), d'un traumatisme crânien avec perte de connaissance supérieur à 5 minutes (n=1), et une alcoolo-dépendance (n=1). Dix-neuf ont refusé l'inclusion. **Au total, 96 patients ont pu être inclus, répartis en 43 femmes et 53 hommes. Quarante-six étaient hospitalisés ou institutionnalisés, 50 étaient ambulatoires.**

L'âge médian était de 58 ans [50-70], l'âge médian de début de la schizophrénie était de 23 ans [14-42], la durée médiane de schizophrénie était de 33 ans [15-54]. Tous sauf un étaient traités par antipsychotiques, soit de première génération (n=64), soit de seconde génération (n=15), soit les deux (n=17). Trente-quatre patients prenaient des médicaments anticholinergiques. Comparés aux patients suivis en ambulatoire, les patients institutionnalisés ou hospitalisés avaient un âge de début de la schizophrénie plus jeune (médiane : 20 vs 29, p=0,001), une plus longue durée de la maladie (médiane: 36 vs 29, p=0,001) ; ils prenaient aussi moins d'antipsychotiques (p=0.0004). Le sexe, l'âge à l'inclusion et le niveau d'éducation ne différaient pas significativement entre les patients institutionnalisés ou hospitalisés et ceux suivis en ambulatoire. Les comparaisons entre ces patients sont reportées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et scores à l'inclusion.

	Institutionnalisés ou hospitalisés (n=46)	Ambulatoires (n=50)	p
Age (années)¹	59 [50-70]	58 [50-70]	NS
Age de début de la schizophrénie (années)¹	20 [14-41]	29 [14-42]	0,001
Durée de la schizophrénie (années)¹	36 [26-54]	29 [15-46]	0,001
Niveau d'éducation (années)¹	8 [3-14]	8 [4-18]	NS
Sexe ratio (hommes/femmes)²	23/23	30/20	NS
Equivalents CMZ (mg/d)³	779 ± 111	484 ± 110	0,0004
Médicaments anticholinergiques (% prescription)²	28.8	42.9	NS
Benzodiazépines (% prescription)²	55.5	48.8	NS
Score de Simpson (/4,0)	1,0 [0,2-3,0]	1,0 [0,1-2,4]	NS
Score de MDRS₁ (/144)^{1,4}	106 [65-139]	124 [58-143]	<0,0001
Score de MMSE₁ (/30)^{1,5}	21 [0-29]	24 [0-30]	0,0031
Score de BREF₁ (/18)^{1,5}	8 [0-16]	12 [0-18]	0,0034
Score de SAPS₁ (/165)¹	40.5 [5-72]	28 [3-82]	0,008
Score de SANS₁ (/125)¹	61 [28-92]	48 [8-112]	0,0009
Score de FBI₁ (/72)¹	19 [7-52]	11 [0-34]	<0,0001
Score d'ADL₁ (/6)¹	5.0 [0-6,0]	6 [1,5-6,0]	0,0015

¹ Médiane [min-max], test U de Mann-Withney

² Test exact de Fisher exact

³ Moyenne ± erreur standard de la moyenne, test t de Student

⁴ Parmi les 32 patients institutionnalisés ou hospitalisés et les 49 patients ambulatoires avec un score de MDRS (un patient ambulatoire était trop détérioré sur le plan cognitif, de même que 5 patients institutionnalisés ou hospitalisés, et 9 patients hospitalisés ou institutionnalisés présentaient des signes psychotiques ou comportementaux trop sévères)

⁵ Parmi les 37 patients institutionnalisés ou hospitalisés et les 50 patients ambulatoires avec scores de MMSE et de BREF.

NS: Non significatif

3.3.2. Première évaluation

Les scores de MDRS ont pu être déterminés à l'inclusion chez 81 patients (score médian 119/144, [58-143]). Parmi eux, **32 avaient des scores normaux et 49 des scores pathologiques** (Figure 1, page 42), selon les données normatives en fonction de l'âge et du sexe (Lucas *et al.*, 1998). Les patients institutionnalisés ou hospitalisés avaient un score de MDRS significativement plus bas (médiane = 106, [65-139]) que les patients suivis en ambulatoire (médiane = 124, [58-43], $p < 0,0001$) (voir tableau 1). Une même différence était observée en ce qui concerne les scores de MMSE (21 vs 24, $p = 0,0031$), et de BREF (8 vs 12,

p=0,0034). Six patients étaient vus d'emblée très altérés sur le plan cognitif et de l'autonomie, ne permettant pas l'application de la MDRS. Ils avaient un score de MMSE <10 et un score d'ADL ≤ 3 . Neuf patients présentaient des signes psychiatriques et comportementaux ne permettant pas la réalisation de l'évaluation neuropsychologique.

3.3.3. Suivi et diagnostics de démence

Quatre-vingt sept patients (incluant les 9 patients sans évaluation neuropsychologique initiale du fait de troubles psychotiques et comportementaux trop sévères) ont été réévalués selon la même procédure avec un **intervalle de suivi de 20 \pm 2 mois**. Les patients sortis de l'étude étaient au nombre de 9, répartis en 3 décédés (3,1%) et 6 perdus de vue (6,98%) (Figure 1, page 42).

Parmi les 32 patients sans altération cognitive à l'inclusion, 1 était décédé, et 3 étaient perdus de vue. Trois avaient un score de MDRS pathologique (< 5^{ème} percentile). Seulement 1 parmi eux avait un déclin significatif du score de MDRS, mais le score d'ADL restait inchangé, ne permettant pas de poser le diagnostic de démence.

Parmi les patients présentant un score initial de MDRS pathologique, 1 était décédé et 3 étaient perdus de vue. Cinq amélioraient significativement leur performance à la MDRS, 2 déclinaient significativement avec un ADL normal et stable, **6 présentaient un déclin significatif du score de MDRS associé à un déclin du score d'ADL, permettant de les considérer comme déments**, et les autres restaient stables.

Parmi les 6 patients avec une cognition et une autonomie sévèrement altérés initialement, **5 répondaient aux critères de démence**, et 1 était décédé.

Les 9 patients n'ayant pas pu bénéficier d'une évaluation neuropsychologique à l'inclusion du fait de troubles psycho comportementaux trop sévères ont tous pu être évalués lors du suivi. Un avait un score de MDRS normal, 5 avaient un score de MDRS pathologique sans déclin du score d'ADL. **Trois répondaient aux critères de démence car ils présentaient un score de MDRS inférieur au 5^{ème} percentile avec un déclin du score d'ADL et l'anamnèse assurait une meilleure cognition antérieure**. Ils ont été réévalués 12 mois plus tard, et l'altération cognitive a pu être confirmée.

Au total, après ce suivi de 20 mois, 14 patients (14,6% de la cohorte) étaient diagnostiqués déments. La comparaison des données démographiques et cliniques des patients déments avec les patients non déments retrouvait que les premiers étaient plus âgés

(âge médian de 63 ans vs 58 ans, $p=0,0013$), ils étaient plus fréquemment des patients institutionnalisés ou hospitalisés (85.7% vs 46.7%, $p=0,0084$), avaient des scores frontaux de FBI plus élevés ($p<0,0001$) ainsi que des scores de Simpson plus élevés ($p<0,0001$). Les autres caractéristiques ne différaient pas significativement (à l'exception des scores neuropsychologiques et d'ADL) (tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques des patients déments et non déments.

	Déments (n=14)	Non déments (n=73)	p
Age (années)¹	63 [58-70]	58 [50-70]	0,0013
Age de début de la schizophrénie (années)¹	23 [15-40]	23 [14-42]	NS
Durée de la schizophrénie (années)¹	39 [24-54]	31.5 [15-46]	NS (0,06)
Niveau d'éducation (années)¹	8 [4-14]	8 [3-18]	NS
Sexe ratio (hommes/femmes)²	6/8	40/33	NS
Patients institutionnalisés ou hospitalisés (%)²	85.7	46.7	0,0084
Equivalents CMZ (mg/d)³	445 ± 187	663 ± 95	NS
Médicaments anticholinergiques (% prescription)²	41,1	57,1	NS
Benzodiazépines (% prescription)²	46,2	64,8	NS
Score de Simpson (/4,0)	1,8 [0,8-2,8]	0,9 [0,1-3,0]	<0,0001
Score de FBI (/72)¹	37 [23-49]	15 [0-36]	<0,0001
Score de MMSE₁ (/30)^{1,4}	12 [0-23]	23 [12-30]	<0,0001
Score de BREF₁ (/18)^{1,4}	4 [0-9]	10 [3-18]	<0,0001
Score de MDRS₁ (/144)^{1,5}	91 [58-118]	120 [65-140]	0,0021
Score d'ADL₁ (/6)¹	3.0 [0-5,0]	5.5 [2.5-6,0]	<0,0001

¹ Médiane [min-max], test U de Mann-Withney

² Test exact de Fisher exact

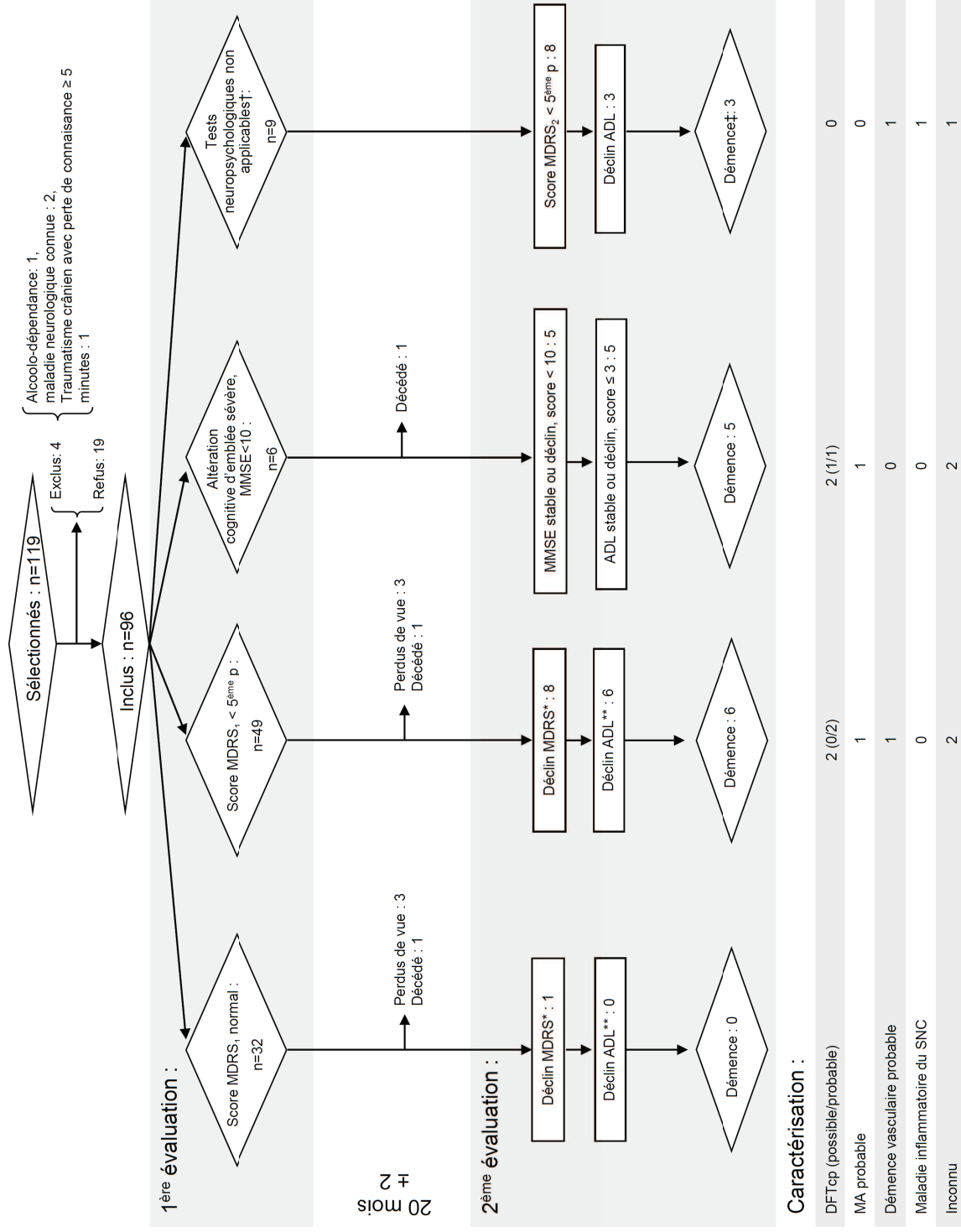
³ Moyenne ± erreur standard de la moyenne, test t de Student

⁴ parmi les 11/14 patients déments et les 67/73 patients non déments avec des scores de MMSE₁ et BREF₁ (pas de score pour 3 patients déments et 6 patients non-déments présentant des signes psychotiques ou comportementaux trop sévères à l'inclusion)

⁵ parmi les 6/14 patients déments et les 67/73 patients non déments avec des scores de MDRS₁ (pas de score pour 3 patients déments et 6 patients non-déments présentant des signes psychotiques ou comportementaux trop sévères à l'inclusion, et pas de score pour 5 patients déments présentant une dégradation cognitive trop sévère d'emblée)

NS: Non significatif

Figure 1. Schéma de l'étude



* déclin significatif : MDRS₂ < (MDRS₁ + mean practice effect) - 1.64 SE_{diff}

** déclin significatif : perte d'au moins 0,5 point

† du fait de troubles comportementaux ou psychotiques trop sévères

‡ confirmée après une 3^{ème} évaluation neuropsychologique (12 mois plus tard)

3.3.4. Caractérisation de la démence et déterminants génétiques

Les investigations complémentaires ont permis de proposer un **diagnostic possible ou probable pour 8 de ces 14 patients schizophrènes déments**. Les diagnostics sont : DFTcp probable (n=3), DFTcp possible (n=1), MA probable (n=2), démence vasculaire due à un CADASIL (n=1), démence vasculaire probable (n=1), maladie inflammatoire du SNC (n=1). Pour les 6 autres patients, les investigations complémentaires n'ont pas été complétées suffisamment pour proposer un diagnostic, en raison d'une démence trop sévère, de signes psychiatriques trop intenses, ou de refus. Les données des patients déments sont résumées dans le tableau 3 (pages 45-47).

Les 4 patients avec un diagnostic de DFTcp possible ou probable répondaient aux critères comportementaux (Rascovsky *et al.*, 2011), mais nous avons considéré que ceci était aspécifique dans ce contexte de schizophrénie. Ces critères récents mentionnent que des troubles comportementaux mieux expliqués par une maladie psychiatrique sont un critère d'exclusion. Les diagnostics de DFTcp étaient donc basés sur l'imagerie morphologique et de perfusion. La démonstration d'une atrophie frontotemporale et d'une hypoperfusion plus large que l'atrophie était présente chez les 3 patients ayant passé à la fois une imagerie morphologique et une tomoscintigraphie de perfusion, permettant de proposer ce diagnostic (patients 1, 2, et 3). Chez une quatrième patiente (n°4), la TDM cérébrale retrouvait une atrophie à prédominance frontotemporale. De plus, une MA a été exclue par les biomarqueurs du LCR chez les premier patients (n° 1, 2 et 3), permettant de les classer selon les critères de Rascovsky *et al.* (2011) comme probable DFTcp. Une patiente (n° 3) présentait une aggravation de l'hypoperfusion en SPECT lors du contrôle à un an (Figure 2, page 48). Chez les deux autres patients ayant passé des imageries de contrôle (n° 1 et 2), l'atrophie et l'hypoperfusion ne s'aggravaient pas à un an. Aucune anomalie génétique n'a été retrouvée chez ces patients et les progranulinémies étaient normales.

Deux patients présentaient une MA probable. Le premier (n° 5) avait une TDM et une tomoscintigraphie de perfusion cérébrales prototypiques de MA (Figure 3, page 49), diagnostic confirmé par les biomarqueurs du LCR qui étaient eux aussi prototypiques. Il n'avait pas d'antécédent familial de MA et son génotype *APOE* était 33. L'IRM cérébrale de la seconde patiente (n° 6) associait une leucopathie extensive avec des microhémorragies, en faveur d'une angiopathie amyloïde cérébrale (Figure 4, page 50) et les biomarqueurs du LCR étaient en faveur d'une MA. Son génotype *APOE* était 44.

Deux patients présentaient une probable démence vasculaire. La patiente n°7 comptait parmi ses antécédents un diabète de type 2 et une maladie de l'oreillette. Elle n'avait pas d'antécédent d'AVC mais on retrouvait à l'examen neurologique des signes pyramidaux et pseudo-bulbaires. Sa TDM cérébrale montrait une leucoraraïose étendue, une atrophie globale, et des séquelles d'infarctus sous-corticaux. Les biomarqueurs du LCR étaient normaux. Le patient n°8 présentait lui aussi des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète de type 2) et un AVC survenu entre les deux évaluations, avec hémiparésie gauche persistante. L'IRM montrait des hypersignaux très larges de la substance blanche supratentorielle, incluant les capsules externes mais pas les pôles temporaux, et touchant également le pont, avec une atrophie cérébrale diffuse, des séquelles d'infarctus sous-corticaux, et une séquelle d'hémorragie lenticulaire (Figure 5, page 51). Il n'avait pas d'antécédent de migraine ni de dépression. Néanmoins, la présentation psychotique était de longue date sur un mode très apathique. Le séquençage du gène *NOTCH3* a permis de révéler une mutation à l'état hétérozygote, c.1837C>T, responsable d'une substitution d'une arginine par une cystéine en position 587 dans la protéine. Cette mutation, connue pour causer des syndromes CADASIL, ne ségrégeait pas avec la schizophrénie dans cette famille (Figure 6, page 52). En effet, 3 de ses sœurs étaient schizophrènes mais seule une portait la mutation. Une parmi les 2 sœurs schizophrènes non porteuses de la mutation était également démente sévèrement (grabataire, quasi mutique, syndrome tétrapyrimal avec spasticité sévère, examinée à l'âge de 70 ans), son IRM montrait surtout une atrophie prédominant au niveau sous-cortical et une leucopathie périventriculaire relativement étendue (elle n'avait pas été incluse dans cette étude car n'était pas suivie dans un des secteurs du Centre Hospitalier du Rouvray). Ces éléments plaident donc en faveur d'une cause distincte entre la schizophrénie et la démence dans cette famille, avec pour cette dernière sœur une autre cause de démence qui n'a pas pu être identifiée.

Le diagnostic de maladie inflammatoire du Système Nerveux Central (SNC) a été porté chez une patiente, du fait de lésions de substance blanche d'allure inflammatoire en IRM, incluant une d'allure pseudo-tumorale (Figure 7, page 53). Elle présentait un syndrome pyramidal hémicorporel gauche sans déficit moteur et sans élément anamnestique en faveur d'un épisode neurologique antérieur. Les explorations complémentaires, incluant la recherche de maladies systémiques et autoimmunes, dont l'analyse du LCR, n'ont pas retrouvé de cause. Une IRM avec injection de gadolinium eût été nécessaire mais s'est avérée impossible du fait des troubles comportementaux. Un diagnostic de Sclérose en Plaques (SEP) reste une hypothèse mais elle n'en remplissait pas les critères (Polman *et al.*, 2010).

Tableau 3 : principales caractéristiques cliniques et paracliniques des 14 patients déments (1/3)

Patient	Sexe	Age (années)	Age début schizo-phrénie (années)	MMSE ₁ (/30)	MMSE ₂ (/30)	MDRS ₁ (/144)	MDRS ₂ (/144)	ADL ₁ (/6)	ADL ₂ (/6)	Antécédents familiaux neuro-psychiatriques (1 ^{er} degré)	Autres caractéristiques cliniques significatives	Imagerie (IRM/TDM)	SPECT	LCR	Résultats biologiques significatifs	Diagnostic
1	M	59	26	4	4	NA	NA	3	1.5	Aucun	-	- TDM : atrophie bi-FT G>D - TDM de contrôle (1 an) : stable	- HypoP. bi-FT sévère G>D - Contrôle (1 an) : stable	[₁₋₄₂ Ab] ₁ =1034 (N) [Tau] ₁ =326 (N) [P-tau] ₁ =69 (↑) IAT ₁ = 1.66 (N) [P-Tau]/[₁₋₄₂ Ab] ₁ =0.07 (N)	- Programulinémie : N, - Génétique : WT*	DFTep probable
2	F	66	39	18	10	72	63	4.5	3	Fils : déficience intellectuelle	-	- IRM : ACSC sévère, prédominance FT - IRM de contrôle (1 an) : stable	- HypoP. bi-FT sévère G>D - contrôle (1 an) : stable	[₁₋₄₂ Ab] ₁ =370 (↓) [Tau] ₁ =97 (N) [P-tau] ₁ =23 (N) IAT ₁ =NA [P-Tau]/[₁₋₄₂ Ab] ₁ =0.06 (N)	- Programulinémie : N, - Génétique : WT*	DFTep probable
3	F	67	15	12	9	87	NA	2,5	1.5	Fils : schizophrénie	-	- IRM : ACSC, prédominance FT, G>D - IRM de contrôle (1 an) : stable	- HypoP. bi-FT G>D - contrôle (1 an) : aggravation	[₁₋₄₂ Ab] ₁ =677 (N) [Tau] ₁ =198 (N) [P-tau] ₁ =39 (N) IAT ₁ =1,43 (N) [P-Tau]/[₁₋₄₂ Ab] ₁ =0.06 (N)	- Programulinémie : N, - Génétique : WT*	DFTep probable
4	F	68	26	9	8	NA	NA	0	0	Aucun	-	TDM : ACSC sévère, prédominance FT	NF	NF	- Programulinémie : N, - Génétique : WT*	DFTep possible
5	M	59	20	0	0	NA	NA	1.5	0.5	Aucun	-	TDM : A. corticale postérieure	HypoP. postérieure G>D	[₁₋₄₂ Ab] ₁ =261 (↓) [Tau] ₁ =402 (↑) [P-tau] ₁ =81 (↑) IAT ₁ =0,37 (↓) [P-Tau]/[₁₋₄₂ Ab] ₁ =0,31 (↑)	APOE ₃₃	MA probable
6	F	64	19	14	9	58	NA	3	1.5	Demi-sœur : trouble unipolaire Demi-sœur : dépression, sans précision Fils : schizophrénie	-	IRM : leucoaraiose sévère, nombreuses microhémorragies	- N - Contrôle (1 an) : N	[₁₋₄₂ Ab] ₁ =200 (↓) [Tau] ₁ =440 (↑) [P-tau] ₁ =71 (↑) IAT ₁ =0,26 (↓) [P-Tau]/[₁₋₄₂ Ab] ₁ =0,35 (↑)	APOE ₄₄	MA probable

Patient	Sexe	Age (années)	Age de début de la schizophrénie (années)	MMSE ₁ (30)	MMSE ₂ (30)	MDRS ₁ (/144)	MDRS ₂ (/144)	ADL ₁ (/6)	ADL ₂ (/6)	Antécédents familiaux neuro-psychiatriques (1 ^{er} degré)	Autres caractéristiques cliniques significatives	Imagerie (IRM/TDM)	SPECT	LCR	Résultats biologiques significatifs	Diagnostic
7	F	68	19	**	13	**	69, (t _{3†} : 66)	2	1, (t _{3†} : 1)	Deux fils : psychose	Réflexe palmo-mentonnier, rigidité plastique bilatérale, akinésie, tremblement prédominant à G, syndrome pseudo-bulbaire	TDM : leucoaraiose sévère, infarctus sous-corticaux, lacunes	NF	[₁₋₄₂ Aβ]=968 (N) [Tau]=328 (N) [P-tau]=58 (N) IAT1=1.54 (N) [P-Tau]/[₁₋₄₂ Aβ]=0.06 (N)	<i>NOTCH3</i> : WT	Démence vasculaire probable
8	M	58	33	23	10	95	80	3	0.5	- Une sœur : schizophrénie, <i>NOTCH3</i> WT - Une sœur : schizophrénie, <i>NOTCH3</i> p.R587C - Une sœur : schizophrénie et démence, <i>NOTCH3</i> WT	Hémiplégie G, syndrome pseudo-bulbaire	IRM: ACSC sévère, leucoaraiose étendue, infarctus sous-corticaux, séquelle d'hémorragie lenticulaire G	NF	[₁₋₄₂ Aβ]=418 (↓) [Tau]=271 (N) [P-tau]=26 (N) IAT1=0.75 (↓) [P-Tau]/[₁₋₄₂ Aβ]=0.05 (N)	<i>NOTCH3</i> : mutation hétérozygote c.1837C>T p.R587C	Démence vasculaire due à un CADASIL
9	F	61	19	**	10	**	99, (t _{3†} : 80)	5	3.5, (t _{3†} : 3.5)	Aucun	Signes de Babinski et de Hoffman G	IRM: hypersignaux FLAIR péri V, en hyposignal T1, incluant une lésion pseudotumorale D	N	[₁₋₄₂ Aβ]=437 (↓) [Tau]=129 (N) [P-tau]=21 (N) IAT1=1.11 (GZ) [P-Tau]/[₁₋₄₂ Aβ]=0.05 (N) Pas de leucocytes, Biochimie normale, index IgG N, immunoelectrofocalisation N	Anticorps impliqués dans les principales maladies auto-immunes systémiques négatifs	Maladie inflammatoire du SNC, non caractérisée
10	M	58	25	17	5	95	NA	5	2	Inconnus	-	NF (refus)	NF (refus)	NF (refus)	-	Inconnu
11	M	64	40	19	16	118	90	4.5	2.5	Une sœur : dépression, sans précision	-	IRM : ACSC légère, leucoaraiose	(ininterprétable, agitation)	[₁₋₄₂ Aβ]=510 (N) [Tau]=221 (N) [P-tau]=39 (N) IAT1=1.02 (ZG) [P-Tau]/[₁₋₄₂ Aβ]=0.08 (N)	-	Inconnu

Patient	Sexe	Age (années)	Age de début de la schizophrénie (années)	MMSE ₁ (30)	MMSE ₂ (30)	MDRS ₁ (/144)	MDRS ₂ (/144)	ADL ₁ (/6)	ADL ₂ (/6)	Antécédents familiaux neuro-psychiatriques (1 ^{er} degré)	Autres caractéristiques cliniques significatives	Imagerie (IRM/TDM)	SPECT	LCR	Résultats biologiques significatifs	Diagnostic
12	M	60	21	1	1	NA	NA	2.5	2.5	Père : suicide, à l'âge de 70 ans (antécédents inconnus)	-	IRM : A. sous-corticale sévère	(ininterprétable, agitation)	NF (refus)	-	Inconnu
13	F	70	16	0	0	NA	NA	0	0	Une sœur : dépression, sans précision	-	IRM : A. sous-corticale sévère	NF	NF	-	Inconnu
14	F	62	32	**	11	**	68, († : 38)	5	3, († : 3)	- Un frère : schizophrénie depuis l'âge de 20 ans, décès à l'âge de 43 ans - Un frère : Tremblement depuis l'âge de 25 ans, suicide à l'âge de 54 ans sans pathologie cognitive ou psychiatrique antérieurement connue	-	NF (Troubles psychocomportementaux trop sévères)	NF (Troubles psychocomportementaux trop sévères)	NF (Troubles psychocomportementaux trop sévères)	-	Inconnu

A. : Atrophie ; 1-42Aβ : peptide amyloïde β, 42 acides aminés (pg/mL) ; ACSC : Atrophie Cortico-Sous-Corticale ; CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy ; D : droite ; DFTcp: Démence Fronto-Temporale, variant comportemental ; FT : Fronto-Temporale ; hypoP : hypoperfusion ; G : gauche ; IATI : score Innogenetics-amyloid Tau Index ; MA: Maladie d'Alzheimer ; N: Normal ; NA: Non Applicable ; NF: non fait ; P-tau: protéine Tau phosphorylée (pg/mL) ; péri V. : périventriculaire ; Tau : protéine Tau (pg/mL) ; WT: Wild Type (sauvage), ZG : Zone Grise,

*séquençages des gènes *MAPT* et *VCP* et recherche d'expansion *C9ORF72*

**évaluation non applicable du fait de signes comportementaux ou psychotiques trop sévères

† 3^{ème} évaluation pratiquée 12 mois après

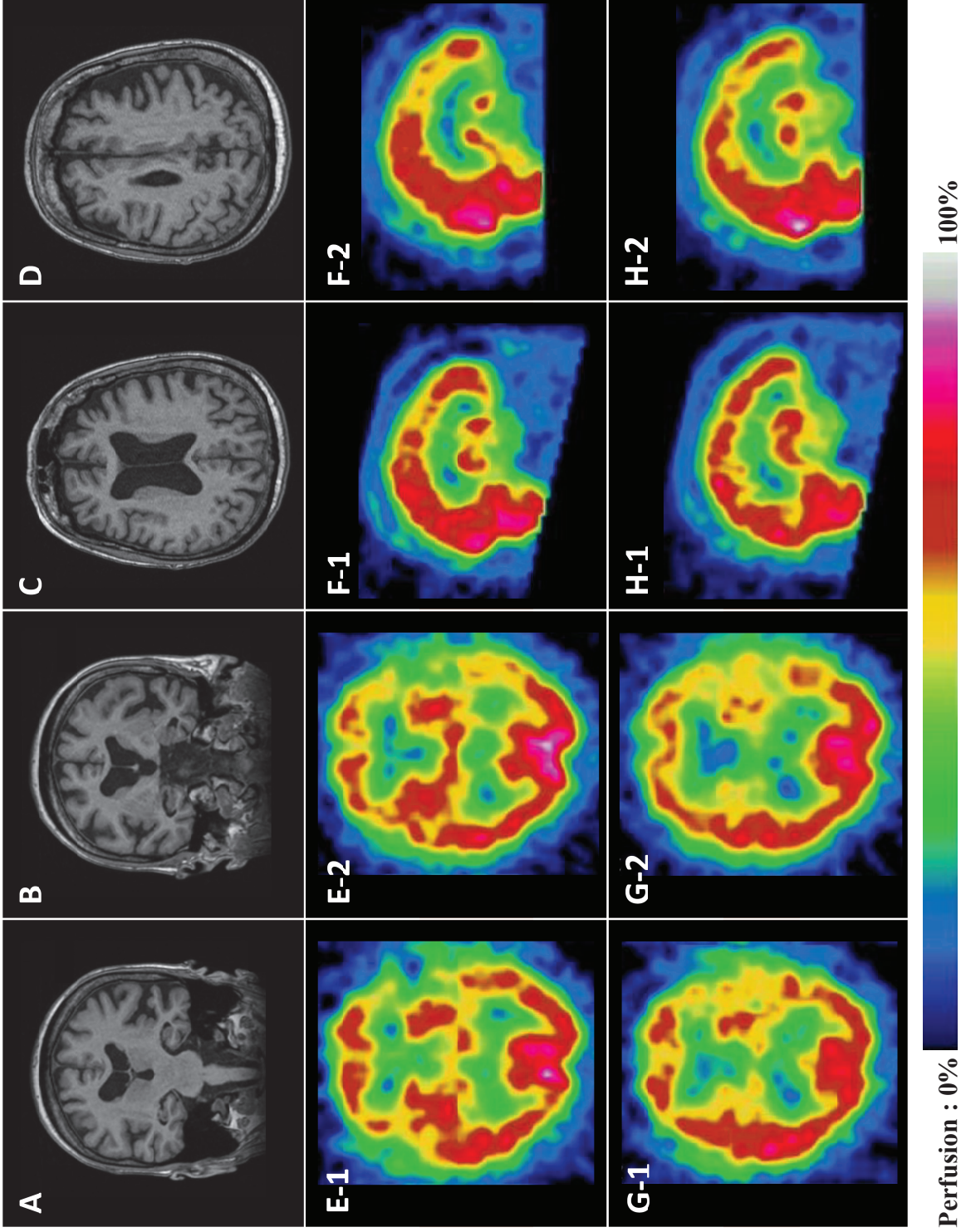


Figure 2. Patient 3. IRM cérébrale (A-D), séquences pondérées en T1 montrant une atrophie fronto-temporale prédominant à gauche en coupes coronales (A, B) et axiales (C, D). SPECT (E-H) : hypoperfusion antérieure prédominant à gauche en coupes axiales (E-1, G-1), s'aggravant sur l'examen de contrôle à un an (E-2, G-2). En coupes sagittales (F-1, H-1), hypoperfusion antérieure s'aggravant sur l'examen de contrôle à un an (F-2, H-2).

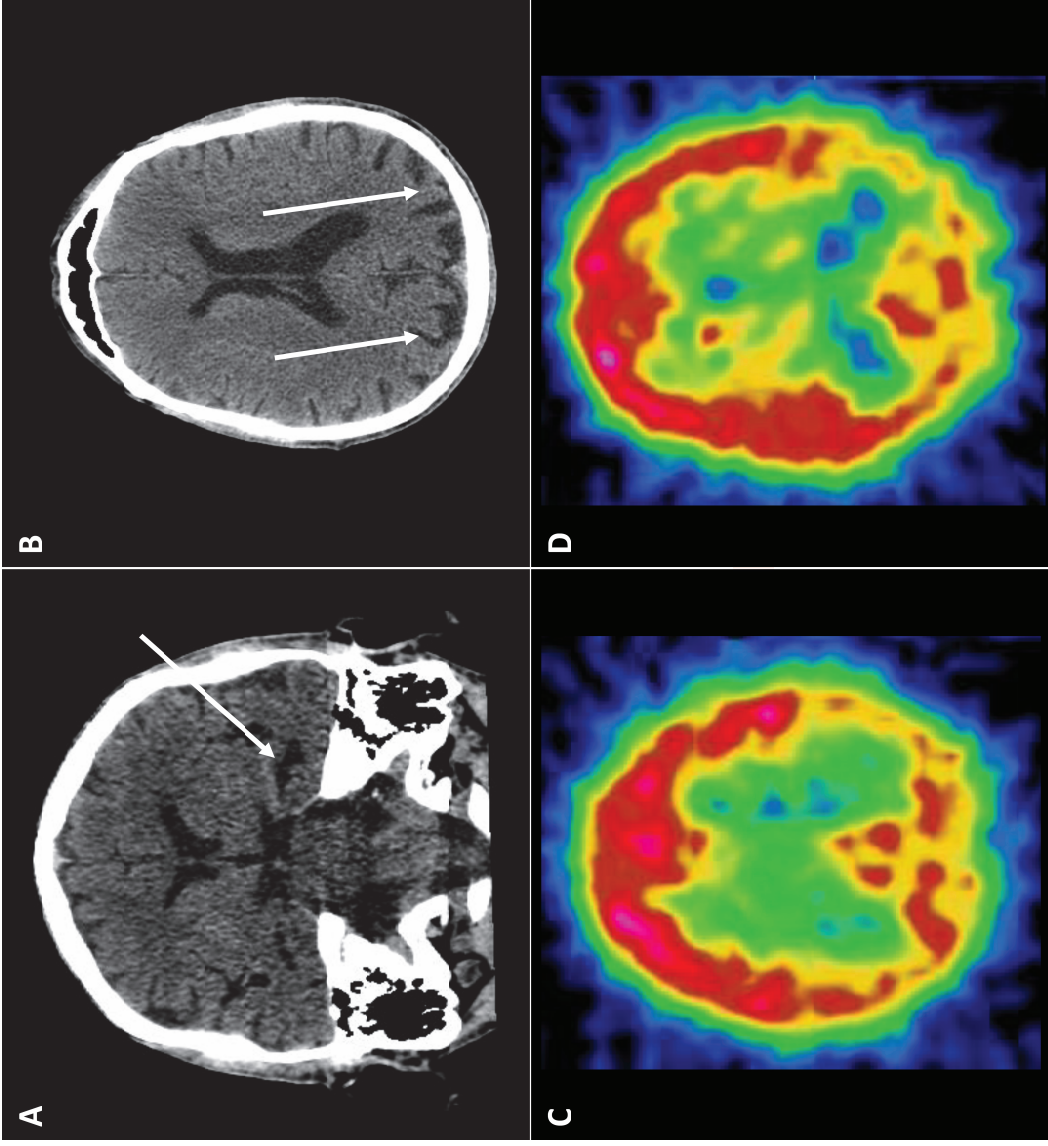


Figure 3. Patient 5.

TDM cérébrale montrant une atrophie hippocampique (cotée à 1/4 selon l'échelle visuelle de cotation de l'atrophie du lobe temporal de Scheltens *et al.* (1992)) (A, flèche : corne temporale du ventricule latéral gauche, dilatée, en regard de l'hippocampe atrophié) et atrophie corticale postérieure en coupe axiale (B, flèches). Sur le SPECT, hypoperfusion étendue du cortex postérieur, prédominant à gauche (C, D).

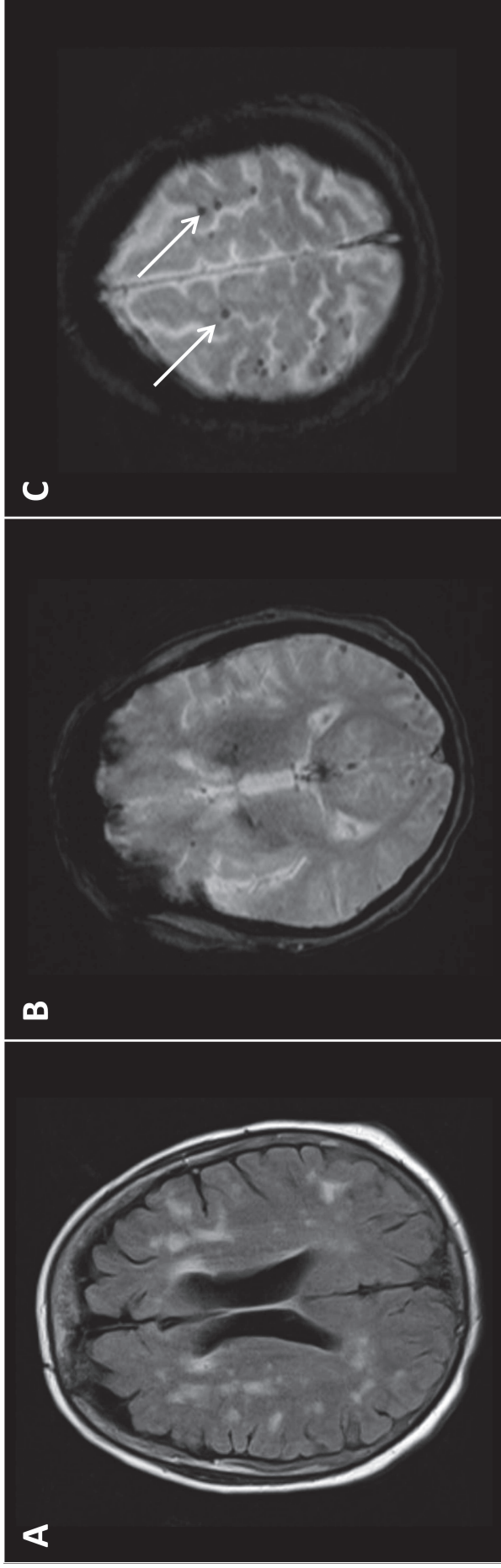


Figure 4. Patiente 6.

IRM cérébrale en coupes axiales. Lésions de substance blanche apparaissant en hypersignal sur la séquence FLAIR (A), associées à de multiples microhémorragies apparaissant en hyposignal T2* (B, C, par exemple : flèches). L'ensemble est compatible avec une angiopathie amyloïde cérébrale mais ne répond pas aux critères diagnostiques (Smith et Greenberg, 2003) (en l'absence de macrohémorragie).

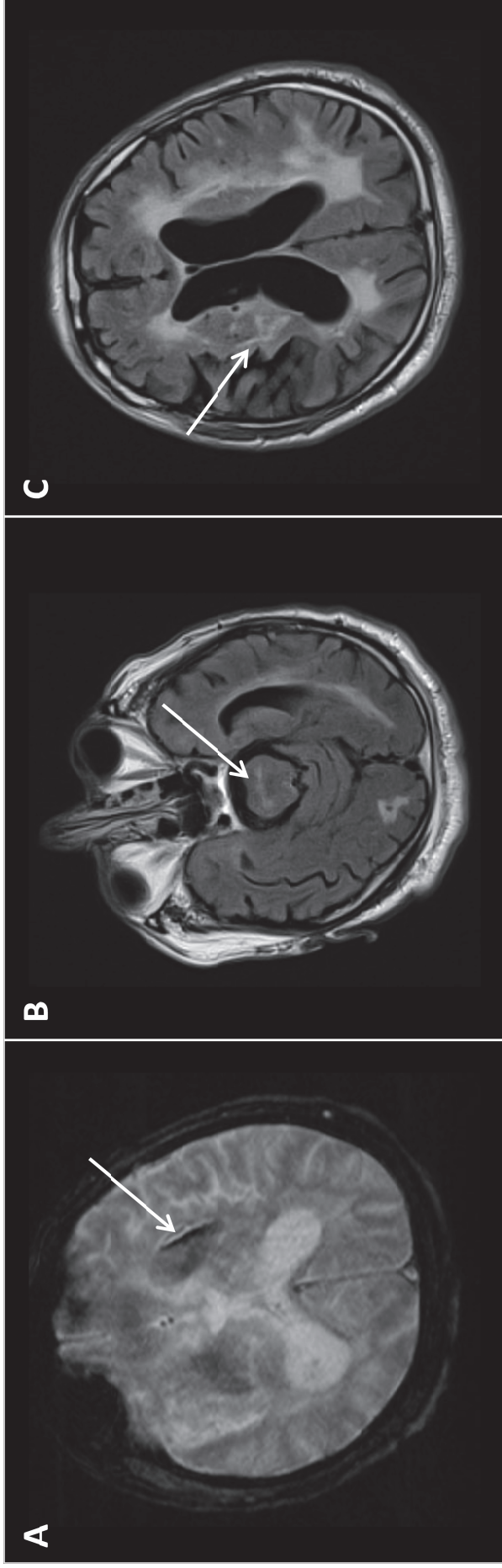


Figure 5. Patient 8.

IRM cérébrale en coupes axiales. Sur la séquence T2* (A), hypersignal du noyau lenticulaire gauche en faveur de dépôts d'hémosidérine et correspondant à une séquelle hémorragique (flèche). Sur la séquence FLAIR (B, C), lésions de substance blanche, touchant le pont (B, flèche), et la capsule externe (C, flèche), évocatrices d'une leucopathie d'origine vasculaire.

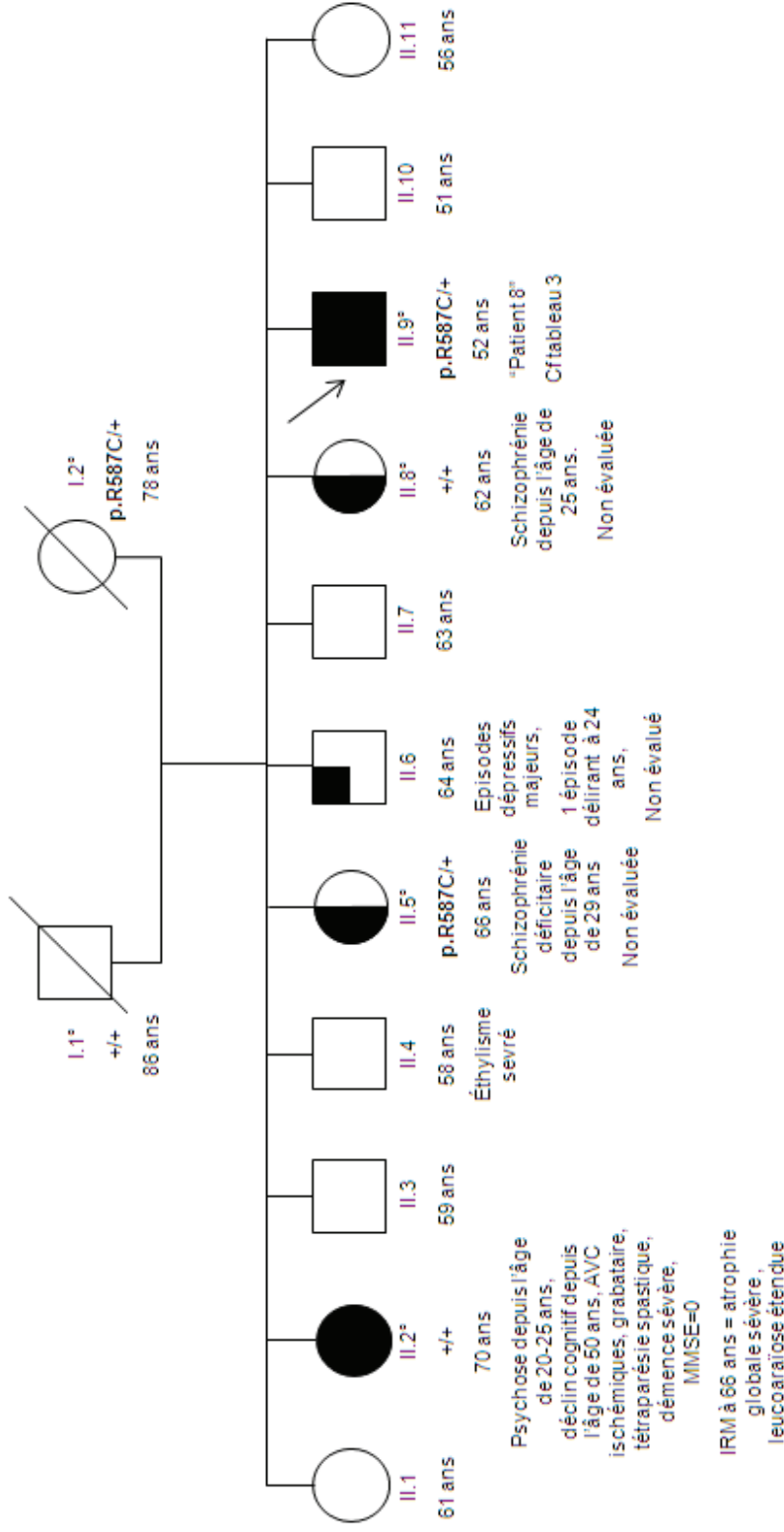
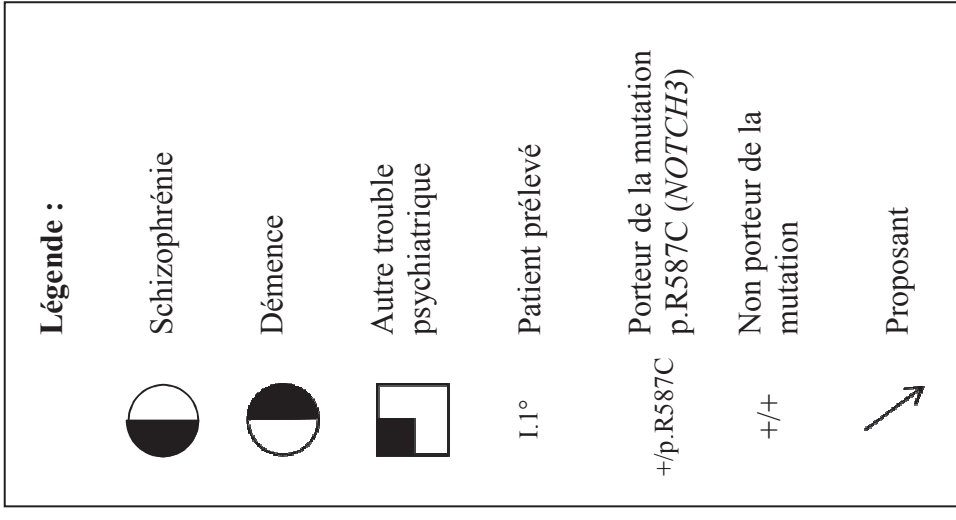


Figure 6. Arbre généalogique réduit de la famille du patient 8.

Les carrés indiquent les hommes, les ronds, les femmes. Les âges correspondent à l'âge à la fin de l'étude et aux âges de décès (sujet barrés). Les informations ont été recueillies par interrogatoire d'un frère du proposant et par l'examen clinique et du dossier médical de la sœur II.2. Les individus II.9 et II.2 ont été examinés personnellement. Les autres individus prélevés avaient été inclus antérieurement et leur ADN stocké dans le cadre de « l'étude génétique et clinique des maladies neuropsychiatriques » (2009-A00113-54).

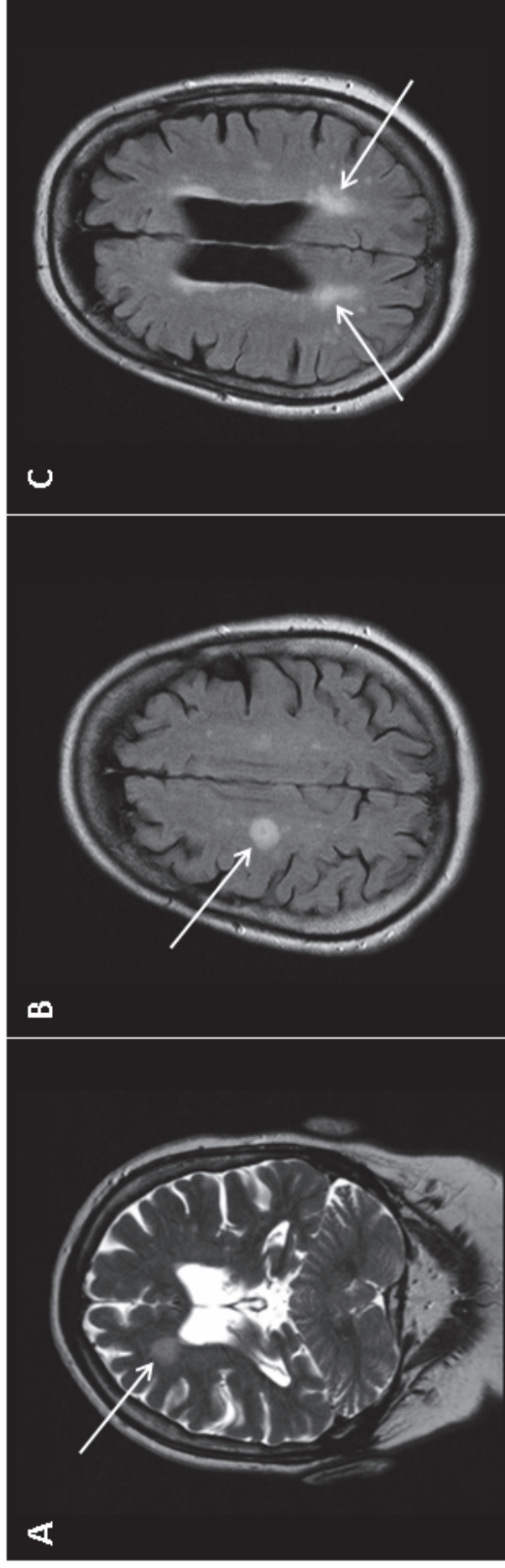


Figure 7. Patiente 9.

IRM cérébrale montrant un hypersignal pseudo-tumoral périventriculaire latéral droit apparaissant en hypersignal T2 (A, coupe coronale, flèche) et FLAIR (B, coupe transversale), ainsi que de nombreux autres hypersignaux FLAIR périventriculaires (C, coupe transversale, flèches), suggérant une maladie inflammatoire du SNC.

3.4. Discussion

3.4.1. Diagnostics positifs de démence et caractéristiques démographiques et neuropsychologiques de la cohorte

Pour définir la démence, nous avons suivi les **critères du DSM-IV** qui exigent des preuves de troubles de la mémoire ainsi que plusieurs autres déficiences cognitives, menant à une baisse dans le fonctionnement social ou professionnel. La difficulté à diagnostiquer la démence chez les patients schizophrènes est assez similaire à celle trouvée chez les individus présentant une déficience intellectuelle (DI), en raison d'un état pathologique basal tant en termes de cognition et de capacités d'adaptation. Une batterie de tests pour le diagnostic de démence chez les DI a été proposé (Burt et Aylward, 2000), et les procédures de diagnostic ont été récemment revues (Nagdee, 2011) : les principales caractéristiques sont **la nécessité d'une évaluation longitudinale, des tests adaptés, et l'interrogatoire d'informants proches**. Nous avons utilisé une approche similaire chez les sujets schizophrènes. Plus précisément, pour évaluer le dysfonctionnement cognitif dans la schizophrénie, nous avons utilisé la MDRS, un test global qui est sensible à la fois pour des dysfonctionnements exécutifs et instrumentaux et qui comprend un sous-test de mémoire. Une attention particulière a été consacrée à l'évaluation de l'évolution des activités de la vie quotidienne : l'autonomie précédente était considérée comme l'autonomie de référence du patient. En effet, les patients schizophrènes - et plus particulièrement les patients hospitalisés à long terme - sont moins autonomes que la population non schizophrène générale en l'absence de démence (Shah *et al.*, 2011). Comme dans les DI, une évaluation longitudinale est particulièrement importante : le suivi a montré que, parmi les 49 patients présentant un score pathologique de MDRS initial, seulement 6 ont finalement reçu un diagnostic de démence. En revanche, 5 ont montré une amélioration paradoxale de leur performance après les 20 mois de suivi. Ces fluctuations démontrent que des périodes discrètes de déclin cognitif peuvent être observées dans la schizophrénie. Nous notons également que **17 patients présentaient des scores de MDRS très faibles (<100) à l'inclusion**. Parmi eux, seuls 5 répondaient aux critères diagnostiques de démence après le suivi, trois ont amélioré significativement leur score de MDRS, un a présenté un déclin significatif du score de MDRS mais avec un ADL normal et stable (à 6/6). De plus, **8 ont présenté des scores de MDRS stables, et aucune diminution du score ADL au cours du suivi**. Ces patients n'ont pas été classés comme déments et pourraient être affectés par une maladie particulière associant un dysfonctionnement cognitif

grave, mais stable. Certains d'entre eux pourraient avoir une DFTcp non progressive (non progressive behavioral frontotemporal dementia (Kipps *et al.*, 2010)), un syndrome récemment décrit, qui serait dû à un trouble non-neurodégénératif et fréquent dans les pathologies psychiatriques. Ce groupe était de trop petit effectif pour permettre une analyse des autres paramètres mesurés dans cette étude en comparaison avec le reste de la cohorte.

Cette étude ne permet pas de mettre en évidence de facteurs associés ou prédictifs de démence, qui n'étaient pas un objectif *a priori*, et par manque de puissance. Néanmoins, on remarque que les patients déments avaient tous un score de MDRS initial <100 à l'exception d'un patient (n° 11) et des trois patients déments dont les signes psycho-comportementaux initiaux rendaient incompatible la passation des tests neuropsychologiques. Les patients déjà trop sévèrement détériorés sur le plan cognitif à l'inclusion recevaient tous un diagnostic de démence à la fin de l'étude (en dehors d'un patient décédé, probablement dément mais n'ayant pas bénéficié d'un suivi longitudinal). Ainsi, **les patients déments diagnostiqués dans cette étude présentent une altération cognitive très sévère**. En effet, le diagnostic de démence était basé sur la dégradation des scores neuropsychologiques de patients dont la majorité présentait des scores déjà altérés. De plus, la mesure de l'autonomie était pratiquée *via* l'échelle ADL, une échelle simple dont la variation d'un demi point est très significative sur le plan de l'autonomie (par exemple, perte d'autonomie dans les déplacements, ou l'hygiène corporelle), mais peu sensible. L'utilisation d'autres échelles (neuropsychologiques et d'autonomie), plus sensibles, ou d'autres méthodes statistiques, pourra être utilisée à l'avenir, tout en gardant à l'esprit que des modifications de l'autonomie des patients peuvent également être mises sur le compte de variations psycho-comportementales. Ceci résume la difficulté de diagnostiquer une démence, en particulier dans les stades débutants, chez un patient schizophrène.

Les caractéristiques des patients institutionnalisés ou hospitalisés sont conformes aux données de la littérature, en comparaison avec les patients ambulatoires. Les données démographiques sont comparables entre patients institutionnalisés ou hospitalisés d'une part, et patients ambulatoires d'autre part, en particulier le niveau d'éducation et l'âge, permettant une comparaison des scores cognitifs. L'âge de début de la schizophrénie est plus précoce chez les patients institutionnalisés ou hospitalisés, et par conséquent la durée d'évolution de la maladie également. **Les patients institutionnalisés ou hospitalisés reçoivent des doses de neuroleptiques plus élevées (mais n'ont pas de signes extrapyramidaux plus sévères), et**

les différents scores cognitifs et d'autonomie sont plus bas chez les patients institutionnalisés ou hospitalisés, ceci est donc conforme à l'idée générale d'une maladie plus grave – illustrée par les scores de SAPS et de SANS plus élevés – et plus difficile à traiter. Les scores de BREF illustrent **l'atteinte dysexécutive** au premier plan dans l'ensemble de la cohorte, également retrouvée dans les sous-scores de MDRS (données non présentées). Le score de FBI est également informatif : il est exceptionnellement nul, illustrant la **dimension frontale des signes de schizophrénie**. Parmi les 72 patients non déments à la deuxième évaluation (une donnée manquante), 15 ont des scores $\geq 25^{\ddagger}$ (Kertesz *et al.*, 1997 ; Kertesz *et al.*, 2000). Les scores de FBI sont plus sévères chez les patients institutionnalisés et chez les patients déments. Chez ces derniers, le score de FBI reste peu spécifique, les scores étant répartis entre 23 et 49, et ne semblant pas être plus élevés chez les patients présentant une DFTcp probable ou possible en comparaison avec les autres diagnostics. Seuls deux patients ont un score inférieur à 30 lors du suivi : le patient 8 (CADASIL, 23/72) et la patiente 2 (DFTcp probable, 29/72), et le score le plus élevé est attribué à une patiente sans diagnostic connu (patiente 13, 49/72, dont l'atrophie est globale). L'interférence des signes frontaux liés à la schizophrénie elle-même avec un déclin cognitif semble donc augmenter le score de FBI de façon aspécifique. Une analyse par item n'a pu être pratiquée du fait de l'effectif faible de patients déments, mais cette échelle prend en compte des critères qui pourraient expliquer le caractère peu spécifique : retrait, négligence vestimentaire, etc., qui peuvent être présents chez un patient dément au stade sévère sans pour autant refléter une atteinte frontale au premier plan.

Les cofacteurs de variation des échelles de cognition et d'autonomie n'ont pas pu être utilisés à l'échelle du groupe dans cette cohorte par manque de puissance également, mais ont été pris en compte **au cas par cas**. En effet, il conviendrait de disposer des résultats d'une cohorte de bien plus grande taille pour pouvoir pondérer les scores de MDRS sur les variations aux échelles de quantification des signes positifs et négatifs de schizophrénie.

Un facteur potentiel est la iatrogénie. La prise en compte des modifications thérapeutiques dans l'interprétation des données n'a été possible qu'au cas par cas, ce qui reste néanmoins le plus approprié d'un point de vue clinique. Les patients recevaient très

[‡] Le score plancher de 0/72 a été retrouvé dans la première étude de Kertesz *et al.* (1997) chez 9 individus normaux. Néanmoins, des individus normaux peuvent avoir un score supérieur à 0. Les seuils utilisés par la suite pour discriminer les patients atteints de DFTcp des autres démences était 27, puis avec une meilleure spécificité le seuil de 30. Un score de 25 à 30 était considéré comme une atteinte légère, entre 30 et 40 une atteinte modérée, et au-delà de 40 une atteinte sévère (parmi les DFTcp).

fréquemment des **traitements anticholinergiques** (ayant pour objectif de diminuer les symptômes extrapyramidaux), ayant un effet délétère reconnu sur la cognition (Campbell *et al.*, 2009), et les neuroleptiques avec activité anticholinergique intrinsèque n'ont pas été différenciés des autres neuroleptiques dans l'analyse des données. Cette étude n'étant pas interventionnelle, nous n'avons pas été en mesure d'évaluer l'effet de modifications de ces traitements sur les différents scores. Néanmoins, **notre documentation argumentée du diagnostic de démence a permis de recommander aux psychiatres traitants de ces patients d'arrêter ces médicaments et de veiller particulièrement à la iatrogénie.** Ce diagnostic a également permis **de recommander une prudence dans la prescription de médicaments antiagrégants ou anticoagulants chez les patients à haut risque hémorragique cérébral** (microhémorragies sur l'IRM), et d'inciter à **modérer les posologies d'antipsychotiques à cause du risque plus élevé d'AVC chez les patients déments traités par antipsychotiques** (Douglas et Smeeth, 2008), même si cette réduction est particulièrement difficile voire impossible chez un patient schizophrène.

Un autre cofacteur est l'état thymique. Une faiblesse de ce travail a été de ne pas avoir quantifié les variations thymiques des individus, qui ont de ce fait été moins prises en compte dans le diagnostic final, en tout cas de manière subjective (non quantifiée). Bien que peu d'études n'utilisent cette dimension comme cofacteur dans les cohortes de patients schizophrènes, il s'agit d'une covariable claire et évidente dans la population générale en pratique clinique courante.

La mesure des signes extrapyramidaux par l'échelle de Simpson et Angus a mis en évidence une sévérité plus importante de ces signes chez les patients déments, malgré des posologies moyennes non différentes d'antipsychotiques. Pour les deux patients déments affectés de démence vasculaire, il est possible que les syndromes extrapyramidaux n'étaient pas uniquement iatrogènes, mais également dus aux lésions vasculaires, ce qui pourrait apporter un biais. Aucune différence n'a été mise en évidence entre patients institutionnalisés ou non en ce qui concerne les scores moyens de Simpson et Angus, cette fois-ci avec des posologies moyennes pourtant plus élevées chez les patients institutionnalisés ou hospitalisés, et malgré une tendance à la prescription plus fréquente des médicaments "correcteurs" (anticholinergiques) chez les patients ambulatoires (NS). Dans la littérature, certaines études prennent en compte les posologies de neuroleptiques comme cofacteur de modification des scores cognitifs. Heaton *et al.* (2001) ne retrouvaient pas d'impact sur la cognition, mais cette étude, bien que puissante, était de résultat global négatif et incluait peu de patients âgés. La

plupart des autres études ne prenait pas en compte ce facteur (par exemple, (Friedman *et al.*, 2001 ; Morrison *et al.*, 2006). Plusieurs études se sont intéressées aux dyskinésies orofaciales en tant que complication tardive des neuroleptiques, et les patients présentant ce signe au cours du suivi présentaient un déclin plus important (Waddington et Youssef, 1996). Un lien avec les dysfonctions exécutives a également été observé, avec comme facteur explicatif hypothétique l'impact fonctionnel de ces traitements sur les noyaux gris centraux (Quinn *et al.*, 2001). Dans notre travail, nous n'avons pas pris en compte cette variable. Une analyse statistique plus poussée pourrait permettre de rechercher les facteurs associés avec des signes extrapyramidaux plus importants, et de rechercher notamment si la dysfonction exécutive (évaluée par la BREF et les sous-scores de MDRS) y serait associée. Les données des scores de Simpson et Angus sont probablement sous-utilisées dans ce travail, car elles n'intervenaient que dans la caractérisation de la cohorte et ne rentraient pas en compte dans les critères de jugement. Néanmoins, une étude, même transversale, pourrait également être menée avec la même méthodologie que celle-ci en ce qui concerne les échelles neuropsychologiques et cliniques, en y additionnant une échelle de scores de dyskinésies.

Un autre point faible de cette étude a été **la non exclusion des patients avec un diagnostic de Déficience Intellectuelle (DI) sous-jacent**. En effet, cela aurait pu permettre d'homogénéiser une cohorte par définition hétérogène puisque nous avons vu que le terme de schizophrénie regroupe un ensemble de patients aux caractéristiques cliniques, d'imagerie, et étiologique diverses. Une DI peut en effet être associée à une schizophrénie, comme des signes psychotiques peuvent être présents chez certains patients présentant une DI (par exemple, microdélétion 22q11). Le mode d'entrée dans le diagnostic n'est pas forcément le même mais la cause peut être identique. Néanmoins, il est très difficile de poser un diagnostic positif de DI chez un patient schizophrène, en particulier dans une cohorte de patients âgés de plus de 50 ans. Une possibilité est de se baser sur des scores de QI anciens, possiblement disponibles, mais exceptionnellement de manière prémorbide, et nous avons vu que le QI total pouvait être altéré chez un patient schizophrène "non déficient". Ce diagnostic peut dans la plupart des cas être suspecté par l'anamnèse fournie grâce à des proches connaissant le patient depuis l'enfance, ce qui est particulièrement difficile et subjectif. Par ailleurs, les patients atteints de schizophrénie de début précoce pouvant présenter des troubles cognitifs (rarement quantifiés), certaines peuvent répondre aux critères de DI quand elles débutent avant l'âge de 18 ans. **Nous aurions donc été dans l'impossibilité d'exclure les patients présentant une DI associée clairement définie.**

L'analyse des résultats n'a pas non plus permis de mettre en évidence de facteurs associés aux variations des scores de MDRS chez les patients non déments, les sous-groupes de patients présentant une amélioration ou une aggravation significatives selon la méthode statistique choisie étant trop faibles. L'analyse au cas par cas, qui n'a pas de valeur statistique, ne permet pas de dégager de tendance évidente.

Un point marquant dans l'analyse clinique des patients schizophrènes déments **est la présence d'antécédents familiaux neuropsychiatriques très représentée** : 8/13 (la famille d'un patient n'a pu être interrogée) présentaient un apparenté au 1^{er} degré présentant une DI, une psychose, un trouble de l'humeur, ou une démence (6/13 si l'on exclut les deux apparentés avec la simple notion de dépression, sans précision). Si l'on considère les antécédents du 2^{ème} au 4^{ème} degré, les familles de 5 patients déments étaient concernées (psychose, DI, DFT), soit un total de 9 familles de patients déments avec apparentés du 1^{er} au 4^{ème} degré présentant un antécédent de type neuropsychiatrique (résultats non présentés). Nous n'avons pas été en mesure de faire un arbre généalogique détaillé dans l'ensemble de la cohorte et nous sommes focalisés sur les patients déments. Il aurait été intéressant de pouvoir comparer également ces données. Des CNV communs ont été mis en évidence entre schizophrénie, autisme, et retard mental (Guilmatre *et al.*, 2009). En dehors de certaines pathologies identifiées (X fragile, maladie à expressivité très variable), l'association à des maladies neurodégénératives reste encore peu étudiée et un lien causal hypothétique (Schoder *et al.*, 2010).

Enfin, **nous n'avons pas utilisé de groupe contrôle** dans ce travail. En effet, **l'objectif principal** était de mettre en évidence des démences dans cette cohorte, de déterminer une méthodologie reproductible afin d'établir le diagnostic positif et catégoriel. Les scores de MDRS ont donc été comparés aux données normatives (Lucas *et al.*, 1998), et le seuil de test-retest définissant un déclin significatif a été déterminé en fonction du reste de la cohorte. Nous ne pouvons donc pas conclure sur la question d'une plus grande incidence de démence chez les patients schizophrènes, même si nous considérons que le chiffre de 14/96 déments entre 50 et 70 ans dans cette cohorte est probablement sous-évalué pour les raisons discutées ci-dessus.

3.4.2. Catégories et causes de démence chez les patients schizophrènes

Le diagnostic de DFTcp possible ou probable, porté chez quatre patients, était le diagnostic le plus fréquent chez nos patients déments. Le critère d'une aggravation progressive et de l'altération des capacités fonctionnelles, nécessaire pour diagnostiquer une démence neurodégénérative, est particulièrement critique lorsque le diagnostic de DFTcp est envisagé dans une population de patients schizophrènes. Il était l'un des cinq critères principaux qui devaient être présents selon les critères classiques (Neary *et al.*, 1998), et a été conservé dans les critères récents (Rascovsky *et al.*, 2011). Sans cet item, la majorité des patients schizophrènes aurait été identifiée à tort comme des patients atteints de DFT. En effet, dès l'inclusion, 64/96 patients remplissaient les quatre autres éléments des critères de Neary (1998) (données non présentées, Laurène Beherec) (baisse précoce de la conduite interpersonnelle sociale, déficience précoce de la régulation de la conduite personnelle, émoussement affectif précoce, perte précoce des capacités d'introspection), en raison du chevauchement entre la schizophrénie et des symptômes DFTcp. Notre procédure de diagnostic est compatible avec les critères les plus récents de DFTcp, qui sont évidemment difficiles à appliquer strictement dans une population de patients schizophrènes (Rascovsky *et al.*, 2011) : elle a été basée d'abord sur le diagnostic de démence avec une détérioration des compétences quotidiennes (ADL), combiné avec des modifications comportementales, neuropsychologiques, et des évaluations par imagerie. L'imagerie structurelle était anormale chez les quatre patients et la tomoscintigraphie de perfusion était anormale chez les trois patients chez lesquels elle a été effectuée. Toutefois, en raison de la dysfonction frontale ou temporale dans la schizophrénie rapportée à la fois en imagerie IRM (Shenton *et al.*, 2001) et fonctionnelle (Hill *et al.*, 2004), les données d'imagerie doivent être interprétés avec prudence. Un point important est qu'une progression de l'hypoperfusion fronto-temporale lors du suivi a été documentée chez une patiente. Chez les deux autres patients ayant eu une imagerie de contrôle, une progression de l'atrophie / hypoperfusion n'a pas pu être mise en évidence un an après. Néanmoins, ceci n'est pas incompatible avec la progression d'une DFTcp. En effet, les patients atteints de DFTcp présentaient une progression de l'atrophie cérébrale de $1,4 \pm 1,5\%$ par an en référence à l'inclusion, et un accroissement moyen du volume ventriculaire de $5,5 \pm 6,7$ mL par an dans une étude utilisant une mesure semi-automatisée en IRM (Gordon *et al.*, 2010). Une autre étude utilisant une méthode automatisée retrouvait un résultat différent (progression de l'atrophie de $1,41 \pm 1,13\%$, cette fois-ci tous les 6 mois) (Frings *et al.*, 2012).

Néanmoins, bien que ces résultats ne soient pas superposables, les degrés moyens de progression ne sont le plus souvent pas visibles sur une imagerie analysée visuellement.

Les relations entre la schizophrénie et la DLFT sont complexes. Il est admis que les symptômes psychotiques (qui signifient habituellement des symptômes positifs) peuvent être présents et même inauguraux dans les DLFT, en particulier dans les DLFT de début précoce. Par exemple, parmi 17 patients atteints de DLFT de début précoce diagnostiquée sur une autopsie (âges de décès : 25 à 65 ans), quatre avaient reçu un diagnostic de schizophrénie un maximum de 6 ans avant le diagnostic clinique de DLFT (Velakoulis *et al.*, 2009). Toutefois, un examen attentif des cas précédemment rapportés de patients diagnostiqués d'abord avec une schizophrénie, puis avec une DLFT prouvée par autopsie ou par la génétique, permet de distinguer deux groupes en se référant à l'intervalle entre les deux diagnostics (Velakoulis *et al.*, 2009). D'une part, 12/18 patients ont eu un délai de ≤ 5 ans (0-5) entre l'apparition de la schizophrénie et le diagnostic clinique de DLFT, ce qui suggère qu'ils ont en réalité souffert de DLFT avec des symptômes psychotiques précoces ou prodromaux. D'autre part, chez 5/18 patients, ressemblant aux patients décrits dans notre étude, le délai était de ≥ 10 ans (10-31). Pour ces patients, une évolution insidieuse et lente avec une expression à la fois neurodéveloppementale et neurodégénérative peut être évoquée. Certaines études soutiennent l'hypothèse d'un lien étiologique entre schizophrénie et DLFT : le risque de schizophrénie est plus grand chez les apparentés au premier degré des patients DLFT par rapport aux patients atteints de MA (Schoder *et al.*, 2010) et certaines familles ont été décrites avec un patient schizophrène et un patient atteint de DLFT, partageant une même mutation du gène *PGRN* ou *VCP* (Momeni *et al.*, 2010 ; Schoder *et al.*, 2010), ce qui suggère une possible diversité d'expression.

Une MA a été diagnostiquée chez deux patients. L'évaluation de la mémoire épisodique reste difficile chez les schizophrènes-déments, surtout dans ces cas d'évolution longue avec détérioration cognitive sévère. Nous ne pouvons pas assurer que la perte de mémoire épisodique était le signe neuropsychologique initial prédominant, ce qui est théoriquement nécessaire pour être conforme aux critères de recherche révisés de MA typique (Dubois *et al.*, 2007). Les nouveaux critères prennent en compte la notion de MA avec preuve du processus physiopathologique de la MA, classés en deux catégories : (1) biomarqueurs de dépôt de peptide amyloïde (soit une tomographie par émission de positons (TEP) avec marqueurs de plaques « positive », soit un $[_{1-42}A\beta]$ bas dans le LCR) et (2) biomarqueurs de dégénérescence ou lésion neuronale sous-jacente ($[Tau]$ et $[P-Tau]$ élevés dans le LCR, ou

hypofixation du ^{18}F FDG en TEP dans le cortex temporo-pariétal, ou atrophie disproportionnée en IRM au niveau des cortex temporal médial, basal, latéral, cortex pariétal médial) (McKhann *et al.*, 2011). Il est précisé que cette catégorie est utilisée à des fins de recherche et que les critères de MA possible et probable ne requièrent pas la preuve d'un processus physiopathologique de MA, qui reste un diagnostic clinique. Ces critères laissent la place aux présentations non amnésiques de MA (exécutive, visuo-spatiale, ou trouble du langage) en plus de la présentation classique. Néanmoins, tout comme les critères de Dubois (2007), ils ne sont pas applicables scrupuleusement chez nos patients dont la présentation neuropsychologique « initiale » ne peut être déterminée. En effet, la démence était déjà sévère à l'évaluation, le début insidieux du déclin cognitif n'avait pas amené à proposer des tests neuropsychologiques appropriés, et les entrevues avec les proches et les soignants n'ont pas permis de préciser la présentation neuropsychologique initiale en raison des symptômes psychiatriques. Utiliser ces seuls items cliniques rendrait donc également impossible la classification appropriée des patients. **L'utilisation de la « preuve physiopathologique » apportée par les explorations paracliniques est donc particulièrement importante.** Pour un patient, le diagnostic a été fait sur la TDM, la tomoscintigraphie de perfusion, et le profil des biomarqueurs du LCR, qui étaient tous prototypiques de MA. Le deuxième patient a montré des caractéristiques IRM évocatrices d'une angiopathie amyloïde cérébrale, fréquemment associée à la MA, et les biomarqueurs du LCR étaient compatibles avec le diagnostic de MA. À notre connaissance, seules deux études ont étudié les biomarqueurs du LCR de MA chez des patients schizophrènes. Dans la première étude, la comparaison des taux dans le LCR de protéines Tau et P-Tau entre 19 patients schizophrènes non déments et 20 témoins appariés pour l'âge n'a pas révélé de différence (Schonknecht *et al.*, 2003). Une deuxième étude a suggéré que les patients schizophrènes pourraient avoir un profil de biomarqueurs spécifique avec un taux bas ou intermédiaire de $_{1-42}\text{A}\beta$ et des taux normaux de protéines Tau et P-Tau (Frisoni *et al.*, 2011). Quelle que soit la signification de ces données (de valeur statistique faible), nos patients schizophrènes présentant une MA avaient un profil classique avec une diminution d' $_{1-42}\text{A}\beta$ et des niveaux élevés de protéines Tau et P-Tau dans le LCR. Les rapports IATI et $[\text{P-Tau}] / [_{1-42}\text{A}\beta]$ étaient également compatibles avec un profil de MA typique.

Comme nous l'avons vu, **les études neuropathologiques ont établi que la MA n'est pas plus fréquente chez les patients schizophrènes que chez les témoins** (Purohit *et al.*, 1998). **Nous considérons donc que, chez ces deux patients, la MA était comorbide, un patient étant porteur d'un génotype APOE_{44} .** Le génotype APOE_4 est un facteur de risque

fort de MA (Genin *et al.*, 2011). Il ressort également dans les études pangénomiques dans des populations de patients schizophrènes (Allen *et al.*, 2008). Néanmoins, ce dernier résultat est très faible en terme statistique, bien que significatif (odds ratio = 1,16, IC95%=[1,00-1,34]), et n'a rien de comparable avec l'association MA - génotype *APOE4*. Une hypothèse serait que le génotype *APOE4* soit un facteur de risque commun à la schizophrénie et à la MA, ce qui pourrait être un élément explicatif d'une plus grande incidence de démences chez les patients schizophrènes. Néanmoins, les méta-analyses permettent d'affirmer que la MA n'est pas plus fréquente chez les patients schizophrènes (Baldessarini *et al.*, 1997 ; Purohit *et al.*, 1998). Une autre hypothèse serait que les patients schizophrènes présenteraient une réserve cognitive plus basse et une vulnérabilité cognitive plus forte aux lésions neuropathologiques de MA, mais dans des proportions insuffisantes pour porter un diagnostic neuropathologique de MA (Harvey *et al.*, 2006 ; Rapp *et al.*, 2010). Toutefois, le nombre de facteurs de risque à prendre en compte, à la fois de démence et de schizophrénie, et l'hétérogénéité « des schizophrénies » rendent difficile la conception d'une étude pour tester cette hypothèse.

La démence vasculaire pourrait être une cause fréquente de démence chez les patients schizophrènes en raison du syndrome métabolique lié à la sédentarité et à l'alimentation, le tabagisme, et les traitements antipsychotiques (Cohn *et al.*, 2004). Les AVC sont également plus fréquents dans la schizophrénie que dans la population générale (Lin *et al.*, 2008). Dans notre population, nous avons diagnostiqué une démence vasculaire chez deux patients. Elle était liée à des facteurs de risque vasculaires dans un seul cas. Le deuxième patient portait une mutation dans le gène *NOTCH3*. Des symptômes psychiatriques font partie du spectre clinique du CADASIL, essentiellement des dépressions et des épisodes maniaques. D'exceptionnels cas d'association de CADASIL et de schizophrénie ou d'épisodes aigus avec signes psychotiques ont été rapportés, et l'hypothèse d'une association non fortuite avait été évoquée (Lagas et Juvonen, 2001). Néanmoins, aucune étude de ségrégation dans des familles associant schizophrénie et démence n'est disponible dans la littérature. Cette famille est donc particulièrement informative puisque l'on peut mettre clairement en évidence une ségrégation indépendante du phénotype schizophrénie et de la mutation familiale identifiée dans le gène *NOTCH3* et responsable de la démence vasculaire présentée par le cas index.

Une patiente a présenté des lésions de la substance blanche évoquant une SEP, mais ne remplissait pas les critères complets, et aucun autre diagnostic n'a été retrouvé,

malgré des explorations approfondies. Ces lésions pourraient être en partie responsables à la fois de la psychose et de la démence. En effet, la psychose est une manifestation possible de la plupart des maladies inflammatoires du système nerveux central et une démence est une complication possible de la SEP ou d'autres maladies neuro-inflammatoires (Friedman et Gould, 2002 ; Patten *et al.*, 2005).

3.5. Conclusions

Cette étude montre que le diagnostic de démence chez un sujet schizophrène d'âge moyen peut être porté avec une évaluation longitudinale de la cognition et de l'autonomie. Le diagnostic catégoriel de démence peut être déterminé en utilisant essentiellement des données paracliniques car les caractéristiques neuropsychologiques de ces patients diagnostiqués à un stade sévère de démence sont aspécifiques. Les causes sont multiples. Dans certains cas, la démence est probablement incidente, comorbide, comme chez les patients atteints de MA ou le patient atteint de CADASIL. La démence vasculaire due à des facteurs de risque vasculaires pourrait être liée à l'évolution de la schizophrénie ou à son traitement. Une maladie inflammatoire du système nerveux central pourrait être causale à la fois de la schizophrénie et de la démence. Le fait que la cause la plus fréquente soit les DFTcp est compatible avec les récentes études suggérant un lien étiologique possible pour un sous-ensemble de patients entre la schizophrénie et les DLFT.

Cette étude supporte la nécessité d'un diagnostic neuropathologique chez les patients schizophrènes devenus déments. Il s'agit en effet de la seule possibilité d'affirmer un diagnostic étiologique, et de poser la question des causes génétiques de démence, avec des conséquences en termes de conseil génétique pour les familles. L'identification neuropathologique des causes de démence préalablement diagnostiquées et caractérisées, dans une cohorte de plus grande envergure, et en comparaison à des contrôles, pourrait permettre de répondre à plusieurs questions posées dans la littérature et par notre étude. En particulier, la question d'un lien hypothétique entre schizophrénie et certaines DLFT, ou encore l'existence ou non d'une « démence liée à la schizophrénie » dans les cas de démence documentée selon la rigueur méthodologique nécessaire et sans diagnostic étiologique après investigation clinique, paraclinique et neuropathologique.

Enfin, la question de la survenue d'une démence chez un patient schizophrène après l'âge de 50 ans devrait être portée à l'attention des cliniciens, car la prise en charge peut en être modifiée et malgré l'absence de traitement spécifique suffisamment efficace à ce jour. Pour cela, il nous semble nécessaire que tout patient schizophrène bénéficie au moins d'une évaluation neuropsychologique de référence avant l'âge de 50 ans, dans les conditions adaptées.

REFERENCES

- Abi-Saab, D., Fiszdon, J., Bryson, G., Bell, M., 2005. The implications of memory profiles in schizophrenia on vocational and neuropsychological functioning. *Schizophr Res* 75(2-3), 173-182.
- Allen, N.C., Bagade, S., McQueen, M.B., *et al.*, 2008. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet* 40(7), 827-834.
- Andreasen, N.C., 1981. Scale for the Assessment of Negative Symptoms. University of Iowa College of Medicine, Iowa City, IA.
- Andreasen, N.C., 1984. Scale for the Assessment of Positive Symptoms. University of Iowa College of Medicine, Iowa City, IA
- APA, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, Textual Revision Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Baldessarini, R.J., Hegarty, J.D., Bird, E.D., Benes, F.M., 1997. Meta-analysis of postmortem studies of Alzheimer's disease-like neuropathology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154(6), 861-863.
- Bitra, R.K., Eggenberger, E., 2011. Review of Susac syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 22(6), 472-476.
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Rieckmann, N., *et al.*, 2004. Stability and functional correlates of memory-based classification in older schizophrenia patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 12(4), 376-386.
- Boyer, P., Lecrubier, Y., 1987. Fiche descriptive et traduction française de la SAPS. *Psychiatrie et Psychobiologie* 6, 425-438.
- Briggs, T.A., Abdel-Salam, G.M., Balicki, M., *et al.*, 2008. Cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts (CRMCC). *Am J Med Genet A* 146A(2), 182-190.
- Brodsky, H., Sachdev, P., Koschera, A., Monk, D., Cullen, B., 2003. Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 183, 213-219.
- Burt, D.B., Aylward, E.H., 2000. Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. Working Group for the Establishment of Criteria for the Diagnosis of Dementia in Individuals with Intellectual Disability. *J Intellect Disabil Res* 44 (Pt 2), 175-180.
- Byne, W., White, L., Parella, M., *et al.*, 1998. Tardive dyskinesia in a chronically institutionalized population of elderly schizophrenic patients: prevalence and association with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 13(7), 473-479.
- Campbell, N., Boustani, M., Limbil, T., *et al.*, 2009. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 4, 225-233.

- Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C., Gur, R.E., 1997. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 24(3), 289-298.
- Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., Tournier-Lasserre, E., Bousser, M.G., 2009. Cadasil. *Lancet Neurol* 8(7), 643-653.
- Cohn, T., Prud'homme, D., Streiner, D., Kameh, H., Remington, G., 2004. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 49(11), 753-760.
- de Souza, L.C., Lamari, F., Belliard, S., *et al.*, 2011. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(3), 240-246.
- de Vries, P.J., Honer, W.G., Kemp, P.M., McKenna, P.J., 2001. Dementia as a complication of schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(5), 588-596.
- Dejesus-Hernandez, M., Mackenzie, I.R., Boeve, B.F., *et al.*, 2011. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron* 72(2), 245-256.
- Douglas, I.J., Smeeth, L., 2008. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 337, a1227.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., *et al.*, 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6(8), 734-746.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B., 2000. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55(11), 1621-1626.
- Eyler Zorrilla, L.T., Heaton, R.K., McAdams, L.A., *et al.*, 2000. Cross-sectional study of older outpatients with schizophrenia and healthy comparison subjects: no differences in age-related cognitive decline. *Am J Psychiatry* 157(8), 1324-1326.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3), 189-198.
- Friedman, J.I., Harvey, P.D., Coleman, T., *et al.*, 2001. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry* 158(9), 1441-1448.
- Friedman, S.H., Gould, D.J., 2002. Neurosarcoidosis presenting as psychosis and dementia: a case report. *Int J Psychiatry Med* 32(4), 401-403.
- Frings, L., Mader, I., Landwehrmeyer, B.G., *et al.*, 2012. Quantifying change in individual subjects affected by frontotemporal lobar degeneration using automated longitudinal MRI volumetry. *Hum Brain Mapp* 33(7), 1526-1535.
- Frisoni, G.B., Prestia, A., Geroldi, C., *et al.*, 2011. Alzheimer's CSF markers in older schizophrenia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 26(6), 640-648.

- Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., *et al.*, 2011. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry* 16(9), 903-907.
- Geschwind, M.D., Shu, H., Haman, A., Sejvar, J.J., Miller, B.L., 2008. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 64(1), 97-108.
- Ghidoni, R., Benussi, L., Glionna, M., Franzoni, M., Binetti, G., 2008. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 71(16), 1235-1239.
- Girard, S.L., Dion, P.A., Rouleau, G.A., 2012. Schizophrenia Genetics: Putting All the Pieces Together. *Curr Neurol Neurosci Rep*.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Andreasen, N.C., 1999. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156(9), 1342-1348.
- Goldstein, J.M., Cherkerzian, S., Seidman, L.J., *et al.*, 2011. Sex-specific rates of transmission of psychosis in the New England high-risk family study. *Schizophr Res* 128(1-3), 150-155.
- Gordon, E., Rohrer, J.D., Kim, L.G., *et al.*, 2010. Measuring disease progression in frontotemporal lobar degeneration: a clinical and MRI study. *Neurology* 74(8), 666-673.
- Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., *et al.*, 2012. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 42(9), 2672-2713.
- Guilmatre, A., Dubourg, C., Mosca, A.L., *et al.*, 2009. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Arch Gen Psychiatry* 66(9), 947-956.
- Hara, K., Shiga, A., Fukutake, T., *et al.*, 2009. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 360(17), 1729-1739.
- Harvey, P.D., Bertisch, H., Friedman, J.I., *et al.*, 2003a. The course of functional decline in geriatric patients with schizophrenia: cognitive-functional and clinical symptoms as determinants of change. *Am J Geriatr Psychiatry* 11(6), 610-619.
- Harvey, P.D., Palmer, B.W., Heaton, R.K., *et al.*, 2005. Stability of cognitive performance in older patients with schizophrenia: an 8-week test-retest study. *Am J Psychiatry* 162(1), 110-117.
- Harvey, P.D., Parrella, M., White, L., *et al.*, 1999a. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res* 35(1), 77-84.
- Harvey, P.D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., 2006. Cognition and aging in psychopathology: focus on schizophrenia and depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2, 389-409.
- Harvey, P.D., Silverman, J.M., Mohs, R.C., *et al.*, 1999b. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry* 45(1), 32-40.

- Harvey, R.J., Skelton-Robinson, M., Rossor, M.N., 2003b. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(9), 1206-1209.
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., *et al.*, 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58(1), 24-32.
- Hill, K., Mann, L., Laws, K.R., *et al.*, 2004. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 110(4), 243-256.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., *et al.*, 1999. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156(9), 1336-1341.
- Ikejima, C., Yasuno, F., Mizukami, K., *et al.*, 2009. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke* 40(8), 2709-2714.
- Inserm Rapport, e.c., 2001. Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé? Rapport. Les éditions Inserm, Paris XII, 429.
- Jen, J., Cohen, A.H., Yue, Q., *et al.*, 1997. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology* 49(5), 1322-1330.
- Johnson, J.O., Mandrioli, J., Benatar, M., *et al.*, 2010. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 68(5), 857-864.
- Kasper, S., Resinger, E., 2003. Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 28 Suppl 1, 27-38.
- Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A., Jaffe, M.W., 1963. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA* 185, 914-919.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2), 261-276.
- Kelley, B.J., Boeve, B.F., Josephs, K.A., 2008. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 65(11), 1502-1508.
- Kempton, M.J., Stahl, D., Williams, S.C., DeLisi, L.E., 2010. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res* 120(1-3), 54-62.
- Kertesz, A., Davidson, W., Fox, H., 1997. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 24(1), 29-36.
- Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., Thomas, A.W., 2000. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 6(4), 460-468.
- Kipps, C.M., Hodges, J.R., Hornberger, M., 2010. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Curr Opin Neurol* 23(6), 628-632.

- Kirkpatrick, B., Messiah, E., Harvey, P.D., Fernandez-Egea, E., Bowie, C.R., 2008. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr Bull* 34(6), 1024-1032.
- Kitabayashi, Y., Otakara, C., Hirosawa, R., Narumoto, J., Fukui, K., 2005. Frontotemporal dementia complicated with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 59(6), 749-750.
- Korner, A., Lopez, A.G., Lauritzen, L., Andersen, P.K., Kessing, L.V., 2009. Late and very-late first-contact schizophrenia and the risk of dementia--a nationwide register based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 24(1), 61-67.
- Kraepelin, E., Barclay, R.M., Robertson, G.M., 1919. *Dementia praecox and paraphrenia*. Edinburg, Scotland: Livingstone.
- Kurtz, M.M., 2005. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res* 74(1), 15-26.
- Lagas, P.A., Juvonen, V., 2001. Schizophrenia in a patient with cerebral autosomally dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL disease). *Nord J Psychiatry* 55(1), 41-42.
- Lecrubier, Y., Boyer, P., 1987. Fiche descriptive et traduction française de la SANS. *Psychiatrie et Psychobiologie* 2, 414-423.
- Lin, H.C., Hsiao, F.H., Pfeiffer, S., Hwang, Y.T., Lee, H.C., 2008. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res* 101(1-3), 234-241.
- Llorca, P.-M., 2004. *La schizophrénie*. Orphanet J Rare Dis.
- Loewenstein, D.A., Czaja, S.J., Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2012. Age-associated differences in cognitive performance in older patients with schizophrenia: a comparison with healthy older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 20(1), 29-40.
- Lucas, J.A., Ivnik, R.J., Smith, G.E., *et al.*, 1998. Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. *J Clin Exp Neuropsychol* 20(4), 536-547.
- Majounie, E., Renton, A.E., Mok, K., *et al.*, 2012. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 11(4), 323-330.
- Malaspina, D., Harlap, S., Fennig, S., *et al.*, 2001. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58(4), 361-367.
- Mattis, S., 1988. *Dementia rating scale: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological assessment resources.
- McDonald-McGinn, D.M., Emmanuel, B.S., Zackai, E.H., 2005. 22q11.2 Deletion Syndrome. *Gene Reviews*, Seattle (WA).
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30, 67-76.
- McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., *et al.*, 2005. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65(12), 1863-1872.

- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., *et al.*, 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3), 263-269.
- Momeni, P., Detucci, K., Straub, R.E., *et al.*, 2010. Progranulin (GRN) in two siblings of a Latino family and in other patients with Schizophrenia. *Neurocase*, 1-7.
- Morrison, G., O'Carroll, R., McCreadie, R., 2006. Long-term course of cognitive impairment in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 189, 556-557.
- Nagdee, M., 2011. Dementia in intellectual disability: a review of diagnostic challenges. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)* 14(3), 194-199.
- Nasrallah, H., Tandon, R., Keshavan, M., 2011. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci* 20(4), 317-327.
- Nayak Savla, G., Moore, D.J., Roesch, S.C., *et al.*, 2006. An evaluation of longitudinal neurocognitive performance among middle-aged and older schizophrenia patients: use of mixed-model analyses. *Schizophr Res* 83(2-3), 215-223.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., *et al.*, 1998. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51(6), 1546-1554.
- Nicolas, G., Beherec, L., Guillin, O., *et al.*, 2012a. Dementia in middle-aged schizophrenic patients. [soumis](#).
- Nicolas, G., Guillin, O., Borden, A., *et al.*, 2012b. Psychosis revealing familial idiopathic basal ganglia calcification. *Gen Hosp Psy* [in press](#).
- O'Roak, B.J., Deriziotis, P., Lee, C., *et al.*, 2012. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet* 43(6), 585-589.
- Oner, O., Oner, P., Deda, G., Icagasioglu, D., 2003. Psychotic disorder in a case with Hallervorden-Spatz disease. *Acta Psychiatr Scand* 108(5), 394-397; discussion 397-398.
- Ortakov, V., Mancevski, B., Keilp, J., Oppenheim, S., Dwork, A.J., 1999. Application of cognitive scales to medical records of schizophrenia inpatients. *Schizophr Res* 35(2), 131-140.
- Patten, S.B., Svenson, L.W., Metz, L.M., 2005. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology* 65(7), 1123-1125.
- Paulsen, J.S., Heaton, R.K., Sadek, J.R., *et al.*, 1995. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 1(1), 88-99.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., *et al.*, 2010. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2), 292-302.

- Pottier, C., Hannequin, D., Coutant, S., *et al.*, 2012. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. *Mol Psychiatry* 17(9), 875-879.
- Powchik, P., Davidson, M., Haroutunian, V., *et al.*, 1998. Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 24(3), 325-341.
- Purohit, D.P., Perl, D.P., Haroutunian, V., *et al.*, 1998. Alzheimer disease and related neurodegenerative diseases in elderly patients with schizophrenia: a postmortem neuropathologic study of 100 cases. *Arch Gen Psychiatry* 55(3), 205-211.
- Putnam, K.M., Harvey, P.D., 1999. Memory performance of geriatric and nongeriatric chronic schizophrenic patients: a cross-sectional study. *J Int Neuropsychol Soc* 5(6), 494-501.
- Quinn, J., Meagher, D., Murphy, P., *et al.*, 2001. Vulnerability to involuntary movements over a lifetime trajectory of schizophrenia approaches 100%, in association with executive (frontal) dysfunction. *Schizophr Res* 49(1-2), 79-87.
- Rabins, P.V., Lavrisha, M., 2003. Long-term follow-up and phenomenologic differences distinguish among late-onset schizophrenia, late-life depression, and progressive dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 11(6), 589-594.
- Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Dartigues, J.F., 2003. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)* 159(4), 405-411.
- Rapp, M.A., Schnaider-Beeri, M., Purohit, D.P., *et al.*, 2010. Cortical neuritic plaques and hippocampal neurofibrillary tangles are related to dementia severity in elderly schizophrenia patients. *Schizophr Res* 116(1), 90-96.
- Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., *et al.*, 2011. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134(Pt 9), 2456-2477.
- Reichenberg, A., Harvey, P.D., 2007. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol Bull* 133(5), 833-858.
- Renton, A.E., Majounie, E., Waite, A., *et al.*, 2011. A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron* 72(2), 257-268.
- Riley, B., Kendler, K.S., 2006. Molecular genetic studies of schizophrenia. *Eur J Hum Genet* 14(6), 669-680.
- Rogers, B.S., Lippa, C.F., 2012. A clinical approach to early-onset inheritable dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 27(3), 154-161.
- Roman, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti, T., *et al.*, 1993. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43(2), 250-260.
- Rossor, M.N., Fox, N.C., Mummery, C.J., Schott, J.M., Warren, J.D., 2010. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol* 9(8), 793-806.

- Rovelet-Lecrux, A., Hannequin, D., Raux, G., *et al.*, 2006. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 38(1), 24-26.
- Rovelet-Lecrux, A., Legallic, S., Wallon, D., *et al.*, 2012. A genome-wide study reveals rare CNVs exclusive to extreme phenotypes of Alzheimer disease. *Eur J Hum Genet* 20(6), 613-617.
- Rund, B.R., 1998. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 24(3), 425-435.
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., *et al.*, 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(10), 967-972.
- Schoder, D., Hannequin, D., Martinaud, O., *et al.*, 2010. Morbid risk for schizophrenia in first-degree relatives of people with frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 197, 28-35.
- Schonknecht, P., Hempel, A., Hunt, A., *et al.*, 2003. Cerebrospinal fluid tau protein levels in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253(2), 100-102.
- Shah, J.N., Qureshi, S.U., Jawaid, A., Schulz, P.E., 2011. Is There Evidence for Late Cognitive Decline in Chronic Schizophrenia? *Psychiatr Q*.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49(1-2), 1-52.
- Shepherd, A.M., Laurens, K.R., Matheson, S.L., Carr, V.J., Green, M.J., 2012. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 36(4), 1342-1356.
- Simpson, G.M., Angus, J.W., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 212, 11-19.
- Smith, E.E., Greenberg, S.M., 2003. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Curr Atheroscler Rep* 5(4), 260-266.
- Snowden, J.S., Rollinson, S., Thompson, J.C., *et al.*, 2012. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*.
- Staff, N.P., Lucchinetti, C.F., Keegan, B.M., 2009. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol* 66(9), 1139-1143.
- Trieman, N., Wills, W., Leff, J., 1996. TAPS project 28: does reprovision benefit elderly long-stay mental patients? *Schizophr Res* 21(3), 199-208.
- Turetsky, B.I., Moberg, P.J., Mozley, L.H., *et al.*, 2002. Memory-delineated subtypes of schizophrenia: relationship to clinical, neuroanatomical, and neurophysiological measures. *Neuropsychology* 16(4), 481-490.
- Ullman, V.Z., Levine, S.Z., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., 2012. Real-world premorbid functioning in schizophrenia and affective disorders during the early teenage years: a population-based study of school grades and teacher ratings. *Schizophr Res* 136(1-3), 13-18.

- Vahedi, K., Alamowitch, S., 2011. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease. *Curr Opin Neurol* 24(1), 63-68.
- Vanderstichele, H., De Vreese, K., Blennow, K., *et al.*, 2006. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med* 44(12), 1472-1480.
- Velakoulis, D., Walterfang, M., Mocellin, R., Pantelis, C., McLean, C., 2009. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry* 194(4), 298-305.
- Visser, L.E., de Ligt, J., Gilissen, C., *et al.*, 2010. A de novo paradigm for mental retardation. *Nat Genet* 42(12), 1109-1112.
- Waddington, J.L., Youssef, H.A., 1996. Cognitive dysfunction in chronic schizophrenia followed prospectively over 10 years and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia. *Psychol Med* 26(4), 681-688.
- Wallon, D., Rousseau, S., Rovelet-Lecrux, A., *et al.*, 2012. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis* 30(4), 847-856.
- WHO, 1994. International classification of diseases, 10th version.
- Woodberry, K.A., Giuliano, A.J., Seidman, L.J., 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 165(5), 579-587.
- Xu, B., Roos, J.L., Dexheimer, P., *et al.*, 2011. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet* 43(9), 864-868.

Critères diagnostiques de la Schizophrénie, DSM-IV-TR

A. *Symptômes caractéristiques* : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :

- (1) idées délirantes
- (2) hallucinations
- (3) discours désorganisé (c'est-à-dire coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
- (4) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
- (5) symptômes négatifs, par exemple émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté

N.B. : Un seul symptôme du critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

B. *Dysfonctionnement social/des activités* : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tel que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre)

C. *Durée* : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c'est-à-dire symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurant dans le Critère A présente sous une forme atténuée (par exemple croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. *Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur* : Un Trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.

E. *Exclusion d'une affection médicale générale/due à des substances* : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c'est-à-dire une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

F. *Relation avec un Trouble envahissant du développement* : En cas d'antécédent de Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

.../...

.../...

Critères diagnostiques de la Schizophrénie, DSM-IV-TR (suite)

Classification de l'évolution longitudinale (ne peut s'appliquer que si au moins une année s'est écoulée depuis la survenue initiale des symptômes de la phase active) :

- Episodique avec symptômes résiduels entre les épisodes (les épisodes sont définis par la réémergence de symptômes psychotiques manifestes) ; spécifier également si nécessaire : avec symptômes négatifs au premier plan
- Episodique sans symptômes résiduels entre les épisodes
- Continue (des symptômes psychotiques manifestes sont présents tout au long de la période d'observation) ; spécifier également si nécessaire : avec symptômes négatifs au premier plan
- Episodique en rémission partielle ; spécifier également si nécessaire : avec symptômes négatifs au premier plan
- Episode unique en rémission complète
- Modalité autre ou non spécifiée.

Type paranoïde

Un type de Schizophrénie qui répond aux critères suivants :

A. Une préoccupation par une ou plusieurs idées délirantes ou par des hallucinations auditives fréquentes

B. Aucune des manifestations suivantes n'est au premier plan : discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, ou affect abasé ou inapproprié

Type Désorganisé

Un type de Schizophrénie qui répond aux critères suivants :

A. Toutes les manifestations suivantes sont au premier plan :

- (1) discours désorganisé
- (2) comportement désorganisé
- (3) affect abasé ou inapproprié

B. Ne répond pas aux critères de type catatonique

Type Catatonique

Un type de Schizophrénie dominé par au moins deux des manifestations suivantes :

- (1) immobilité motrice se manifestant par une catalepsie (comprenant une flexibilité cireuse catatonique) ou une stupeur catatonique
- (2) activité motrice excessive (apparemment stérile et non influencée par des stimulations extérieures)
- (3) négativisme extrême (résistance apparemment immotivée à tout ordre ou maintien d'une position rigide s'opposant aux tentatives destinées à la modifier) ou mutisme
- (4) particularités des mouvements volontaires se manifestant par des positions catatoniques (maintien volontaire d'une position inappropriée ou bizarre), des mouvements stéréotypés, des maniérismes manifestes, ou des grimaces manifestes
- (5) écholalie ou échopraxie

Type Indifférencié

Un type de Schizophrénie comprenant des symptômes répondant au Critère A mais ne répondant pas aux critères type paranoïde, désorganisé, ou catatonique.

.../...

.../...

Critères diagnostiques de la Schizophrénie, DSM-IV-TR (suite)

Type Résiduel

Un type de Schizophrénie qui répond aux critères suivants :

- A. Absence d'idées délirantes manifestes, d'hallucinations, de discours désorganisé, et de comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
- B. Persistance d'éléments de la maladie, comme en témoigne la présence de symptômes négatifs ou de deux ou plusieurs symptômes figurant dans le critère A de la Schizophrénie, présents sous une forme atténuée (par exemple croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

Critères diagnostiques du Trouble Schizophréniforme, DSM-IV-TR

- A. Répond aux critères A, D, et E de la Schizophrénie.
- B. L'épisode pathologique (englobant les phases prodromique, active et résiduelle) dure au moins 1 mois mais moins de 6 mois. (Quand on doit faire un diagnostic sans attendre la guérison, on doit qualifier celui-ci de « provisoire »).

Spécifier si

- Sans caractéristiques de bon pronostic
- Avec caractéristiques de bon pronostic : deux (ou plus) des manifestations suivantes :
 - (1) survenue de symptômes psychotiques importants dans les 4 semaines succédant au premier changement observable du comportement ou du fonctionnement habituel
 - (2) confusion ou perplexité à l'acmé de l'épisode psychotique
 - (3) bon fonctionnement social et professionnel prémorbide
 - (4) absence d'émoussement ou d'abrasion de l'affect

Critères diagnostiques du Trouble Schizophréniforme, DSM-IV-TR

- A. Répond aux critères A, D, et E de la Schizophrénie.
- B. L'épisode pathologique (englobant les phases prodromique, active et résiduelle) dure au moins 1 mois mais moins de 6 mois. (Quand on doit faire un diagnostic sans attendre la guérison, on doit qualifier celui-ci de « provisoire »).

Spécifier si

- Sans caractéristiques de bon pronostic
- Avec caractéristiques de bon pronostic : deux (ou plus) des manifestations suivantes :
 - (1) survenue de symptômes psychotiques importants dans les 4 semaines succédant au premier changement observable du comportement ou du fonctionnement habituel
 - (2) confusion ou perplexité à l'acmé de l'épisode psychotique
 - (3) bon fonctionnement social et professionnel prémorbide
 - (4) absence d'émoussement ou d'abrasion de l'affect

Critères diagnostiques du Trouble schizo-affectif du DSM-IV-TR

A. Période ininterrompue de la maladie caractérisée par la présence simultanée, à un moment donné, soit d'un Episode dépressif majeur, soit d'un Episode maniaque, soit d'un Episode mixte, et de symptômes répondant au Critère A de la Schizophrénie.

N.B. : L'Episode dépressif majeur doit comprendre le Critère A1 : humeur dépressive.

B. Au cours de la même période de la maladie, des idées délirantes ou des hallucinations ont été présentes pendant au moins 2 semaines, en l'absence de symptômes thymiques marqués.

C. Les symptômes qui répondent aux critères d'un épisode thymique sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

D. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple donnant lieu à un abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

Spécification du sous-type :

- Type bipolaire : si la perturbation comprend un Episode maniaque ou un Episode mixte (ou un Episode maniaque ou un Episode mixte et des Episodes dépressifs majeurs).
- Type dépressif : si la perturbation comprend uniquement des Episodes dépressifs majeurs

SANS**Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen)**

Traduction française : Lecrubier et Boyer

<http://www.c-e-p.eu>

Date _____

Nom _____

Prénom _____

0 – Absent(e), aucun(e), inexistant(e)
 1 – Doute, discutable
 2 – Léger(e)
 3 – Moyen(ne)
 4 – Important(e)
 5 – Sévère, grave

		Intensité
Retrait ou pauvreté affective		
1 Expression figée du visage	L'expression faciale paraît rigide, figée, mécanique. On note une absence ou une diminution des changements d'expression en rapport avec le contenu du discours	
2 Diminution des mouvements spontanés	Le patient est assis immobile durant l'entretien et présente peu ou pas de mouvements spontanés. Il ne change pas de position, ne bouge pas ses membres...	
3 Pauvreté de l'expression gestuelle	La malade n'utilise pas les mouvements de son corps pour aider à l'expression de ses idées tels que gestes des mains, posture penchée en avant.	
4 Pauvreté du contact visuel	Le malade évite de regarder l'autre, ou d'utiliser ses yeux pour s'exprimer. Son regard semble perdu dans le vide même lorsqu'il parle.	
5 Absence de réponses affectives	Ne rit ou ne sourit pas lorsqu'il y est incité.	
6 Affect inapproprié	L'affect exprimé est inapproprié ou incongru et non simplement pauvre et émoussé.	
7 Monotonie de la voix	Lorsqu'il parle, le malade ne présente pas les modulations vocales normales. Le discours est monotone.	
8 Évaluation globale de la pauvreté affective	L'évaluation globale prend en compte la gravité de l'ensemble de l'émoussement affectif. Une importance particulière doit être donnée au niveau représenté par l'absence de réactivité, une diminution globale du vécu émotionnel et son caractère inapproprié	
Alogie		
9 Pauvreté du discours	C'est la réduction de la quantité de propos spontanés, aboutissant à des réponses brèves, concrètes et non élaborées aux questions.	
10 Pauvreté du contenu du discours (idéique)	Bien que les réponses soient suffisamment longues pour que le discours soit normal en quantité, il comporte peu d'informations. Le langage tend à être vague, souvent trop abstrait ou concret, répétitif ou stéréotypé.	
11 Barrages	Le malade décrit spontanément, ou à partir d'une question, une interruption du cours de sa pensée (pas nécessairement observée).	
12 Augmentation des latences des réponses	La durée qui s'écoule avant que le malade ne réponde aux questions est plus longue que normalement. Il peut sembler "ailleurs". Il a cependant compris la question.	
13 Évaluation globale de l'alogie	Les signes nucléaires de l'alogie étant la pauvreté du discours et celle de son contenu, l'évaluation globale doit particulièrement en tenir compte.	

0 – Absent(e), aucun(e), inexistant(e)
 1 – Doute, discutable
 2 – Léger(e)
 3 – Moyen(ne)
 4 – Important(e)
 5 – Sévère, grave

		Intensité
Avolition, apathie		
14 Toilettage, hygiène	Vêtements négligés ou sales cheveux gras, odeur corporelle...	
15 Manque d'assiduité au travail ou à l'école	Le malade a des difficultés à trouver et à garder un emploi ou une insertion scolaire en rapport avec son âge, à effectuer les travaux ménagers. S'il est hospitalisé, il ne participe pas de façon durable aux activités du service.	
16 Anergie physique	L'inertie est physique : le sujet peut rester des heures assis sur une chaise sans entreprendre spontanément une activité.	
17 Évaluation globale de l'avolition et de l'apathie	Un poids important peut être accordé à un ou deux symptômes prédominants dans l'évaluation globale s'ils sont particulièrement frappants.	
Anhédonie, retrait social		
18 Intérêts et activités de loisirs	Le malade présente peu de centres d'intérêts, peu d'activités ou de "hobbies". L'évaluation doit prendre en compte les aspects qualitatifs de ces intérêts.	
19 Intérêts et activités sexuels	Le malade peut présenter une diminution des intérêts sexuels ou du plaisir correspondant.	
20 Incapacité à vivre des relations étroites ou intimes	Le malade peut présenter une incapacité à développer des relations étroites ou intimes en particulier avec sa famille ou des sujets du sexe opposé.	
21 Intimité avec les amis et collègues	Le malade peut avoir peu ou pas d'amis et faire peu d'effort pour y remédier, choisissant d'être pratiquement tout le temps seul.	
22 Évaluation globale de l'anhédonie et du retrait social	L'évaluation globale doit prendre en compte la sévérité de l'ensemble de la symptomatologie anhédonie et retrait social en tenant compte des normes attendues selon l'âge, le sexe et le statut social.	
Attention		
23 Inattention dans les activités sociales	Au cours de ses activités ou relation sociales, le malade paraît inattentif, semble perdu.	
24 Inattention durant la cotation	Pour évaluer on demande au sujet d'épeler le mot monde à l'envers ou proposer des épreuves arithmétiques simples du niveau scolaire (5 niveaux de décomptage de 7 en 7 à partir de 100). Score 0 = 0 erreur Score 1 = 0 erreur, hésite Score 2 = 1 erreur Score 3 = 2 erreurs Score 4 = 3 erreurs Score 5 = > 3 erreurs	
25 Évaluation globale de l'inattention	L'évaluation globale des possibilités attentionnelles ou de concentration doit tenir compte des éléments cliniques et des performances aux tests.	
Total des 25 items		

SAPS

Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Andreasen)

Traduction française : Lecrubier et Boyer

<http://www.c-e-p.eu/>

Date _____

Nom _____

Prénom _____

0 – Absent(e), aucun(e), inexistant(e)
 1 – Doute, discutable
 2 – Léger(e)
 3 – Moyen(ne)
 4 – Important(e)
 5 – Sévère, grave

		Intensité
Hallucinations		
1	Hallucinations auditives	Le malade rapporte qu'il a entendu des voix, des bruits ou d'autres sons que personne d'autre n'a entendu.
2	Commentaires des acés et de la pensée	Le malade fait mention d'une voix qui commente son comportement et ses pensées.
3	Hallucinations de conversation	Le malade rapporte qu'il a entendu deux ou plusieurs voix parler entre elles.
4	Hallucinations somatiques ou tactiles	Le malade fait mention de sensations physiques bizarres au niveau de son corps.
5	Hallucinations olfactives	Le malade sent des odeurs inhabituelles que personne d'autre n'a remarquées.
6	Hallucinations visuelles	Le malade voit des formes ou des personnes qui ne sont pas réellement présentés.
7	Évaluation globale des hallucinations	Cette évaluation doit prendre en compte la durée et la sévérité des hallucinations et leur retentissement sur la vie du patient.

		Intensité
Idées délirantes		
8	Idées délirantes de persécution	Le malade pense qu'il est, d'une façon ou d'une autre, persécuté ou victime d'un complot.
9	Idées délirantes de jalousie	Le malade pense que son conjoint a une relation amoureuse avec quelqu'un d'autre.
10	Idées délirantes de culpabilité ou de péché	Le malade croit qu'il a commis un terrible péché ou fait quelque chose d'imparadmissible.
11	Idées délirantes de grandeur	Le malade pense qu'il est détenteur de pouvoirs spéciaux ou doué de capacités exceptionnelles.
12	Idées délirantes religieuses	Le malade est préoccupé par des croyances erronées de nature religieuse.
13	Idées délirantes somatiques	Le patient est convaincu que d'une façon ou d'une autre son corps est malade, anormal ou modifié.
14	Idées délirantes de référence	Le malade a le sentiment que des remarques ou des événements sans importance le concernent ou possèdent une signification spéciale.
15	Idées délirantes d'influence	Le malade a le sentiment que ses impressions ou ses actions sont contrôlées par une force extérieure.
16	Idées délirantes de lecture de la pensée	Le malade croit que les autres sont capables de lire ou de connaître ses pensées.
17	Divulgateur de la pensée	Le malade croit que ses pensées sont divulguées de telle sorte que lui-même ou les autres peut ou peuvent l'entendre.
18	Idées délirantes de pensée imposée	Le malade croit que des pensées qui ne sont pas les siennes ont été introduites dans son cerveau.
19	Idées délirantes de vol de la pensée	Le malade pense que des pensées lui ont été dérobées.
20	Évaluation globale des idées délirantes	L'évaluation globale doit prendre en compte la durée et la persistance des idées délirantes et leur retentissement sur la vie du malade.

0 – Absent(e), aucun(e), inexistant(e)
 1 – Doute, discutable
 2 – Léger(e)
 3 – Moyen(ne)
 4 – Important(e)
 5 – Sévère, grave

		Intensité
Comportement bizarre		
21	Habillage et présentation	Le malade s'habille de façon inhabituelle ou fait des choses étranges pour modifier son apparence.
22	Conduite sociale et sexuelle	Le malade se comporte d'une façon inappropriée par rapport aux normes sociales en cours (par exemple se masturbe en public).
23	Comportement agressif ou agité	Le malade peut être agressif, agité de façon souvent imprévisible.
24	Comportement répétitif ou stéréotypé	Le malade met en place des séries d'action ou de rituels répétitifs qu'il est obligé de faire et refaire.
25	Évaluation globale de la sévérité du comportement bizarre	Cette évaluation doit prendre en compte le type de comportement et sa déviance par rapport aux normes sociales.

Trouble de la pensée formelle non-déficitaire

		Intensité
26	Relâchement des associations	Modalité de discours où les idées dévient vers d'autres sujets n'ayant avec elles que des rapports lointains (voire inexistant).
27	Tangentialité	Façon de répondre à une question de manière indirecte ou inappropriée.
28	Incohérence (salade de mots, schizophasie)	Type de discours qui, à certains moments, est fondamentalement incompréhensible.
29	Pensée illogique	Type de discours où les articulations n'ont pas d'organisation logique.
30	Discours circonflocutoire (digressive)	Type de discours (ou de pensées) prenant des voies très indirectes et tardant à atteindre son objectif.
31	Logornhée	Le discours du patient est rapide et difficile à interrompre ; la quantité de discours produite spontanément est plus importante que de coutume.
32	Distractibilité du discours	Le patient est distrait par des stimuli de l'environnement qui interrompent son discours.
33	Associations par assonances	Type de discours dans lequel ce sont les sons plutôt que les relations sémantiques qui gouvernent le choix des mots.
34	Évaluation globale du trouble positif de la pensée formelle	Cette évaluation doit prendre en compte la fréquence de l'anomalie et son retentissement sur la capacité du patient à communiquer.

Total des 34 items

Critères diagnostiques de recherche de Maladie d'Alzheimer typique selon Dubois *et al.*, 2007

Probable Alzheimer Disease (AD): A plus one or more supportive features B, C, D, or E

Core diagnostic criteria

A. Presence of an early and significant episodic memory impairment that includes the following features:

1. Gradual and progressive change in memory function reported by patients or informants over more than 6 months
2. Objective evidence of significantly impaired episodic memory on testing: this generally consists of recall deficit that does not improve significantly or does not normalise with cueing or recognition testing and after effective encoding of information has been previously controlled
3. The episodic memory impairment can be isolated or associated with other cognitive changes at the onset of AD or as AD advances

Supportive features

B. Presence of medial temporal lobe atrophy

- Volume loss of hippocampi, entorhinal cortex, amygdala evidenced on MRI with qualitative ratings using visual scoring (referenced to well characterised population with age norms) or quantitative volumetry of regions of interest (referenced to well characterised population with age norms)

C. Abnormal cerebrospinal fluid biomarker

- Low amyloid β 1-42 concentrations, increased total tau concentrations, or increased phospho-tau concentrations, or combinations of the three
- Other well validated markers to be discovered in the future

D. Specific pattern on functional neuroimaging with PET

- Reduced glucose metabolism in bilateral temporal parietal regions
- Other well validated ligands, including those that foreseeably will emerge such as Pittsburg compound B or FDDNP

E. Proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family

Exclusion criteria

History

- Sudden onset
- Early occurrence of the following symptoms: gait disturbances, seizures, behavioural changes

Clinical features

- Focal neurological features including hemiparesis, sensory loss, visual field deficits
- Early extrapyramidal signs

Other medical disorders severe enough to account for memory and related symptoms

- Non-AD dementia
- Major depression
- Cerebrovascular disease
- Toxic and metabolic abnormalities, all of which may require specific investigations
- MRI FLAIR or T2 signal abnormalities in the medial temporal lobe that are consistent with infectious or vascular insults
- Both clinical and histopathological (brain biopsy or autopsy) evidence of the disease, as required by the NIA-Reagan criteria for the post-mortem diagnosis of AD; criteria must both be present
- Both clinical and genetic evidence (mutation on chromosome 1, 14, or 21) of AD; criteria must both be present

Criteria for definite AD

AD is considered definite if the following are present:

- Both clinical and histopathological (brain biopsy or autopsy) evidence of the disease, as required by the NIA-Reagan criteria for the post-mortem diagnosis of AD; criteria must both be present
- Both clinical and genetic evidence (mutation on chromosome 1, 14, or 21) of AD; criteria must both be present

Critères diagnostiques de Maladie d'Alzheimer selon McKhann *et al.*, 2011

Probable Alzheimer Disease (AD) dementia: Core clinical criteria

1. Probable AD dementia is diagnosed when the patient

1. Meets criteria for dementia described earlier in the text, and in addition, has the following characteristics:

A. Insidious onset. Symptoms have a gradual onset over months to years, not sudden over hours or days;

B. Clear-cut history of worsening of cognition by report or observation; and

C. The initial and most prominent cognitive deficits are evident on history and examination in one of the following categories.

a. Amnesic presentation: It is the most common syndromic presentation of AD dementia. The deficits should include impairment in learning and recall of recently learned information. There should also be evidence of cognitive dysfunction in at least one other cognitive domain, as defined earlier in the text.

b. Nonamnesic presentations:

• Language presentation: The most prominent deficits are in word-finding, but deficits in other cognitive domains should be present. 4

• Visuospatial presentation: The most prominent deficits are in spatial cognition, including object agnosia, impaired face recognition, simultanagnosia, and alexia. Deficits in other cognitive domains should be present.

• Executive dysfunction: The most prominent deficits are impaired reasoning, judgment, and problem solving. Deficits in other cognitive domains should be present.

D. The diagnosis of probable AD dementia *should not* be applied when there is evidence of

(a) substantial concomitant cerebrovascular disease, defined by a history of a stroke temporally related to the onset or worsening of cognitive impairment; or the presence of multiple or extensive infarcts or severe white matter hyperintensity burden;

or (b) core features of Dementia with Lewy bodies other than dementia itself;

or (c) prominent features of behavioral variant frontotemporal dementia;

or (d) prominent features of semantic variant primary progressive aphasia or nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia; or (e) evidence for another concurrent, active neurological disease, or a non-neurological medical comorbidity or use of medication that could have a substantial effect on cognition.

Note: All patients who met criteria for “probable AD” by the 1984 NINCDS–ADRDA criteria would meet the current criteria for probable AD dementia mentioned in the present article.

Probable AD dementia with increased level of certainty

1. Probable AD dementia with documented decline—In persons who meet the core clinical criteria for probable AD dementia, documented cognitive decline increases the certainty that the condition represents an active, evolving pathologic process, but it does not specifically increase the certainty that the process is that of AD pathophysiology. Probable AD dementia with documented decline is defined as follows: evidence of progressive cognitive decline on subsequent evaluations based on information from informants and cognitive testing in the context of either formal neuropsychological evaluation or standardized mental status examinations.

2. Probable AD dementia in a carrier of a causative AD genetic mutation—In persons who meet the core clinical criteria for probable AD dementia, evidence of a causative genetic mutation (in *APP*, *PSEN1*, or *PSEN2*), increases the certainty that the condition is caused by AD pathology. The workgroup noted that carriage of the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene was not sufficiently specific to be considered in this category.

.../...

...../....

Critères diagnostiques de Maladie d'Alzheimer selon McKhann *et al.*, 2011 (suite)

Possible AD dementia: Core clinical criteria

A diagnosis of possible AD dementia should be made in either of the circumstances mentioned in the following paragraphs.

1. Atypical course

Atypical course meets the core clinical criteria in terms of the nature of the cognitive deficits for AD dementia, but either has a sudden onset of cognitive impairment or demonstrates insufficient historical detail or objective cognitive documentation of progressive decline,

Or

2. Etiologically mixed presentation

Etiologically mixed presentation meets all core clinical criteria for AD dementia but has evidence of

(a) concomitant cerebrovascular disease, defined by a history of stroke temporally related to the onset or worsening of cognitive impairment; or the presence of multiple or extensive infarcts or severe white matter hyperintensity burden;

or (b) features of Dementia with Lewy bodies other than the dementia itself; or (c) evidence for another neurological disease or a non-neurological medical comorbidity or medication use that could have a substantial effect on cognition

Note: A diagnosis of "possible AD" by the 1984 NINCDS-ADRDA criteria would not necessarily meet the current criteria for possible AD dementia. Such a patient would need to be re-evaluated.

Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process

The major AD biomarkers that have been widely investigated at this time may be broken into two classes based on the biology which they measure.

Biomarkers of brain amyloid-beta ($A\beta$) protein deposition are low CSF $A\beta_{42}$ and positive PET amyloid imaging.

The second category is that of biomarkers of downstream neuronal degeneration or injury. The three major biomarkers in this category are elevated CSF tau, both total tau and phosphorylated tau (p-tau); decreased 18fluorodeoxyglucose (FDG) uptake on PET in temporo-parietal cortex; and disproportionate atrophy on structural magnetic resonance imaging in me-dial, basal, and lateral temporal lobe, and medial parietal cortex. Total tau and p-tau are treated equivalently in this study, although p-tau may have more specificity for AD than other dementing diseases.

In persons who meet the core clinical Criteria for probable AD dementia biomarker evidence may **increase the certainty that the basis of the clinical dementia syndrome is the AD pathophysiological process**. However, we do not advocate the use of AD biomarker tests for routine diagnostic purposes at the present time. There are several reasons for this limitation: (1) the core clinical criteria provide very good diagnostic accuracy and utility in most patients; (2) more research needs to be done to ensure that criteria that include the use of biomarkers have been appropriately designed, (3) there is limited standardization of biomarkers from one locale to another, and (4) access to biomarkers is limited to varying degrees in community settings. Presently, the use of biomarkers to enhance certainty of AD pathophysiological process may be useful in three circumstances: investigational studies, clinical trials, and as optional clinical tools for use where available and when deemed appropriate by the clinician. Biomarker test results can fall into three categories—clearly positive, clearly negative, and indeterminate. We envision that application of biomarkers for the AD pathophysiological process would operate as outlined in the Table 1.

.../....

Critères diagnostiques de Maladie d'Alzheimer selon McKhann *et al.*, 2011 (suite)

Table 1

AD dementia criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A β (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
Probable AD dementia			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With three levels of evidence of AD pathophysiological process	Intermediate Intermediate High	Unavailable or indeterminate Positive Positive	Positive Unavailable or indeterminate Positive
Possible AD dementia (atypical clinical presentation)			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With evidence of AD pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	Positive	Positive
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid-beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, ¹⁸fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging.

Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process

This category is for persons who meet clinical criteria for a non-AD dementia but who have either biomarker evidence of AD pathophysiological process, or meet the neuropathological criteria for AD. Examples would include persons who meet clinical criteria for dementia with Lewy bodies or for a subtype of frontotemporal lobar degeneration, but who have a positive AD biomarker study or at autopsy are found to meet pathological criteria for AD. In the biomarker table, we indicate that both categories of biomarkers must be positive for an individual who presents clinically with a non-AD phenotype to meet criteria for possible AD. This is a conservative approach that may change as more information is gained concerning the long-term outcomes of different combinations of biomarker findings. A diagnosis of possible AD dementia with evidence of AD pathophysiological process does not preclude the possibility that a second pathophysiological condition is also present.

Pathophysiologically proved AD dementia

The diagnosis of pathophysiologically proved AD dementia would apply if the patient meets the clinical and cognitive criteria for AD dementia outlined earlier in the text, and the neuropathological examination, using widely accepted criteria, demonstrates the presence of the AD pathology.

Dementia unlikely to be due to AD

1. Does not meet clinical criteria for AD dementia.

2. a. Regardless of meeting clinical criteria for probable or possible AD dementia, there is sufficient evidence for an alternative diagnosis such as HIV dementia, dementia of Huntington's disease, or others that rarely, if ever, overlap with AD.

b. Regardless of meeting clinical criteria for possible AD dementia, both A β and neuronal injury biomarkers are negative (see earlier in the text).

Critères diagnostiques de démence fronto-temporale comportementale selon Rascovsky *et al.*, 2011

I. Neurodegenerative disease

The following symptom must be present to meet criteria for bvFTD.

A. Shows progressive deterioration of behaviour and/or cognition by observation or history (as provided by a knowledgeable informant).

II. Possible bvFTD

Three of the following behavioural/cognitive symptoms (A–F) must be present to meet criteria. Ascertainment requires that symptoms be persistent or recurrent, rather than single or rare events.

A. Early* behavioural disinhibition [one of the following symptoms (A.1–A.3) must be present]:

- A.1. Socially inappropriate behaviour
- A.2. Loss of manners or decorum
- A.3. Impulsive, rash or careless actions

B. Early apathy or inertia [one of the following symptoms (B.1–B.2) must be present]:

- B.1. Apathy
- B.2. Inertia

C. Early loss of sympathy or empathy [one of the following symptoms (C.1–C.2) must be present]:

- C.1. Diminished response to other people's needs and feelings
- C.2. Diminished social interest, interrelatedness or personal warmth

D. Early perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behaviour [one of the following symptoms (D.1–D.3) must be present]:

- D.1. Simple repetitive movements
- D.2. Complex, compulsive or ritualistic behaviours
- D.3. Stereotypy of speech

E. Hyperorality and dietary changes [one of the following symptoms (E.1–E.3) must be present]:

- E.1. Altered food preferences
- E.2. Binge eating, increased consumption of alcohol or cigarettes
- E.3. Oral exploration or consumption of inedible objects

F. Neuropsychological profile: executive/generation deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions [all of the following symptoms (F.1–F.3) must be present]:

- F.1. Deficits in executive tasks
- F.2. Relative sparing of episodic memory
- F.3. Relative sparing of visuospatial skills

III. Probable bvFTD

All of the following symptoms (A–C) must be present to meet criteria.

A. Meets criteria for possible bvFTD

B. Exhibits significant functional decline (by caregiver report or as evidenced by Clinical Dementia Rating Scale or Functional Activities Questionnaire scores)

C. Imaging results consistent with bvFTD [one of the following (C.1–C.2) must be present]:

- C.1. Frontal and/or anterior temporal atrophy on MRI or CT
- C.2. Frontal and/or anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on PET or SPECT

IV. Behavioural variant FTD with definite FTLN Pathology

Criterion A and either criterion B or C must be present to meet criteria.

A. Meets criteria for possible or probable bvFTD

B. Histopathological evidence of FTLN on biopsy or at post-mortem

C. Presence of a known pathogenic mutation

V. Exclusionary criteria for bvFTD

Criteria A and B must be answered negatively for any bvFTD diagnosis. Criterion C can be positive for possible bvFTD but must be negative for probable bvFTD.

A. Pattern of deficits is better accounted for by other non-degenerative nervous system or medical disorders

B. Behavioural disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis

C. Biomarkers strongly indicative of Alzheimer's disease or other neurodegenerative process

*As a general guideline 'early' refers to symptom presentation within the first 3 years.

bvFTD: behavioural variant FTD.

Critères diagnostiques de démence fronto-temporale selon Neary *et al.*, 1998

List 1 - The clinical diagnostic features of FTD: Clinical profile

Character change and disordered social conduct are the dominant features initially and throughout the disease course.

Instrumental functions of perception, spatial skills, praxis, and memory are intact or relatively well preserved.

I. Core diagnostic features

- A. Insidious onset and gradual progression
- B. Early decline in social interpersonal conduct
- C. Early impairment in regulation of personal conduct
- D. Early emotional blunting
- E. Early loss of insight

II. Supportive diagnostic features

A. Behavioral disorder

- 1. Decline in personal hygiene and grooming
- 2. Mental rigidity and inflexibility
- 3. Distractibility and impersistence
- 4. Hyperorality and dietary changes
- 5. Perseverative and stereotyped behavior
- 6. Utilization behavior

B. Speech and language

- 1. Altered speech output
 - a. Spontaneity and economy of speech
 - b. Press of speech
- 2. Stereotypy of speech
- 3. Echolalia
- 4. Perseveration
- 5. Mutism

C. Physical signs

- 1. Primitive reflexes
- 2. Incontinence
- 3. Akinesia, rigidity, and tremor
- 4. Low and labile blood pressure

D. Investigations

- 1. Neuropsychology: significant impairment on frontal lobe tests in the absence of severe amnesia, aphasia, or perceptuospatial disorder
- 2. Electroencephalography: normal on conventional EEG despite clinically evident dementia
- 3. Brain imaging (structural and/or functional): predominant frontal and/or anterior temporal abnormality

.../...

.../...

Critères diagnostiques de démence fronto-temporale selon Neary *et al.*, 1998 (suite)

List 4 Features common to clinical syndromes of FTLD (extension of lists 1 through 3)

III. Supportive features

A. Onset before 65 years: positive family history of similar

B. Bulbar palsy, muscular weakness and wasting, disorder in first-degree relative fasciculations (associated motor neuron disease present in a minority of patients)

IV. Diagnostic exclusion features

A. Historical and clinical

1. Abrupt onset with ictal events
2. Head trauma related to onset
3. Early, severe amnesia
4. Spatial disorientation
5. Logoclonic, festinant speech with loss of train of thought
6. Myoclonus
7. Corticospinal weakness
8. Cerebellar ataxia
9. Choreoathetosis

B. Investigations

1. Brain imaging: predominant postcentral structural or functional deficit; multifocal lesions on CT or MRI
2. Laboratory tests indicating brain involvement of metabolic or inflammatory disorder such as MS, syphilis, AIDS, and herpes simplex encephalitis

V. Relative diagnostic exclusion features

A. Typical history of chronic alcoholism

B. Sustained hypertension

C. History of vascular disease (e.g., angina, claudication)

Critères diagnostiques de démence vasculaire selon NINDS-AIREN (Roman *et al.*, 1993)

I. The criteria for the clinical diagnosis of *probable* vascular dementia include *all* of the following:

1. *Dementia* defined by cognitive decline from a previously higher level of functioning and manifested by impairment of memory and of two or more cognitive domains (orientation, attention, language, visuospatial functions, executive functions, motor control, and praxis), preferable established by clinical examination and documented by neuropsychological testing; deficits should be severe enough to interfere with activities of daily living not due to physical effects of stroke alone. *Exclusion criteria*: cases with disturbance of consciousness, delirium, psychosis, severe aphasia, or major sensorimotor impairment precluding neuropsychological testing. Also excluded are systemic disorders or other brain diseases (such as AD) that in and of themselves could account for deficits in memory and cognition.
2. *Cerebrovascular disease*, defined by the presence of
 - focal signs on neurologic examination, such as hemiparesis, lower facial weakness, Babinski sign, sensory deficit, hemianopia, and dysarthria consistent with stroke (with or without history of stroke), and
 - evidence of relevant CVD by brain imaging (CT or MRI) including *multiple large vessel infarcts* or a *single strategically placed infarct* (angular gyrus, thalamus, basal forebrain, or PCA or ACA territories), as well as *multiple basal ganglia* and *white matter lacunes*, or *extensive periventricular white matter lesions*, or combinations thereof.
3. *A relationship between the above two disorders*, manifested or inferred by the presence of one or more of the following:
 - (a) onset of dementia within 3 months following a recognized stroke;
 - (b) abrupt deterioration in cognitive functions; or fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits.

II. Clinical features consistent with the diagnosis of *probable* vascular dementia include the following:

- (a) Early presence of gait disturbance (small-step gait or marche a petits pas, or magnetic, apraxic-ataxic or parkinsonian gait);
- (b) history of unsteadiness and frequent, unprovoked falls;
- (c) early urinary frequency, urgency, and other urinary symptoms not explained by urologic disease;
- (d) pseudobulbar palsy;
- (e) personality and mood changes, abulia, depression, emotional incontinence, or other subcortical deficits including psychomotor retardation and abnormal executive function.

III. Features that make the diagnosis of vascular dementia uncertain or unlikely include

- (a) early onset of memory deficit and progressive worsening of memory deficit and progressive worsening of memory and other cognitive functions such as language (transcortical sensory aphasia), motor skills (apraxia), and perception (agnosia), in the absence of corresponding focal lesions on brain imaging;
- (b) absence of focal neurological signs, other than cognitive disturbance; and
- (c) absence of cerebrovascular lesions on brain CT or MRI.

IV. Clinical diagnosis of *possible* vascular dementia may be made in the presence of dementia (section I-1) with focal neurologic signs in patients

- in whom brain imaging studies to confirm definite CVD are missing;
- or in the absence of clear temporal relationship between dementia and stroke;
- or in patients with subtle onset and variable course (plateau or improvement) of cognitive deficits and evidence of relevant CVD.

V. Criteria for diagnosis of *definite* vascular dementia are

- (a) clinical criteria for *probable* vascular dementia;
- (b) histopathologic evidence of CVD obtained from biopsy or autopsy;
- (c) absence of neurofibrillary tangles and neuritic plaques exceeding those expected for age; and
- (d) absence of other clinical or pathological disorder capable of producing dementia.

Critères diagnostiques de démence vasculaire selon le DSM-IV-TR

- A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoigne à la fois :
- 1) Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles et /ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).
 - 2) Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a) Aphasie (perturbation du langage),
 - b) Apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),
 - c) Agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),
 - d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)
- B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- C. Signes et symptômes neurologiques en foyer (par exemple exagération des réflexes ostéo-tendineux, réflexe cutanéoplantaire en extension, paralysie pseudo-bulbaire, troubles de la marche, faiblesse d'une extrémité) ou mise en évidence d'après les examens complémentaires d'une maladie cérébro-vasculaire (par exemple infarctus multiples dans le cortex et la substance blanche sous-corticale) jugée liée étiologiquement à la perturbation.
- D. Les déficits ne surviennent pas exclusivement au cours de l'évolution d'un delirium.

RESUME

Introduction : Les troubles cognitifs font partie intégrante de la schizophrénie. L'étude de leur évolution au cours du vieillissement est très hétérogène sur le plan méthodologique. Une proportion importante de patients schizophrènes développerait une démence à partir de l'âge moyen. Bien que de nombreuses études aient évalué les dysfonctionnements cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie, très peu se sont focalisées sur le diagnostic de démence. Les catégories et causes de démences ne sont pas univoques et très peu étudiées.

Les objectifs de cette étude étaient de diagnostiquer la démence dans une cohorte de patients schizophrènes d'âge moyen, et de caractériser les types de démence.

Méthodes : quatre-vingt seize patients schizophrènes (46 patients hospitalisés ou institutionnalisés et 50 patients ambulatoires), âgés de 50 à 70 ans, ont consenti à une évaluation psychiatrique, neurologique, neuropsychologique à l'inclusion et après un suivi à 20 mois. La procédure en trois étapes était la suivante :

(1) établir le diagnostic de démence : selon les critères du DSM-IV, la démence a été diagnostiquée chez les patients présentant une dégradation cognitive et de l'autonomie, évaluées à l'aide des échelles Mattis Dementia Rating et Activities of Daily Living (ADL).

(2) caractériser la démence : cette étape reposait sur l'imagerie cérébrale, la topographie de la perfusion cérébrale par ^{99m}Tc -ECD-SPECT et les résultats biologiques, incluant le dosage des biomarqueurs du LCR de la maladie d'Alzheimer.

(3) rechercher des déterminants génétiques : des analyses génétiques spécifiques adaptées au type de démence ont été réalisées.

Résultats : Quatorze patients ont reçu un diagnostic de démence. Quatre ont été diagnostiqués avec une Démence Fronto-Temporale, variant comportemental (DFTcp : trois cas probables, un possible), deux avec une maladie d'Alzheimer probable (dont un porteur d'un génotype *APOE44*), deux avec une démence vasculaire probable, incluant un dû à un CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), et un avec une maladie inflammatoire du SNC.

Discussion et conclusion : Le diagnostic de démence chez les patients schizophrènes d'âge moyen est possible, en utilisant une procédure en plusieurs étapes. Plusieurs cas sont probablement incidents, comme une maladie d'Alzheimer associée à un génotype *APOE44*, ou un CADASIL. La démence vasculaire pourrait être liée au cours la schizophrénie ou à son traitement. Une maladie inflammatoire du SNC pourrait être causale à la fois d'une schizophrénie et d'une démence. Le diagnostic le plus fréquent, la DFTcp, pourrait refléter un processus évolutif neurodégénératif chez certains patients schizophrènes.

Mots clé : Schizophrénie, Démence, Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale, Maladie d'Alzheimer, Démence vasculaire, CADASIL, Mattis Dementia Rating Scale