



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE MEDECINE

ANNEE 2019

N°2019-128

THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE NEUROLOGIE

**LES INDICATEURS NEUROPSYCHOLOGIQUES D'EVOLUTION
DES PLAINTES COGNITIVES SUBJECTIVES**

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 02 octobre 2019

Par Alexandre PERRON

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Monsieur le Professeur William SZURHAJ

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Daniela ANDRIUTA

Remerciements

A mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Neurologie)

Chef du Service de Neurologie, Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie de vos enseignements durant l'internat, et de votre accueil passé et futur dans votre service.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine physique et de Réadaptation)

Responsable du Centre d'activité MPR Orthopédique, Pôle "Autonomie"

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail, je vous en suis très reconnaissant et je vous prie d'accepter mes respectueuses salutations.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur William SZURHAJ

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Physiologie)

Chef du Service d'Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre connaissance.

Je vous remercie de vos enseignements durant l'externat et l'internat ainsi que de votre accueil dans votre service.

Veillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

A ma Juge et Directrice de thèse,

Madame le Docteur Daniela ANDRIUTA

Praticien Hospitalier (Neurologie)

Je vous remercie sincèrement, en acceptant de me confier ce travail, d'avoir toujours encouragé et accompagné chaleureusement mon intérêt pour la cognition. Je tiens également à vous remercier de votre éclairage, vos conseils et votre soutien. Ce fut un réel plaisir de pouvoir réaliser ce travail sous votre direction.

Recevez ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A l'ensemble des médecins et des équipes que j'ai rencontrés durant les stages,

D'Amiens à Lille en passant par Compiègne, merci aux services de neurologie vasculaire, de neurologie générale, des EFSN et de neurologie C, de m'avoir accompagné tout au long de mon internat, ce qui m'a permis d'évoluer et de m'épanouir. Merci à celles et ceux qui ont entretenu cette passion pour la médecine et la neurologie.

A mes parents,

Pour votre soutien sans faille, votre amour, vos mots justes, pour avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui. Pour votre présence dans les bons comme dans les pires moments qui ont rythmé ma vie et mes études de médecine.

A mon frère, Guillaume,

Pour tous ces moments passés à deux jusqu'à présent, jusque dans nos études médicales (oui toi mon tout premier externe !). Je suis fier de toi et de la relation que nous avons aujourd'hui.

A mon petit truc, Anna,

Pour ton soutien au quotidien, ta joie et ton amour. Pour ces escaliers et pour tous ces moments de bonheur déjà passés à tes côtés sans compter les nombreux autres qui nous attendent. Pour m'avoir si bien intégré dans tes amis et ta famille avec mes 3 petites princesses.

A mes grands-parents,

Pour votre présence, votre soutien et votre compréhension lors de ces visites trop brèves. A toi Bon Papa, bien évidemment.

A ma famille, mon parrain, mes tantes et mes cousines,

Pour votre soutien depuis toujours.

A Anne-Laure, Clarisse, Alizée, Coco et aux copains de la fac,

Pour toutes des années d'études parues plus douces à vos côtés, ces soirées Galien et BU entrecoupées de Mac Do, ces conférences interminables.

**Aux copains du lycée, Quentin, Vincent, Rémi, Thibault, Guillaume, Tristan et Flavien
mais aussi à Marion & Oscar,**

Pour cette belle amitié depuis plus de 10 ans déjà que rien ne pourra entacher, vous êtes uniques (bien que pas très bons à FIFA ou MPG !).

A mes co-internes et au BRAIN,

Pour tous ces bons moments passés avec vous ainsi que ces quelques possibles épisodes de râleries que vous avez dû supporter, avec une pensée particulière pour toi mon Laclanche !

A la débauche,

Pour tous ces moments passés ensemble et toutes ces soirées, pour les marathons et les AVK !

A Compiègne,

Pour ces 2 semestres inoubliables dans ce service de neurologie si accueillant, mais également dans cet internat. A vous tous les copains et à Jacquouille !

Table des matières

Remerciements	2
Résumé	9
Abstract	10
Liste des abréviations	11
Introduction	12
Matériel et méthodes	13
1. Population.....	13
2. Bilan neuropsychologique.....	14
3. Statistiques	15
Résultats	16
1. Evolution des PCS.....	16
2. Différences neuropsychologiques entre les groupes « PCS stables » et « PCS évolutives ».....	16
3. Un modèle prédictif d'évolution des PCS.....	17
Discussion	17
Références	20

Résumé

Contexte : Il existe des indices neuropsychologiques pour identifier les plaintes cognitives subjectives (PCS) à risque d'évolution mais dont les valeurs discriminantes restent inconnues.

Objectif : Notre objectif était d'analyser les indicateurs neuropsychologiques précoces qui permettraient de discriminer les patients avec PCS évoluant vers un trouble neurocognitif (TNC) de ceux qui restent stables.

Méthode : Nous avons inclus de façon rétrospective des patients de consultation mémoire du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens avec PCS et ayant bénéficié d'au moins 3 bilans neuropsychologiques espacés d'au moins 6 mois. Les relations entre les changements des scores des domaines spécifiques et du score cognitif global (SCG) selon le statut final ont été analysées à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé.

Résultats : Parmi les 80 PCS, 11 ont évolué vers un TNC. Considérant le SCG, l'effet du statut final était significatif avec des scores plus faibles au bilan initial. Au bilan initial, la combinaison associant l'âge, les scores de mémoire (somme du rappel total) et de vitesse de l'action prédisait le risque d'évolution d'une PCS avec une sensibilité de 91%, une spécificité de 78%, une valeur prédictive négative de 98% et une valeur prédictive positive de 40%.

Conclusion : Ces résultats devraient aider les cliniciens à identifier les PCS à risque d'évolution en analysant les indices neuropsychologiques précoces.

Mots clefs : Bilan neuropsychologique ; Plainte cognitive subjective ; Risque d'évolution ; Trouble neurocognitif.

Enregistrement Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) :
PI2019_843_0039

Abstract

Background: Neuropsychological indicators to identify cases of subjective cognitive decline (SCD) exist but their discriminant values are still unknown.

Objective: Our objective was to examine early neuropsychological indicators that could discriminate between people in whom SCD progressed to mild or major neurocognitive disorder (NCD) and people in whom SCD remained stable.

Method: We retrospectively included patients from the memory center at Amiens University Medical Center with SCD and who had undergone 3 or more neuropsychological assessments at least 6 months apart. The relationship between changes in domain-specific scores and global cognitive score (GCS), as a function of final status was examined using a generalized linear mixed model.

Results: Among the 80 patients with SCD, 11 had progressed to a NCD. When considering the GCS, the effect of final status was significant as a result of the lower score measured at the initial assessment. At the first assessment, the combination of age, memory (sum of total recall), and action speed scores predicted the progression of SCD with a sensitivity of 91%, a specificity of 78%, a negative predictive value of 98% and a positive predictive value of 40%.

Conclusion: The present results should help physicians to identify cases of SCD at risk of progression by examining early neuropsychological indicators.

Keywords: Neuropsychological assessment; Subjective cognitive decline; Risk of progression; Neurocognitive disorder.

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) Registration:
PI2019_843_0039

Liste des abréviations

BDSI : *Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory*

BNT : *Boston Naming Test*

DO-80 : Dénomination Orale d'images

IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*

MA : Maladie d'Alzheimer

MADRS : Echelle de dépression de Montgomery-Åsberg

MMSE : *Mini Mental State Examination*

PCS : Plainte cognitive subjective

SCG : Score cognitif global

TMT : *Trail Making Test*

TNC : Trouble neurocognitif

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

Introduction

La plainte cognitive subjective (PCS) correspond à la perception de l'individu d'un déclin mnésique ou d'un autre domaine cognitif, en l'absence de trouble neuropsychologique objectif [1]. Une récente méta-analyse de 28 études a permis de mettre en évidence que le risque de développer un trouble neurocognitif (TNC) est environ 2 fois plus important chez les individus avec PCS que chez les individus sans PCS [2]. Dans une population de PCS, les taux annuels d'évolution vers des TNC légers et majeurs (principalement représentés par la maladie d'Alzheimer (MA)) étaient respectivement de 6,6% et 2,3% [3,4]. Il en résulte une évolution à 4 ans estimée à 26,6% pour les TNC légers et à 14,1% pour les TNC majeurs [2]. De plus, il a été montré que le risque de TNC majeur était plus important chez les individus issus des consultations mémoire que chez les individus des études de cohorte [4].

Toutefois, les PCS n'évoluent pas nécessairement vers un TNC. En effet, une majorité de PCS n'évoluera pas car le supposé déclin cognitif peut être en relation avec une condition non neurologique (telle que la dépression par exemple [5]). Les efforts pour identifier les individus avec PCS à risque d'évolution sont justifiés par la nécessité de diagnostiquer la MA à un stade précoce. Cependant, la plupart des outils utilisés pour explorer les TNC ne sont pas disponibles pour l'exploration des PCS ; souvent seul le bilan neuropsychologique aura été réalisé. A la différence des autres marqueurs, le bilan neuropsychologique est systématiquement réalisé, faisant partie intégrante de l'examen clinique. Par conséquent, nous avons pensé qu'il serait utile d'identifier les facteurs de performances neuropsychologiques qui pourraient discriminer les patients avec PCS à risque d'évolution vers un TNC léger ou majeur, de ceux qui restent stables. A notre connaissance, de tels facteurs n'ont pas été préalablement identifiés. Une récente méta-analyse [6] a mis en évidence des différences légères mais significatives concernant les performances aux tests de mémoire, du langage et de vitesse entre les individus sains amyloïde-positifs vs. amyloïde-négatifs. Fernández-Blázquez et al. ont montré que le taux d'évolution était plus important dans un groupe « PCS-Plus » (comprenant les individus avec un déclin cognitif subjectif plus important sur le plan mnésique que dans tout autre domaine cognitif) que dans le groupe « PCS » ou que dans le groupe « absence de plainte » [7]. De même, l'apparition d'une plainte au cours des 5 dernières années, un âge de début après 60 ans, l'inquiétude de l'individu quant à la PCS et le sentiment de plus faibles performances (en comparaison aux individus du même groupe d'âge) étaient associés au statut de « PCS-Plus ». Toutefois, aucun consensus n'a été établi sur le risque d'évolution des PCS.

L'objectif principal de notre étude rétrospective était d'analyser les indicateurs neuropsychologiques précoces qui permettraient de discriminer les patients avec PCS évoluant vers un TNC léger ou majeur de ceux qui restent stables.

Matériel et méthodes

1. Population

Tous les patients ont été référés au centre mémoire du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens (Amiens, France). Nous avons inclus de façon rétrospective les patients ayant bénéficié de 3 bilans neuropsychologiques espacés d'au moins 6 mois. Les données cognitives ont été extraites à l'aide du logiciel AmiensCog© alimenté avec des données prospectives par les neuropsychologues du centre mémoire. AmiensCog© dichotomise de façon automatique les scores comme normaux ou pathologiques (selon les données normatives), crée un rapport et stocke les données dans une base de données locale [8]. En utilisant la procédure opérationnelle nationale française pour les centres mémoire [9], aux premières et dernières consultations, nous avons extrait les données suivantes : l'âge, le niveau d'éducation, le score *Mini-Mental State Examination* (MMSE) et le statut cognitif (PCS, TNC léger ou TNC majeur, selon les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition [10]). Les investigateurs qui ont extrait les données étaient en aveugle des résultats des bilans neuropsychologiques. Les données des participants initialement classés PCS et ayant évolué vers un TNC ont été vérifiées par un second neurologue. L'évaluation des difficultés concernant les activités instrumentales de la vie quotidienne a été réalisée en utilisant l'échelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) modifiée de Lawton [11]. La présente étude a porté sur les profils cognitifs mais n'a pas tenu compte du rôle d'une maladie sous-jacente. Au total, 80 patients avec PCS (46 femmes et 34 hommes) ont été inclus dans l'étude (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude.

Participants de l'étude, n	80
Genre, masculin, n (%)	34 (42,5)
Age, moyenne [IC 95%]	64,07 [61,68 – 66,47]
MMSE score, moyenne [IC 95%]	28,22 [27,78 – 28,65]
Délai entre premier et dernier bilan, jours, moyenne [IC 95%]	1413,1 [1266,984 – 1559,29]
Niveau de scolarité	
Primaire, n (%)	15 (18,8%)
Secondaire, n (%)	32 (40%)
Supérieur, n (%)	33 (41,3%)

Abréviations : IC : Intervalle de confiance ; MMSE : Mini-Mental State Examination.

2. Bilan neuropsychologique

Les patients ont été évalués à l'aide d'une batterie neuropsychologique standardisée [12] portant sur (i) l'efficacité cognitive globale avec le MMSE selon la version du groupe de réflexion sur les évaluations cognitives [13], ajusté sur l'âge et le niveau d'éducation, (ii) le langage avec la version courte du *Boston Naming Test* (BNT) [14] ou le test de Dénomination Orale d'images (DO-80) [15], (iii) les fonctions visuoconstructives avec le test d'Albert [16] et la figure complexe de Rey-Osterrieth [17], (iv) la mémoire épisodique avec l'adaptation française de l'épreuve du rappel libre / rappel indicé [18] et le test des portes [19], (v) la vitesse de l'action et les fonctions exécutives avec le *Digit Symbol Coding Test* [20], le test de fluence verbale catégorielle et lexicale [21] selon la version du groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives [22] et le *Trail Making Test* (TMT) [23] et (vi) les troubles dysexécutifs comportementaux selon le *Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory* (BDSI) [24]. Les symptômes dépressifs étaient évalués selon l'échelle de dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS) [25] ou selon l'échelle *Center for Epidemiological Studies-Depression* [26]. Les symptômes d'anxiété étaient évalués selon la version française de l'échelle de Goldberg [27].

Les scores des domaines étaient calculés en utilisant une méthode préalablement validée [28]. Les données étaient collectées à partir de 1003 sujets témoins (hommes : 35,9% ; moyenne \pm déviation standard (DS) âge : $62 \pm 11,3$; moyenne \pm DS durée d'études en années : $11,4 \pm 3,2$) formant la batterie GRECogVASC [29]. Les scores des tests cognitifs transformés (transformation logarithmique du temps de passation pour le TMT et transformation de Box-Cox pour les autres scores) ont été entrés dans une série d'analyses de régression linéaire (une par score) avec l'âge, le niveau de scolarité, le sexe et le terme d'interaction (âge x niveau de scolarité). Les facteurs statistiquement significatifs chez les témoins ont été sélectionnés. Les coefficients de régression calculés pour les témoins ont été utilisés pour calculer les résidus normalisés (scores z) ; une mauvaise performance correspondait à un score z négatif. Les scores pour le BDSI n'étaient pas influencés par les facteurs démographiques et étaient donc analysés comme des scores z. La moyenne des 12 scores z comportementaux était utilisée comme un score global comportemental. La dichotomisation des performances (normales vs. altérées) était fondée sur les seuils du 5e percentile déterminés à partir des scores z du groupe témoin.

Le score des fonctions exécutives a été calculé comme étant la moyenne des scores z des fluences catégorielles et du taux d'erreur dans le TMT partie B-A. Le score de mémoire a été calculé comme étant la moyenne des scores z pour le troisième rappel libre et le rappel libre différé dans le test rappel libre / rappel indicé. Le score des fonctions visuoconstructives était défini comme étant la moyenne des scores z dans le test de la figure complexe de Rey-Osterrieth. Le score du langage a été calculé comme étant la moyenne des scores z du test DO-80 ou du BNT. Le score de la vitesse de l'action a été calculé comme étant la moyenne des scores z du temps de passation de la partie B du TMT et du *Digit Symbol Coding Test*. Le score cognitif global (SCG) a été calculé comme étant la moyenne des scores z pour les 5 domaines cognitifs (fonctions exécutives, mémoire, fonctions visuoconstructives, langage et vitesse de l'action) [30].

3. Statistiques

Les relations entre les changements des scores des domaines spécifiques et du score cognitif global selon le statut final ont été analysées à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé [31]. Le facteur inter-sujet était le statut final (PCS stable vs. PCS évolutive), les facteurs intra-sujets étaient les scores des domaines cognitifs (fonctions exécutives, mémoire, fonctions visuoconstructives, langage et vitesse de l'action) et le facteur aléatoire était le participant de l'étude.

Une analyse canonique discriminante linéaire avec sélection pas-à-pas a été utilisée afin d'identifier les facteurs associés à un risque d'évolution des PCS. La variable dépendante était le statut final (PCS stable vs. PCS évolutive) et les variables indépendantes étaient l'âge, le niveau de scolarité, le sexe et les scores cognitifs suivants : langage, fonctions visuoconstructives, mémoire, somme du rappel total, somme du rappel libre, rappel libre différé, rappel total différé, fluence verbale catégorielle, fluence verbale lexicale, vitesse et fonctions exécutives. Seuls les facteurs avec $p < 0,2$ dans l'analyse univariée étaient sélectionnés pour l'analyse pas-à-pas. Ensuite, nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) de la combinaison de facteurs choisis pour « détecter » les cas de PCS à risque d'évolution.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (version 4.3, SAS Institute Inc., Cary, NC). Le seuil de significativité $p \leq 0,05$ a été adopté pour l'ensemble des analyses statistiques.

Résultats

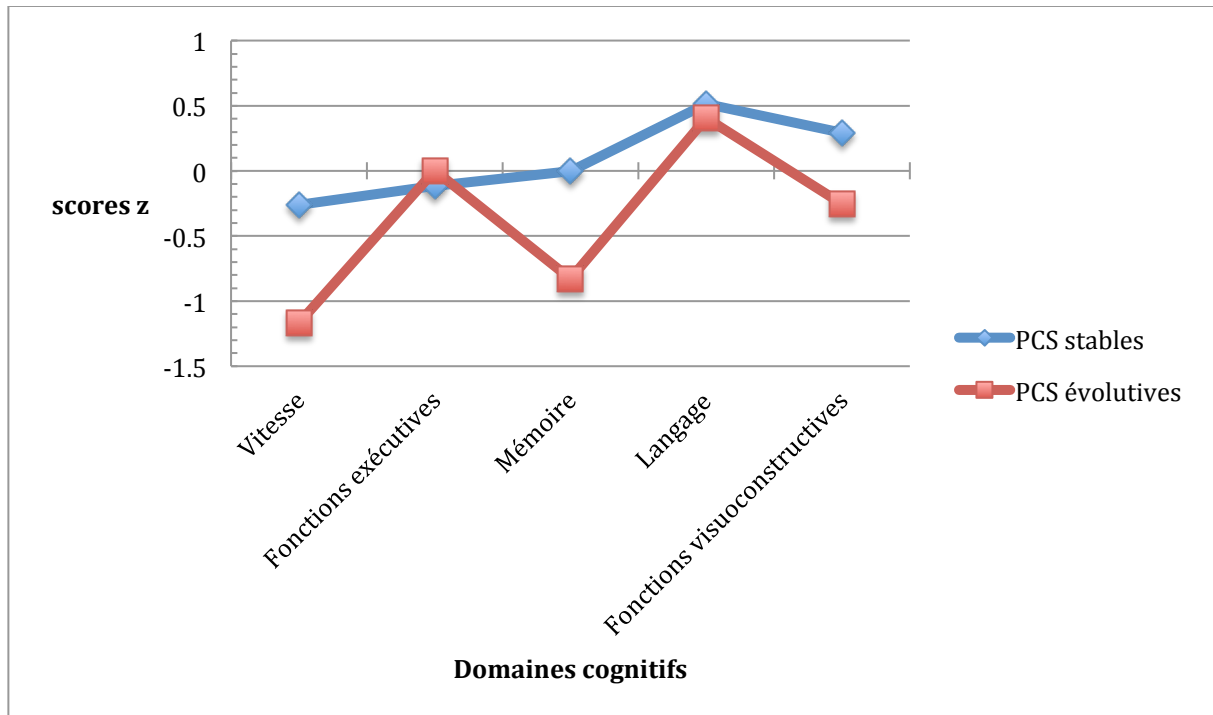
1. Evolution des PCS

Au moment du dernier bilan, 11 des 80 patients avec PCS avaient évolué vers des TNC légers ($n=8$) ou des TNC majeurs ($n=3$), alors que 69 n'avaient pas évolué.

2. Différences neuropsychologiques entre les groupes « PCS stables » et « PCS évolutives »

Lorsque l'on examinait le SCG, l'effet du statut final était significatif ($p=0,012$) en raison de scores plus bas mesurés lors du bilan initial dans le groupe « PCS évolutives ». Le facteur des domaines cognitifs était également significatif et cela était dû aux plus faibles scores de vitesse et de mémoire, suivis par les fonctions visuoconstructives et (avec les plus faibles différences) par les fonctions exécutives et le langage (Figure 1). L'interaction du statut final x domaines cognitifs était significative (λ de Wilks=0,800 ; $p=0,017$), en raison des faibles scores initiaux en vitesse et mémoire (respectivement $p=0,005$ et $p=0,05$) dans le groupe « PCS évolutives ».

Figure 1 : Différences des scores z des différents domaines cognitifs entre les groupes « PCS stables » et « PCS évolutives ».



3. Un modèle prédictif d'évolution des PCS

L'analyse canonique discriminante linéaire avec sélection pas-à-pas a retenu 3 facteurs : la mémoire (somme du rappel total) (λ de Wilks=0,905 ; $p=0,006$), l'âge (λ de Wilks=0,917 ; $p=0,011$) et la vitesse (λ de Wilks=0,937 ; $p=0,026$). Pour l'ensemble du modèle à 3 facteurs, le λ de Wilks était à 0,771 ($p<0,001$). Le modèle prédisait l'évolution d'une PCS avec une sensibilité de 91%, une spécificité de 78%, une VPN de 98% et une VPP de 40%.

Discussion

Nos résultats ont montré que les patients avec PCS stable différaient de ceux qui ont progressé en ce qui concerne le SCG lors du bilan neuropsychologique initial. La combinaison de l'âge, de la mémoire (somme du rappel total) et de la vitesse de l'action au bilan neuropsychologique initial était prédictive de l'évolution des PCS avec une sensibilité de 91%, une spécificité de 78%, une VPN de 98% et une VPP de 40%.

Nous avons choisi de nous concentrer sur l'évaluation neuropsychologique car, contrairement aux autres outils utilisés dans les contextes de TNC ou de recherche, elle est toujours effectuée dans le cadre d'un examen clinique - même dans les cas de PCS.

La récente révision des critères de diagnostic de la MA selon Jack et al. dans le cadre de la recherche [32] a listé les outils tels que les biomarqueurs du liquide céphalorachidien, l'imagerie tau par tomographie par émission de positons [33], le volume hippocampique, le génotype *APOE*, la réserve cognitive et le bilan neuropsychologique [34,35]. Cependant, tous ces outils ne sont pas utilisables en pratique clinique [36]. Dans le contexte d'une PCS, il apparaît essentiel d'être en mesure de pouvoir identifier les individus avec une plainte cognitive qui s'intégrerait dans le cadre d'une MA prodromale ; et le bilan neuropsychologique se révèle alors le seul outil disponible.

Nous avons trouvé que le SCG initial pourrait permettre d'identifier les cas de PCS à risque d'évolution vers un TNC. Ceci est cohérent avec les résultats de Machulda et al. qui ont obtenu un score z global en moyennant 4 scores z de domaines spécifiques (mémoire, attention, langage et fonctions visuospatiales) ; avec un score initial plus bas dans le groupe ayant développé un TNC que dans le groupe cliniquement normal [37]. De plus, nous avons constaté que l'âge était un facteur de risque majeur pour l'évolution d'une PCS vers un TNC ; cela a souvent été rapporté dans la littérature [38,39]. En effet, la plupart des études ont retrouvé une augmentation du déclin mnésique subjectif chez les personnes plus âgées, l'âge au début de 60 ans étant une caractéristique évocatrice du TNC [7]. En ce qui concerne la mémoire, nous avons constaté une différence importante et précoce entre les participants de l'étude avec PCS évolutive en comparaison de ceux avec PCS stable. Cela devait être dû à une probable prévalence plus élevée de la MA (dans laquelle l'atteinte mnésique est au premier plan) dans le groupe des PCS évolutives. Cette constatation est également conforme aux données de la littérature sur l'association entre la PCS et les performances objectives de mémoire [40,41] ; les scores de rappel indicé diminuaient fortement au cours des 12 mois précédant le diagnostic de MA prodromale, et les scores de rappel total diminuaient au cours des 24 mois de suivi chez les patients atteints de MA prodromale [42]. Une méta-analyse récente des données neuropsychologiques chez les adultes âgés indemnes sur le plan cognitif a révélé une différence significative concernant les individus amyloïde-positifs avec des scores de mémoire inférieurs à ceux amyloïde-négatifs - soulignant l'atteinte précoce de la mémoire, même chez les individus normaux sur le plan cognitif [6]. Des études de neuroimagerie ont révélé que les individus sans TNC, atteints de PCS, présentaient des anomalies dans des régions cérébrales liées à la mémoire, comme l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le cortex entorhinal et le cortex cingulaire postérieur [43–47]. Dans la présente étude, nous avons constaté une différence initiale statistiquement significative dans le domaine de la vitesse entre le groupe « PCS stables » et le groupe « PCS évolutives ».

Ce ralentissement de la vitesse de traitement a déjà été décrit dans des cohortes de patients atteints de TNC légers [48,49] ainsi que dans une récente méta-analyse [6]. Plus récemment, il a été constaté que le temps de réaction était discriminant entre les PCS, les TNC légers et les TNC majeurs [50]. La cause de ce ralentissement reste à déterminer car il existe peu de données publiées sur la vitesse de traitement dans ces 3 groupes ; des tests spécifiques, chronométrés et informatisés seraient nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le ralentissement du temps de réaction dans la MA et autres TNC. Contrairement aux données de la littérature, nous n'avons pas retrouvé de forte association entre les fonctions exécutives et l'évolution des PCS. En effet, de nombreuses études ont signalé que les fonctions exécutives étaient affectées précocement chez les personnes avec PCS [51,52], avec une relation significative avec le statut amyloïde-positif chez les individus cognitivement normaux [53]. Cependant, les fonctions exécutives sont complexes ; elles comprennent une vaste gamme de composantes cognitives, comme la planification, l'inhibition, le raisonnement verbal, l'estimation cognitive, la prédiction, le multitâche, la flexibilité mentale et divers autres comportements axés sur des objectifs [54,55]. Par ailleurs, les corrélats neuronaux spécifiques des troubles dysexécutifs chez les patients avec TNC n'ont pas été clairement établis. Bien que les processus exécutifs soient généralement associés au cortex préfrontal, ils émergent également de vastes réseaux cérébraux fortement sensibles aux problèmes de connectivité pouvant survenir très précocement dans les TNC [56]. Toutefois, la plupart des tests des fonctions exécutives sont des tests avec limite de temps ; et dans certaines études positives, tous les tests étaient avec limite de temps - constituant un biais car la vitesse est étroitement associée aux PCS et aux TNC [52]. En ce qui concerne la langue et les fonctions visuoconstructives, nous n'avons pas retrouvé de différence initiale significative entre le groupe « PCS stables » et le groupe « PCS évolutives ». Ces résultats concordent avec les données de la littérature, selon lesquelles la PCS n'est pas associée aux troubles du langage [42,57,58] ou aux fonctions visuoconstructives [59]. En outre, il est connu que les troubles du langage peuvent apparaître tardivement chez les patients avec TNC légers ou majeurs [60,61].

Bien que le petit nombre de participants avec PCS évolutive ait pu réduire la puissance statistique de notre étude et, par conséquent, sous-estimer la contribution de certains facteurs, cela n'a pas empêché notre identification de 3 facteurs clés. La vaste gamme des étiologies présumées des TNC peut avoir influencé la contribution de chaque facteur, puisque les profils cognitifs diffèrent en fonction de la maladie sous-jacente. En effet, on sait que la vitesse de l'action, les fonctions exécutives et la mémoire (c.-à-d. les facteurs associés à la progression

de la PCS) changent à différents degrés dans les cas de TNC, de MA et de déclin cognitif d'origine vasculaire [62]. Il est peu probable que notre analyse rétrospective ait biaisé les résultats, puisque (i) les données ont été acquises prospectivement, selon une procédure prédéfinie, et (ii) le statut cognitif a été déterminé à l'aide de critères diagnostiques usuels.

Néanmoins, notre étude présentait également plusieurs forces : la population étudiée était représentative des patients d'un centre mémoire et ne se concentrait pas sur une cause précise (p. ex., MA). De plus, les scores z cognitifs ont été calculés à l'aide d'une méthode validée [28]. Enfin, notre étude a mis en évidence des résultats positifs avec une excellente VPN ; ce qui à notre connaissance n'a pas été observé dans d'autres études.

Ces résultats devraient aider les cliniciens à identifier les PCS à risque d'évolution en analysant les indices neuropsychologiques précoces. Nos résultats nécessitent désormais une validation dans le cadre d'une étude prospective portant sur une population plus importante de patients avec PCS.

Références

- [1] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2014;10:844–52. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [2] Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:439–51. doi:10.1111/acps.12336.
- [3] Lobo et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research* 2000.
- [4] Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavado E, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement* 2018. doi:10.1016/j.jalz.2018.10.003.
- [5] Steffens DC, Potter GG. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychol Med* 2008;38:163–75. doi:10.1017/S003329170700102X.
- [6] Duke Han S, Nguyen CP, Stricker NH, Nation DA. Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 2017;27:305–25. doi:10.1007/s11065-017-9345-5.
- [7] Fernández-Blázquez MA, Ávila-Villanueva M, Maestú F, Medina M. Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD* 2016;52:271–81. doi:10.3233/JAD-150956.
- [8] Roussel M, Wannepain S, Routier A, Tourbier V, Godefroy O, Dsio. « AMIENSCOG » : outil informatique à l'interprétation automatique des scores neuropsychologiques et l'exportation vers une base de données. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171:A95. doi:10.1016/j.neurol.2015.01.214.

- [9] Le Duff F, Develay AE, Quétel J, Lafay P, Schüick S, Pradier C, et al. The 2008-2012 French Alzheimer plan: description of the national Alzheimer information system. *J Alzheimers Dis JAD* 2012;29:891–902. doi:10.3233/JAD-2012-111943.
- [10] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
- [11] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969;9:179–86.
- [12] Godefroy O, Leclercq C, Roussel M, Moroni C, Quaglino V, Beaunieux H, et al. French Adaptation of the Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards: The GRECOG-VASC Study. *Int J Stroke* 2012;7:362–3. doi:10.1111/j.1747-4949.2012.00794.x.
- [13] Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. The Mini Mental State (MMS): French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du “Mini Mental State” (MMS) version GRÉCO]. *Rev Neuropsychol* 2003;13:209–36.
- [14] Thuillard Colombo, Assal. Boston Naming Test: french-language adaptation and short forms. *Eur Rev Appl Psychol* 1992;42:67–73.
- [15] Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d’images : DO 80. Paris: Éd. du Centre de psychologie appliquée; 1997.
- [16] Albert ML. A simple test of visual neglect. *Neurology* 1973;23:658–64.
- [17] Rey A. Test de la figure complexe de Rey. Paris, France: ECPA, Éditions du centre de psychologie appliquée; 1959.
- [18] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. L’épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Solal; 2004.
- [19] Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I, Company TVT. Doors and people : a test of visual and verbal recall and recognition. Manual. Bury St Edmunds : Thames Valley Test Company; 1994.
- [20] Wechsler D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. Oxford, England: Psychological Corp.; 1955.
- [21] Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207–17.
- [22] Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T, et al. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol* 2010;68:855–64. doi:10.1002/ana.22117.
- [23] Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage: Percept Mot Skills 2016. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271.
- [24] Godefroy O, Grefex (Groupe de Réflexion pour l’évaluation des Fonctions EXécutives). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : évaluation et pratique clinique*. Solal. 2008.
- [25] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1979;134:382–9.
- [26] Lewinsohn PM, Seeley JR, Roberts RE, Allen NB. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults. *Psychol Aging* 1997;12:277–87.
- [27] Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297:897–9.

- [28] Godefroy O, Gibbons L, Diouf M, Nyenhuis D, Roussel M, Black S, et al. Validation of an integrated method for determining cognitive ability: Implications for routine assessments and clinical trials. *Cortex* 2014;54:51–62. doi:10.1016/j.cortex.2014.01.016.
- [29] Roussel M, Godefroy O. La batterie GRECOGVASC. Evaluation et diagnostic des troubles neurocognitifs vasculaires avec ou sans contexte d'accident vasculaire cérébral. De Boeck Université. 2016.
- [30] Barbay M, Taillia H, Nédélec-Ciceri C, Bompaire F, Bonnin C, Varvat J, et al. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke* 2018;49:1141–7. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018889.
- [31] Laird NM, Ware JH. Random-Effects Models for Longitudinal Data. *Biometrics* 1982;38:963–74. doi:10.2307/2529876.
- [32] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2018;14:535–62. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [33] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016;87:539–47. doi:10.1212/WNL.0000000000002923.
- [34] Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zeng G, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3336–48. doi:10.1093/brain/awq277.
- [35] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2011;7:280–92. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [36] HAS. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge*. 2011.
- [37] Machulda MM, Pankratz VS, Christianson TJ, Ivnik RJ, Mielke MM, Roberts RO, et al. Practice effects and longitudinal cognitive change in normal aging vs. incident mild cognitive impairment and dementia in the Mayo Clinic Study of Aging. *Clin Neuropsychol* 2013;27. doi:10.1080/13854046.2013.836567.
- [38] Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:983–91. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5.
- [39] Studart A, Nitrini R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol* 2016;10:170–7. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1003002.
- [40] Archer HA, Macfarlane F, Price S, Moore EK, Pepple T, Cutler D, et al. Do symptoms of memory impairment correspond to cognitive impairment: a cross sectional study of a clinical cohort. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1206–12. doi:10.1002/gps.1644.

- [41] Seo EH, Kim H, Choi KY, Lee KH, Choo IH. Association of subjective memory complaint and depressive symptoms with objective cognitive functions in prodromal Alzheimer's disease including pre-mild cognitive impairment. *J Affect Disord* 2017;217:24–8. doi:10.1016/j.jad.2017.03.062.
- [42] Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F, Bakardjian H, Gagliardi G, Uspenskaya O, et al. Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol* 2018;17:335–46. doi:10.1016/S1474-4422(18)30029-2.
- [43] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–46. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [44] Stewart R, Dufouil C, Godin O, Ritchie K, Maillard P, Delcroix N, et al. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. *Neurology* 2008;70:1601–7. doi:10.1212/01.wnl.0000310982.99438.54.
- [45] Yakushev I, Müller MJ, Lorscheider M, Schermuly I, Weibrich C, Dellani PR, et al. Increased hippocampal head diffusivity predicts impaired episodic memory performance in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2010;48:1447–53. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.014.
- [46] Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, Hayenga AO, Jagust WJ. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol* 2012;69:223–9. doi:10.1001/archneurol.2011.666.
- [47] Schultz SA, Oh JM, Kosciak RL, Dowling NM, Gallagher CL, Carlsson CM, et al. Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-age adults at risk of AD. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit* 2015;1:33–40. doi:10.1016/j.dadm.2014.11.010.
- [48] Fernaeus S-E, Östberg P, Wahlund L-O. Late reaction times identify MCI. *Scand J Psychol* 2013;54:283–5. doi:10.1111/sjop.12053.
- [49] Haworth J, Phillips M, Newson M, Rogers PJ, Torrens-Burton A, Tales A. Measuring Information Processing Speed in Mild Cognitive Impairment: Clinical Versus Research Dichotomy. *J Alzheimers Dis JAD* 2016;51:263–75. doi:10.3233/JAD-150791.
- [50] Wallert J, Westman E, Ulinder J, Annerstedt M, Terzis B, Ekman U. Differentiating Patients at the Memory Clinic With Simple Reaction Time Variables: A Predictive Modeling Approach Using Support Vector Machines and Bayesian Optimization. *Front Aging Neurosci* 2018;10. doi:10.3389/fnagi.2018.00144.
- [51] Duara R, Loewenstein DA, Greig MT, Potter E, Barker W, Raj A, et al. Pre-MCI and MCI. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry* 2011;19:951–60. doi:10.1097/JGP.0b013e3182107c69.
- [52] Seo EH, Kim H, Lee KH, Choo IH. Altered Executive Function in Pre-Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2016;54:933–40. doi:10.3233/JAD-160052.
- [53] Hedden T, Oh H, Younger AP, Patel TA. Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology* 2013;80:1341–8. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab35d.
- [54] Chan RCK, Shum D, Touloupoulou T, Chen EYH. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 2008;23:201–16. doi:10.1016/j.acn.2007.08.010.

- [55] Godefroy O, Martinaud O, Narme P, Joseph P-A, Mosca C, Lhommée E, et al. Dysexecutive disorders and their diagnosis: A position paper. *Cortex* 2018;109:322–35. doi:10.1016/j.cortex.2018.09.026.
- [56] Carpenter PA, Just MA, Reichle ED. Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:195–9.
- [57] Petersen RC, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Roberts RO, Mielke MM, et al. Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community. *JAMA Neurol* 2016;73:85–92. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3098.
- [58] Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer’s Disease. *Annu Rev Clin Psychol* 2017;13:369–96. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136.
- [59] van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, Hagen CE, Edwards KK, Roberts RO, et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2018. doi:10.1212/WNL.0000000000005863.
- [60] Cummings JL, Benson F, Hill MA, Read S. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985;35:394–7.
- [61] Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, van der Vlies AE, Reuling IE, Koene T, et al. Early onset Alzheimer’s disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis* 2012;30:101–108.
- [62] Andriuta D, Roussel M, Barbay M, Desprez-Wannepain S, Godefroy O, Godefroy and GRECogVASC study group. Differentiating between Alzheimer’s Disease and Vascular Cognitive Impairment: Is the “Memory Versus Executive Function” Contrast Still Relevant? *J Alzheimers Dis JAD* 2018;63:625–33. doi:10.3233/JAD-171097.

LES INDICATEURS NEUROPSYCHOLOGIQUES D'ÉVOLUTION DES PLAINTES COGNITIVES SUBJECTIVES

Contexte : Il existe des indices neuropsychologiques pour identifier les plaintes cognitives subjectives (PCS) à risque d'évolution mais dont les valeurs discriminantes restent inconnues.

Objectif : Notre objectif était d'analyser les indicateurs neuropsychologiques précoces qui permettraient de discriminer les patients avec PCS évoluant vers un trouble neurocognitif (TNC) de ceux qui restent stables.

Méthode : Nous avons inclus de façon rétrospective des patients de consultation mémoire du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens avec PCS, et ayant bénéficié d'au moins 3 bilans neuropsychologiques espacés d'au moins 6 mois. Les relations entre les changements des scores des domaines spécifiques et du score cognitif global (SCG) selon le statut final ont été analysées à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé.

Résultats : Parmi les 80 PCS, 11 ont évolué vers un TNC. Considérant le SCG, l'effet du statut final était significatif avec des scores plus faibles au bilan initial. Au bilan initial, la combinaison associant l'âge, les scores de mémoire (somme du rappel total) et de la vitesse de l'action prédisait le risque d'évolution d'une PCS avec une sensibilité de 91%, une spécificité de 78%, une valeur prédictive négative de 98% et une valeur prédictive positive de 40%.

Conclusion : Ces résultats devraient aider les cliniciens à identifier les PCS à risque d'évolution en analysant les indices neuropsychologiques précoces.

Mots clés : Bilan neuropsychologique ; Plainte cognitive subjective ; Risque d'évolution ; Trouble neurocognitif.

NEUROPSYCHOLOGICAL INDICATORS OF SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE PROGRESSION

Background: Neuropsychological indicators to identify cases of subjective cognitive decline (SCD) exist but their discriminant values are still unknown.

Objective: Our objective was to examine early neuropsychological indicators that could discriminate between people in whom SCD progressed to mild or major neurocognitive disorder (NCD) and people in whom SCD remained stable.

Method: We retrospectively included patients from the memory center at Amiens University Medical Center with SCD and who had undergone 3 or more neuropsychological assessments at least 6 months apart. The relationship between changes in domain-specific scores and global cognitive score (GCS), as a function of final status was examined using a generalized linear mixed model.

Results: Among the 80 patients with SCD, 11 had progressed to a NCD. When considering the GCS, the effect of final status was significant as a result of the lower score measured at the initial assessment. At the first assessment, the combination of age, memory (sum of total recall), and action speed scores predicted the progression of SCD with a sensitivity of 91%, a specificity of 78%, a negative predictive value of 98% and a predictive positive value of 40%.

Conclusion: The present results should help physicians to identify cases of SCD at risk of progression by examining early neuropsychological indicators.

Keywords: Neuropsychological assessment; Subjective cognitive decline; Risk of progression; Neurocognitive disorder.