



HAL
open science

Trajectoires de l'apathie et de la dépression dans le cadre du trouble cognitif léger

Anamaria Bogdan

► **To cite this version:**

Anamaria Bogdan. Trajectoires de l'apathie et de la dépression dans le cadre du trouble cognitif léger. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02968501

HAL Id: dumas-02968501

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02968501v1>

Submitted on 15 Oct 2020

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.

UNIVERSITE COTE D'AZUR
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité Psychiatrie

Présentation et soutenance publiquement à la faculté de médecine de Nice

Le Lundi 31 Aout 2020

Par :

Anamaria BOGDAN

Née le 13 décembre 1991

TRAJECTOIRES DE L'APATHIE ET DE LA DEPRESSION
DANS LE CADRE DU TROUBLE COGNITIF LEGER

Président du jury : Monsieur le Professeur Philippe ROBERT

Assesseurs : Madame la Professeure Florence ASKENAZY-GITTARD

Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Renaud DAVID

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIJMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury, qui me font l'honneur de juger mon travail,

A Monsieur le Professeur Robert, Président du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante pour votre implication au long de mon parcours, pour votre soutien et pour votre disponibilité. J'admire aussi bien vos connaissances médicales que vos capacités de chef d'équipe ainsi et votre dévouement dans le métier. Soyez assuré de mon humble admiration.

A Madame la Professeure Florence Askenazy - Gittard,

C'est un honneur de vous compter parmi les membres du mon jury. Je vous remercie pour la formation de grande valeur que vous nous apportez et je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en me donnant la chance de compter parmi les membres de votre équipe. Soyez assurée de ma plus profonde considération et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel Benoit,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. C'est un honneur de m'avoir formé à vos côtés pendant la période d'internat. Je vous remercie aussi pour tout ce que vous nous apportez en tant que chef de service, vos connaissances, votre gentillesse et votre bienveillance à notre égard. Soyez assuré de tout le respect que j'ai pour vous et de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Renaud David, directeur de thèse,

Un grand merci pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Travailler à tes côtés a toujours été très enrichissant sur le plan professionnel ainsi que personnel. Au-delà de la médecine, je suis particulièrement sensible à ta passion pour la musique. Je te remercie pour ton soutien tout au long de mon internat, pour ta passion et pour ta capacité de rendre toutes les idées possibles.

A l'équipe de psychiatrie du CHU Pasteur

Au Docteur Laurent Gugenheim, tu m'as toujours fait confiance et j'ai énormément appris à tes côtés. Le M1A et la liaison c'était que du bonheur et je suis profondément reconnaissante pour ça et également de te compter parmi mes amis.

Au docteur Laure Stefanini, "maman", pour ta gentillesse et pour ta passion pour la psychiatrie. Pour tous les bons moments que nous avons partagés.

Au docteur Bruno Giordana, un grand merci Bruno pour tout ce que tu nous apportes, la passion, ton enthousiasme et tes capacités pédagogiques. "Parce que la tDCS soit ça marche soit ça ne marche pas mais monsieur X entend toujours des voix". Participer à tes consultations a toujours été un immense plaisir et je t'en remercie.

Au Professeur Marc Raucoules-Aimé, parce que la sismothérapie a vos côtés c'était un immense plaisir. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre humour.

A l'équipe infirmière du M1A Pour votre grande capacité de travail, pour votre passion pour les soins psychiatriques. Parce que tout est possible au M1A, du bon café le matin, des

échanges de vêtements, du Rivotril en IVD et n'oublions pas la sismo. Vous serez toujours dans mon cœur et je vous assure que les moments passés avec vous dans le service compte parmi les meilleurs de tout ma carrière.

Au docteur Claire Rometti et l'équipe du M2B, pour tout le soutien pendant les gardes, et car au M2B on trouve toujours du café le samedi matin.

Au Docteur Magalie Barré et au Docteur David Bensamoun car même si le M1B ce n'était qu'un court passage, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A Sandra, IDE de liaison, parce que la liaison à tes côtés c'était cool. Pour toutes les discussions longues que nous avons eu dans les longues balades P1-P2 (la cardio c'est quand même loin), pour tout ton soutien, pour ta passion et ton professionnalisme.

A l'équipe de psychiatrie de liaison du CHU Archet,

Au Docteur Magalie Hamm, parce qu'à tes côtés j'ai commencé à aimer la psychiatrie de liaison, je te remercie pour tout ce que tu m'as appris, c'était un honneur pour moi de passer 6 mois de stage avec toi.

Au Docteur Dr Faredj Cherikh, un grand merci pour votre disponibilité et votre humanisme.

A Monique, pour tout sa gentillesse.

A l'équipe du CMRR

Au Docteur Aurélie Mouton, je te remercie pour tout ce que tu m'as appris pendant les 6 mois passés à l'ICP, pour ta rigueur, pour les séances biblio, pour tout ton aide sur le plan professionnel et personnel.

A tout l'équipe des neuropsychologues, infirmières, chercheurs, secrétaires parce que vous êtes une belle famille et c'était un immense plaisir de partager avec vous des bons moments sur la terrasse de l'ICP et en consultation. Tout mon respect pour votre travail et votre professionnalisme.

A l'équipe de pédopsychiatrie du CHU Lenval

Au Docteur Arnaud Fernandez, un grand merci pour tout ce que tu m'as appris, d'abord en pédopsychiatrie de liaison et puis pendant les 8 mois que j'ai passé à l'UPAG, et là, au CE2P. C'est un immense plaisir de travailler à tes côtés, parce que tout ce que tu fais, tu le fais avec passion et un énorme dévouement à l'égard des patients, de la médecine et de la science. Je te suis reconnaissante pour ta disponibilité, ton professionnalisme et ton humeur. J'espère que nous allons continuer à travailler ensemble pendant les prochaines années car apprendre à tes côtés c'est un plaisir immense.

Au Docteur Emmanuelle Dor, je vous remercie pour votre disponibilité, vos connaissances et votre aide dans des gardes difficiles.

Au Docteur Suzanne Thummler, pour votre rigueur, l'amour pour la science et pour la neuropédiatrie.

Au Docteur Michele Battista, je vous remercie pour toute votre capacité de travail, pour la passion que vous apportez toutes les jours au CE2P, pour votre bienveillance. Parce que

travailler avec le sourire c'est toujours mieux, et vous avez cette capacité de transmettre du bonheur aux personnes qui travaillent avec vous.

A l'équipe infirmière de l'UPAG, pour tout votre soutien pendant les 8 mois passées chez vous. Parce que travailler avec des personnes impliquées c'est un réel plaisir.

A l'équipe du CE2P, car même si le stage est court, je vais faire mon mieux pour profiter de vos connaissances pour me former dans le champ du psycho traumatisme.

A mes co-internes, parmi eux beaucoup devenus médecins :

A Tommy, mon co-interne <<d'électrochoc >> 😊. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris sur la psychiatrie, pour ta confiance et ton amitié.

A Eric, parce que la voie de la kynurénine c'est cool quand même et les séances biblio nous manquent. Je te remercie pour ton soutien et ton aide pendant les 4 ans d'internat et en dehors de la psychiatrie, pour le plaisir de partager des bons moments avec toi.

A Kevin, car sans toi je n'aurais jamais parlé français. Parce que tu as toujours été là, parce que tu es un vrai ami et te connaître c'est du bonheur.

A Vittoria, pour tous les beaux moments que nous avons partagés depuis 4 ans, depuis le début de l'internat jusqu'à aujourd'hui.

A Adrien, parce que le stage avec toi au CMRR c'était grave cool, que l'examen clinique neurologique a l'air facile quand tu le fais et les cours de français à la parisienne c'est stylé.

A ma famille, parce que sans vous je ne serais pas là.

A mes amis : Boris, Mathilde, Lydie, Cora, Jérôme, Jacques, Gauthier, Lou, Wulf, Emilien, Julian et Adrian pour tous les moments que nous avons partagés ensemble. Parce que je vous aime.

A Marc, pour le plaisir de t'avoir rencontré, pour tout ton soutien et ta patience ainsi que ton amour.

Table des matières

Première partie : Manuscrit en Français.....	13
Introduction	13
Méthode	14
Participants	14
L'évaluation neuropsychiatrique	15
Conversion en démence	16
Génotypage APO E	16
Analyse statistique.....	16
Résultats.....	17
Caractéristiques générales de la population	17
Evolution des symptômes neuropsychiatriques en population de convertisseurs	19
Evolution des symptômes neuropsychiatriques en population de non-convertisseurs.....	21
Discussion.....	25
Comparaison avec les données de littérature	25
Points Forts et Limites.....	27
Perspectives	27
Conclusion.....	28
Bibliographie	29
Deuxième partie: Proposition d' article: Different trajectories of apathy and depression in subjective cognitive impairment individuals with or without conversion to dementia: results from the Memento Cohort in France.....	33
Abstract:.....	33
Keywords.....	33
Introduction	33
Methods.....	34
Results.....	36
Discussion.....	42
Limitations and strengths of the present study.....	44
Perspectives	45
Conclusion.....	45
List of abbreviations.....	45
Ethical Approval and Consent to participate	45
Acknowledgements.....	45
Funding	45
References	46

Première partie : Manuscrit en Français

Introduction

L'apathie et la dépression sont des symptômes neuropsychiatriques avec une prévalence importante dans les troubles neurocognitifs modérés et sévères. Parmi les individus présentant un trouble neurocognitif léger, entre 35 et 75 % ont au moins un symptôme neuropsychiatrique¹. Dans leur méta-analyse, Ismail *et.al.*, ont trouvé une prévalence de 32 % de la dépression chez les patients souffrant d'un trouble cognitif léger, avec une prévalence plus augmentée chez les patients hospitalisés par rapport à ceux qui résident en communauté². De plus, l'incidence d'un trouble cognitif léger est plus importante chez les patients avec des symptômes dépressifs par rapport à ceux qui ne présentent pas ce type de symptômes³

L'apathie est définie comme une réduction quantitative des activités dirigées vers un but, comparée au niveau du fonctionnement préalable de l'individu⁴. C'est le symptôme neuropsychiatrique le plus courant dans la Maladie d'Alzheimer et présente une prévalence importante dans d'autres pathologies neurologiques et psychiatriques⁵. Dans leur méta-analyse, Van Dalen *et.al.*, rapportent une prévalence de 20,1% de l'apathie dans les troubles neurocognitifs en stade précoce⁶ et la prévalence varie entre 25% dans le trouble neurocognitif mineur et 77% dans le trouble neurocognitif majeur⁷. Malgré des voies neuronales différentes⁸⁻¹⁰, l'apathie et la dépression partagent des symptômes similaires comme la perte d'intérêt, le ralentissement psychomoteur, la diminution de la prise des décisions et initiatives. Le diagnostic différentiel entre apathie et dépression n'est pas facile à cause d'un chevauchement des symptômes (perte d'intérêt, anhédonie, ralentissement psychomoteur), un symptôme clé dans la différenciation étant la tristesse de l'humeur. L'apathie et la dépression sont en lien étroit avec la fragilité^{11 12} et il a été montré que les deux augmentent le risque de fragilité et d'invalidité^{13 14}. Les caractéristiques communes de la fragilité et de la dépression (fatigue, la démarche lente) augmentent le risque de décès chez les personnes âgées¹⁵.

Le trouble du comportement léger (Mild Behavioral Impairment, MBI) est un concept décrivant un syndrome dans lequel le début à un âge avancé des symptômes psychiatriques (trouble de l'humeur, anxiété, apathie, idées délirantes, etc) qui ne s'intègrent pas dans d'autres nosologies, sont des manifestations débutantes d'une maladie neurodégénérative¹⁶. Le déclin cognitif subjectif est la perception subjective de la réduction des ressources cognitives par rapport au niveau de fonctionnement normal, sans aucun déficit objectivable sur les tests neuropsychologiques¹⁷. La présence d'un déclin mnésique plutôt qu'un déclin dans d'autres domaines cognitifs augmente la probabilité d'une Maladie d'Alzheimer en stade préclinique¹⁸. Les troubles comportementaux légers ont une prévalence importante chez les patients souffrant d'un trouble cognitif léger et chez les patients présentant un déclin cognitif subjectif et ces troubles du comportement sont associés à une augmentation du fardeau des aidants indépendamment du trouble cognitif léger sous-jacent¹⁹.

Dans quelques pays développés, il a été observé une diminution de la prévalence de la démence parmi les personnes âgées²⁰, suggérant qu'il existe des interventions protectives

dans la population des patients souffrant d'un trouble cognitif léger ou déclin cognitif subjectif, qui pourraient ralentir la progression vers la démence. L'apathie et la dépression ont été identifiées comme facteurs de risque de conversion en démence dans des études précédentes^{3 21-25} et il a été suggéré que le pronostic dépend de la trajectoire des symptômes neuropsychiatriques dans le temps²⁶. Les symptômes neuropsychiatriques peuvent être présents simultanément chez les patients, donc l'impact indépendant de chaque symptôme sur la conversion en démence est difficile à évaluer²⁷.

Notre hypothèse de travail est que la dépression et l'apathie sont des signes précoces dans les troubles neurocognitifs et les deux impactent différemment la conversion en démence. Dans cet article, nous analysons les trajectoires de l'apathie et de la dépression (ainsi que de l'anxiété) mesurées avec le questionnaire NPI-C et leur impact individuel sur la conversion en démence, sur une période de cinq ans, dans une grande cohorte française des patients qui présentent soit des plaintes cognitives subjectives soit un trouble cognitif léger récemment diagnostiqué.

Méthode

L'anxiété, la dépression et l'apathie ont été considérées car ces symptômes sont fréquents dans la phase initiale et dans l'évolution de la Maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées.

Participants

Dans la cohorte MEMENTO, 2323 patients ont été inscrits entre 2011 et 2014, dans 28 Centres Mémoires de Ressources et de Recherche (CMRR) en France. Les caractéristiques des patients et la procédure d'étude sont décrites ailleurs²⁸. Les participants sélectionnés dans l'étude présentent soit des troubles cognitifs isolés, mesurés avec une échelle visuelle analogue, sans aucun trouble objectivable, soit un déficit cognitif très léger ou léger, défini comme 1 DS inférieure par rapport à ce qui serait attendu pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation dans au moins un domaine cognitif, déviation identifiée pour la première fois via des tests neurocognitifs utilisés il y a moins de six mois avant la phase de screening, et ayant un score clinique de démence (Clinical Dementia Rating, CDR) inférieur à 0,5, et n'étant pas déments²⁹. Les participants ont été exclus s'ils avaient des contre-indications ou ils refusaient d'avoir une IRM cérébrale, si ils étaient sous tutelle, résidents dans une maison de retraite médicalisée, enceinte ou allaitante pour les femmes, si ils avaient une Maladie d'Alzheimer connue et causée par des mutations génétiques, avec une histoire de chirurgie intracrânienne, une Maladie de Parkinson sous traitement, une maladie de Huntington, une tumeur cérébrale, un hématome sous-dural, une paralysie supranucléaire progressive, un antécédent de traumatisme cérébral suivi des déficits neurologiques persistants, un diagnostic d'accident vasculaire cérébral dans les trois derniers mois, des antécédents de schizophrénie (conforme au Manuel de Diagnostic et Statistique des Maladies Mentales, DSM IV) ou si ils étaient illettrés (incapable de lire ou compter).

Tous les participants ont signé un consentement écrit pour participer, et l'étude a été approuvée par le comité d'éthique 'Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III'. L'étude a été conduite en respectant les standards de bonne pratique clinique et la déclaration de Helsinki. Le protocole MEMENTO a été enregistré sur ClinicalTrials.gov (Identifiant : NCT01926249, [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926249](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926249)).

L'évaluation neuropsychiatrique

Tous les participants ont bénéficié d'une évaluation des symptômes neuropsychiatriques en utilisant le l'Inventaire Neuropsychiatrique (Neuropsychiatric Inventory, NPI). L'apathie, la dépression et l'anxiété ont été évaluées avec l'Inventaire neuropsychiatrique – évaluation du clinicien (Neuropsychiatric Inventory- Clinicien rated, NPI-C).

Le NPI est un questionnaire développé pour l'évaluation et le suivi des symptômes psychiatriques et comportementaux dans les démences. Il s'agit d'un entretien structuré avec un accompagnant, qui évalue item par item les 12 types de symptômes neuropsychiatriques dans la démence : idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité, dysphorie, anxiété, apathie, irritabilité, euphorie, désinhibition, comportement moteur aberrant, troubles du comportement nocturne, troubles de conduites alimentaires et appétit. Pour chaque domaine, l'examineur pose une question de screening qui évalue si le patient a présenté des symptômes liés au domaine examiné au cours du dernier mois. Si la réponse à cette question suggère la présence des troubles dans le domaine, l'examineur va passer aux questions suivantes, entre sept et neuf pour chaque domaine. Concernant le scoring, à la fin des questions pour chaque domaine, l'examineur demande à l'accompagnant de coter la fréquence globale des symptômes sur une échelle de 1 à 4 (1=occasionnel, inférieur à 1 fois par semaine et 4= très fréquemment, 1 ou plusieurs fois par jour) et leur sévérité, de 1 à 3 (1= léger, 2= modérée et 3 = sévère). Le fardeau des aidants est coté par l'accompagnant sur une échelle de 0 à 5 (0= pas de détresse et 5= détresse extrême). Le score final pour un domaine est obtenu en multipliant la fréquence et la sévérité et le score total représente la somme de tous les domaines. En plus, il existe un score fardeau des aidants pour chaque domaine et un score total pour le fardeau des aidants, représenté par la somme des scores pour chacun des 12 domaines examinés. L'échelle dysphorie du NPI est utilisée pour l'évaluation de l'humeur triste et elle examine les symptômes principaux, y compris la tristesse de l'humeur, le larmoiement, les pensées de dépréciation et la perte d'espoir, les pensées liées à la mort et les idées suicidaires. Les manifestations neurovégétatives, de type troubles du sommeil et appétit, communes entre la démence et la dépression ne sont pas examinées dans l'item dysphorie, elles sont examinées séparément ³⁰.

Le NPI-C (évaluation du clinicien) est une version révisée et élargie du NPI, construite pour répondre aux limitations du NPI, comme le fait que les informations sont obtenues de l'aidant et pas directement du patient donc il y a un biais du rappel et les réponses peuvent être influencées par l'humeur de l'aidant, ses croyances, le déni des troubles. En plus les domaines indépendants du NPI ne peuvent pas être utilisés de façon autonome dans les études. Le NPI-C inclut des domaines additionnels (vocalisations aberrantes, et la séparation du domaine agressivité/ agitation dans 2 sous-domaines différents) et des items supplémentaires parmi les différents domaines (concernant les domaines explorés dans notre étude : trois pour l'apathie, 5 pour la dysphorie et huit pour l'anxiété) et une méthodologie cotée par le clinicien. C'est une évaluation standardisée, qui comporte un entretien avec l'aidant, un entretien avec le patient et une évaluation clinique. Tous les items présents dans le sous-domaine sont notés en fonction de leur fréquence, sévérité et détresse par l'aidant et le score pour le sous-domaine représente la somme de chaque item du sous-domaine. Le clinicien évalue le patient et fournit un rating global pour chaque item du sous-domaine ce qui est important dans les démences légères ou modérées. En plus le clinicien peut consulter

d'autres sources d'informations. Cette approche permet également de mieux différencier des symptômes similaires, comme l'apathie et la dépression³¹.

Pour la passation du NPI-C, des sessions d'entraînement ont été organisées pour standardiser l'évaluation parmi les centres.

La valeur maximale sur le score NPI-C est 39 pour la dépression, 36 pour l'apathie et 42 pour l'anxiété. Le seuil de 3 points a été choisi dans des études antérieures pour le score NPI pour définir un symptôme psycho-comportemental cliniquement significatif³²⁻³⁵. Par analogie, nous considérons un seuil ≥ 3 significatif sur le score NPI-C. En effet, un score >0 n'est pas assez pertinent pour définir un symptôme cliniquement significatif. Néanmoins, dans notre étude la population présente des troubles cognitifs très légers. Nous avons choisi d'analyser les données en fonction des deux seuils, un et trois dans l'analyse des trajectoires et uniquement le seuil 3 pour la conversion en démence.

Dans cette cohorte, la corrélation entre le NPI et le NPI-C est de 0,75($p < 0,001$) pour l'apathie et de 0,70($p < 0,001$) pour la dépression.

Conversion en démence

Dans cette cohorte, la démence a été définie en utilisant les critères DSM-IV et les critères de l'Institut des Maladies Neurologiques et de la Communication et l'Association de Stroke/Maladie d'Alzheimer et Pathologie Apparentées (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria for AD)³⁶. Tous les cas de démence ont été examinés par un comité indépendant²⁸.

Génotypage APO E

Les allèles $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ou $\epsilon 4$ ont été déterminés pour tous les participants par KBiosciences (Hoddesdon, UK; www.kbioscience.co.uk), comme il est décrit ailleurs²⁸.

Analyse statistique

Des analyses descriptives ont été faites en utilisant des pourcentages et la fréquence pour les variables qualitatives et la moyenne et la déviation standard pour des variables quantitatives. Le temps de conversion en démence a été calculé de l'inclusion jusqu'à la visite où l'état de démence a été déclaré. Les patients qui n'ont pas converti ont été catalogués non-convertisseurs à la dernière visite. Des variables comme l'apathie, la dépression et le MMSE sont indépendantes du temps. Les variables âge, sexe, APOE $\epsilon 4$, le mode de vie et le niveau d'éducation ont été mesurés à l'inclusion. Le modèle de régression aléatoire proportionnelle de Cox a été utilisé pour identifier des facteurs associés avec la conversion en démence. Les valeurs $p < 0,20$ dans l'analyse univariée ont été utilisées pour l'analyse multivariée. Une valeur $p < 0,05$ est considérée significative dans l'analyse multivariée. Les Hazard ratio ajustés sont présentés avec un intervalle de confiance de 95% CI. Tous les tests ont été effectués de façon bilatérale. Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS Enterprise Guide Software, version 5.1 (SAS Institute Cary, NC, USA)

Résultats

Caractéristiques générales de la population

Dans l'analyse finale, ont été inclus 2323 individus dont 62% de femmes (tableau 1). L'âge moyen à l'inclusion est de 70,86 ans avec une déviation standard (DS) de 8,72 et le score au MMSE à l'inclusion est de 27,91 sur 30, (DS 1,93). 41 % des patients ont un niveau d'éducation supérieur et 64 % des individus vivent avec leur conjoint. Parmi tous les participants, 26,6% ont une copie de l'allèle APOE ε 4 et 3,4% ont 2 copies. A la fin des 60 mois, 272 individus ont reçu un diagnostic de trouble cognitif majeur et 67 (3%) sont décédés.

Tableau 1 Description de la population à l'inclusion - Cohorte MEMENTO

N=2,323	Moyenne	DS
Age à l'inclusion	70,86	[8,72]
MMSE à M0 (n=2,313)	27,91	[1,93]
	n	%
Sexe		
Homme	885	38,1
Femme	1 438	61,9
Niveau d'étude		
Pas de scolarisation	3	0,1
Primaire	277	12,1
Secondaire 1er cycle	521	22,7
Secondaire 2eme cycle	549	23,9
Etudes supérieures	949	41,3
<i>Données manquantes</i>	24	
Etat civil		
Célibataire	161	7,0
Divorcé	331	14,4
Veuf	327	14,2
Marié	1 478	64,3
<i>Données manquantes</i>	26	
Vit seul		
Non	1 583	67,0
Oui	712	31
Evènement		
Non Convertisseur	1 971	85,3
Convertisseur	272	11,8
Décédé	67	2,9
APOE ε4		
0	1 538	70,0
1	584	26,6
2	74	3,4

Le score moyen au NPI sur une période de suivi de 60 mois est entre 4 et 6 pour un maximum de 144. La valeur pour chaque domaine comportemental est entre 0 et 1,2 pour une valeur maximale de 12 (Figure 1).

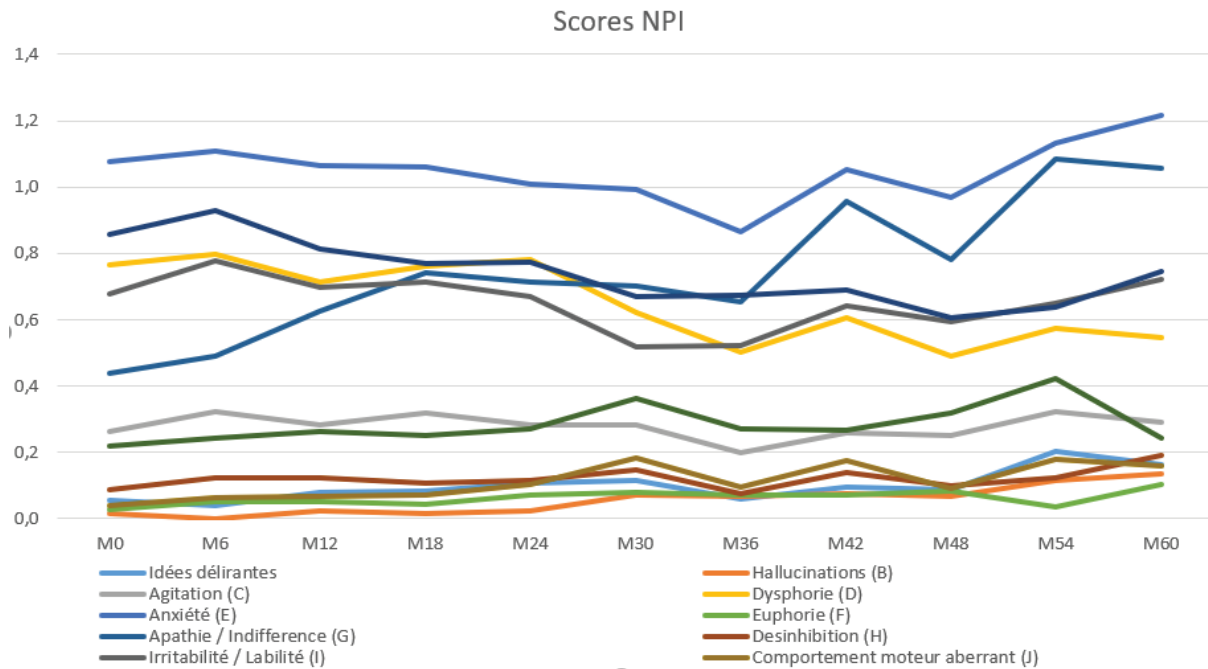


Figure 1 Trajectoires des symptômes neuropsychiatriques

En ce qui concerne le NPI-C les valeurs moyennes de la dépression et de l’anxiété sont entre un et deux, et d’environ un pour l’apathie pendant la période de suivi de 60 mois (Tableau 2).

Tableau 2 Valeurs Moyennes de l'apathie, l'anxiété et la dépression (NPI-C)

	Anxiété			Dysphorie			Apathie		
	N	Moyenne	DS	N	Moyenne	DS	N	Moyenne	DS
M0	2077	1,9	[3,3]	2069	1,5	[3,1]	2062	0,8	[2,4]
M6	1577	1,8	[3,3]	1572	1,5	[3,3]	1578	0,8	[2,7]
M12	1844	1,7	[3,2]	1842	1,4	[3,1]	1842	0,9	[2,9]
M18	1172	1,5	[3,1]	1168	1,4	[3,0]	1169	1,0	[3,2]
M24	1724	1,5	[3,1]	1722	1,5	[3,4]	1717	1,0	[3,4]
M30	883	1,6	[3,2]	878	1,4	[3,3]	871	1,1	[3,7]
M36	1519	1,6	[3,2]	1510	1,4	[3,4]	1506	1,1	[3,5]
M42	776	1,6	[3,1]	774	1,3	[2,9]	770	1,5	[4,3]
M48	1356	1,7	[3,2]	1344	1,4	[3,3]	1335	1,3	[4,0]
M54	626	1,8	[3,3]	623	1,6	[3,4]	612	1,8	[5,0]
M60	837	1,8	[3,3]	836	1,7	[3,7]	830	1,7	[4,6]

Quand on prend en considération les participants qui ont eu une évaluation à chaque visite, nous observons une tendance d’augmentation de la prévalence de l’apathie entre M0 et M60, indépendante du seuil que nous utilisons pour définir l’apathie et la dépression, tendance qui n’est pas retrouvée pour la dépression

Si nous définissons l'apathie en utilisant le seuil $NPI-C \geq 1$, la prévalence de l'apathie à M0 est de 17,2% et à M60 de 21,3%, avec une augmentation de 4,1% (Figure 2). En utilisant le seuil $NPI-C \geq 3$, la prévalence à M0 est de 11,1% et à M60 de 15,5% (augmentation de 4,4%) (Figure 3).

Pour la dépression, en prenant le seuil $NPI-C \geq 1$, la prévalence à M0 est de 33,7% et à M60 de 33,1% (Figure 2) et pour le seuil $NPI-C \geq 3$ la prévalence à M0 de 21,3% et à M60 de 21,4% (Figure 3). Indépendamment du seuil utilisé, la prévalence de la dépression ne présente pas de fluctuation significative pendant les 60 mois de suivi dans la population étudiée.

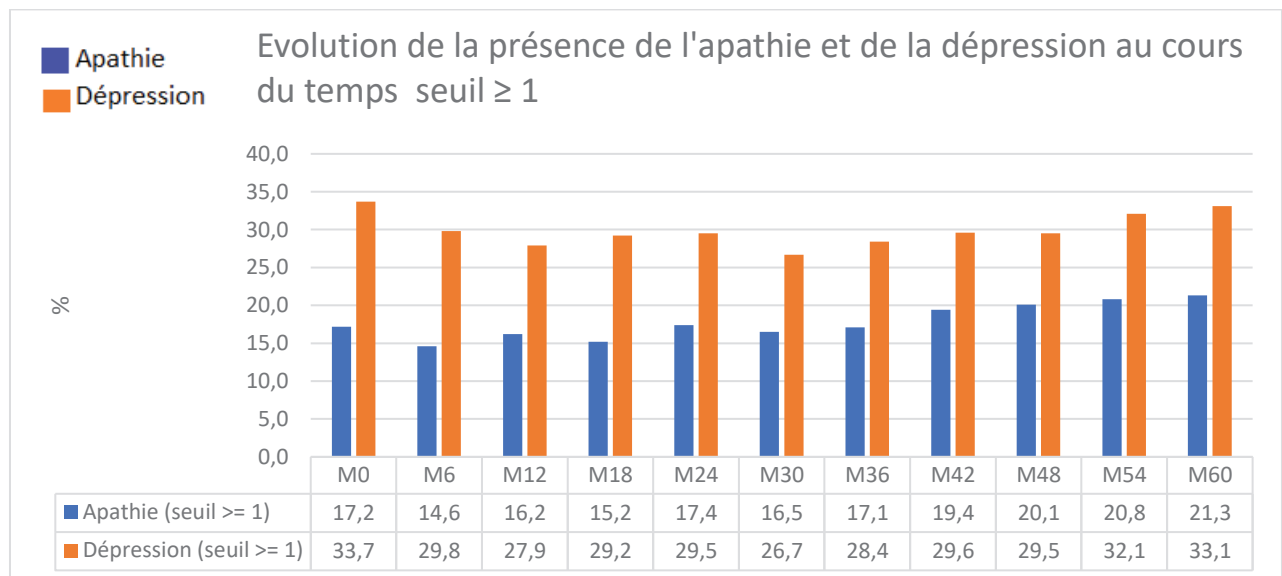


Figure 2 Prévalence de l'apathie et de la dépression, seuil 1

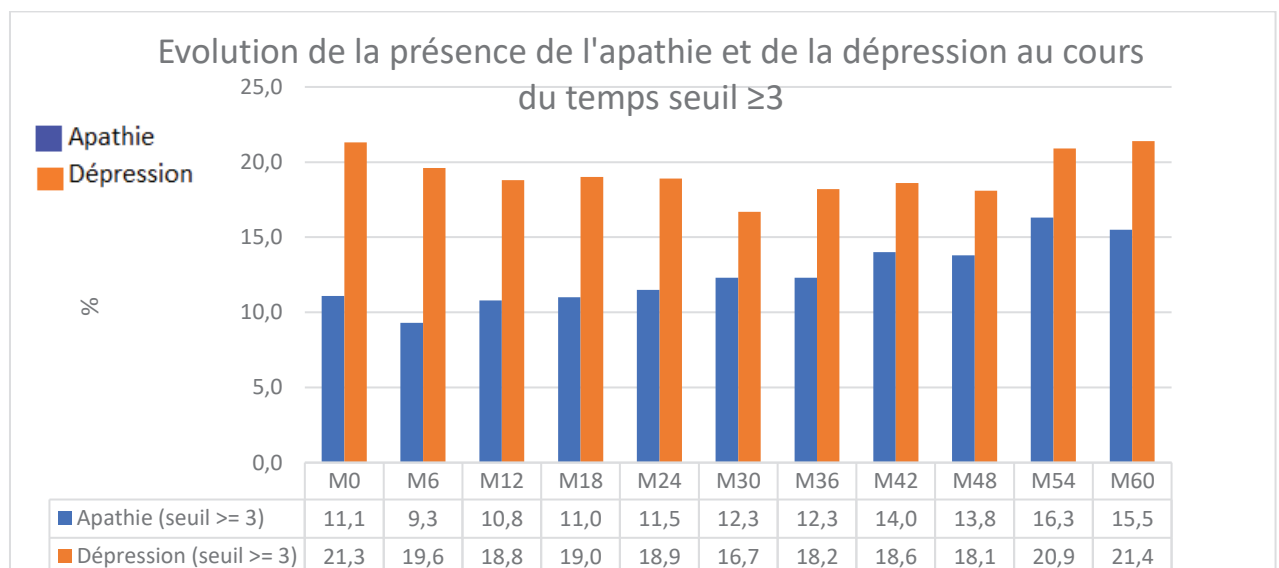


Figure 3 Prévalence de l'apathie et de la dépression, seuil 3

Evolution des symptômes neuropsychiatriques en population de convertisseurs

Si nous prenons en considération les individus qui ont converti vers un trouble neurocognitif majeur au cours des 60 mois de suivi, nous n'avons pas observé de différence significative

dans la prévalence de la dépression, pour les patients diagnostiqués avec une dépression, en utilisant un seuil ≥ 3 , indépendamment de leur niveau d'apathie (prévalence 26,2% à M0 et 27,8% à M60) (Figure 4). Pour le seuil ≥ 1 , dans la population des convertisseurs, la prévalence de la dépression à M0 est de 41,4% et à M60 de 36,1%, avec des fluctuations pendant les 60 mois de suivi (Figure 5). Les trajectoires de la dépression ne sont pas différentes entre les convertisseurs et les non-convertisseurs. Les valeurs moyennes de la dépression fluctuent dans le temps, sans augmentation significative pendant les 60 mois de suivi (1,7 à l'inclusion et 2,1 à M60, dans la population des convertisseurs) (Figure 8)

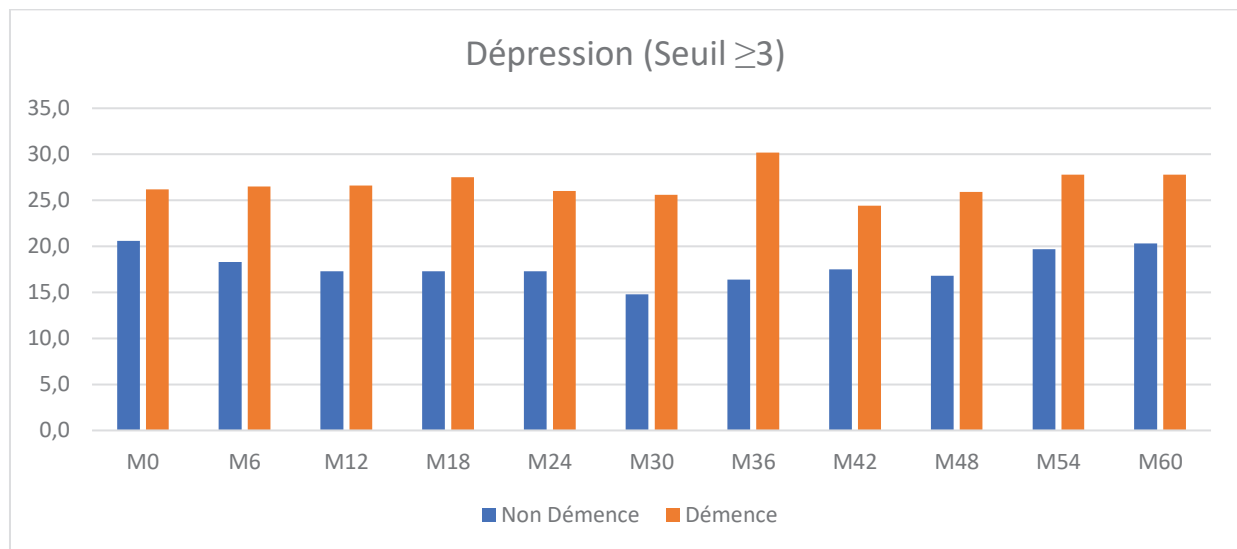


Figure 4 Trajectoires de la dépression en populations des convertisseurs et non convertisseurs, seuil ≥ 3

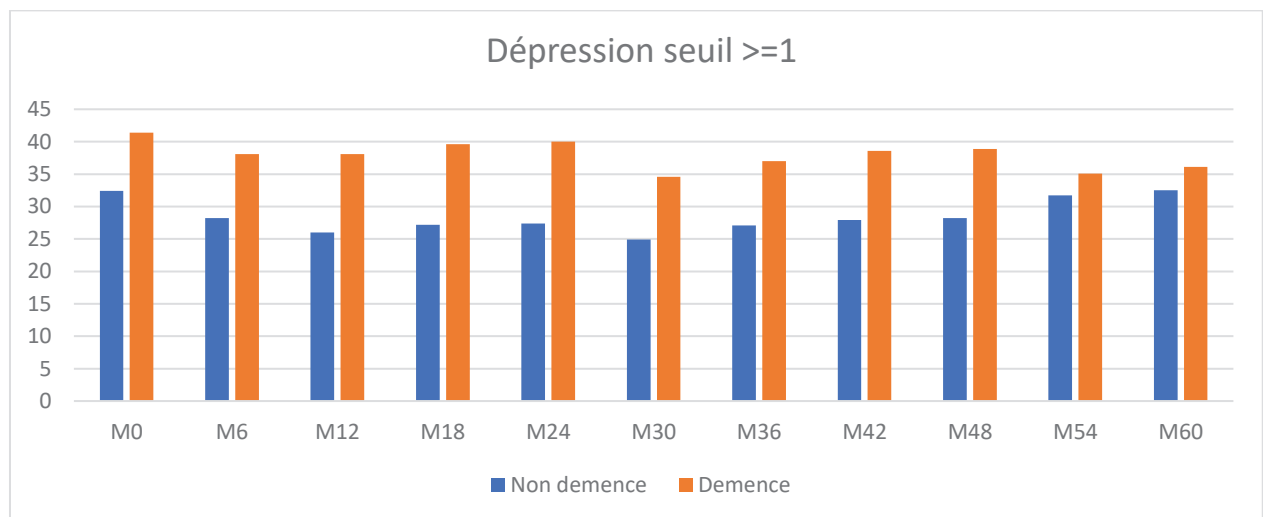


Figure 5 Trajectoires de la dépression en populations des convertisseurs et non convertisseurs, seuil ≥ 1

En ce qui concerne les trajectoires de l'apathie dans la population des patients qui ont converti vers une démence, nous observons une tendance significative d'augmentation de l'apathie dans le temps. La prévalence de l'apathie à l'inclusion chez les convertisseurs est de 21,6% et elle augmente à 52,3% à M60, pour le seuil ≥ 3 (Figure 6) et de 31% à M0 avec une augmentation à 56% à M60 pour le seuil ≥ 1 (Figure 7). De plus, nous observons une tendance d'augmentation des valeurs moyennes de l'apathie chez les convertisseurs de 1,8 à 6,7 (Figure 9).

Parmi les convertisseurs, le pourcentage d'individus avec un statut A+/D+ augmente de façon significative de 11,6% à M0 à 18,7% à M60 pour un seuil ≥ 3 (Figure 10). Pour le seuil ≥ 1 , l'augmentation n'est pas aussi significative, de 20,8% à M0 à 22,4% à M60, avec une valeur maximale à M36, de 25,5% (Figure 11).

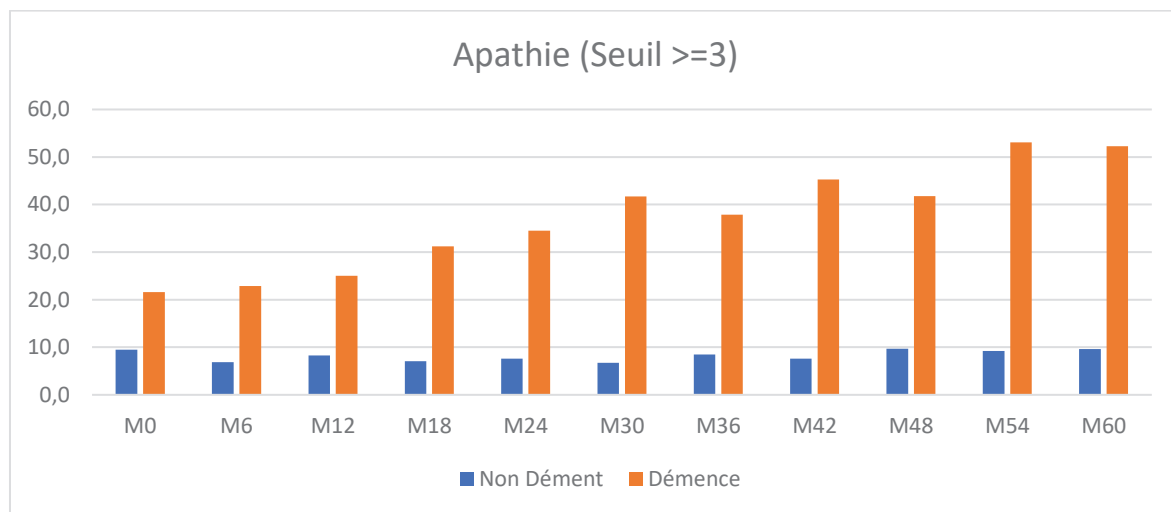


Figure 6 Trajectoires de l'apathie en populations des convertisseurs et non convertisseurs, seuil ≥ 3

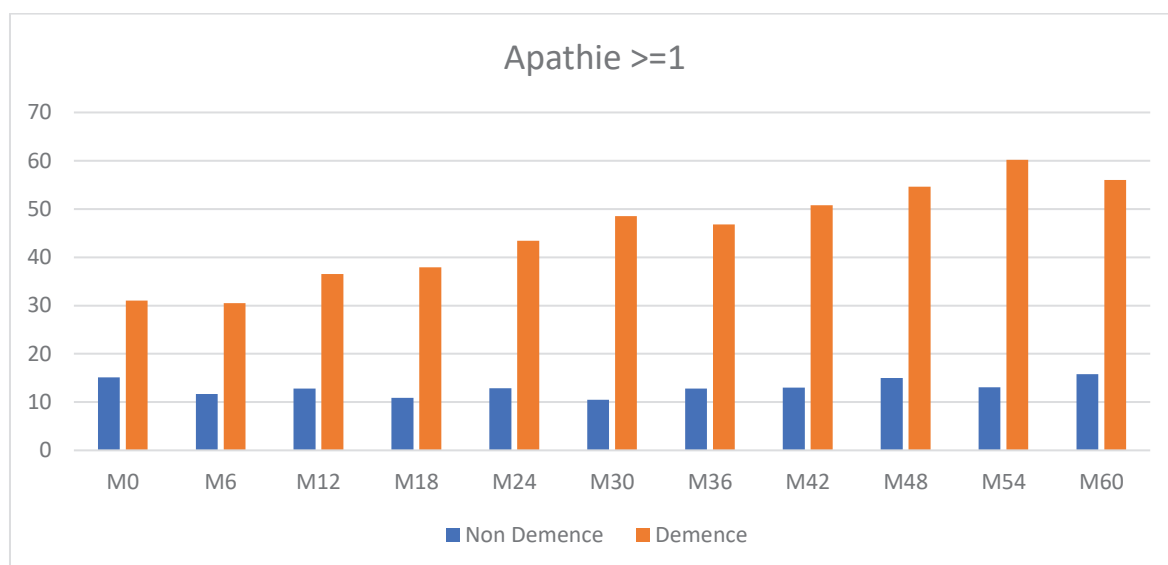


Figure 7 Trajectoires de l'apathie en populations des convertisseurs et non convertisseurs, seuil ≥ 1

Evolution des symptômes neuropsychiatriques en population de non-convertisseurs

Dans la population des non-convertisseurs la prévalence de l'apathie est stable pendant les 60 mois de suivi, indépendamment du statut de dépression, avec une valeur de 9,5% à l'inclusion et 9,6% à M60 pour un seuil ≥ 3 (Figure 6) et 15,1% à M0 et 15,8% à M60 pour un seuil ≥ 1 (Figure 7). Les valeurs moyennes sont également stables, et plus basses comparées avec la population des convertisseurs (0,7 à M0 et 0,8 à M60) (Figure 9).

En ce qui concerne la dépression, la trajectoire de la prévalence dans la population des non-convertisseurs n'est pas différente des convertisseurs, mais la population des non-convertisseurs présente une prévalence plus basse à l'inclusion 20,6% à M0 et 20,3% M60

pour un seuil ≥ 3 (Figure 4) et de 32,4% à M0 32,5% M60 pour un seuil ≥ 1 (Figure 5). Les valeurs moyennes de la dépression dans la population des non-convertisseurs sont de 1,5 à l'inclusion et 1,7 après 60 mois de suivi (Figure 8).

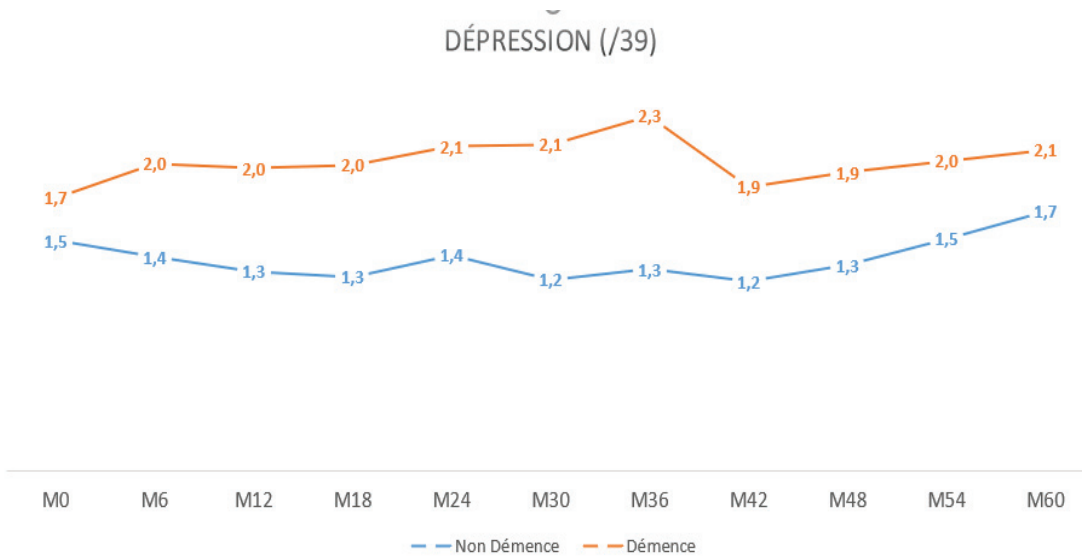


Figure 8 Valeurs moyennes de la dépression

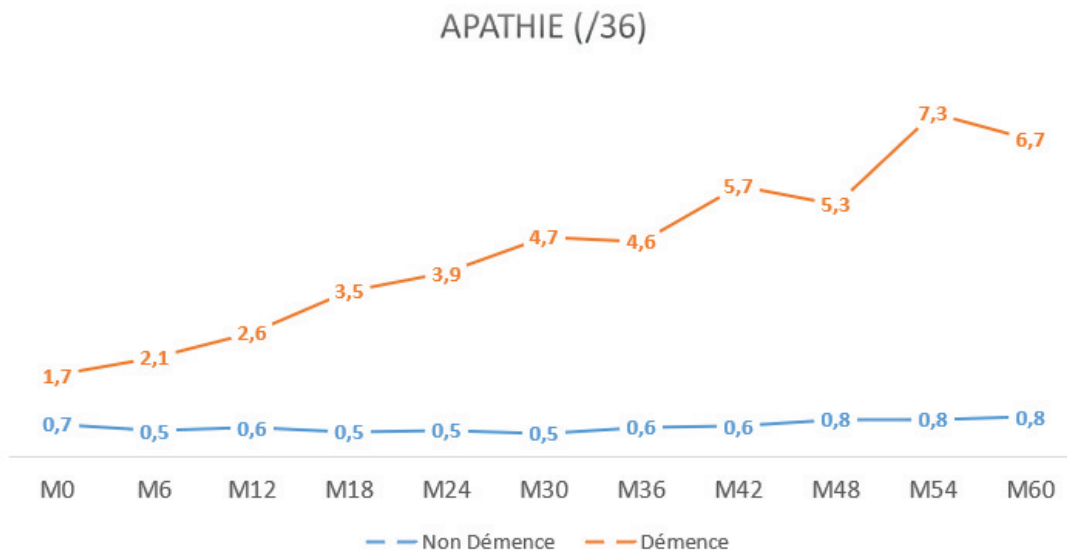


Figure 9 Valeurs Moyennes de l'apathie

Chez les non-convertisseurs, le statut Apathie -/ Dépression – (A-/D-) est stable pendant les 60 mois de suivi, 76,6 % à M0 et 76,8% à M60 pour un seuil ≥ 3 (Figure 10) et de 64,3% à M0 et 65% à M60 pour un seuil ≥ 1 (Figure 11).

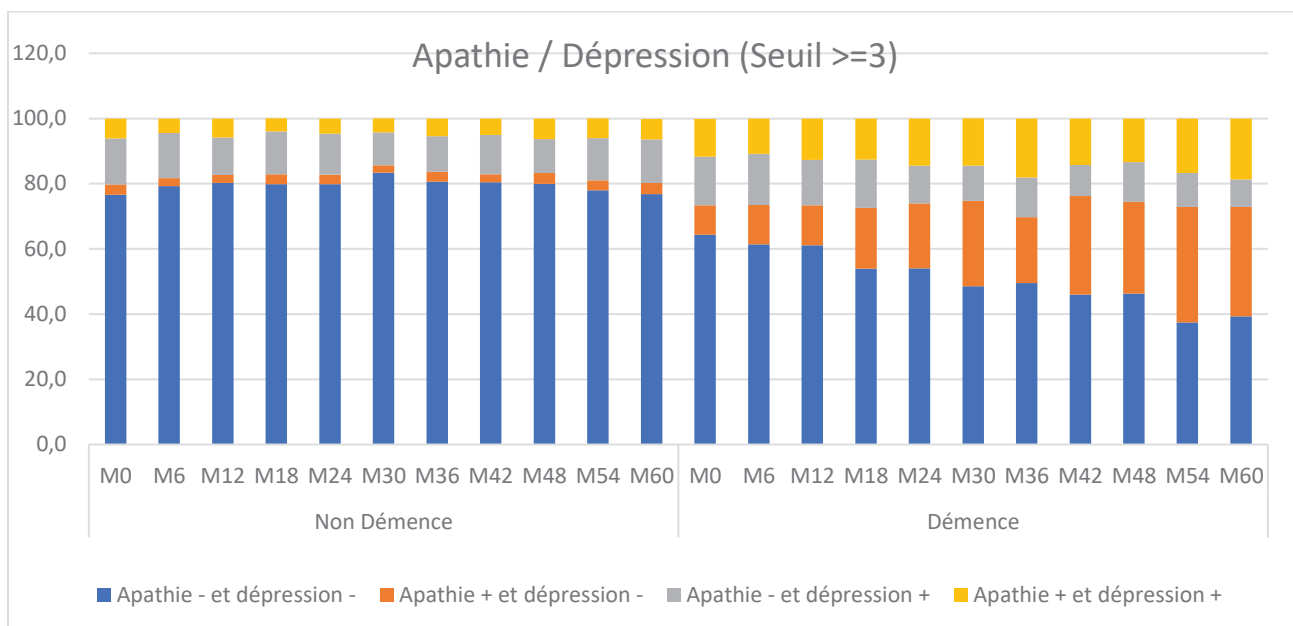


Figure 10 Evolution des 4 groupes, seuil >=3

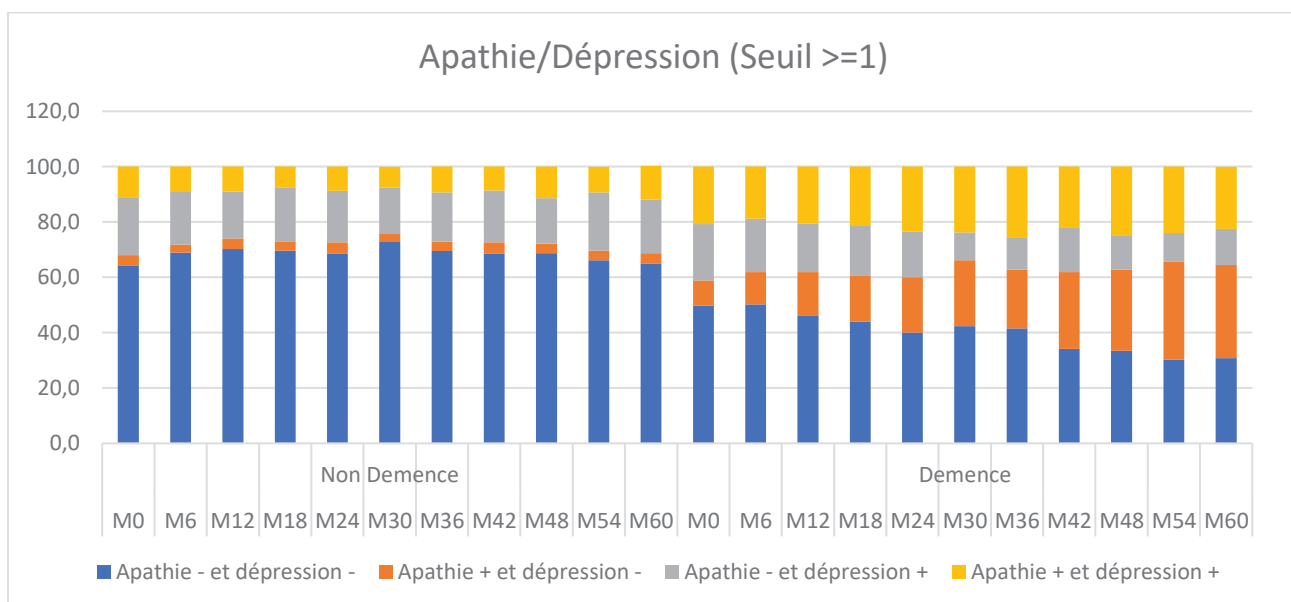


Figure 11 Evolution des 4 groupes, seuil >=1

2.4 L'impact des symptômes neuropsychiatriques sur la conversion en démence

Concernant les symptômes psycho-comportementaux et le risque de conversion en démence en analyse univariée, l'apathie, la dépression, l'association des deux et l'anxiété augmentent le risque de conversion. Les autres facteurs associés avec un risque augmenté de conversion en analyse univariée sont le sexe masculin, un faible niveau d'étude et le statut APOE ε4. Concernant le MMSE, plus le MSSE est bas, plus il y a un risque de conversion. En analyse multivariée, après ajustement en fonction des facteurs prédictifs, parmi les symptômes psycho-comportementaux, l'apathie (HR 2,09, p=0,001), l'association des 2 symptômes, apathie et dépression (HR 2,59 p<0,001) et l'anxiété (HR1,75 p<0,001), sont associées à un risque de conversion augmenté ; la présence de la dépression seule, en analyse multivariée n'augmente pas le risque de conversion. Un niveau bas d'étude en analyse multivariée n'est

pas associé à un risque augmenté de conversion. En ce qui concerne le statut APOE ε4, la présence d'un allèle augmente le risque de conversion de 2,30 (p <0.001) et des 2 allèles de 4,65 (p<0.001) (Tableau 3).

Tableau 3 L'impact des symptômes neuropsychiatriques sur la conversion en démence

	Univariée			Multivariée		
	HR	[95% CI]	Valeur p	HR	[95% CI]	Valeur p
Age à l'inclusion	1,09	[1.07 ; 1.11]	<0.001	1,07	[1.05 ; 1.09]	<0.001
MMSE	0,76	[0.74 ; 0.77]	<0.001	0,78	[0.76 ; 0.81]	<0.001
Apathie et dépression (seuil >= 3)						
Apathie - et dépression -	1			1		
Apathie + et dépression -	8,50	[6.14 ; 11.77]	<0.001	2,09	[1.37 ; 3.19]	0,001
Apathie - et dépression +	1,64	[1.13 ; 2.40]	0,010	1,01	[0.65 ; 1.56]	0,983
Apathie + et dépression +	4,53	[3.24 ; 6.34]	<0.001	2,59	[1.73 ; 3.87]	<0.001
Anxiété (seuil >= 3)						
Non	1			1		
Oui	2,27	[1.77 ; 2.91]	<0.001	1,75	[1.28 ; 2.38]	<0.001
Sexe						
Homme	1,54	[1.19 ; 1.94]	0,001	1,04	[0.79 ; 1.37]	0,783
Femme	1			1		
Niveau d'étude						
Pas de scolarisation / Primaire	2,07	[1.46 ; 2.95]	<0.001	1,37	[0.93 ; 2.02]	0,110
Secondaire 1er cycle	1,39	[1.02 ; 1.90]	0,039	1,21	[0.86 ; 1.70]	0,267
Secondaire 2eme cycle	0,85	[0.70 ; 1.35]	0,852	1,15	[0.80 ; 1.65]	0,452
Etudes supérieures	1			1		
APOE 4						
0	1			1		
1	2,32	[1.78 ; 3.02]	<0.001	2,30	[1.75 ; 3.02]	<0.001
2	4,80	[3.12 ; 7.39]	<0.001	4,65	[2.96 ; 7.32]	<0.001

Discussion

Comparaison avec les données de littérature

Dans cette étude longitudinale, nous avons montré que la présence d'apathie et de dépression chez les patients souffrant d'un trouble neurocognitif léger débutant ou d'un déclin cognitif subjectif, augmente le risque de conversion en démence. La présence de l'apathie seule augmente le risque de 2,09 et la présence des deux, apathie et dépression de 2,59, alors que la dépression seule, en analyse multivariée n'augmente pas le risque de conversion.

L'impact de l'apathie sur la conversion en démence a été rapporté précédemment. Robert *et.al.*, ont signalé que la perte d'intérêt, une composante clé du syndrome apathique est associée avec un risque augmenté de développer une Maladie d'Alzheimer chez les patients présentant un trouble neurocognitif léger amnésique³⁷. Chez les patients souffrant d'un trouble neurocognitif léger, Vicini Chilovi *et.al.*, ont trouvé un risque de conversion en démence augmenté de 7,07 pour des patients apathiques, dans une cohorte de 124 patients suivis pendant 2 ans²² et Palmer *et.al.*, de 6,9, dans une cohorte de 131 patients suivis sur quatre ans²³. Dans une étude récente, Ruthirakuhan *et.al.*, rapportent un risque de conversion en Maladie d'Alzheimer augmenté de 1,24 pour les patients apathiques et 1,37 pour les patients apathiques et dépressifs, dans une grande cohorte de 4932 patients présentant un trouble cognitif léger, suivis de l'inclusion jusqu'au développement d'une Maladie d'Alzheimer, avec une durée moyenne de suivi de 23 mois²¹. Cette différence entre les résultats peut être expliquée en partie par les différentes méthodologies utilisées dans les études. Vicini Chilovi *et.al.*, ont défini l'apathie dans leur étude en utilisant les critères de Marin³⁸ et la dépression en utilisant des critères DSM IV, Palmer *et.al.*, ont utilisé les critères de Starkstein³⁹ pour l'apathie et les critères d'Olin⁴⁰ pour le diagnostic de dépression dans la Maladie d'Alzheimer et Ruthirakuhan *et.al.*, le NPI-Q⁴¹. De plus, ces études sont faites dans des populations de patients présentant un trouble cognitif léger, et pas un déclin cognitif subjectif. Dans le déclin cognitif subjectif, la présence de l'apathie pourrait augmenter le risque de conversion de deux à sept fois, mais les données sont sporadiques et difficile à interpréter⁶.

Dans notre étude, la présence de la dépression seule en analyse multivariée n'est pas associée à un risque augmenté de conversion. Les revues de la littérature sont contradictoires. La dépression est le symptôme neuropsychiatrique le plus étudié dans le trouble cognitif léger²⁷ et il a été rapporté que la dépression constitue un facteur de risque de conversion en Maladie d'Alzheimer^{3 24 25}. Une histoire de dépression pendant la vie n'est pas considérée comme un facteur de risque pour un trouble neurocognitif, tandis que les patients âgés présentant un trouble dépressif de début tardif ont un risque augmenté de trouble cognitif persistant, bien après la rémission de l'épisode thymique, suggérant que la dépression à début tardif pourrait représenter un facteur de risque de démence⁴², avec un risque plus important de conversion en démence vasculaire par rapport à la Maladie d'Alzheimer⁴³. D'autres études n'ont pas rapporté un risque de conversion augmenté pour les patients dépressifs non apathiques^{21 23}. Les études qui montrent un risque augmenté de conversion chez les patients dépressifs n'ont pas pris en considération l'apathie comme un syndrome indépendant.

Dans cette étude, l'anxiété est associée avec un risque de conversion augmenté de 1,75, en accord avec les études précédentes. Dans un échantillon des patients vivants au domicile, l'anxiété est un facteur prédictif d'un trouble cognitif débutant et de démence⁴⁴. La prévalence de l'anxiété dans le trouble neurocognitif léger varie entre 11,6% dans un échantillon de patients vivant en communauté et 26,3 % dans une population institutionnalisée et la relation entre anxiété et trouble cognitif léger peut être circulaire : les patients souffrant d'un trouble cognitif léger peuvent ressentir de l'anxiété à cause des difficultés cognitives et d'un autre côté, l'anxiété interfère avec leur ressources cognitives, augmentant donc le déficit cognitif²⁷. De plus, la sévérité de l'anxiété est corrélée avec la charge amyloïde chez les patients présentant un trouble cognitif léger⁴⁵.

En ce qui concerne les trajectoires des symptômes psycho-comportementaux, dans notre cohorte, la prévalence de l'apathie seule a augmenté de 11,1% à 15,5% pour le seuil ≥ 3 et de 17,2% à 21,3%, pour le seuil ≥ 1 avec des trajectoires différentes entre les convertisseurs (de 21,6% à 52,3% pour le seuil ≥ 3 et de 31% à 56% pour le seuil ≥ 1) et les non convertisseurs (stable à environ 9,5 % pour le seuil ≥ 3 respectivement 15% pour le seuil ≥ 1), en accord avec les études précédentes⁴⁶. Malgré le fait que l'intensité des symptômes dans cette cohorte soit faible, une augmentation de l'apathie dans le temps prédit la conversion, suggérant que le pronostic ne dépend pas que d'une évaluation transversale des symptômes neuropsychiatriques mais plutôt des trajectoires des symptômes dans le temps²⁶.

Gonfrier *et al.*, rapportent une augmentation de la prévalence de symptômes neuropsychiatriques de 66% à 88% après 4 ans de suivi, dans une cohorte de patients souffrant d'une Maladie d'Alzheimer, avec une stabilité des symptômes affectifs dans le temps (prévalence de 35%) et une augmentation de l'apathie de 49% à 65 %⁴⁷.

Dans cette étude, la dépression présente une prévalence plus importante que l'apathie à l'inclusion, mais la prévalence est stable dans le temps (21,3% pour un seuil ≥ 3 et environ 33% pour le seuil ≥ 1). Pendant les 60 mois de suivi, il n'y a pas de différence de trajectoire entre les convertisseurs et les non-convertisseurs, malgré une prévalence plus importante dans la population des convertisseurs.

L'apathie et la dépression peuvent coexister chez un même individu, et la présence des 2 symptômes, apathie et dépression augmente le risque de conversion de 2,59 probablement liée au processus neurodégénératif sous-jacent. Dans la population des non-convertisseurs, 6,1 % des patients présentent les 2 symptômes à l'inclusion pour le seuil ≥ 3 , et 11% pour le seuil ≥ 1 , avec une prévalence stable dans le temps. Dans la population des convertisseurs, pour le seuil ≥ 3 , le pourcentage à la base est plus élevé, de 11,6% et il augmente dans le temps de 7,7%. Pour un seuil ≥ 1 20,08% des patients présentent les 2 symptômes à M0 et nous observons une tendance à l'augmentation, avec une valeur maximale de 25,5% à M36 et puis une baisse entre M66 et M60 jusqu'à 22,4%. Dans une cohorte de patients présentant une maladie d'Alzheimer, l'association des deux symptômes a été rapporté dans 20% des patients, et la présence de l'apathie impacte la fonctionnalité des individus, surtout chez les patients présentant une démence légère⁴⁸.

Dans les études de neuro-imagerie, l'apathie a été liée à la transmission dopaminergique⁴⁹ et les substances dopaminergiques (méthylphénidate, bupropion qui inhibent la recapture de la dopamine, les agonistes dopaminergiques, L-Dopa) réduisent l'apathie dans les différentes pathologie neurodégénératives⁵⁰. Les structures cérébrales impliquées dans l'apathie, selon

les études de neuro-imagerie, sont le cortex cingulaire antérieur, le cortex dorsolatéral et le gyrus frontal inférieur^{51 52}. Chez les patients présentant un trouble cognitif léger, l'apathie a été corrélée avec un hypométabolisme dans le cingulum postérieur, respectant donc le pattern débutant de la maladie d'Alzheimer⁵³.

La dépression dans le trouble cognitif léger a été associée à un hypométabolisme dans les régions frontales⁵⁴. La transmission sérotoninergique semble réduite dans le cingulum postérieur et dans le complexe hippocampe-amygdale⁵¹. Chez les patients dépressifs, souffrant d'un trouble cognitif léger, le traitement par ISRS ralenti l'atrophie de la matière grise dans le lobe frontal et a des effets bénéfiques sur les performances cognitives, indépendamment du statut amyloïde β^{55} , et ralenti également la progression vers la démence de trois ans, chez les patients prenant le traitement à long cours⁵⁶.

La dépression et la Maladie d'Alzheimer partagent des événements pathophysiologiques ; l'accumulation d'amyloïde β , la neuro-inflammation, la signalisation aberrante TNF α , le déficit en BDNF et TGF $\beta 1$. Les ISRS ont des propriétés anti-inflammatoires qui contribuent aux réponses thérapeutiques dans la dépression majeure et fournissent un effet protecteur contre la dégénération neuronale^{57 58}. Les ISRS pourraient augmenter la sévérité de l'apathie quand ils sont prescrits de façon inadéquate, donc avant la prescription d'un traitement antidépresseur, l'apathie devrait être soigneusement évaluée^{50 59}.

Points Forts et Limites

MEMENTO est une grande cohorte multicentrique longitudinale prospective, sur cinq ans, dans laquelle ont été inclus des patients présentant un déclin cognitif subjectif ou un trouble cognitif léger diagnostiqué récemment, comprenant des évaluations cognitives et comportementales fréquentes. Les données ont été acquises de façon très standardisée. L'apathie et la dépression ont été évaluées avec le NPI-C, une version révisée du NPI, qui peut être utilisé comme une mesure spécifique pour chaque sous-domaine³¹ et ont été pris en compte de façon indépendante dans l'analyse.

Malgré les points forts, les résultats doivent être interprétés en tenant compte des limites de l'étude. Les patients ont été recrutés via des CMRR, donc la population n'est pas forcément représentative de la population générale. Néanmoins, dans cette cohorte ont participé 28 CMRR. La date du début des symptômes psycho-comportementaux éventuels n'est pas connue ; de plus l'existence des antécédents psychiatriques (e.g dépression chronique) et le traitement en cours des patients (traitement antidépresseur ou beta bloquant ou antipsychotiques, médicaments susceptibles de modifier l'apathie, la dépression et l'anxiété) n'ont pas été pris en compte dans l'analyse présente.

De plus, notre objectif a été d'étudier l'impact de l'apathie et de la dépression sur la conversion en démence mais il peut exister plusieurs facteurs de risque, comme l'anxiété et le poids de l'anxiété n'a pas été pris en compte de manière indépendante de l'apathie et de la dépression.

Perspectives

La cohorte MEMENTO permet d'évaluer des patients présentant des troubles neurocognitifs en stade très précoce et une partie qui ont converti très rapidement en démence. L'impact des symptômes psycho-comportementaux sur la conversion en démence dans la population des convertisseurs précoces devrait être étudié plus profondément, en prenant en compte

également le poids de l'anxiété et des troubles du sommeil, comme symptômes indépendants, pour pouvoir mieux prédire quels patients sont à haut risque de conversion et dans combien de temps ils vont convertir.

Dans la cohorte MEMENTO en plus des évaluations rapprochées, les patients ont bénéficié des explorations complexes de neuro-imagerie, qui pourraient permettre une investigation approfondie des corrélats neuroanatomiques de l'apathie et de la dépression au cours du suivi.

Conclusion

L'apathie et la dépression ont des trajectoires différentes chez les patients présentant un déclin cognitif subjectif et un trouble cognitif léger et la présence de l'apathie seule ou de l'apathie et de la dépression chez un même individu semble augmenter le risque de conversion en démence.

Bibliographie

1. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(2):115-26. doi: 10.1159/000112509 [published Online First: 2007/12/19]
2. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74(1):58-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162 [published Online First: 2016/11/29]
3. Gao Y, Huang C, Zhao K, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(5):441-9. doi: 10.1002/gps.3845 [published Online First: 2012/07/21]
4. Robert P, Lancot KL, Aguera-Ortiz L, et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry* 2018;54:71-76. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.008 [published Online First: 2018/08/21]
5. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(8):470-84. doi: 10.1038/s41583-018-0029-9 [published Online First: 2018/06/28]
6. van Dalen JW, van Wanrooij LL, Moll van Charante EP, et al. Association of Apathy With Risk of Incident Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2018;75(10):1012-21. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1877 [published Online First: 2018/07/22]
7. Manera V, Fabre R, Stella F, et al. A survey on the prevalence of apathy in elderly people referred to specialized memory centers. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34(10):1369-77. doi: 10.1002/gps.5125 [published Online First: 2019/04/18]
8. Murakami T, Hama S, Yamashita H, et al. Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(9):840-7. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.057 [published Online First: 2013/04/10]
9. Eyre HA, Siddarth P, van Dyk K, et al. Neural correlates of apathy in late-life depression: a pilot [(18) F]FDDNP positron emission tomography study. *Psychogeriatrics* 2017;17(3):186-93. doi: 10.1111/psyg.12213 [published Online First: 2017/01/29]
10. Prange S, Metereau E, Maillet A, et al. Early limbic microstructural alterations in apathy and depression in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34(11):1644-54. doi: 10.1002/mds.27793 [published Online First: 2019/07/17]
11. Soysal P, Veronese N, Thompson T, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2017;36:78-87. doi: 10.1016/j.arr.2017.03.005
12. Clarke DE, Ko JY, Lyketsos C, et al. Apathy and cognitive and functional decline in community-dwelling older adults: results from the Baltimore ECA longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 2010;22(5):819-29. doi: 10.1017/S1041610209991402 [published Online First: 2010/05/19]
13. Ayers E, Shapiro M, Holtzer R, et al. Symptoms of Apathy Independently Predict Incident Frailty and Disability in Community-Dwelling Older Adults. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2017;78(5):e529-e36. doi: 10.4088/jcp.15m10113
14. Brown PJ, Roose SP, O'Boyle KR, et al. Frailty and Its Correlates in Adults With Late Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28(2):145-54. doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.005 [published Online First: 2019/11/18]
15. Brown PJ, Roose SP, Fieo R, et al. Frailty and depression in older adults: a high-risk clinical population. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22(11):1083-95. doi: 10.1016/j.jagp.2013.04.010 [published Online First: 2013/08/27]
16. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement* 2016;12(2):195-202. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.017 [published Online First: 2015/06/23]

17. Lin Y, Shan PY, Jiang WJ, et al. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurol Sci* 2019;40(1):41-49. doi: 10.1007/s10072-018-3620-y [published Online First: 2018/11/07]
18. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001 [published Online First: 2014/05/07]
19. Sheikh F, Ismail Z, Mortby ME, et al. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *Int Psychogeriatr* 2018;30(2):233-44. doi: 10.1017/S104161021700151X [published Online First: 2017/09/08]
20. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet* 2013;382(9902):1405-12. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61570-6
21. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Vieira D, et al. The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27(8):873-82. doi: 10.1016/j.jagp.2019.02.003 [published Online First: 2019/03/27]
22. Vicini Chilovi B, Conti M, Zanetti M, et al. Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(4):390-8. doi: 10.1159/000210045 [published Online First: 2009/04/03]
23. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, et al. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis* 2010;20(1):175-83. doi: 10.3233/jad-2010-1352 [published Online First: 2010/02/19]
24. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25(6):457-61. doi: 10.1097/YCO.0b013e328356c368 [published Online First: 2012/07/18]
25. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of neurology* 2004;61(8):1290-3. doi: 10.1001/archneur.61.8.1290 [published Online First: 2004/08/18]
26. Leoutsakos JS, Wise EA, Lyketsos CG, et al. Trajectories of neuropsychiatric symptoms over time in healthy volunteers and risk of MCI and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34(12):1865-73. doi: 10.1002/gps.5203 [published Online First: 2019/08/28]
27. Martin E, Velayudhan L. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2020:1-13. doi: 10.1159/000507078 [published Online First: 2020/04/15]
28. Dufouil C, Dubois B, Vellas B, et al. Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1):67. doi: 10.1186/s13195-017-0288-0 [published Online First: 2017/08/31]
29. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43(11):2412-4. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a [published Online First: 1993/11/01]
30. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(5 Suppl 6):S10-6. doi: 10.1212/wnl.48.5_suppl_6.10s [published Online First: 1997/05/01]
31. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010;22(6):984-94. doi: 10.1017/S1041610210000876 [published Online First: 2010/07/03]

32. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, et al. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two-year longitudinal Maasbed study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(6):523-30. doi: 10.1002/gps.1316 [published Online First: 2005/05/28]
33. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, et al. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part II: relationships among behavioural sub-syndromes and the influence of clinical variables. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(6):531-6. doi: 10.1002/gps.1317 [published Online First: 2005/05/28]
34. Zeitzer JM, David R, Friedman L, et al. Phenotyping apathy in individuals with Alzheimer disease using functional principal component analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(4):391-7. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.012 [published Online First: 2013/03/19]
35. David R, Mulin E, Friedman L, et al. Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: an actigraphic study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20(9):806-14. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823038af [published Online First: 2011/10/15]
36. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-44. doi: 10.1212/wnl.34.7.939 [published Online First: 1984/07/01]
37. Robert PH, Berr C, Volteau M, et al. Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(9):770-6. doi: 10.1097/JGP.0b013e31817e73db [published Online First: 2008/09/02]
38. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3(3):243-54. doi: 10.1176/jnp.3.3.243 [published Online First: 1991/01/01]
39. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, et al. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001;158(6):872-7. doi: 10.1176/appi.ajp.158.6.872 [published Online First: 2001/06/01]
40. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(2):129-41. [published Online First: 2002/04/02]
41. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(2):233-9. doi: 10.1176/jnp.12.2.233 [published Online First: 2000/09/23]
42. Olaya B, Moneta MV, Miret M, et al. Course of depression and cognitive decline at 3-year follow-up: The role of age of onset. *Psychol Aging* 2019;34(4):475-85. doi: 10.1037/pag0000354 [published Online First: 2019/05/14]
43. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202(5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307 [published Online First: 2013/05/03]
44. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, et al. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24(10):823-42. doi: 10.1016/j.jagp.2016.05.015 [published Online First: 2016/09/04]
45. Bensamoun D, Guignard R, Furst AJ, et al. Associations between Neuropsychiatric Symptoms and Cerebral Amyloid Deposition in Cognitively Impaired Elderly People. *J Alzheimers Dis* 2016;49(2):387-98. doi: 10.3233/JAD-150181 [published Online First: 2015/10/21]
46. Lo TWB, Karamah WK, Barfett JJ, et al. Association Between Neuropsychiatric Symptom Trajectory and Conversion to Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2019 doi: 10.1097/wad.0000000000000356 [published Online First: 2019/10/22]
47. Gonfrier S, Andrieu S, Renaud D, et al. Course of neuropsychiatric symptoms during a 4-year follow up in the REAL-FR cohort. *The journal of nutrition, health & aging* 2012;16(2):134-7. doi: 10.1007/s12603-011-0147-9 [published Online First: 2012/02/11]

48. Zhu CW, Grossman HT, Sano M. Why Do They Just Sit? Apathy as a Core Symptom of Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27(4):395-405. doi: 10.1016/j.jagp.2018.12.013 [published Online First: 2019/01/19]
49. David R, Koulibaly M, Benoit M, et al. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. *Clinical neurology and neurosurgery* 2008;110(1):19-24. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.08.007 [published Online First: 2007/09/29]
50. Bogdan A, Manera V, Koenig A, et al. Pharmacologic Approaches for the Management of Apathy in Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Pharmacology* 2020;10(1581) doi: 10.3389/fphar.2019.01581
51. Benoit M, Robert PH. Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011;310(1-2):58-60. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.006 [published Online First: 2011/08/13]
52. Kim JW, Lee DY, Choo IH, et al. Microstructural alteration of the anterior cingulum is associated with apathy in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19(7):644-53. doi: 10.1097/JGP.0b013e31820dcc73 [published Online First: 2011/06/29]
53. Delrieu J, Desmidt T, Camus V, et al. Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: an FDG-PET ADNI study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30(5):470-7. doi: 10.1002/gps.4161 [published Online First: 2014/06/24]
54. Lee HS, Choo IH, Lee DY, et al. Frontal Dysfunction Underlies Depression in Mild Cognitive Impairment: A FDG-PET Study. *Psychiatry investigation* 2010;7(3):208-14. doi: 10.4306/pi.2010.7.3.208 [published Online First: 2010/10/12]
55. Brendel M, Sauerbeck J, Greven S, et al. Serotonin Selective Reuptake Inhibitor Treatment Improves Cognition and Grey Matter Atrophy but not Amyloid Burden During Two-Year Follow-Up in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms. *J Alzheimers Dis* 2018;65(3):793-806. doi: 10.3233/jad-170387 [published Online First: 2018/07/17]
56. Bartels C, Wagner M, Wolfgruber S, et al. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry* 2018;175(3):232-41. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040404 [published Online First: 2017/11/29]
57. Caraci F, Spampinato SF, Morgese MG, et al. Neurobiological links between depression and AD: The role of TGF- β 1 signaling as a new pharmacological target. *Pharmacological research* 2018;130:374-84. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.007 [published Online First: 2018/02/14]
58. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology* 2013;67:304-17. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.10.002 [published Online First: 2012/10/23]
59. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, et al. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017;221:31-35. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.048 [published Online First: 2017/06/20]

Deuxième partie: Proposition d' article: Different trajectories of apathy and depression in subjective cognitive impairment individuals with or without conversion to dementia: results from the Memento Cohort in France

Abstract:

Apathy and depression are two early behavioral symptoms in Alzheimer's disease and related disorders, that often occur before the onset of cognitive decline and memory disturbances. Both have been related to increased risk of conversion toward dementia.

Objective: to assess both apathy and depression trajectories, using the Neuropsychiatric Inventory for caregiver (NPI) and clinician (NPI-C), among individuals diagnosed with subjective cognitive decline (SCD) and followed up over a 60-month period and among individuals that converted toward dementia, using inputs from the French Memento Cohort.

Results: Among individuals with SCD (n=2,323), levels of apathy and depression were low and did not evolve significantly over a 60-month period, despite a trend in apathy increase as of month 24. Regarding SCD individuals that converted to dementia with the 60-month period, the prevalence of depression remained globally steady whereas levels of apathy increased.

Conclusion: apathy and depression have different trajectories among individuals with SCD and apathy alone is more likely, compared to depression, to be associated with conversion to dementia.

Keywords

Apathy, depression, behavioral and psychological symptoms, dementia

Introduction

Apathy and depression are both neuropsychiatric symptoms with high prevalence in minor and major neurocognitive disorders. 35 to 75% individuals with minor neurocognitive disorder have at least one neuropsychiatric symptom¹. In their metaanalysis, Ismail *et al.*, found a 32%- prevalence of depression in Mild Cognitive Impairment (MCI)², with a higher prevalence in clinical settings compared with community dwelling individuals. Furthermore, subjects with depression had a higher incidence of MCI than those without³. Apathy is defined as a quantitative reduction of goal-directed activity in comparison to the patient's previous level of functioning⁴, it is the most common behavior disturbance in Alzheimer's disease (AD) and is prevalent in many other neurological and psychiatric disorders⁵. In their metaanalysis, Van Dalen *et al.*, reported 20,1% prevalence of apathy in early stage neurocognitive disorder⁶ and the prevalence varies between 25% in minor neurocognitive disorder(mNCD) and 77% in Major Neurocognitive Disorder(MNCD)⁷. Despite different neural pathways⁸⁻¹⁰ apathy and depression share similar symptoms such as diminished interests, psychomotor retardation, diminished decision making and initiatives.

Differentiating apathy from depression might be challenging due to a symptom overlap (loss of interest, anhedonia, psychomotor retardation). A key symptom differentiating depression from apathy is the presence of a depressed mood.

Apathy and depression are closely related with frailty^{11 12} and it has been shown that both apathy and depression increase the risk of frailty and disability^{13 14}. Common characteristics of frailty (fatigue, slow gait speed) and depression result in an increased risk of death in older adults¹⁵.

Mild behaviour impairment (MBI) is a concept describing a syndrome, in which late-life onset of psychiatric symptoms (mood disorders, anxiety, apathy, delusions and so forth) that are not described in other nosologies are early manifestations of a neurodegenerative disease¹⁶. Subjective cognitive decline (SCD) was defined as the subjective feeling of cognitive decline compared to the normal state, with no abnormalities on the neuropsychiatric tests¹⁷. Furthermore, subjective memory decline rather than a decline in other cognitive domains increases the likelihood of a preclinical Alzheimer's Disease¹⁸. MBI has a high prevalence in MCI and SCD and is associated with significantly more important caregiver burden, independent of the MCI¹⁹.

In some developed countries, a decrease in the prevalence of dementia among elderly individuals has been reported²⁰, suggesting that there are protective interventions for patients with MCI or SCD, that could slow down the progression to dementia. Apathy and depression have been reported as risk factors for dementia conversion in previous studies^{3 21-25} and it has been suggested that the prognostic depends on the patient's trajectory of the NPS over time²⁶. Furthermore, BPSD can cooccur in the same individual and the coexistence is associated with more rapid cognitive decline and the independent impact of each symptom on dementia conversion is difficult to evaluate²⁷.

Our hypothesis is that apathy and depression are early signs on the dementia continuum and their presence increases the risk of conversion, but they both have different impacts on the risk of conversion.

In this study, we investigate the trajectories of apathy, depression (and anxiety) measured with the NPI-C and their impact on dementia conversion, over a 5 year period in a large French cohort of participants presenting either isolated cognitive complaints or recently diagnosed mild cognitive impairment (MCI).

Methods

Apathy, depression, and anxiety were considered as these symptoms often constitute early and frequent symptoms during the evolution of Alzheimer's disease and related disorders.

1.1 Participants

MEMENTO study consecutively enrolled 2323 patients from 2011 to 2014 in 28 French expert memory clinics. Participant characteristics at baseline and study procedures are described elsewhere²⁸. Participants selected in the study presented either with isolated cognitive complaints, assessed through visual analogue scale, without any objective deficits, or very mild to mild cognitive impairment defined as performing 1SD worse than the subject's own age sex and education level group mean in one or more cognitive domains, deviation identified for the first time through neurocognitive tests performed less than 6

months preceding screening phase and having a Clinical Dementia Rating (CDR) $\leq 0,5$ and not being demented²⁹. Patients were excluded if they presented with a contraindication or they refused to perform a MRI, if they were under guardianship, resident in a skilled nursing facility, pregnant or breastfeeding for women, having AD known as being caused by gene mutations, having a history of intracranial surgery, a treated Parkinson's disease, Huntington's disease, a brain tumor, a subdural hematoma, progressive supranuclear palsy, or a history of head trauma followed by persistent neurological deficits, stroke diagnosed in the past 3 months preceding enrollment visit, a history of stroke followed by persistent neurological deficits, a history of schizophrenia (Defined by the Diagnostical and Statistical Manuel of Mental Disorders DSM – IV) and if they were illiterate (unable to count or read).

All participants signed an informed consent to participate in the study that was approved by the ethics committee "Comite de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III." The study was conducted following standards of the Good Clinical Practice and the Helsinki Declaration.

Although not a clinical trial, the protocol for MEMENTO was registered in ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT01926249, [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926249](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926249)).

1.2 Neuropsychiatric symptoms evaluation

All subjects underwent neuropsychiatric symptom evaluation using the NPI. Apathy, depression, and anxiety were defined using the NPI-C.

The NPI was designed to assess behavior and psychiatric symptoms in dementia. The dysphoria subscale of the NPI is used to assess depressed mood, investigating the core symptoms including tearfulness, sadness, statements reflecting thoughts of worthlessness and hopelessness, verbalizations regarding feelings of helplessness, and statements about death and suicide³⁰.

The NPI-C ("clinician rated") is a revised and expanded version of the NPI, which includes additional domains and additional items within various domains, and a clinician rated methodology³¹. It is a standardized evaluation, that includes an interview with the caregiver, an interview with patient and a clinician evaluation. Every item presented in the subdomain is rated in terms of frequency, severity, and distress by the caregiver. The clinician interviews the patient and provides an overall severity rating for every subdomain item. The total subdomain score is the sum of the score of each subdomain item³¹.

For the NPI-C, training sessions were organized to optimize standardization across centers.

The NPI-C, the were administered at the center, every 6 months from M0 to M60 (11 measures). On the NPI-C scale, the maximum value for depression sub-scale is 39, 36 for apathy and 42 for anxiety.

The clinically significant threshold for each NPI-C sub-domains has been defined at 3. We chose this threshold by analogy with previous studies involving the NPI³²⁻³⁵ in order to define a clinically significant symptom.

In this cohort, the correlation between NPI and NPI-C for apathy is 0,75 ($p < 0,001$) and for depression 0,70 ($p < 0,001$).

1.3 Conversion to dementia

In this cohort, dementia was defined using de DSM-IV criteria for dementia and National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association criteria for AD³⁶. All incident cases of dementia were reviewed by an independent committee²⁸.

1.4 APOE genotyping

Apolipoprotein E (APOE) ε2, ε3, or ε4 alleles were determined for all participants by KBiosciences (Hoddesdon, UK; www.kbioscience.co.uk) as described elsewhere²⁸

1.5 Statistical analysis

Descriptive analyses were conducted using percent and frequency for qualitative variables and mean with SD for quantitative variables. Time to conversion to dementia was calculated from the inclusion to the visit where the dementia state was declared. Subjects who did not convert to dementia were censored at the last visit. Variables as apathy, depression and MMSE were dependent of time. Variables as age, sex, APOE ε 4, to live with someone and level of education were measured at baseline. Cox’s proportional hazard regression model was used to identify factors associated with dementia conversion. A p value inferior to 0.20 in univariate analysis was used for multivariate analysis. A p value inferior to 0.05 was considered significant in the multivariate analysis. Adjusted Hazard Ratios (HR) are presented with 95% CIs. All tests were performed bilaterally. Statistical analyses were done with SAS Enterprise Guide software, version 5.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

2,323 individuals (age 70.9 (8.7); MMSE 27.9 (1.9)) were included in the final analysis (table 1), comprising 62% of women, 41% of participants with high educational level, 64% of individuals living with spouse (31% were living alone at home). Among all participants, respectively 26.6% and 3.4% had one or two copies of APOE ε 4. Additionally, at the end of the 60-month follow-up, 272 individuals (12%) were diagnosed with major cognitive disorder and 67 (3%) died.

Table 1 Population baseline characteristics—The Memento cohort

N=2,323	Mean	SD
Age at inclusion	70,86	[8,72]
MMSE at M0 (n=2,313)	27,91	[1.93]
	n	%
Gender		
Male	885	38,1
Female	1 438	61,9
Education		
No scalarisation	3	0,1

Primary	277	12,1
Middle school	521	22,7
Baccalaureate degree	549	23,9
Higher degree	949	41,3
<i>Missing data</i>	24	
Civil status		
Single	161	7,0
Divorced	331	14,4
Widowed	327	14,2
Married	1 478	64,3
<i>Missing data</i>	26	
Living alone		
No	1 583	67,0
Yes	712	31
Event		
Converters	1 971	85,3
Non-Converters	272	11,8
Deceased	67	2,9
APOE ε4		
0	1 538	70,0
1	584	26,6
2	74	3,4

The average NPI total score over a 60-month follow up period was between 4 and 6 for a maximum of 144. Each individual behavioral domain score (/12) was between 0 and 1,2 (Figure 1).

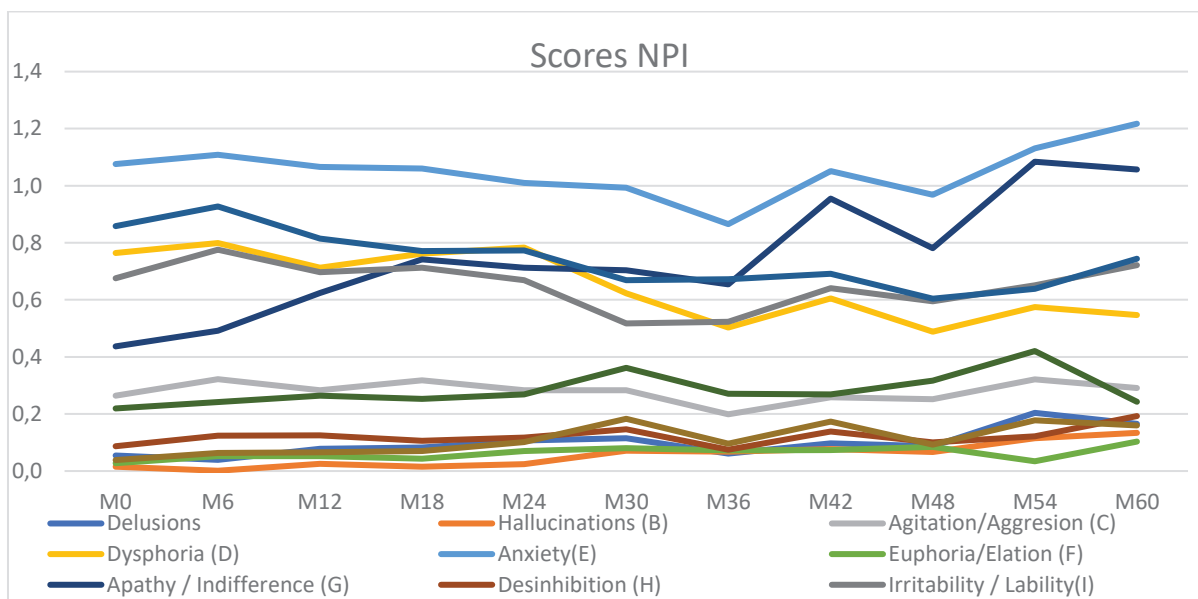


Figure 12 NPS trajectories

On the NPI-clinician assessment, scores for anxiety and dysphoria were respectively between 1 and 2 and at around 1 for apathy, without any significant evolution over the 60-month follow period (Table 2).

Table 2 Mean apathy, anxiety, and depression values (NPI-C)

	Anxiety			Dysphoria			Apathy		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
M0	2077	1,9	[3,3]	2069	1,5	[3,1]	2062	0,8	[2,4]
M6	1577	1,8	[3,3]	1572	1,5	[3,3]	1578	0,8	[2,7]
M12	1844	1,7	[3,2]	1842	1,4	[3,1]	1842	0,9	[2,9]
M18	1172	1,5	[3,1]	1168	1,4	[3,0]	1169	1,0	[3,2]
M24	1724	1,5	[3,1]	1722	1,5	[3,4]	1717	1,0	[3,4]
M30	883	1,6	[3,2]	878	1,4	[3,3]	871	1,1	[3,7]
M36	1519	1,6	[3,2]	1510	1,4	[3,4]	1506	1,1	[3,5]
M42	776	1,6	[3,1]	774	1,3	[2,9]	770	1,5	[4,3]
M48	1356	1,7	[3,2]	1344	1,4	[3,3]	1335	1,3	[4,0]
M54	626	1,8	[3,3]	623	1,6	[3,4]	612	1,8	[5,0]
M60	837	1,8	[3,3]	836	1,7	[3,7]	830	1,7	[4,6]

Considering the participants that completed all behavioral assessments at each visit, we observed a statistically significant trend in increase apathy over the time, but not for depression. The prevalence of apathy at M0 is 11,1% and 15,5% at M60. The prevalence of depression at inclusion is 21,3% and 21,4% at M60, with some fluctuations over time (Figure 2).

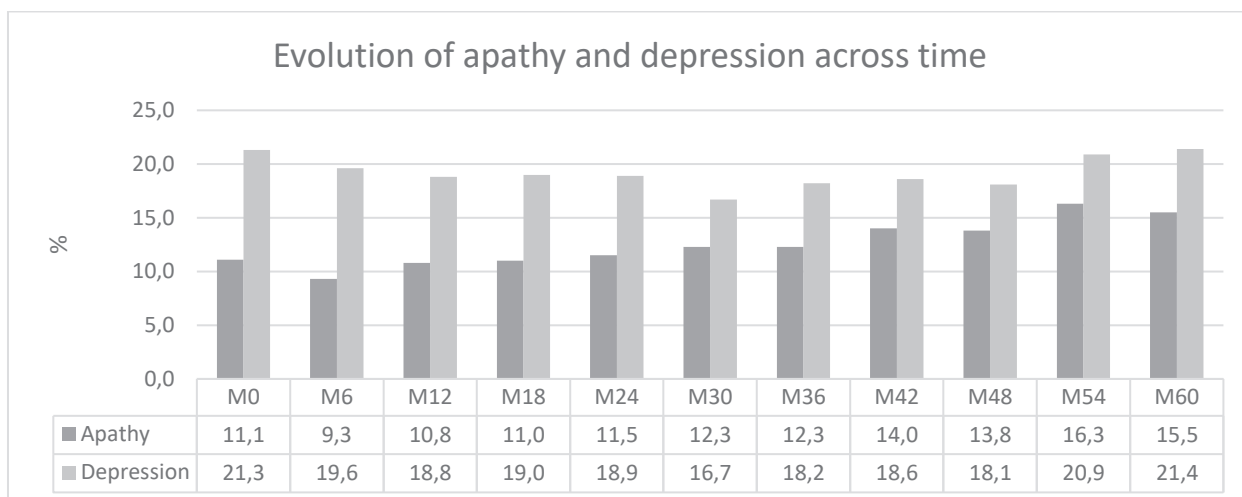


Figure 13 Prevalence of apathy and depression, NPI-C

Considering individuals who converted towards major cognitive disorder over the 60-month follow-up period, we did not observe significant differences in the prevalence of depression, independently of their apathy status. The prevalence of depression in the converters group is 26,2% at M0 and 27,8% at M60 (Figure 3).

Non-converters and converters did not exhibit significant differences in trajectories of depression. Mean values of depression fluctuate over time, without a significant increase over the 60 months follow-up. The prevalence of apathy in the converters sub-group increases significantly between M0(21,6%) and M60 (52,3%). Furthermore, we observed a significant increase in mean values, from 1,8 at baseline at 6,7 at M60 (Figure 4).

Among converters, the number of individuals with A+/D+ increased significantly over time, from 11,6% at M0 to 18,7% at M60(Figure 7).

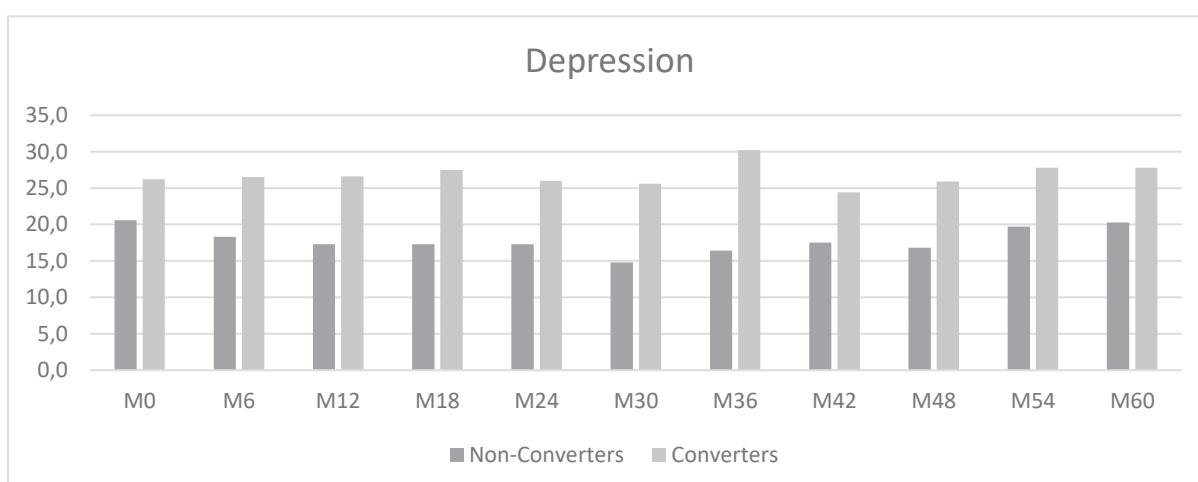


Figure 14 Depression trajectories in converters and non-converters

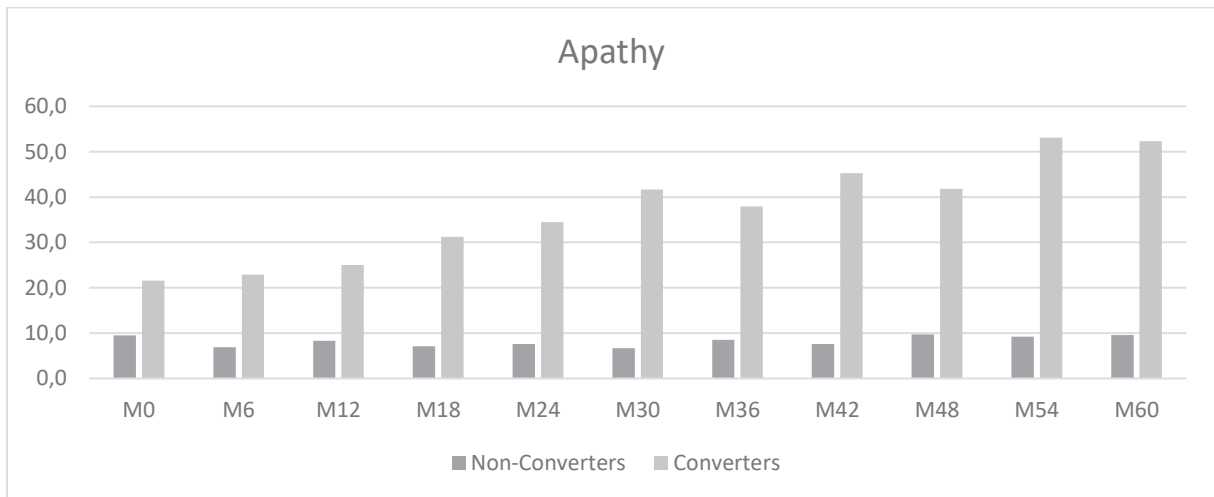


Figure 15 Apathy trajectories in converters and non-converters

Non-converters had a steady prevalence of apathy (around 9%). The prevalence of depression in non-converters is higher than the prevalence of apathy at baseline (20,6%) and at M60(20,3%) but relatively stable over time. Mean values in non-converters at low for both apathy (around 0,7%) (Figure 5) and depression (1,5 at baseline and 1,7 at M60) (Figure 6).

Considering the association of apathy and depression, non-converters had mainly a A-/D-status, steady around 76% over the follow-up period (Figure 7).

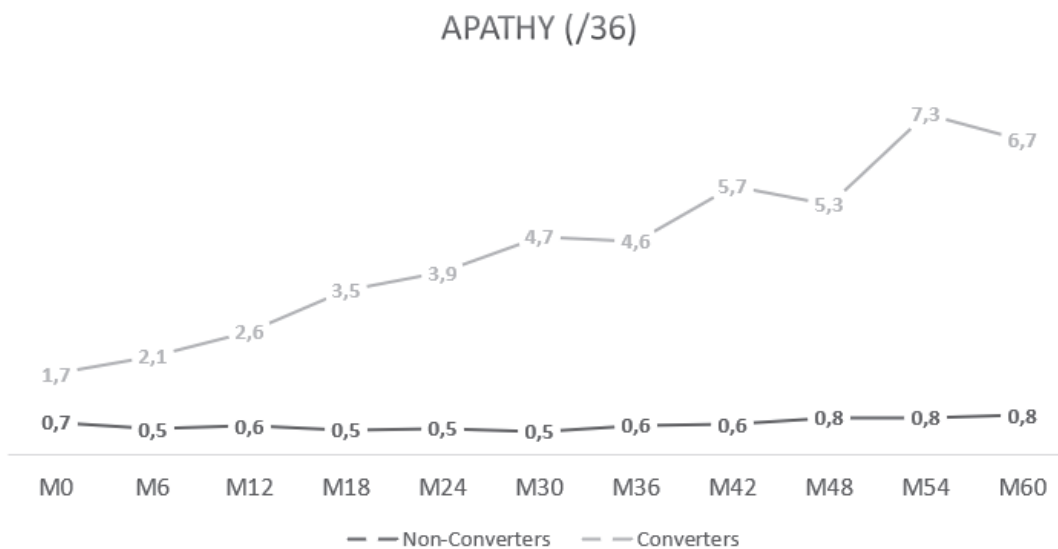


Figure 16 Apathy Mean values in converters and non-converters

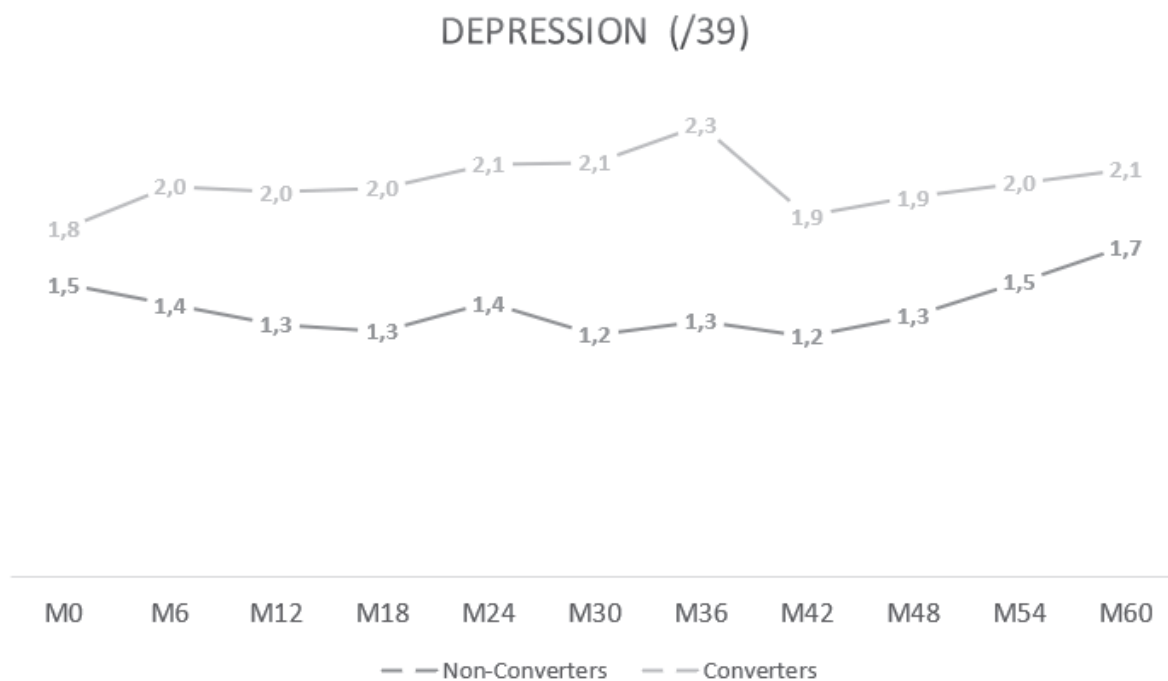


Figure 17 Depression Mean values in converters and non-converters

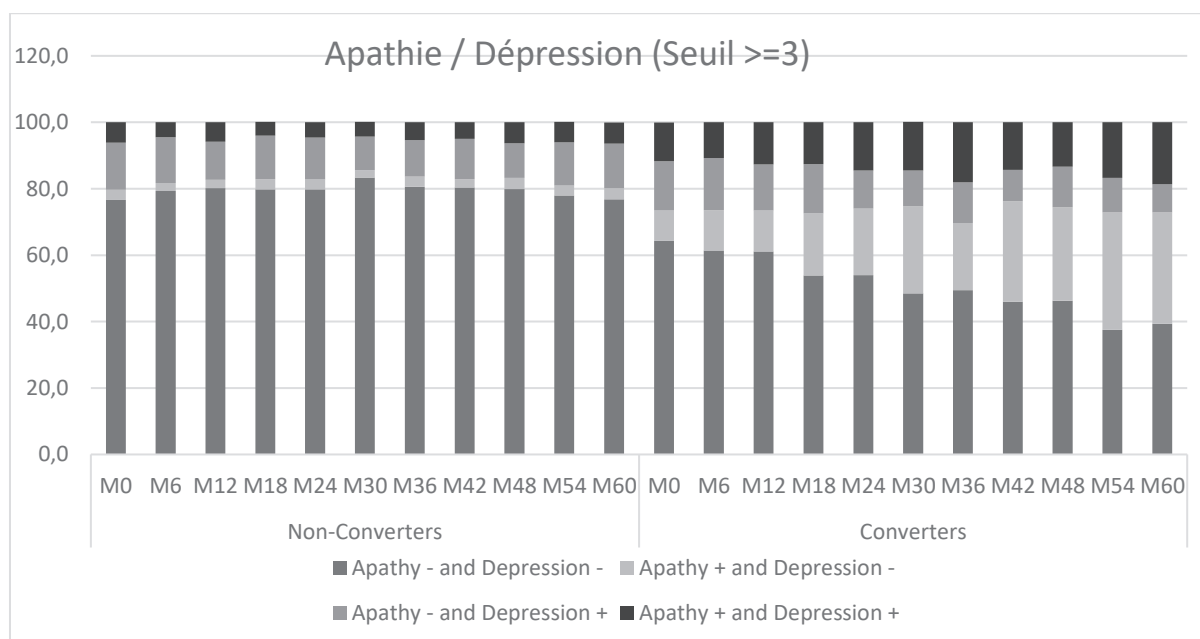


Figure 18 Evolution of the four groups over time in converters and non-converters

Using a Cox model, in univariate analysis, all BPSD symptoms studied (apathy, anxiety and depression), for a cut-off score ≥ 3 , were associated with an increased risk/incidence of conversion towards dementia. Other factors associated with an increase risk, in the univariate model were male gender, a low level of education and the presence of APOE $\epsilon 4$ allele.

In the multivariate model, after adjusting for previous predictors, only apathy (HR 2,09, $p=0,001$), the co-existence of both apathy and depression (HR 2,59 $p<0,001$) and anxiety (HR 1,75 $p<0,001$), increased the risk of conversion. Depression alone, in the multivariate model,

was not associated with an increased risk of conversion. A low level of education did not increase the risk of conversion. Regarding APOE ϵ 4, the presence of one allele increased the risk by 2,30, $p < 0.001$ and of two, by 4,65, $p < 0.001$. Regarding MMSE, a low MMSE level increases the risk of conversion in both univariate and multivariate models.

Table 3 NPS impact on dementia conversion

	Univariate			Multivariate		
	HR	[95% CI]	P value	HR	[95% CI]	P value
Age at inclusion	1,09	[1.07 ; 1.11]	<0.001	1,07	[1.05 ; 1.09]	<0.001
MMSE	0,76	[0.74 ; 0.77]	<0.001	0,78	[0.76 ; 0.81]	<0.001
Apathy and depression (cut-off ≥ 3)						
Apathy - and depression -	1			1		
Apathy + and depression -	8,50	[6.14 ; 11.77]	<0.001	2,09	[1.37 ; 3.19]	0,001
Apathy - and depression +	1,64	[1.13 ; 2.40]	0,010	1,01	[0.65 ; 1.56]	0,983
Apathy + and depression +	4,53	[3.24 ; 6.34]	<0.001	2,59	[1.73 ; 3.87]	<0.001
Anxiety (cut-off ≥ 3)						
No	1			1		
Yes	2,27	[1.77 ; 2.91]	<0.001	1,75	[1.28 ; 2.38]	<0.001
Gender						
Male	1,54	[1.19 ; 1.94]	0,001	1,04	[0.79 ; 1.37]	0,783
Female	1			1		
Education						
No Education/ primary	2,07	[1.46 ; 2.95]	<0.001	1,37	[0.93 ; 2.02]	0,110
Middle School	1,39	[1.02 ; 1.90]	0,039	1,21	[0.86 ; 1.70]	0,267
Baccalaureate degree	0,85	[0.70 ; 1.35]	0,852	1,15	[0.80 ; 1.65]	0,452
Higher degree	1			1		
APOE 4						
0	1			1		
1	2,32	[1.78 ; 3.02]	<0.001	2,30	[1.75 ; 3.02]	<0.001
2	4,80	[3.12 ; 7.39]	<0.001	4,65	[2.96 ; 7.32]	<0.001

Discussion

In this longitudinal study, we reported that SCD/ incipient MCI patients with both apathy and depression have a significantly greater risk of conversion to dementia compared with patients without apathy and depression. Apathy alone is associated with 2,09 risk of conversion

compared with patients without BPSD symptoms and the association of apathy and depression increases the risk at 2,59.

The impact of apathy on dementia conversion has been previously reported. Robert *et al.*, reported that lack of interest, a key component of apathetic syndrome, is associated with a higher risk of developing AD in amnesic MCI patients³⁷, Vicini Chilovi *et al.*, found a 7,07 risk of conversion from MCI to dementia for apathetic patients in a cohort of 124 patients²², Palmer *et al.*, found a 6,9 risk of conversion for apathetic patients in a cohort of 131 MCI patients²³. Ruthirakuhan *et al.*, reported 1,24 risk for apathetic patients and 1,37 for patients with both apathy and depression, in a large (n=4932) cohort of MCI patients followed from inclusion until AD diagnosis, with a median follow-up of 23 months²¹. The discrepancy in the results can be partially explained by different methodologies in between studies. Vicini Chilov *et al.*, used Marin's criteria to define apathy³⁸ and the DSM IV for depression, Palmer *et al.*, used Starkstein's criteria for apathy³⁹ and Olin's criteria for depression in AD⁴⁰ and Ruthirakuhan *et al.*, used the NPI-Q⁴¹. Furthermore, these studies included mostly MCI patients, not SCD. In SCD, apathy could increase the risk of conversion from 2 to 7 times, but data is sparse⁶.

In our study, depression alone was not associated with an increased risk of conversion in the multivariate model. The evidence in the literature is conflicting. Depression is the most studied neuropsychiatric symptom in MCI²⁷, and it has been reported that depression is a significant risk factor for AD conversion^{3 24 25}. A history of depression during lifetime was not a risk factor for cognitive impairment whereas older people with late life depression are a higher risk for persistent cognitive deficits even after the affective episode has remitted, suggesting that late life depression could represent a prodrome for future dementia⁴², and the risk of vascular dementia is higher compared to AD⁴³. Other studies did not report an increased risk of conversion for subjects presenting with depression, without significant apathy^{21 23}. Studies reporting a greater risk of conversion for depressed patients did not consider apathy independently.

In our study, anxiety was associated with 1,75 risk of conversion in the multivariate model, in line with previous studies. Anxiety is a predictor for incipient cognitive impairment and for dementia in community samples⁴⁴. The prevalence of anxiety varied between 11,6% in population-based samples and 26,3 % in clinical bases samples of MCI patients, and the relationship between anxiety and MCI might be circular, with MCI patients experiencing anxiety due to their cognitive impairment and anxiety interfering with cognitive resources thus increasing cognitive impairment²⁷. Furthermore, anxiety severity was associated with amyloid deposition in MCI patients⁴⁵.

Regarding trajectories of BPSD in our cohort, the prevalence of apathy alone increased from 11,1% to 15,5% with different trajectories between converters (from 21,6% to 52,3 %) and non-convertors (stable around 9,5%), in agreement with previous studies⁴⁶. Even though the intensity of the symptoms in this cohort is low, an increase in apathy over time predicted conversion, suggesting that the prognostic depends not only of a cross sectional evaluation of the NPS but the rather on the patient's trajectory of the NPS over time²⁶.

Gonfrier *et al.*, reported an increase in NPS prevalence from 66% at baseline at 88% over 4 years in community dwelling AD individuals, with affective symptoms being stable at a

prevalence of 35%, whereas apathy showing a higher prevalence at baseline (49%) and an increase at 65%⁴⁷.

In our study, although the prevalence of depression alone was higher than the prevalence of apathy at baseline (21,3%) it remained stable over time. The trajectories did not differ between converters and non-convertors, although converters have a higher prevalence at baseline and at 60 months.

Apathy and depression can cooccur. Here, we report a prevalence of 6,1% at baseline in non-converters, stable over time, and of 11,6% in converters, with an increase of 7,7% over 60 months and the presence of both apathy and depression increases the risk of conversion by 2,59, in the multivariate model, probably linked to the underlying neuro-degenerative process. Apathy and depression have different neuronal pathways. Apathy has been linked to dopaminergic transmission in imaging studies⁴⁹ and dopaminergic agents (methylphenidate and bupropion, that inhibit the recapture of dopamine, dopamine agonists, L-Dopa) seem to reduce apathy in different neurodegenerative disorders⁵⁰.

Brain imaging associates apathy with several areas such as anterior cingulate cortex, dorsolateral cortex, inferior frontal gyrus^{51 52}. In MCI patients, apathy was correlated with a hypometabolism in the posterior cingulate that matches the pattern of prodromal AD⁵³. Depression in MCI was associated with glucose hypometabolism in frontal regions⁵⁴. In depression serotonergic transmission is reduced in posterior cingulated and amygdala-hippocampus complex⁵¹. Furthermore, SSRI treatment slows the progression of grey matter atrophy in the frontal lobe in depressed MCI subjects, with beneficial effects on longitudinal cognitive performance, independent of amyloid β status⁵⁵, and delays the progression from MCI to Alzheimer's dementia by approximately 3 years in long term treatment⁵⁶. Common pathophysiological events in depression and Alzheimer's dementia have been described, involving amyloid β accumulation, neuroinflammation, aberrant TNF α signalisation, and a deficit of BDNF and TGF β 1. SSRIs possess anti-inflammatory properties, contributing to treatment response in MDD and providing a protective effect against neurodegeneration^{57 58}. Nevertheless, when prescribing an antidepressant, apathy should be thoroughly assessed, since SSRI might increase the severity of apathy, when inappropriately prescribed^{50 59}.

Limitations and strengths of the present study

MEMENTO is a large multicentre prospective longitudinal cohort with extensive and frequent follow-ups of cognitive and behaviour states, which includes patients with SCI and recently diagnosed MCI. Data was acquired in a highly standardized fashion. Apathy and depression were investigated with the NPI-C, a revised version of the NPI, which can be used as a domain specific measure³¹, and were considered independently in the analysis

Despite several study strengths, the results must be reviewed in the context of study limitations. Patients were recruited via Memory Clinics; thus, they are subjected to a selection bias and may not be representative of the general population. However, in this study were involved 28 Memory Clinics across the country. The age of onset of neuropsychiatric symptoms is unknown. Furthermore, in this analysis we did not consider the patient's previous psychiatric history (e.g chronic depression) nor the current medication (antidepressants, beta-blockers, antipsychotics, medication that could modify apathy, anxiety and depression).

Furthermore, our objective was to study the impact of apathy and depression on dementia conversion but there are other risk factors, like anxiety that can interfere, and these factors were not considered independently of apathy and depression.

Perspectives

MEMENTO cohort allows the evaluation of patients presenting with cognitive disturbances in an early stage. Some of them are rapid converters towards dementia. In the population of rapid converters, the impact of BPSD should be carefully studied, considering anxiety and sleep disturbances independently, in order to identify high risk patients, and being able to predict how long it will take before conversion to dementia.

Furthermore, in the MEMENTO cohort, patients underwent extensive evaluations, including neuroimaging, which may allow in-depth investigation of the neuroanatomical correlates of apathy and depression during follow-up.

Conclusion

Apathy and depression have different trajectories among individuals with SCD and apathy alone is more likely, compared to depression, to be associated with conversion to dementia.

List of abbreviations

SCD: Subjective Cognitive Decline; AD: Alzheimer's disease; MMSE: Mini Mental State Examination.

MBI: Mild Behavior Impairment; MCI: Mild Cognitive Impairment, BPSD: Behavior and Psychological Symptoms of Dementia; NPI: Neuropsychiatric Inventory, NPI-C: Neuropsychiatric Inventory Clinician-rating; NPI-Q Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; mNCD: minor Neurocognitive Disorder; MNCD: major neurocognitive disorder; MDD: Major Depressive Disorder

Ethical Approval and Consent to participate

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. According to the French law no consent was required since this study is based on an anonymous database. We checked STROBE statement in drafting the paper ⁶⁰.

Acknowledgements

We thank all the participating centers who participated in the Memento Cohort

Funding

The Memento Cohort was funded by the French Ministry of Health as part of the French Alzheimer plan 2008-2012.

References

1. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(2):115-26. doi: 10.1159/000112509 [published Online First: 2007/12/19]
2. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74(1):58-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162 [published Online First: 2016/11/29]
3. Gao Y, Huang C, Zhao K, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(5):441-9. doi: 10.1002/gps.3845 [published Online First: 2012/07/21]
4. Robert P, Lanctot KL, Aguera-Ortiz L, et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry* 2018;54:71-76. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.008 [published Online First: 2018/08/21]
5. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(8):470-84. doi: 10.1038/s41583-018-0029-9 [published Online First: 2018/06/28]
6. van Dalen JW, van Wanrooij LL, Moll van Charante EP, et al. Association of Apathy With Risk of Incident Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2018;75(10):1012-21. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1877 [published Online First: 2018/07/22]
7. Manera V, Fabre R, Stella F, et al. A survey on the prevalence of apathy in elderly people referred to specialized memory centers. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34(10):1369-77. doi: 10.1002/gps.5125 [published Online First: 2019/04/18]
8. Murakami T, Hama S, Yamashita H, et al. Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(9):840-7. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.057 [published Online First: 2013/04/10]
9. Eyre HA, Siddarth P, van Dyk K, et al. Neural correlates of apathy in late-life depression: a pilot [(18) F]FDDNP positron emission tomography study. *Psychogeriatrics* 2017;17(3):186-93. doi: 10.1111/psyg.12213 [published Online First: 2017/01/29]
10. Prange S, Metereau E, Maillet A, et al. Early limbic microstructural alterations in apathy and depression in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34(11):1644-54. doi: 10.1002/mds.27793 [published Online First: 2019/07/17]
11. Soysal P, Veronese N, Thompson T, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2017;36:78-87. doi: 10.1016/j.arr.2017.03.005
12. Clarke DE, Ko JY, Lyketsos C, et al. Apathy and cognitive and functional decline in community-dwelling older adults: results from the Baltimore ECA longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 2010;22(5):819-29. doi: 10.1017/S1041610209991402 [published Online First: 2010/05/19]
13. Ayers E, Shapiro M, Holtzer R, et al. Symptoms of Apathy Independently Predict Incident Frailty and Disability in Community-Dwelling Older Adults. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2017;78(5):e529-e36. doi: 10.4088/jcp.15m10113
14. Brown PJ, Roose SP, O'Boyle KR, et al. Frailty and Its Correlates in Adults With Late Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28(2):145-54. doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.005 [published Online First: 2019/11/18]
15. Brown PJ, Roose SP, Fieo R, et al. Frailty and depression in older adults: a high-risk clinical population. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22(11):1083-95. doi: 10.1016/j.jagp.2013.04.010 [published Online First: 2013/08/27]

16. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement* 2016;12(2):195-202. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.017 [published Online First: 2015/06/23]
17. Lin Y, Shan PY, Jiang WJ, et al. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurol Sci* 2019;40(1):41-49. doi: 10.1007/s10072-018-3620-y [published Online First: 2018/11/07]
18. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001 [published Online First: 2014/05/07]
19. Sheikh F, Ismail Z, Mortby ME, et al. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *Int Psychogeriatr* 2018;30(2):233-44. doi: 10.1017/S104161021700151X [published Online First: 2017/09/08]
20. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet* 2013;382(9902):1405-12. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61570-6
21. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Vieira D, et al. The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27(8):873-82. doi: 10.1016/j.jagp.2019.02.003 [published Online First: 2019/03/27]
22. Vicini Chilovi B, Conti M, Zanetti M, et al. Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(4):390-8. doi: 10.1159/000210045 [published Online First: 2009/04/03]
23. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, et al. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis* 2010;20(1):175-83. doi: 10.3233/jad-2010-1352 [published Online First: 2010/02/19]
24. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25(6):457-61. doi: 10.1097/YCO.0b013e328356c368 [published Online First: 2012/07/18]
25. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of neurology* 2004;61(8):1290-3. doi: 10.1001/archneur.61.8.1290 [published Online First: 2004/08/18]
26. Leoutsakos JS, Wise EA, Lyketsos CG, et al. Trajectories of neuropsychiatric symptoms over time in healthy volunteers and risk of MCI and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019;34(12):1865-73. doi: 10.1002/gps.5203 [published Online First: 2019/08/28]
27. Martin E, Velayudhan L. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2020:1-13. doi: 10.1159/000507078 [published Online First: 2020/04/15]
28. Dufouil C, Dubois B, Vellas B, et al. Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1):67. doi: 10.1186/s13195-017-0288-0 [published Online First: 2017/08/31]
29. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43(11):2412-4. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a [published Online First: 1993/11/01]
30. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(5 Suppl 6):S10-6. doi: 10.1212/wnl.48.5_suppl_6.10s [published Online First: 1997/05/01]
31. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in

- dementia. *Int Psychogeriatr* 2010;22(6):984-94. doi: 10.1017/S1041610210000876 [published Online First: 2010/07/03]
32. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, et al. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two-year longitudinal Maasbed study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(6):523-30. doi: 10.1002/gps.1316 [published Online First: 2005/05/28]
 33. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, et al. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part II: relationships among behavioural sub-syndromes and the influence of clinical variables. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(6):531-6. doi: 10.1002/gps.1317 [published Online First: 2005/05/28]
 34. Zeitzer JM, David R, Friedman L, et al. Phenotyping apathy in individuals with Alzheimer disease using functional principal component analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21(4):391-7. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.012 [published Online First: 2013/03/19]
 35. David R, Mulin E, Friedman L, et al. Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: an actigraphic study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20(9):806-14. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823038af [published Online First: 2011/10/15]
 36. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-44. doi: 10.1212/wnl.34.7.939 [published Online First: 1984/07/01]
 37. Robert PH, Berr C, Volteau M, et al. Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(9):770-6. doi: 10.1097/JGP.0b013e31817e73db [published Online First: 2008/09/02]
 38. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3(3):243-54. doi: 10.1176/jnp.3.3.243 [published Online First: 1991/01/01]
 39. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, et al. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001;158(6):872-7. doi: 10.1176/appi.ajp.158.6.872 [published Online First: 2001/06/01]
 40. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(2):129-41. [published Online First: 2002/04/02]
 41. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(2):233-9. doi: 10.1176/jnp.12.2.233 [published Online First: 2000/09/23]
 42. Olaya B, Moneta MV, Miret M, et al. Course of depression and cognitive decline at 3-year follow-up: The role of age of onset. *Psychol Aging* 2019;34(4):475-85. doi: 10.1037/pag0000354 [published Online First: 2019/05/14]
 43. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202(5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307 [published Online First: 2013/05/03]
 44. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, et al. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24(10):823-42. doi: 10.1016/j.jagp.2016.05.015 [published Online First: 2016/09/04]
 45. Bensamoun D, Guignard R, Furst AJ, et al. Associations between Neuropsychiatric Symptoms and Cerebral Amyloid Deposition in Cognitively Impaired Elderly People. *J Alzheimers Dis* 2016;49(2):387-98. doi: 10.3233/JAD-150181 [published Online First: 2015/10/21]
 46. Lo TWB, Karamah WK, Barfett JJ, et al. Association Between Neuropsychiatric Symptom Trajectory and Conversion to Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2019 doi: 10.1097/wad.0000000000000356 [published Online First: 2019/10/22]

47. Gonfrier S, Andrieu S, Renaud D, et al. Course of neuropsychiatric symptoms during a 4-year follow up in the REAL-FR cohort. *The journal of nutrition, health & aging* 2012;16(2):134-7. doi: 10.1007/s12603-011-0147-9 [published Online First: 2012/02/11]
48. Zhu CW, Grossman HT, Sano M. Why Do They Just Sit? Apathy as a Core Symptom of Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27(4):395-405. doi: 10.1016/j.jagp.2018.12.013 [published Online First: 2019/01/19]
49. David R, Koulibaly M, Benoit M, et al. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. *Clinical neurology and neurosurgery* 2008;110(1):19-24. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.08.007 [published Online First: 2007/09/29]
50. Bogdan A, Manera V, Koenig A, et al. Pharmacologic Approaches for the Management of Apathy in Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Pharmacology* 2020;10(1581) doi: 10.3389/fphar.2019.01581
51. Benoit M, Robert PH. Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011;310(1-2):58-60. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.006 [published Online First: 2011/08/13]
52. Kim JW, Lee DY, Choo IH, et al. Microstructural alteration of the anterior cingulum is associated with apathy in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19(7):644-53. doi: 10.1097/JGP.0b013e31820d0cc73 [published Online First: 2011/06/29]
53. Delrieu J, Desmidt T, Camus V, et al. Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: an FDG-PET ADNI study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30(5):470-7. doi: 10.1002/gps.4161 [published Online First: 2014/06/24]
54. Lee HS, Choo IH, Lee DY, et al. Frontal Dysfunction Underlies Depression in Mild Cognitive Impairment: A FDG-PET Study. *Psychiatry investigation* 2010;7(3):208-14. doi: 10.4306/pi.2010.7.3.208 [published Online First: 2010/10/12]
55. Brendel M, Sauerbeck J, Greven S, et al. Serotonin Selective Reuptake Inhibitor Treatment Improves Cognition and Grey Matter Atrophy but not Amyloid Burden During Two-Year Follow-Up in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms. *J Alzheimers Dis* 2018;65(3):793-806. doi: 10.3233/jad-170387 [published Online First: 2018/07/17]
56. Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, et al. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry* 2018;175(3):232-41. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040404 [published Online First: 2017/11/29]
57. Caraci F, Spampinato SF, Morgese MG, et al. Neurobiological links between depression and AD: The role of TGF- β 1 signaling as a new pharmacological target. *Pharmacological research* 2018;130:374-84. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.007 [published Online First: 2018/02/14]
58. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology* 2013;67:304-17. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.10.002 [published Online First: 2012/10/23]
59. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, et al. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017;221:31-35. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.048 [published Online First: 2017/06/20]
60. Vandenberghe JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology* 2007;18(6):805-35. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181577511

Le serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.