



HAL
open science

Évolution cognitive des pathologies psychiatriques : une étude rétrospective sur une cohorte de patients pris en charge en centre mémoire

Odile Dubuisson

► **To cite this version:**

Odile Dubuisson. Évolution cognitive des pathologies psychiatriques : une étude rétrospective sur une cohorte de patients pris en charge en centre mémoire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04599409

HAL Id: dumas-04599409

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04599409>

Submitted on 3 Jun 2024

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.

**Évolution cognitive des pathologies psychiatriques :
une étude rétrospective sur une cohorte de patients
pris en charge en centre mémoire**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES DE
MARSEILLE**

Le 31 Mai 2024

Par Madame Odile DUBUISSON

Née le 24 juillet 1994 à Lille (59)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

OPTION PSYCHIATRIE DE LA PERSONNE ÂGÉE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BONIN-GUILLAUME Sylvie	Président
Monsieur le Docteur (MCU-PH) GUIVARCH Jokthan	Assesseur
Madame le Docteur TASTEVIN Maud	Directeur
Madame le Docteur KORIC Lejla	Assesseur

**Évolution cognitive des pathologies psychiatriques :
une étude rétrospective sur une cohorte de patients
pris en charge en centre mémoire**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES DE
MARSEILLE**

Le 31 Mai 2024

Par Madame Odile DUBUISSON

Née le 24 juillet 1994 à Lille (59)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

OPTION PSYCHIATRIE DE LA PERSONNE ÂGÉE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur BONIN-GUILLAUME Sylvie	Président
Monsieur le Docteur (MCU-PH) GUIVARCH Jokthan	Assesseur
Madame le Docteur TASTEVIN Maud	Directeur
Madame le Docteur KORIC Lejla	Assesseur

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales
Conseiller

Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI
Pr. Philippe BERBIS
Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE
Pr. Jean-Louis MEGE
Pr. Justin MICHEL
Pr. Stéphane BERDAH
Pr. Jean-Noël ARGENSON
Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ
Pr. Stéphane RANQUE
Pr. Véronique VITTON
Pr. Gabrielle SARLON
Pr. Frédéric CASTINETTI
Pr. Thomas GRAILLON

Ecole de médecine

Directeur

Pr. Jean-Michel VITON

Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU
Pr. Anne-Laure PELISSIER
Pr. Marie-Aleth RICHARD
Pr. Marc BARTHET
Pr. Aurélie DAUMAS
Pr. Patrick DESSI
Pr. Benjamin BLONDEL
Pr. Christophe BARTOLI
Dr. Noémie RESSEGUIER
Lily BLANC-PACCHIONI

Ecole de médecine dentaire

Directeur

Directeurs adjoints

Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

Ecole de maïeutique

Directrice

Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

Ecole des sciences de la réadaptation

Directeur

Directrice adjointe

Pr. Laurent BENSOUSSAN

Pr. Valérie AGHABABIAN

Ecole des sciences infirmières

Directeur

Pr. Sebastien COLSON

Professeurs honoraires

AGOSTINI Serge	CHARPIN Denis	GEROLAMI-SANTANDREA André
ALBANESE Jacques	CHARREL Michel	GIUDICELLI Sébastien
ALDIGHERI René	CHAUVÉL Patrick	GOUDARD Alain
ALESSANDRINI Pierre	CHOUX Maurice	GOUIN François
ALLIEZ Bernard	CIANFARANI François	GRILLO Jean-Marie
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel	GRIMAUD Jean-Charles
AQUARON Robert	CLEMENT Robert	GRISOLI François
ARGEME Maxime	COMBALBERT André	GROB Jean-Jacques
ASSADOURIAN Robert	CONTE-DEVOLX Bernard	GROULIER Pierre
AUFFRAY Jean-Pierre	CORRIOL Jacques	GUY S Jean-Michel
AUTILLO-TOUATI Amapola	COULANGE Christian	HADIDA/SAYAG Jacqueline
AZORIN Jean-Michel	CURVALE Georges	HARLE Jean-Robert
BAILLE Daniel	DALMAS Henri	HASSOUN Jacques
BAILLE Yves	DE MICO Philippe	HEIM Marc
BARDOT Jacques	DEJOU Jacques	HOUEL Jean
BARDOT André	DELPÉRO Jean-Robert	HUGUET Jean-François
BERARD Pierre	DESSEIN Alain	JAQUET Philippe
BERGOIN Maurice	DELARQUE Alain	JAMMES Yves
BERLAND Yvon	DENIS Danièle	JOUE PAULETTE
BERNARD Dominique	DEVIN Robert	JUHAN Claude
BERNARD Jean-Louis	DEVRED Philippe	JUIN Pierre
BERNARD Pierre-Marie	DJIANE Pierre	KAPHAN Gérard
BERTRAND Edmond	DONNET Vincent	KASBARIAN Michel
BISSET Jean-Pierre	DUCASSOU Jacques	KLEISBAUER Jean-Pierre
BLANC Bernard	DUFOUR Michel	LACHARD Jean
BLANC Jean-Louis	DUMON Henri	LAFFARGUE Pierre
BOLLINI Gérard	DURAND Jean-Marc	LAUGIER René
BONGRAND Pierre	ENJALBERT Alain	LE TREUT Yves
BONNEAU Henri	ERARD Jacques	LEGRE Régis
BONNET Jean-Louis	FAUGÈRE Gérard	LEVY Samuel
BONNOIT Jean	FAVRE Roger	LOUCHET Edmond
BORY Michel	FIECHI Marius	LOUIS René
BOTTA Alain	FARNARIER Georges	LUCIANI Jean-Marie
BOTTA-FRIDLUND Danièle	FIGARELLA Jacques	MAGALON Guy
BOUBLI Léon	FIGARELLA-BRANGER Dominique	MAGNAN Jacques
BOURGADE Augustin	FONTES Michel	MALLAN- MANCINI Josette
BOUVENOT Gilles	FOUREL Jean	MALMEJAC Claude
BOUYALA Jean-Marie	FRANCES Yves	MARANINCHI Dominique
BREMOND Georges	FRANCOIS Georges	MARIANI Paul
BRICOT René	FUENTES Pierre	MARTIN Claude
BRUNET Christian	GABRIEL Bernard	MARTINI Louis
BUREAU Henri	GALINIER Louis	MATTEI Jean François
CAMBOULIVES Jean	GALLAIS Hervé	MERCIER Claude
CARTOUZOU Guy	GAMERRE Marc	MICHEL Jean
CAU Pierre	GARCIN Michel	MICHOTÉY Georges
CHABOT Jean-Michel	GARNIER Jean-Marc	MIRANDA François
CHAMLIAN Albert	GAUTHIER André	MONFORT Gérard
	GERARD Raymond	MONGES André

Professeurs honoraires

MONGIN Maurice
MOULIN Guy
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLIVE Daniel
OLMER Michel
OREHEK Jean
ORTHLIEB Jean-Daniel
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
REBOUL Maurice
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUDIER Jean
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

Emeritat

2023

Pr AMBROSI Pierre	31/08/2026
Pr OLIVE Daniel	31/08/2026
Pr ROUDIER Jean	31/08/2026
Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr BERLAND Yvon	31/08/2024
Pr CHARPIN Denis	31/08/2024
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2024
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2024
Pr COZZONE Patrick	31/08/2024
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2024
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2024

2022

Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2023
Pr CHARPIN Denis	31/08/2023
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2023
Pr COZZONE Patrick	31/08/2023
Pr FONTES Michel	31/08/2023
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2023
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2023
Pr DEJOU Jacques	31/08/2023
Pr HUE Olivier	31/08/2023

2021

Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2022
Pr BRUNET Christian	31/08/2022
Pr COZZONE Patrick	31/08/2022
Pr FAVRE Roger	31/08/2022
Pr FONTES Michel	31/08/2022
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2022
Pr OLIVER Charles	31/08/2022

2020

Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2021
Pr COZZONE Patrick	31/08/2021
Pr FAVRE Roger	31/08/2021
Pr FONTES Michel	31/08/2021
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2021
Pr WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2019

Pr	BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr	CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr	FRANCES Yves	31/08/2022
Pr	CAU Pierre	31/08/2020
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2020
Pr	DELMONT Jean	31/08/2020
Pr	FAVRE Roger	31/08/2020
Pr	FONTES Michel	31/08/2020
Pr	MAGALON Guy	31/08/2020
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2020
Pr	OLIVER Charles	31/08/2020
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2018

Pr	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2019
Pr	DELMONT Jean	31/08/2019
Pr	FAVRE Roger	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2019
Pr	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2017

Pr	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
Pr	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2018
Pr	DELMONT Jean	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2018
Pr	OLIVER Charles	31/08/2018
Pr	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2016

Pr	BONGRAND Pierre	31/08/2019
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
Pr	BRUNET Christian	31/08/2019
Pr	CAU Pierre	31/08/2019
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2017
Pr	FAVRE Roger	31/08/2017
Pr	FONTES Michel	31/08/2019
Pr	JAMMES Yves	31/08/2019
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2017
Pr	POITOUT Dominique	31/08/2019
Pr	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
Pr	VIALETES Bernard	31/08/2019

2015

Pr	COULANGE Christian	31/08/2018
Pr	COURAND François	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2016
Pr	MATTEI Jean-François	31/08/2016
Pr	OLIVER Charles	31/08/2016
Pr	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2014

Pr	FUENTES Pierre	31/08/2017
Pr	GAMERRE Marc	31/08/2017
Pr	MAGALON Guy	31/08/2017
Pr	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2013

Pr	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
Pr	CARAYON Pierre	31/08/2016
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2016
Pr	DELMONT Jean	31/08/2016
Pr	HENRY Jean-François	31/08/2016
Pr	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
Pr	RUFO Marcel	31/08/2016
Pr	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2012

Pr AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
Pr BOUVENOT Gilles	31/08/2015
Pr CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
Pr FAVRE Roger	31/08/2015
Pr MATTEI Jean-François	31/08/2015
Pr OLIVER Charles	31/08/2015
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2015

2011

Pr DI MARINO Vincent	31/08/2015
Pr MARTIN Pierre	31/08/2015
Pr METRAS Dominique	31/08/2015

2010

Pr MAGNAN Jacques	31/12/2014
-------------------	------------

2009

Pr DJIANE Pierre	31/08/2011
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2012

2008

Pr LEVY Samuel	31/08/2011
Pr JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
Pr PONCET Michel	31/08/2011
Pr KASBARIAN Michel	31/08/2011
Pr ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

Docteurs Honoris Causa

1967

Pr DADI (Italie)
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

1975

Pr O. SWENSON (U.S.A.)
Pr Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

Pr C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
Pr C. GIBBS (U.S.A.)
J.DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

Pr H. RAPPAPORT (U.S.A.)
Pr M. SCHOU (Danemark)
Pr M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
Pr S. REFSUM (Norvège)

1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

1986

Pr E. MIHICH (U.S.A.)
Pr T. MUNSAT (U.S.A.)
Pr LIANA BOLIS (Suisse)
Pr L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

Pr R. BERGUER (U.S.A.)
Pr W.K. ENGEL (U.S.A.)
Pr V. ASKANAS (U.S.A.)
Pr J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
Pr A. DAVIGNON (Canada)
Pr A. BETTARELLO (Brésil)

1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)
Pr J. PORTER (U.S.A.)

1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
Pr D. CARSON (U.S.A.)
Pr T. YAMAMURO (Japon)

1994

Pr G. KARPATI (Canada)
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)
Pr M. MULLER (Suisse)
Pr V. BONOMINI (Italie)

1997

Pr C. DINARELLO (U.S.A.)
Pr D. STULBERG (U.S.A.)
Pr A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
Pr P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
Pr D. COLLEN (Belgique)
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

Docteurs Honoris Causa

2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. DAKE (U.S.A.)

2005

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CASTINETTI Frédéric	FLECHER Xavier
ALIMI Yves	CECCALDI Mathieu	FOUILLOUX Virginie
AMABILE Philippe	CERMOLACCE Michel	FOTI Bruno
ANDRE Nicolas	CHAGNAUD Christophe	FOURNIER Pierre-Edouard
ARGENSON Jean-Noël	CHAMBOST Hervé	FRANCESCHI Frédéric
ASTOUL Philippe	CHAMPSAUR Pierre	FUENTES Stéphane
ATTARIAN Shahram	CHANEZ Pascal	GABERT Jean
AUDOIN Bertrand	CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GABORIT Bénédicte
AUQUIER Pascal	CHARREL Rémi	GAINNIER Marc
AVIERINOS Jean-François	CHAUMOITRE Kathia	<i>GARCIA Stéphane (disponibilité)</i>
AZULAY Jean-Philippe	CHIARONI Jacques	GARIBOLDI Vlad
BARLIER-SETTI Anne	CHINOT Olivier	GAUDART Jean
BARLOGIS Vincent	CHOSSEGROS Cyrille	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BARTHET Marc	COLLART Frédéric	GENTILE Stéphanie
BARTOLI Christophe	COSTELLO Régis	GERBEAUX Patrick
BARTOLI Jean-Michel	COUDERC Anne-Laure	GEROLAMI/SANTANDREA René
BARTOLI Michel	COURBIERE Blandine	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
BARTOLOMEI Fabrice	CRAVELLO Ludovic	GIORGI Roch
BASTIDE Cyrille	CUISSET Thomas	GIOVANNI Antoine
BAT Flora	CUNY Thomas	GIRARD Nadine
BELIARD-LASSERRE Sophie	DA FONSECA David	GIRAUD/CHABROL Brigitte
BENSOUSSAN Laurent	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	GONCALVES Anthony
BERBIS Philippe	DANIEL Laurent	GONZALEZ Jean- Michel
BERBIS Julie	DARMON Patrice	GRAILLON Thomas
BERDAH Stéphane	DAUMAS Aurélie	GRANEL/REY Brigitte
BEROUD Christophe	DAVID Thierry	GRANDVAL Philippe
BERTRAND Baptiste	D'ERCOLE Claude	GREILLIER Laurent
BERTUCCI François	D'JOURNO Xavier	GUEDJ Eric
BEYER-BERJOT Laura	DEHARO Jean-Claude	GUIEU Régis
BLAISE Didier	DELAPORTE Emmanuel	GUIS Sandrine
BLANC Julie	<i>DESSI Patrick (Surnombre)</i>	GUYOT-CECCALDI Laurent
BLIN Olivier	DEVILLIER Raynier	GUYE Maxime
BLONDEL Benjamin	DISDIER Patrick	HABIB Gilbert
BOISSIER Romain	DODDOLI Christophe	HARDWIGSEN Jean
BONIN/GUILLAUME Sylvie	DRANCOURT Michel	HOUVENAEGHEL Gilles
BONELLO Laurent	DUBOURG Grégory	HRAIECH Sami
BOULATE David	DUBUS Jean-Christophe	JACQUIER Alexis
BOYER Laurent	DUFFAUD Florence	JOURDE-CHICHE Noémie
BREGEON Fabienne	DUFOUR Henry	JOUVE Jean-Luc
BRETELLE Florence	DUSSOL Bertrand	KAPLANSKI Gilles
BROUQUI Philippe	EBBO Mikaël	KARSENTY Gilles
BRUDER Nicolas	ESCLASSAN Rémi	KERBAUL François (détachement)
BRUE Thierry	EUSEBIO Alexandre	KRAHN Martin
BRUNET Philippe	FABRE Alexandre	LAFFORGUE Pierre
BUKIET Frédéric	FAKHRY Nicolas	LAGIER Jean-Christophe
BURTEY Stéphane	FAURE Alice	LAMBAUDIE Eric
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	FELICIAN Olivier	LANCON Christophe
CASANOVA Dominique	FENOLLAR Florence	LA SCOLA Bernard

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE GALL Michel
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas (disponibilité)
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MONNET-CORTI Virginie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao
PHILIP-ALLIEZ Camille
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RADULESCO Thomas
RANQUE Stéphane
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
SUISSA Laurent
TABOURET Emeline
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel (détachement)
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLA Antoine
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke (détachement)
VIVIER Eric
XERRI Luc
ZIELESKIEWICZ Laurent

◆ **Professeurs des Universités**

ABOUT Imad
ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

◆ **Professeur certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège

Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOUDHARAM Gérard	GIRAUD Thomas	RESSEGUIER Noémie
AHERFI Sarah	GIRAUDEAU Anne	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Thomas
ANTEZACK Angéline	GOURIET Frédérique	ROCHE-POGGI Philippe
APPAY Romain	GRIMALDI Stéphane	ROCHIGNEUX Philippe
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GUERIN Carole	ROMANET Pauline
BALLESTER Benoit	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SABATIER Renaud
BARON Sophie	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GUIBVARC'H Maud	SAULTIER Paul
BELLONI Didier	GUIVARCH Jokthan	SAVEANU Alexandru
BENYAMINE Audrey	HABERT Paul	SILVESTRI Frédéric
BIRNBAUM David	HAK Jean-François	STELLMANN Jan-Patrick
BLANCHET Isabelle	HAUTIER Aurélie	STEPHAN Grégory
BOBOT Mickael	HEIM Xavier	SUCHON Pierre
BOHAR Jacques	IBRAHIM KOSTA Manal	<i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i>
BONINI Francesca	JACQUOT Bruno	TOSELLO Alain
BOUCRAUT Joseph	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
BOULAMERY Audrey	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
BOULLU/CIOCCA Sandrine	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
BOUSSEN Salah Michel	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
BUFFAT Christophe	LABORDE Gilles	VENTON Geoffroy
CAMILLERI Serge	LABIT-BOUVIER Corinne	ZATTARA/CANNONI Hélène
CAMOIN Ariane	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CAMPANA Fabrice	LAGARDE Stanislas	
CARRON Romain	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CASAZZA Estelle	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
CASSAGNE Carole	LAMBERT Isabelle	
CATHERINE Jean-Hugues	LAURENT Michel	
CHAUDET Hervé	LENOIR Marien	
CHOPINET Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
CHRETIEN Anne-Sophie	MAAROUF Adil	
COZE Carole	MACAGNO Nicolas	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MALISSEN Nausicaa	
DALES Jean-Philippe	<i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i>	
DARIEL Anne	MEGE Diane	
DEHARO Pierre	MENSE Chloé	
DELLIAUX Stéphane	MENU Estelle	
DELTEIL Clémence	MORAND-HUGUET Aurélie	
DESPLAT/JEGO Sophie	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NETTER Antoine	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOIRRIET-ESCLASSAN Emmanuelle	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	PIZZO Francesca	
GARCIAZ Sylvain	POMMEL Ludovic	
GASTALDI Marguerite	PRECKEL Bernard-Eric	
GAUDRY Marine	PROST Solène	
GELSI/BOYER Véronique	RE Jean-Philippe	

◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MEZOUAR Soraya
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
GUERCIA Olivier
GUILLOT Laure
MIGLIARDI Jonathan
MITILIAN Eva
THERY Didier

◆ Maître de conférences associés à mi-temps

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure
VILLA Milène

◆ **CDI LRU temps plein Ecole des Sciences de la réadaptation**

Formation Ergothérapie

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

Formation Pédicurie-Podologie

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

Formation Orthoptie

MONTICOLO Chloé

Formation Masso-Kinésithérapie

AUTHIER Guillaume	HOUDANT Benjamin
CAORS Béatrice	MIRAPEIX Sébastien
CHAULLET Karine	MULLER Philippe
ERCOLANO Bruno	ROSTAGNO Stéphan
HENRY Joannie	

◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

◆ **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

SACHAU-CARCEL Géraldine

◆ **CDI LRU Ecole de Maïeutique**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

◆ ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)
GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) (disponibilité)
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

◆ ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)
XERRI Luc (PU-PH)
APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)

◆ ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)
BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

◆ ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

◆ ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)
SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

◆ BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
DUBOURG Grégory (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) (disponibilité)
BARON Sophie (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)
CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

◆ BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE ET MEDECINE DU
DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

◆ **BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)
BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)
CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF)
(69ème section)

◆ **BIostatISTIQUES,
INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES
DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)
CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

◆ **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)
PROST Solène (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)
FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

◆ **CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)
DEHARO Pierre (MCU PH)

◆ **CHIRURGIE VISCERALE
ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)
BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
CHOPINET Sophie (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
PESENTI Sébastien (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) (détachement)
DARIEL Anne (MCU-PH)

◆ **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
TABOURET Emeline (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)
GAUDRY Marine (MCU-PH)

◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

◆ **DERMATOLOGIE - VENERELOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT-CECCALDI Laurent (PU-PH)
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)
COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

◆ **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

◆ **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (PU-PH)

◆ EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

◆ IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)
FERON François (PR) (69ème section)
BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
HEIM Xavier (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

◆ MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)
ELDIN Carole (MCU-PH)

◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BLANC Julie (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)
NETTER Antoine (MCU-PH)

◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
DEVILLIER Raynier (PU PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
LOOSVELD Marie (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

◆ MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)
DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

◆ **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
COUDERC Anne-Laure (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)
BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

◆ **NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)
ATLAN Catherine (MCU-PH) (disponibilité)
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

◆ **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)
MEZOUAR Soraya (65ème section)

◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
VILLA Antoine (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

◆ **MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)
BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

◆ **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
GRAILLON Thomas (PU PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)
CARRON Romain (MCU PH)
TROUDE Lucas (MCU-PH)

◆ **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
SUISSA Laurent (PU-PH)
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)
MAAROUF Adil (MCU-PH)

◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023

◆ PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

◆ PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

◆ PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

◆ PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGÉON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

◆ **PSYCHOLOGIE -
PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

◆ **RADIOLOGIE ET
IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)
HABERT Paul (MCU PH)
HAK Jean-François (MCU PH)
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)
HRAIECH Sami (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

◆ **SCIENCES DE LA REEDUCATION
ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)
AUTHIER Guillaume
BLANC Catheline
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
GRIFFON Patricia
GIRAUDIER Anaïs
GRIFFON Patricia
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MONTICOLO Chloé
MULLER Philippe
PAVE Julien
PETITJEAN Aurélie
ROSTAGNO Stéphan
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)

◆ **THERAPEUTIQUE ;
MEDECINE D'URGENCE ;
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

◆ **MAÏËTIQUE 90**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
REPELLIN David
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

◆ **SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)
BOURRIQUEN Maryline (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
VILLA Milène (MAST)

◆ **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

LE GALL Michel (PU-PH)
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)
TARDIEU Corinne (PU-PH)
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)
BOHAR Jacques (MCU-PH)
CAMOIN Ariane (MCU-PH)
GAUBERT Jacques (MCU-PH)
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)
TASSERY Hervé (PU-PH)
TERRER Elodie (PU-PH)
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
BALLESTER Benoît (MCU-PH)
CASAZZA Estelle (MCU-PH)
GIRAUD Thomas (MCU-PH)
GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)
GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
JACQUOT Bruno (MCU-PH)
LABORDE Gilles (MCU-PH)
LAURENT Michel (MCU-PH)
MENSE Chloé (MCU-PH)
POMMEL Ludovic (MCU-PH)
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
RE Jean-Philippe (MCU-PH)
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
STEPHAN Grégory (MCU-PH)
TOSELLO Alain (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
BELLONI Didier (MCU-PH)
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

◆ **PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)
LE GALL Michel (PU-PH)
LAN Romain (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

REMERCIEMENTS

Merci à la **Professeure Bonin-Guillaume** de m'avoir fait l'honneur de votre présence pour présider cette thèse, merci pour votre engouement sur ce sujet qui m'est cher : la psychiatrie de la personne âgée.

Merci au **Docteur Guivarch** de m'avoir fait l'honneur de ta présence dans mon jury malgré le peu de temps dont tu disposes et merci surtout pour ce beau stage qui m'a grandement ouvert à la pédopsychiatrie, ce pan jusque-là méconnu du monde de l'enfance.

Merci à la **Docteure Tastevin** pour ta supervision sans faille, merci pour ton brillant compagnonnage dans ma thèse et ma formation de gérontopsychiatrie, merci pour ton ouverture sur ces sujets.

Merci à la **Docteure Koric**, pour ton aide à la conception de cette thèse, merci pour cette belle ouverture à la neurologie, merci pour ton engagement dans ma formation.

Merci à **Mme Lecoeur** pour cette aide précieuse dans la réalisation fastidieuse de ces analyses statistiques.

Merci à tous mes collègues passés et présents, merci pour ce que vous m'avez apporté dans ce début de carrière.

Merci à ma famille et mes amis pour ce soutien inconditionnel et cet amour sécurisant depuis près de trente ans.

Pour finir, merci à tous ces patients qui me font avancer chaque jour vers une vision toujours plus grande et tolérante du monde, et sans lesquels ce métier n'aurait aucun sens...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

INTRODUCTION _____ 4

I. Troubles neurocognitifs et troubles psychiatriques : une histoire commune __ 4

- 1) Introduction _____ 4
- 2) De l'Antiquité à la Renaissance _____ 4
- 3) XVIII^e siècle : un tournant pour les troubles mentaux _____ 5
- 4) Fin XIX^e début du XX^e siècle : l'apparition du sujet âgé dans la recherche scientifique _____ 6
- 5) Le début du XX^e siècle : une vision neuroanatomique _____ 7
- 7) Quelques histoires plus spécifiques _____ 8
- 8) Conclusion _____ 10

II. Définitions, épidémiologie et facteurs de risque des démences _____ 11

- 1) Définition des troubles neurocognitifs et démences _____ 11
- 2) Épidémiologie internationale _____ 12
- 3) Épidémiologie nationale _____ 13
- 4) Facteurs de risque des démences _____ 14
- 5) Conclusion _____ 16

III. Les grandes pathologies neurodégénératives : leur clinique, leur classification, les examens paracliniques _____ 17

- 1) La maladie d'Alzheimer _____ 17
- 2) La démence à corps de Lewy (DCL) _____ 22
- 3) La démence fronto-temporale (DFT) _____ 23

IV. Définition et épidémiologie des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence _____ 26

- 1) Historique et définition des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) _____ 26
- 2) Classification des SCPD _____ 26
- 3) Épidémiologie des SCPD _____ 27

V. Définition et épidémiologie des troubles psychiatriques du sujet âgé _____ 28

- 1) Dépression _____ 28
- 2) Schizophrénie et autres troubles psychotiques _____ 29
- 3) Troubles bipolaires _____ 32
- 4) Trouble anxieux _____ 33
- 5) Les troubles de l'usage de l'alcool _____ 34
- 6) Conclusion _____ 35

VI. La prise en charge des troubles psychiatriques et troubles neurocognitifs chez le sujet âgé	36
1) Les troubles psychiatriques	36
2) Les troubles cognitifs majeurs	36
3) Prise en charge des SCPD	38
4) L'importance de différencier l'origine du trouble	40
VII. L'impact des troubles psychiatriques dans les troubles cognitifs majeurs	41
1) Dépression et démence	41
2) Trouble bipolaire et démence	41
3) Psychose et démence	42
4) Conclusion	42
VIII. L'évolution cognitive des troubles psychiatriques	44
1) Introduction	44
2) Des concepts anciens : démence vésanique et pseudo-démence	44
3) Un panel d'altérations	45
4) Quelles atteintes dans les troubles cognitifs légers (TCL) ?	46
5) Des atypies dans les troubles cognitifs	47
6) Conclusion	48
OBJECTIF DE LA THESE	49
MATERIELS ET METHODES	50
I. Population	50
1) Critères d'inclusion	50
2) Critères d'exclusion	50
3) Diagramme de flux	51
II. Étude	52
1) Le type d'étude	52
2) La récupération des données	52
3) Variables relevées	53
III. Les statistiques	54
1) Les études épidémiologiques	54
2) Les analyses statistiques	54
RESULTATS	55
I. Résultats épidémiologiques de l'étude	55
1) Caractéristiques de la population à l'inclusion	55
2) Données à la suite de l'étude	59
3) Les examens réalisés	63
4) L'évolution des troubles cognitifs chez les non perdus de vue	64
II. Analyses statistiques	65

1) Contrôle qualité sur les variables quantitatives _____	65
2) Définition d'un seuil d'âge d'apparition des troubles psychiatriques pour classer les TCL et les TCM _____	68
3) Autres facteurs discriminants les TCL des TCM _____	72
4) Un âge différent d'apparition de troubles cognitifs entre populations psychiatrique et générale ? _____	75
5) Une recherche de sous-groupes parmi les TCM _____	76
DISCUSSION _____	82
I. Interprétation des analyses statistiques _____	82
1) Seuil d'âge d'apparition des troubles psychiatriques pour classer les TCL et les TCM	82
2) Autres facteurs discriminants entre TCL et les TCM _____	82
3) Un âge de consultation plus jeune pour les populations psychiatriques _____	83
4) Une recherche de sous-groupes parmi les TCM _____	84
II. Les limites de cette étude _____	84
1) Une étude rétrospective _____	84
2) Questionnement autour du diagnostic psychiatrique _____	85
3) Questionnement autour du diagnostic neurologique _____	86
4) De nombreux perdus de vue _____	86
5) Taille des sous-groupes _____	87
III. La suite de la recherche _____	88
1) Les troubles cognitifs majeurs _____	88
2) L'anatomopathologie _____	88
3) Les neurofilaments _____	89
4) Réhabiliter un ancien concept _____	90
IV. Comment améliorer les pratiques actuelles ? _____	91
ANNEXES _____	92
Légende des figures et tableaux _____	92
ABREVIATIONS _____	97
BIBLIOGRAPHIE _____	98

INTRODUCTION :

I. Troubles neurocognitifs et troubles psychiatriques : une histoire commune

1) Introduction

La division entre la folie et la démence n'est que récente. Longtemps les concepts se sont chevauchés et intriqués dans les descriptions sémiologiques. L'histoire des troubles psychiatriques et neurocognitifs est à regarder conjointement jusqu'à un changement de paradigme qui s'établit au XX^e siècle et a servi d'ébauche pour les classifications actuelles.

2) De l'Antiquité à la Renaissance

Hippocrate (de 460 à 377 av. J.-C.), souvent considéré comme le fondateur de notre médecine occidentale, propose des premières descriptions de la mélancolie, comme étant un trouble de l'humeur caractérisé par une tristesse profonde et un sentiment d'inutilité. Cependant ni Hippocrate, ni Galien ne s'intéressent aux troubles des populations âgées.

Les premières descriptions de la démence sénile viendraient des gréco-romains, notamment dans les descriptions générales du vieillissement. Ainsi, le grec Solon (de 640 à 558 av. J.-C.) décrit que la raison peut se dégrader par l'avancée en âge. De son côté le poète romain Juvénal (de 55 à 128 ap. J.-C.) dépeint dans ses poèmes de manière plus précise la démence sénile. Il y ajoute une perte progressive et inévitable de l'énergie vitale, associée à la notion de trouble mnésique. Les thérapeutiques évoquées à cette époque sont le maintien d'une activité physique comme psychique.

Il semblerait que peu d'écrits nous aient été transmis spécifiquement sur la démence du sujet âgé durant la période du Moyen-Âge. Le contexte religieux et sociétal influence la recherche scientifique. Sous l'emprise de l'Eglise, la folie est

considérée à cette époque comme une possession démoniaque, une punition divine et la manifestation du péché. Les prêtres pratiquent alors l'exorcisme, et les pèlerinages sont recommandés pour expier les péchés. Les sources proviennent souvent des registres des cours de justice royales. Les descriptions y sont variables allant de la déficience intellectuelle simple, à la mélancolie, voire la crise de fureur (1). Il semblerait cependant que le déclin cognitif lié à l'âge soit une caractéristique admise et reconnue (2).

Quelques descriptions du vieillissement cognitif de la personne âgée apparaissent au XIII^e siècle, notamment dans la littérature florentine de la famille Velluti. L'un des membres, Donat Velluti (1313-1370), y mentionne un homme âgé de 120 ans, perdant « la lumière de la raison ». Par la suite, un lien entre démence et folie apparaît régulièrement dans certains écrits de Shakespeare (1564-1616), comme dans sa pièce le roi Lear. Vers le XVI^e les premières intrications complexes organiques seraient décrites, notamment en lien avec la syphilis (3).

3) XVIII^e siècle : un tournant pour les troubles mentaux

Au XVIII^e siècle apparaissent dans le langage courant les mots démence et dément. Le terme de démence incorpore alors une dimension légale ainsi que médicale, et englobe l'idée générale de folie. Le dictionnaire de l'Académie de 1792 définit la démence comme « une véritable aliénation d'esprit, déclarée telle par les Médecins ou par les Juges ».

Au début du XIX^e siècle Philippe Pinel (1745-1826), psychiatre français, s'intéresse à la pathologie mentale de la personne âgée et son aspect invalidant. On lui doit la première classification des maladies mentales. Il regroupe les malades en quatre catégories : les maniaques, mélancoliques, idiots et déments. En 1801 il décrit la démence comme une « succession rapide, ou plutôt alternative non interrompue, d'idées isolées et d'émotions légères et disparates, mouvements désordonnés et actes successifs, d'extravagance, oubli complet de tout état antérieur, abolition de la faculté d'apercevoir les objets par les impressions faites sur les sens, oblitération du jugement, activité continuelle sans but et sans dessein, et nul sentiment de son existence ».

Jean-Etienne Esquirol (1772-1840), psychiatre français et élève de Pinel, approfondit les travaux de son maître. Il établit les différentes formes de mélancolie, distingue hallucinations et illusions et fait un parallèle entre folie et passions. En 1814, il propose une définition de la démence comme étant « (...) une affection cérébrale, ordinairement sans fièvre et chronique, caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté : l'incohérence des idées, le défaut de spontanéité intellectuelle et morale sont les signes de cette affection ». Ni Pinel, ni Esquirol ne décrivent dans la démence une irréversibilité des troubles, ou un âge avancé. La démence étant vue comme un stade terminal pour toutes sortes d'états mentaux, neurologiques et organiques (4).

Vers 1860, la démence ne sera plus considérée comme une maladie mentale, mais comme un groupe de maladies, les caractéristiques communes étant un affaiblissement mental incurable. Plusieurs démences sont alors dénombrées, les plus connues étant : la démence sénile, la démence aiguë, la démence précoce, la démence toxique, la paralysie générale, la démence vésanique (5).

4) Fin XIX^e début du XX^e siècle : l'apparition du sujet âgé dans la recherche scientifique

Vers la fin du XIX^e siècle, les particularités psychologiques/psychiatriques de la personne âgée rendent difficile l'extrapolation des connaissances sur le sujet d'âge moyen. Des recherches anatomocliniques commencent à être proposées, et étudient les cerveaux de patients séniles pour objectiver des potentielles lésions associées à la démence chez les sujets vieillissants. C'est dans ce contexte qu'apparaissent de nouvelles divisions nosographiques. Mais ces dernières ne restent basées que sur la clinique.

Emil Kraepelin (1856-1926), psychiatre allemand, distingue en 1889 les psychoses maniaco-dépressives des démences précoces. Dans le cas précis du sujet âgé il décrit plusieurs troubles comme la mélancolie d'involution, le délire de préjudice sénile, ainsi que la paraphrénie tardive.

Gilbert Ballet (1853-1916), neurologue français, propose quant à lui en 1912 le terme psychose hallucinatoire chronique. Il la décrit comme étant une « psychose survenant tardivement, caractérisée par un délire systématisé à thème persécutif avec hallucinations et automatisme mental » (5).

5) Le début du XX^e siècle : une vision neuroanatomique

Le développement de la recherche au début du XX^e permet l'entrée dans un nouveau paradigme d'une approche neuroanatomique et histologique. Des substituts organiques ou des lésions sont découvertes. La démence s'individualise progressivement des troubles psychiatriques. Ceci est décrit par le neurologue et psychiatre Arnold Pick (1851-1924), qui étudie les perturbations cognitives de la parole en lien avec une lésion corticale, ou par Aloïs Alzheimer (1864-1915), neurologue et psychiatre allemand, qui trouve des dégénérescences neurofibrillaires présentes chez des patients présentant des démences séniles (5).

6) Deuxième moitié du XX^e siècle à nos jours : apparition de classifications internationales et développement de la psychogériatrie

En 1949, l'OMS propose la 6^{ème} révision (CIM-6) de la Classification statistique internationale des maladies, qui décrit pour la première fois une classification des troubles mentaux (6). En 1990 la CIM-10 divise les différents troubles mentaux et du comportement en onze catégories (7) :

- Les troubles mentaux organiques (incluant les démences)
- Les troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives
- La schizophrénie, troubles schizotypiques et troubles délirants
- Troubles de l'humeur (affectifs)
- Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes – Troubles anxieux phobiques
- Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques
- Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte
- Retard mental
- Troubles du développement psychologique
- Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence
- Trouble mental, sans autre indication

C'est en 1952 que l'Association américaine de psychiatrie publie le premier Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) qui a pour but de créer une référence commune des troubles mentaux. Plusieurs éditions sont publiées : le DSM I (1952), DSM II (1968), DSM-III (1980) et sa forme révisée DSM-III-R (1987), le DSM-IV (1994) et sa forme révisée DSM-IV-TR (2000), et le DSM V (2013) (8).

Dans les années 1970 la médecine de la personne âgée se distingue, notamment avec l'apparition de la gériatrie. La question se pose également pour la psychiatrie du sujet âgé (9). En 1969 le premier manuel de gérontopsychiatrie est publié par le psychiatre suisse Christian Müller, et sera traduit en français en 1981 (7).

En 1996, l'OMS propose une définition consensuelle de la psychiatrie du sujet âgé, encore appelée gérontopsychiatrie : « La psychiatrie du sujet âgé est une branche de la psychiatrie, partie intégrante de l'organisation multidisciplinaire des soins en santé mentale destinés aux personnes âgées ». Elle désigne l'étude et la prise en charge des pathologies mentales qui apparaissent ou persistent avec l'âge. La gérontopsychiatrie est différenciée de la « psychogériatrie », qui est une branche de la gériatrie qui s'occupe plus spécifiquement des symptômes psychologiques et comportementaux des pathologies neurocognitives.

En France, c'est en 2017 que la psychiatrie de la personne âgée est reconnue comme une surspécialité et fait l'objet d'une formation spécifique des internes (9).

7) Quelques histoires plus spécifiques

i. Maladie d'Alzheimer

La première description de lésions anatomopathologiques par Aloïs Alzheimer (1864-1915) a lieu en 1906 (10). La description pathologique comme décrite par Alzheimer ne sera que peu utilisée. (11)

Dans les années 1970 les rares descriptions neuropsychologiques de la démence mentionnent la maladie d'Alzheimer présénile comme un trouble de la mémoire dans laquelle les informations ne parviennent pas à atteindre la mémoire long terme.

Ce n'est qu'en 1976 que l'étude de la démence a connu un tournant grâce à Robert Katzman, qui a montré que la maladie d'Alzheimer sénile et la maladie d'Alzheimer présénile étaient identiques d'un point de vue histopathologique. C'est à

la suite de ce rapprochement que la démence est devenue un problème de santé publique majeur attirant l'attention de la recherche.

Par la suite le programme du National Alzheimer's Disease Research Center (USA) a été mis en place pour étudier les causes, la neuropathologie et les caractéristiques cliniques de ce syndrome. Son entrée dans le DSM-III en 1980 puis dans la CIM10 en 1992 viennent donner des critères cliniques précis, qui lui confèrent une place dans la recherche neurologique. La décennie suivante identifie les mécanismes cognitifs spécifiques affectés, ainsi que les différents substrats neuropathologiques.

Au début des années 2000 la recherche permet de définir les différents stades prodromiques des maladies neurodégénératives avant le syndrome de démence complet. Le terme de trouble cognitif léger fait alors son apparition (12).

ii. La démence à corps de Lewy

L'histoire de la démence à corps de Lewy est intimement liée à celle de la maladie de Parkinson. James Parkinson (1755-1823) est le premier à décrire des symptômes cliniques moteurs détaillés. Ces derniers seront repris par Charcot (1825-1893) vers la fin du XIX^e siècle sous le terme de maladie de Parkinson.

C'est grâce à Fritz Heinrich Lewy (1885-1950) que le terme corps de Lewy est proposé sur la mise en évidence dans les neurones de corps cytoplasmiques prenant une coloration éosinophile. La différenciation entre maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy est décrite pour la première fois en 1976, à la suite de l'autopsie cérébrale d'un patient souffrant de démence associée à une symptomatologie parkinsonienne.

Progressivement les cas se multiplient et les descriptions cliniques s'affinent. Le terme de maladie à corps de Lewy est proposé en 1980 et regroupe les maladies de Parkinson, les démences parkinsoniennes et les démences à corps de Lewy. C'est finalement en 1995 à la suite d'un congrès international que le terme de démence à corps de Lewy est individualisé (13).

iii. La démence fronto-temporale

Les premières descriptions cliniques de cette démence seraient celles du neurologue et psychiatre Arnold Pick (1851-1924). Ce n'est qu'en 1925, que le psychiatre néerlandais Gans propose le terme de maladie de Pick, ancêtre de la

démence fronto-temporale. Ce terme sera utilisé jusqu'à la fin du XX^e siècle. Plusieurs confusions sont faites entre la maladie d'Alzheimer et la maladie de Pick.

Ce n'est qu'en 1975 avec l'anglais Lund, qu'une scission est faite avec l'apparition de la notion de démence « frontale de type non-Alzheimer ». Lund et son collaborateur Manchester précisent ce terme et lui donnent le titre de démence fronto-temporale en 1994 (14).16/05/2024 01:17:00

8) Conclusion

Les troubles psychiatriques et les troubles neurocognitifs partagent une histoire commune de classification en lien avec des symptômes communs aussi bien psychiatriques que cognitifs et moteurs.

Bien que le terme de démence et ses premières descriptions soient anciennes, les critères diagnostics actuels de la démence sont en réalité récents. Ainsi les descriptions précises cliniques, anatomiques, biologique et anatomopathologiques datent de la fin du XX^e voire début du XXI^e siècle. Face à ces concepts récents, il semble normal que les frontières de ces définitions soient parfois floues et qu'il puisse être difficile de distinguer les troubles mentaux entre eux et de préciser leur profil évolutif. C'est particulièrement le cas pour les pathologies psychiatriques pour lesquelles les études anatomopathologiques et l'histoire naturelle chez le sujet âgé sont moins fournies que pour les troubles neurocognitifs.

II. Définitions, épidémiologie et facteurs de risque des démences

1) Définition des troubles neurocognitifs et démences

i. Trouble neurocognitif majeur

Le DSMV définit différents troubles cognitifs. Selon la définition qui s'y trouve, le trouble cognitif majeur est un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Ce déclin est associé à une altération importante des performances du patient et vient interférer avec son autonomie dans les actes du quotidien. Ces déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel et ne sont pas expliqués par un autre trouble mental (15). L'ancien terme de démence, a été actuellement remplacé par le terme de trouble cognitif majeur.

ii. Trouble neurocognitif léger

Le trouble cognitif léger est défini par le DSMV comme un déclin cognitif modeste par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec les capacités d'autonomie du patient dans les actes du quotidien. Ces déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (15).

iii. Un continuum entre trouble neurocognitif majeur et trouble neurocognitif léger

Il semblerait que l'évolution clinique des troubles cognitifs légers soit très hétérogène. Certains individus présentant un trouble cognitif léger progressent vers la démence, tandis que d'autres maintiennent un état stable, voire s'améliorent avec le temps. Il arrive que ceux qui retrouvent un fonctionnement cognitif normal rechutent vers un trouble cognitif léger pour finalement développer une démence. Face à ces diverses évolutivités possibles, il est difficile de prédire celle d'un sujet se présentant pour trouble cognitif léger (16).

2) Épidémiologie internationale

i. Les démences : prévalence

Selon l'OMS, dans le monde plus de 55 millions de personnes sont atteintes de démence et près de 10 millions de nouveaux cas de démence sont diagnostiqués chaque année. Ces chiffres sont en perpétuelle augmentation. En effet, la démence pourrait toucher jusqu'à 80 millions de personnes dans le monde en 2040 (17). Au niveau européen, si les taux de prévalence restent similaires dans les années à venir, le nombre de personnes atteintes de démence continuera à augmenter de façon significative, et pourra presque doubler d'ici 2050, avec de 18 millions de patients atteints (18).

ii. Mortalité liée aux démences

La démence est actuellement la septième cause de décès dans le monde, et il s'agit de la principale cause d'invalidité et de dépendance de la personne âgée (19). La médiane de survie après le diagnostic d'une démence, serait de 3 à 4 ans (20).

iii. La maladie d'Alzheimer

Plusieurs mécanismes lésionnels et pathologies peuvent être à l'origine de démences. La cause la plus courante de démences à ce jour est la maladie d'Alzheimer. Entre 60% et 70% des cas de démences lui sont attribuées (19). La maladie d'Alzheimer toucherait environ 1 à 2 % des sujets de 65 ans, et près de 30 % des sujets de 85 ans (21). Les études épidémiologiques les plus récentes semblent indiquer que la prévalence de la maladie d'Alzheimer pourrait doubler en Europe d'ici 2050 et tripler dans le monde. La médiane de survie après le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer serait de 6 ans (20).

iv. La démence à Corps de Lewy

La démence à corps de Lewy serait la deuxième cause de démence. La prévalence pourrait atteindre jusqu'à 22,8 % des cas (22). Une démence sur vingt-cinq, voire une démence sur treize serait une démence à corps de Lewy (22). Cependant la prévalence pourrait être encore plus élevée en raison d'une sous-évaluation diagnostique.

v. *Les autres démences*

En Europe l'incidence standardisée des démences vasculaires ou avec une composante vasculaire, serait de 1,6 % (23). La démence fronto-temporale est moins fréquentes que la maladie d'Alzheimer et la maladie à corps de Lewy. Sa prévalence pourrait aller de 3,6 pour 100 000 dans une tranche d'âge de 50 à 59 ans, à 9,4 pour 100 000 dans une population de 60 à 69 ans (24). Les paralysies supra-nucléaires progressives sont classées comme maladies rares touchant les adultes âgés de plus de 50 ans. Leur prévalence est estimée à entre 1/13 000 et 1/34 000 (25).

3) Épidémiologie nationale

i. *Les démences*

The number of people with dementia in France as % of the total population from 2018 to 2050

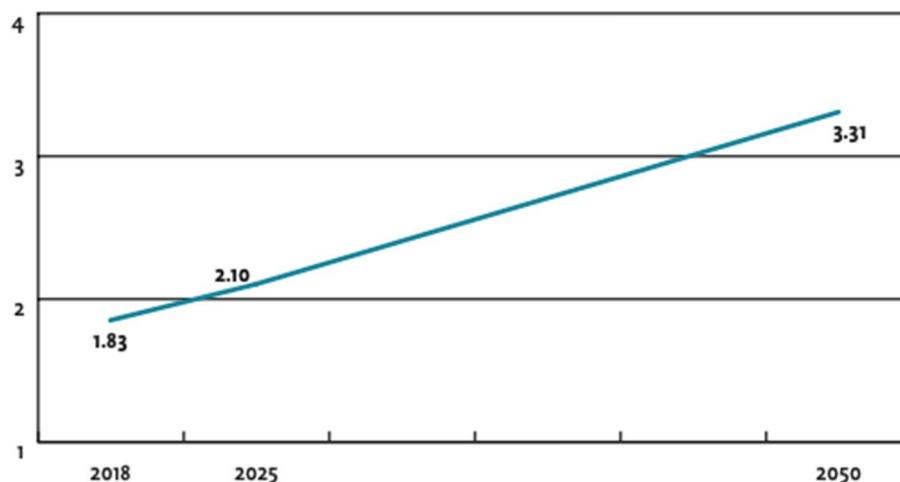


Figure 1 - Dementia in Europe Yearbook 2019, Estimating the prevalence of dementia in Europe

Selon une étude européenne de 2019, l'épidémiologie de la démence en France semble augmenter au fil des années (Figure 1). Elle pourrait atteindre 3,31 % de la population française d'ici 2050 (18).

ii. *La maladie d'Alzheimer*

En France, en 2017, la maladie d'Alzheimer concerne près de 900 000 cas. La prévalence actuelle est estimée à 1,3 millions de cas. Cette démence atteint essentiellement les adultes de plus de 65 ans. Les formes héréditaires familiales représenteraient 1,2 à 2 % des cas (26).

iii. Les autres démences

Les autres démences que les maladies d'Alzheimer sont bien moins fréquentes, et certaines d'entre elles font même parties des maladies rares. Environ 250 000 adultes seraient atteints de maladie à corps de Lewy en France, mais près de 67 % ne seraient pas diagnostiquée (27). La démence fronto-temporale (DFT) atteindrait 5 000 personnes en France (28).

4) Facteurs de risque des démences

i. Les facteurs de risque de démences

Selon les dernières données australiennes publiées dans le journal Lancet, douze facteurs de risque modifiables pourraient expliquer jusqu'à 40 % des démences dans le monde. Ces facteurs sont : le manque d'éducation, la perte d'audition, l'hypertension, l'obésité, le tabagisme, la dépression, l'isolement social, l'inactivité physique, le diabète, l'excès d'alcool, les lésions cérébrales traumatiques et la pollution de l'air (29). En Australie, 40,6 % (IC 95 % 39,6-41,6) des démences seraient expliquées par ces 12 facteurs. L'inactivité physique représente 8,3 % des causes (IC 95 % 7,5-9,2), la perte auditive 7,0 % (IC95 % 6,4-7,6) et l'obésité 6,6 % (IC 95 % 6,0-7,3). Ces trois catégories représentent à elles seules près de la moitié des facteurs de risque modifiables de la démence. Ainsi, les changements de mode de vie, et notamment la pratique d'une activité physique régulière pourraient retarder l'apparition d'un tiers des démences dans le monde (30).

Ces dernières années, la recherche médicale s'intéresse à l'impact de l'alimentation et des microbiotes sur la santé en générale. La neurobiologie fait également l'objet d'études sur ce sujet. Une méta-analyse réalisée en 2020 retrouvait un risque plus faible de démence chez les patients respectant un régime alimentaire sain (31). Plusieurs études prospectives autour du régime MIND (Mediterranean diet and the DASH), proposant un mode d'alimentation méditerranéen, semblent faire ressortir l'importance de l'alimentation (32). Une bonne observance du régime alimentaire MIND serait en faveur d'une réduction du risque de maladie d'Alzheimer (33). Il pourrait également réduire le déclin cognitif lors de l'avancée en âge. D'autres études sont nécessaires pour fournir des preuves supplémentaires du rôle de l'alimentation sur le développement et la progression de la démence.

ii. Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

L'avancée en âge et la part génétique seraient les facteurs de risque les plus importants. Le risque de développer une maladie d'Alzheimer dépendrait à 60 voire 80 % de facteurs héréditaires. Il existerait plus de 40 loci associés à la maladie. L'un des gènes les plus connus et recherchés est celui des allèles APOE, gène le plus associé à la maladie (20).

iii. Les facteurs de risque de la maladie à corps de Lewy

Les facteurs de risque de la maladie à corps de Lewy les plus importants sont l'avancée en âge, le sexe masculin et les antécédents familiaux de démence. Cependant certaines études tendent à montrer que la dépression et la faible consommation de caféine pourraient également être des facteurs de risque (34).

iv. Les facteurs de risque des démences fronto-temporales

Les facteurs de risque de développer une démence fronto-temporale sont surtout génétiques, environ 30 % des patients présentant des antécédents familiaux. La majorité de cette héritabilité est due à des mutations autosomiques dominantes. Les gènes les plus connus sont C9orf72, le gène codant la Progranuline, et le gène codant la protéine tau (35). Ces démences touchent particulièrement des patients de moins de 65ans (36). Les facteurs de risque modifiables de la démence fronto-temporale sont bien moins connus que ceux de la maladie d'Alzheimer, parce que bien moins étudiés. Certaines associations semblent ressortir des études notamment avec le diabète, les traumatismes crâniens, le niveau d'éducation, certaines maladies auto-immunes, et l'anxiété (37). Cependant d'autres études sont à mener pour en affiner la causalité.

v. Les facteurs de risque des paralysies supra-nucléaires progressives

Peu d'études ont été réalisées sur les facteurs de risque de la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP). Il a été relevé un impact anecdotique de la génétique et de l'environnement. Aucun facteur de risque franc n'a été identifié. D'autres études semblent nécessaires pour permettre une meilleure connaissance sur ce sujet (38).

5) Conclusion

La prévalence de la démence est en constante augmentation. Il existe plusieurs hypothèses face à ce constat. Le vieillissement de la population mondiale et l'augmentation de l'espérance de vie sont vraisemblablement des facteurs importants. Le développement des connaissances scientifiques comme l'identification de prédispositions génétiques, ou l'amélioration des techniques d'imagerie a permis une augmentation du nombre de diagnostics. La sensibilisation de la population, et la formation des soignants sur ce sujet ont également leur impact. Enfin, certains facteurs de risques sont en augmentation comme le mode de vie de plus en plus urbain, et les environnements pollués (19).

III. Les grandes pathologies neurodégénératives : leur clinique, leur classification, les examens paracliniques

1) La maladie d'Alzheimer

i. La clinique

Classiquement la maladie d'Alzheimer se caractérise par une amnésie hippocampique progressive et multidimensionnelle. A celle-ci sont associées les éléments du syndrome aphaso-apraxo-agnosique signant l'atteinte temporo-pariétale. L'aphasie consiste souvent en un manque du mot, évoluant parfois jusqu'au jargon. L'apraxie gestuelle peut se retrouver dans des gestes de la vie quotidienne. S'y associent fréquemment des troubles de l'orientation et une prosopagnosie (39).

Cependant certains patients présentent des variants de la maladie d'Alzheimer qui engendrent des problèmes diagnostiques, comme l'aphasie primaire progressive, ou encore le syndrome cortico-basal. Ces différents diagnostics sont listés dans la sous-partie des classifications.

La maladie d'Alzheimer semble être actuellement perçue comme un continuum hétérogène comportant plusieurs sous-types. Ces variants peuvent être aussi bien définis cliniquement que biologiquement. Le terme de syndrome clinique d'Alzheimer est actuellement proposé (40).

ii. Une classification

Face à une clinique hétérogène, les classifications proposées le sont également.

Une des classifications proposées est celle d'une répartition en quatre sous types basés sur la distribution de la protéine tau, ainsi que sur les zones cérébrales atrophiées (40) :

- Néocortex et hippocampe
- A prédominance limbique touchant principalement l'hippocampe
- Épargnant l'hippocampe avec prédominance sur le cortex associatif
- Atrophie minimale

Une classification clinique est également suggérée et plus fréquemment utilisée en pratique clinique. Elle se distingue de la répartition protéique. Cette dernière comprend 4 grandes classes (41) :

- Amnésique
- Avec aphasie primaire progressive
- Avec atrophie corticale postérieure
- Comportementale/dysexécutive

Il existe des divisions au sein de ses 4 classes appelées des variants.

La forme amnésique se manifeste par un trouble de la mémoire épisodique. L'aphasie primaire progressive (APP) comme son nom l'indique est une aphasie et touche ainsi le langage. Elle peut prendre trois formes différentes : l'APP non-fluente aussi appelée agrammatique, l'APP fluente aussi appelée sémantique, et l'APP logopénique (42). L'atrophie corticale postérieure se caractérise par un déclin progressif des capacités visuo-spatiales, visuo-perceptives, de la lecture et des praxies (43). L'atteinte comportementale/dysexécutive est considérée comme une forme frontale de la maladie d'Alzheimer.

iii. Poser le diagnostic

Selon les dernières recommandations de l'International Working Group 2021 (IWG 2021), le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est clinico-biologique. Actuellement, il est recommandé que le diagnostic de la maladie d'Alzheimer soit limité aux personnes présentant des biomarqueurs positifs associés à des phénotypes spécifiques de la maladie.

Ainsi les critères cliniques typiques, assez spécifiques de la maladie d'Alzheimer sont les suivants : variant amnésique, variant avec atrophie corticale postérieure, variant logopénique de l'aphasie primaire progressive (APPlogopénique). Il existe cependant des critères atypiques moins spécifiques de la maladie d'Alzheimer : variant frontal-comportemental ou dysexécutif, syndrome corticobasal, aphasie primaire progressive variant sémantique (APP-vs) et aphasie primaire progressive non fluente (APPnf).

Les critères biologiques sont les suivants : présence d'un biomarqueur amyloïde-béta positif (TEPscanner ou liquide cérébro-spinal LCS) associé à la présence d'un biomarqueur tau positif (TEPscanner ou LCS). Selon l'atypie ou non

des symptômes cliniques et la positivité des critères biologiques il pourra être nécessaire de poursuivre les explorations biologiques afin que le diagnostic de maladie d'Alzheimer soit posé (44).

Cependant la détection de ces biomarqueurs biologiques cités ci-dessus n'est pas mise en œuvre dans tous les centres et reste encore de l'ordre de la recherche. En effet les explorations par un TEP scanner de la protéine amyloïde et de la protéine tau, ne sont que peu démocratisés à ce jour. Ainsi les critères biologiques des dernières recommandations internationales sont parfois difficiles à obtenir. Actuellement, sont ajoutés aux biomarqueurs d'amyloïde-béta et aux biomarqueurs de la protéine tau, les critères biologiques suivants : une diminution de la captation du 18fluorodéoxyglucose (FDG) par TEP dans le cortex temporo-pariétal et l'atrophie disproportionnée sur IRMc dans les lobes temporal suivants : médial, basal et latéral, et dans le cortex pariétal médian (45) (46).

AD dementia criteria incorporating biomarkers

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

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

Figure 2 - The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Ainsi le Collège des Enseignants de neurologie propose une simplification du diagnostic autour d'arguments cliniques et biologiques positifs ou négatifs :

- Le profil des troubles cognitifs
- Les examens de neuro-imagerie négatifs (pas d'autres lésions) et positifs (atrophie hippocampique)
- Les résultats négatifs d'un bilan biologique plasmatique, servant à éliminer des diagnostics différentiels, en particulier de démences dites curables
- Les arguments positifs d'imagerie métabolique (hypométabolisme et/ou hypoperfusion des cortex associatifs).
- Les arguments positifs par dosage des biomarqueurs de la pathologie Alzheimer dans le LCS (profil caractéristique des taux intrathécaux des protéines TAU phosphorylée et β -amyloïde 42 [A β 1-42]).

Cependant le Collège précise que dans une grande majorité des cas le LCS et l'imagerie métabolique ne sont pas nécessaires lorsque les examens cliniques et l'imagerie cérébrale par IRM sont évocateurs et que le bilan biologique a permis d'écarter les diagnostics différentiels (39).

iv. Examens paracliniques

Avant la réalisation de bilan paraclinique, une évaluation clinique de débrouillage est réalisée grâce à plusieurs tests : MMSE, MOCA, BREF, test des praxies, test de l'horloge, test des 5 mots. Ainsi ce premier débrouillage permet d'orienter la prise en charge future.

Les examens par la suite comprendront : un bilan biologique standard, les tests neuropsychologiques, les tests orthophoniques, les imageries, et l'étude du liquide cérébro-spinal. Selon l'âge de début et la potentielle étiologie génétique, un test génétique sera réalisé.

Le bilan biologique comprend : la thyroestimuline hypophysaire (TSH), un hémogramme, une CRP, une natrémie, une calcémie, une glycémie, une albuminémie et un bilan rénal, les dosages de vitamine B12 et de folate, ainsi qu'un bilan hépatique, une sérologie pour la syphilis, le VIH ou la maladie de Lyme qui peuvent être prescrits en fonction du contexte clinique.

L'imagerie morphologique est nécessaire, et ce dès le début de l'enquête diagnostique. Il est recommandé qu'une IRM cérébrale soit réalisée, comprenant plusieurs séquences, notamment une T2 FLAIR et T2 écho pour évaluer les atteintes

ischémiques et hémorragiques. Une séquence T1 coronale passant par l'hippocampe permet de visualiser une potentielle atteinte assez spécifiques de la maladie d'Alzheimer (MA) (47).

Le bilan neuropsychologique évalue les fonctions cognitives et notamment la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales telles que le langage, la communication, les praxies, les gnosies et les fonctions visuo-constructives, ainsi que le calcul.

Une évaluation spécifique de la mémoire verbale épisodique, comprenant des phases d'apprentissage, de contrôle de l'encodage, des rappels libres et indicés, immédiats et différés sont notamment réalisés face à la fréquence des troubles mnésiques dans la maladie d'Alzheimer.

L'examen orthophonique peut être fait en cas de doute sur une atteinte langagière afin de discriminer les phénotypes langagiers. Il permet de mettre en évidence une apraxie de la parole, ou encore caractériser les APP (non fluente/agrammatique, logopénique ou encore sémantique). De plus l'évaluation indiquera la nécessité de mettre en place une rééducation orthophonique et proposera un accompagnement des aidants pour développer des stratégies de communications adaptées en fonction des atteintes mises en évidence.

Lorsque la démence est atypique plusieurs examens complémentaires peuvent être réalisés. Le TEP ou TEP-FDG est proposé s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale. En cas de doute sur une maladie à corps de Lewy un DATscan peut être proposé. Chez le sujet jeune ou dans les formes atypiques, le dosage dans le LCS des protéines TAU totales, TAU phosphorylées et A β 42 est réalisé.

Après obtention d'un consentement écrit, il est possible d'effectuer des recherches de mutations dans l'un des trois gènes associés actuellement à la maladie (APP, PSEN1, PSEN2) chez les patients présentant des antécédents familiaux de démence suggérant une transmission autosomique dominante (47).

2) La démence à corps de Lewy (DCL)

i. La clinique

Schématiquement la démence à corps de Lewy est une démence provoquant des troubles cognitifs associés à un parkinsonisme. Les critères de McKeith, qui définissent précisément une maladie à corps de Lewy ont été revus et publiés en 2017. Le symptôme principal, indispensable à la pose du diagnostic est un trouble cognitif. Dans les premiers stades de la maladie les troubles cognitifs ne sont pas obligatoirement mnésiques mais peuvent porter sur des déficits attentionnels, un trouble des fonctions exécutives ou encore une atteinte des capacités visuo-perceptives. Les symptômes cardinaux surajoutés sont : le trouble du comportement en sommeil paradoxal, la fluctuation de la cognition/de la vigilance, les hallucinations visuelles, le syndrome parkinsonien. Les critères biologiques sont les suivants : une anomalie de la fixation de dopamine dans les ganglions de la base au DATscan, une diminution de la fixation de la scintigraphie cardiaque au ¹²³I-MIBG, une polysomnographie confirmant des troubles du comportement en sommeil paradoxal.

D'autres symptômes sont fréquemment retrouvés dans les maladies à corps de Lewy, mais ne sont pas nécessaires à la pose d'un diagnostic : une importante sensibilité aux antipsychotiques, une instabilité posturale, des chutes à répétition, des syncopes, une dysautonomie autonome sévère (constipation, hypotension orthostatique ou incontinence urinaire), une hypersomnie, une hyposmie, des hallucinations non visuelles, des éléments en faveur d'un délire systématisé, une apathie, une anxiété et une dépression.

D'autres éléments paracliniques sont fréquemment retrouvés, mais ne rentrent pas dans les critères de McKeith : une préservation relative des structures du lobe temporal médian au scanner ou à l'IRM cérébrale, un hypométabolisme diffus au TEP scanner associé à une diminution du métabolisme occipital, une activité postérieure lente prédominante à l'EEG.

Pour parler de probable maladie à corps de Lewy il faut que soit ajouté aux troubles cognitifs deux symptômes cardinaux ou un symptôme cardinal associé à un critère biologique. Pour parler de possible maladie à corps de Lewy, seul un des symptômes cardinaux est retrouvé (49).

ii. Une classification actuelle

Une des classifications de la maladie à corps de Lewy propose un classement autour des phases prodromiques. En effet il existe trois types d'entrée dans la maladie. Certaines formes vont essentiellement se manifester par des troubles cognitifs légers, appelé Mild Cognitive Impairment (MCI). Une entrée dans la maladie par des troubles psychiatriques peut être observée, appelée psychiatric-onset. Pour finir il arrive que les prodromes de la maladie soient un épisode de confusion, appelé delirium-onset (50).

iii. Les examens paracliniques

Les examens réalisés sont à adapter selon la clinique. Ils comprennent généralement : le DATscan, l'IRMc, ou le TEPscanner. A ces derniers peuvent se surajouter une scintigraphie cardiaque au 123I-MIBG, une polysomnographie, un EEG.

Un examen neuropsychologique est réalisé pour apprécier l'atteinte cognitive. Le Mini-Mental State Examination (MMSE) est utile pour caractériser la déficience globale dans la démence à corps de Lewy.

Cependant une évaluation neuropsychologique plus précise doit être réalisée pour évaluer les domaines cognitifs potentiellement affectés. Il s'agit le plus souvent des réaliser des mesures de l'attention et des fonctions exécutives, ainsi que d'apprécier les difficultés spatiales et perceptives qui peuvent se manifester tôt dans la démence à corps de Lewy. La mémoire et la dénomination sont généralement moins affectées dans cette démence que dans la maladie d'Alzheimer. Il n'existe pas de batterie d'évaluation neurocognitive spécifique à la démence à corps de Lewy, malgré certaines recommandations (51).

3) La démence fronto-temporale (DFT)

i. La clinique

Une description des critères cliniques a été proposée par McKhann, qui a pour vocation d'aider les cliniciens à établir rapidement le diagnostic. Le critère principal comprend l'apparition de déficits comportementaux ou cognitifs engendrant une altération significative du fonctionnement social ou professionnel avec un déclin par rapport à l'état antérieur.

L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin continu de la fonction. Les déficits décrits ne sont pas dus à d'autres affections médicales, ni psychiatrique. Les déficits ne surviennent pas exclusivement au cours d'un délire.

Les troubles cognitifs peuvent se manifester par une forme comportementale. Dans ce cas il s'agit d'un changement précoce et progressif de la personnalité, caractérisé par une difficulté à moduler le comportement, entraînant souvent des réponses ou des activités inappropriées. Il existe également une forme plus langagière qui se manifeste par un changement précoce et progressif du langage, caractérisé par des problèmes d'expression ou de graves difficultés de dénomination et des problèmes de signification des mots (52).

ii. La classification actuelle

La classification actuelle propose une division en trois variant principaux. Elle comprend le variant frontal également appelé DFT-variant comportemental (DFT-vc), le variant temporel et aphasique, également appelée démence sémantique ou DFT variant sémantique (DFT-APPvs), et le variant de l'aphasie progressive non fluente/agrammatique (DFT-APPnf). Les syndromes moteurs de la dégénérescence cortico-basale (DCB), de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) peuvent également être associés à la DFT et de sa pathologie et ont ainsi été inclus dans le même spectre de troubles (52).

iii. Les examens paracliniques

Les examens paracliniques comprennent : une évaluation neuropsychiatrique, des tests neuropsychologiques ainsi que des examens de neuro-imagerie afin de clarifier le diagnostic.

L'imagerie cérébrale par scanner cérébral ou IRMc, retrouve une atrophie des régions frontales et temporales (53). Une imagerie métabolique peut être également réalisée. Une ponction lombaire permettant d'éliminer une maladie d'Alzheimer est régulièrement proposée. Les tests neuropsychologiques quant à eux décèlent une absence de troubles mnésiques, excepté pour la mémoire antérograde qui peut être variable. Il existe fréquemment une réduction des conversations spontanées, ainsi qu'une diminution des aspects organisationnels. Les fonctions visuospatiales sont globalement préservées. Les éléments principaux seront : une détérioration du comportement et de la personnalité et une perte des habiletés du langage. La clinique

dépendra du variant de la DFT, comme cité précédemment. Le bilan neuropsychologique sera alors régulièrement complété par un bilan orthophonique qui permettra de détailler les troubles langagiers (54).

On estime que dans 30 à 40% des cas l'origine de la DFT est génétique. Ainsi un bilan génétique est réalisé lors d'une potentielle forme familiale de la démence, notamment quand plus d'un membre de la famille est atteint. La plupart sont de transmission autosomique dominante et une vingtaine de gènes ont été identifiés. Les variants comportementaux, SLA et APPnf sont les plus associés à une origine génétique. Les 3 gènes les plus fréquemment atteints sont : C9ORF72 (25% des cas), progranuline ou GRN (dans 25% des cas) et MAPT (dans 15% des cas). Toutes les autres atteintes génétiques confondues représentent 15% des cas. Ainsi 20% des cas de DFT héréditaires ne sont pas encore expliquées (55).

IV. Définition et épidémiologie des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

1) Historique et définition des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)

La recherche sur les SCPD est récente, elle ne débute que vers la fin du vingtième siècle. Les terminologies dans la littérature sont assez nombreuses et parfois floues et semblent englober plusieurs répertoires de symptômes. En 1999, l'International Psychogeriatric Association propose un des premiers consensus en définissant les SCPD comme des symptômes comportementaux et psychologiques fréquemment observés chez les patients avec des troubles cognitifs majeurs. Le DSM-IV, puis le DSM-V s'en saisissent et l'intègrent dans leur ouvrage comme étant associés à des troubles neurocognitifs majeurs comme la maladie d'Alzheimer (56).

Les SCPD ne sont pas liés à la gravité de l'atteinte cognitive. Présents dès les premiers stades de la maladie, leur fréquence est élevée à domicile et en institution. Ils sont connus pour être associés à un pronostic évolutif défavorable, une augmentation des incapacités fonctionnelles, une augmentation du stress de l'aidant, une atteinte de la qualité de vie et une institutionnalisation précoce. La physiopathologie à ce jour n'est pas encore définie, mais il semblerait qu'elle soit le résultat d'une interaction complexe de facteurs psychologiques, sociaux et biologiques (57).

2) Classification des SCPD

Les SCPD sont des symptômes hétérogènes présents dans la démence. Ils comprennent des manifestations comportementales comme de l'agitation et des comportements moteurs aberrants, des manifestations affectives comme l'anxiété, l'exaltation, l'irritabilité, la dépression, l'apathie et/ou la désinhibition, des manifestations psychotiques telles que des délires et des hallucinations, ainsi que des modifications des fonctions instinctuelles affectant le sommeil, l'appétit et la sexualité (57). Ces symptômes peuvent être très similaires aux symptômes psychiatriques et rendent difficiles le diagnostic.

3) Épidémiologie des SCPD

Jusqu'à 90% des patients atteints de démence présentent ou présenteront des SCPD. Leur présence est associée à une augmentation de la détresse psychologique du patient et de son aidant, à des hospitalisations plus longues, à une plus grande perte de mémoire, à l'utilisation abusive de médicaments et à l'augmentation des coûts de santé (57). L'apparition de ces symptômes est associée à un risque accru d'institutionnalisation, à une altération de la qualité de vie ainsi que celle de l'aidant, voire à une évolution vers une démence sévère (58). Bien que les recommandations soient en faveur d'une prise en charge non médicamenteuse, un recours aux traitements médicamenteux est souvent mis en place précocement, et souvent hors recommandations (59).

V. Définition et épidémiologie des troubles psychiatriques du sujet âgé

1) Dépression

i. Définition de la dépression du sujet âgé

Selon le DSMV le diagnostic de dépression est mentionné en cas d'apparition de symptômes depuis plus de deux semaines et dans un contexte de rupture avec l'état antérieur. Les symptômes doivent inclure soit une humeur dépressive soit une perte de plaisir ou d'intérêt appelé anhédonie. A ces symptômes s'associent au moins deux des symptômes suivants : une perte ou un gain de poids, une perturbation du sommeil, une agitation ou un ralentissement psychomoteur, une fatigue ou perte d'énergie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, une perturbation des fonctions cognitives, ou encore des idées de mort ou suicidaires. La symptomatologie n'est pas imputable à une prise de substance ou à une étiologie médicale sous-jacente. Ces symptômes impactent le fonctionnement social ou professionnel du patient de manière significative (21). Cette définition de la dépression est applicable à tout adulte. Il n'existe à ce jour pas de définition consensuelle de la dépression du sujet âgé. Les études sur ce sujet mentionnent souvent un âge limite de plus de 65ans qui cependant peut être variable. La symptomatologie clinique a ses propres particularités, bien qu'elle soit assez proche de la clinique du sujet jeune.

ii. Épidémiologie

La prévalence globale de la dépression chez les personnes âgées serait environ de 28 %, voire plus d'un tiers de la population âgée selon certaines études (60). Cependant il existerait une variabilité en fonction des régions géographiques, des outils de dépistage, de la taille et de la représentativité des échantillons, ainsi que de la qualité des études. Le sujet au domicile a un risque de dépression plus faible que le résident institutionnalisé, ou que le patient hospitalisé. La prévalence pourrait atteindre 40 % des sujets institutionnalisés. Ces variations rendent les données difficilement extrapolables, et semblent être sous-estimées face à une clinique plus frustrée que chez le sujet jeune (61) (55). Quoiqu'il en soit, la dépression du sujet âgé est actuellement la deuxième cause de troubles de santé mentale après la démence (63), mais elle est la première cause de trouble psychiatrique du sujet âgé (64).

iii. Facteurs de risque de dépression du sujet âgé

Les facteurs de risque de la dépression du sujet âgé sont différents de ceux du sujet jeune. Le vieillissement physiologique ou pathologique cérébral tel que l'artériosclérose, les modifications endocriniennes, immunitaires et inflammatoires, ou encore la dégradation du sommeil peuvent influencer la dégradation des voies frontostriatales, de l'amygdale et de l'hippocampe. Ces modifications engendrent ainsi une certaine vulnérabilité à la dépression. Certains facteurs intrinsèques héréditaires pourraient également favoriser le développement de troubles dépressifs. En outre, un environnement individuel défavorable peut devenir un facteur de risque de troubles psychiatriques et notamment de dépression. La précarité socio-économique, l'invalidité, l'isolement social, le déménagement ou encore le deuil peuvent parfois contribuer ou déclencher des troubles psychiatriques (65) (66).

iv. Une clinique différente du sujet jeune

Les symptômes de la dépression du sujet âgés sont plus frustrés que ceux du sujet jeune. La dépression est souvent masquée par la prédominance d'une plainte physique. Des tableaux de pseudo-démence avec une apathie sans tristesse de l'humeur ou anhédonie franche sont parfois retrouvés. La présentation clinique peut se manifester par un ralentissement psychomoteur ou encore une labilité émotionnelle (61). Ces symptômes passent souvent inaperçus, pouvant être assimilés à tort à des modifications physiologiques liées à l'âge. La dépression n'est pas une évolution normale en lien avec l'avancement en âge mais bien un trouble nécessitant d'être diagnostiqué. Pour aider à cela la clinique sémiologique de la dépression du sujet âgé semble importante à préciser (64).

2) Schizophrénie et autres troubles psychotiques

i. Définition de la schizophrénie

La schizophrénie, selon le DSMV, se définit par la présence d'au moins deux symptômes parmi la liste suivante : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs. Ces symptômes doivent avoir un impact sur le fonctionnement du patient (travail, hygiène personnelle, relations interpersonnelles). Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois, soit sous forme de symptômes négatifs ou

au travers des autres symptômes sous forme atténuée. Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre pathologie médicale (21).

ii. Les autres troubles psychotiques

Les autres troubles psychotiques sont : le trouble psychotique bref, le trouble schizophréniforme, le trouble délirant. Le trouble psychotique bref est un trouble dont la symptomatologie est similaire à celle de la schizophrénie, mais dont les perturbations durent plus d'un jour mais moins d'un mois. Les symptômes du trouble schizophréniforme sont également similaires à ceux de la schizophrénie, mais durent plus d'un mois mais moins de six mois. Le trouble délirant se manifeste par la présence d'une ou plusieurs idées délirantes pendant une durée d'un mois ou plus, sans que les autres symptômes de la schizophrénie ne soient présents (21).

iii. Troubles psychotiques primaires et troubles psychotiques secondaires

Les symptômes psychotiques de la personne âgée peuvent être répartis en deux sous-groupe : les troubles psychotiques primaires et les troubles psychotiques secondaires. Les troubles psychotiques primaires, moins fréquents, sont ceux dont les symptômes psychotiques font partie des symptômes principaux du trouble. Il s'agit donc des étiologies psychiatriques qui regroupent schizophrénies et autres psychoses. Les troubles psychotiques secondaires sont ceux dont la psychose n'est que le symptôme d'un autre trouble (ex : neurocognitif, confusion, consommation de substances) (67).

iv. L'évolution de la schizophrénie d'apparition précoce

Bien que l'évolution de la schizophrénie dans le temps soit hétérogène, une tendance semble ressortir. Avec le vieillissement, les symptômes positifs de la schizophrénie diminuent, tandis qu'une grande partie des patients sont principalement affectés par des symptômes négatifs et des déficits cognitifs. Cette symptomatologie clinique semble différente de celle retrouvée chez la schizophrénie d'apparition tardive ou très tardive, comme indiqué ci-dessous. La dépression et les comorbidités somatiques sont fréquemment associées à la schizophrénie vieillissante (68).

v. *La schizophrénie d'apparition tardive et d'apparition très tardive*

Les troubles psychotiques primaires de la personne âgée ne sont pas clairement détaillés dans les référentiels type DSMV ou CIM10. Malgré cette absence de précision la recherche propose souvent une valeur seuil de 40 ans. Ainsi la schizophrénie d'apparition tardive serait au-dessus de 40 ans et la schizophrénie d'apparition très tardive serait au-dessus de 60 ans. Le tableau clinique de la schizophrénie d'apparition tardive est dominé par des hallucinations ainsi que des éléments délirants, alors que les symptômes de désorganisation et les symptômes négatifs sont plus rares. Chez près de 45 % des patients présentant une schizophrénie d'apparition tardive, le trouble serait précédé d'une personnalité paranoïaque ou schizotypique. Un questionnement persiste donc sur l'expression tardive d'un trouble latent ou l'apparition de novo et tardive d'un trouble psychotique (69).

vi. *Épidémiologie*

L'épidémiologie diffère selon l'étiologie primaire ou secondaire de la psychose. La majorité des cas de psychose, environ 60%, sont d'origine secondaire. La schizophrénie d'apparition tardive ou très tardive ne représenterait que 20 à 25 % des schizophrénies totales. Ainsi l'incidence de la schizophrénie chez le sujet de plus de 65 ans ne serait que de 7,5 pour 100 000 (67).

vii. *Facteurs de risque*

Les facteurs de risque de la schizophrénie d'apparition tardive et très tardive ne sont pas similaires à ceux du sujet jeune. Ces facteurs de risque sont le sexe féminin, la déficience sensorielle et le statut de migrant. Les facteurs génétiques ne semblent pas avoir d'impact sur l'apparition de la schizophrénie d'apparition tardive ou très tardive (70).

3) Troubles bipolaires

i. Définition

Selon le DSMV, pour poser le diagnostic de trouble bipolaire, les critères d'un épisode maniaque doivent être retrouvés. Un épisode maniaque se manifeste par une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins trois des symptômes suivants sont présents : une augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur, une réduction du besoin de sommeil, une plus grande communicabilité que d'habitude ou un désir constant de parler, une fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées délient, une distractibilité, une augmentation de l'activité orientée vers un but ou une agitation psychomotrice, un engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables. La perturbation de l'humeur entraîne une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.

Si les critères précédents sont présents durant plus de 4 jours consécutifs mais moins d'une semaine l'épisode sera appelé hypomaniaque, et le trouble bipolaire sera alors un trouble bipolaire de type II. Si les critères sont présents pendant plus d'une semaine consécutive, alors l'épisode sera appelé épisode maniaque. Il s'agira alors d'un trouble bipolaire de type I (21).

ii. Quelles spécificités cliniques chez le sujet âgé ?

Les symptômes du trouble bipolaire varient peu chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune. Il existe cependant quelques particularités notables.

En effet les épisodes maniaques sont décrits comme moins intenses chez le sujet âgé. Chez le sujet âgé, il existe moins de troubles psychiatriques comorbides que chez le sujet jeune. Ainsi il existerait moins de trouble de l'usage de substance, et moins de troubles anxieux. Cependant il est retrouvé plus de comorbidités médicales que chez le jeune (71).

iii. Épidémiologie

Selon l'International Society for Bipolar Disorders Task Force, le seuil en âge pour parler de trouble bipolaire du sujet âgé, également appelé trouble bipolaire gériatrique, est de 50 ans (71).

Les études épidémiologiques sur le trouble bipolaire de la personne âgée sont rares. Cependant certaines études s'intéressent à la personne âgée. Entre 7 et 25 % des sujets atteints de troubles bipolaires sont des personnes âgées (71). Chez les sujets atteints de troubles bipolaires entre 5 et 10 % étaient âgés de plus de 50 ans lorsqu'ils ont connu leur premier épisode maniaque.

Le taux de changement de diagnostic d'un trouble unipolaire vers un diagnostic bipolaire de type I est de 1 % par an, et de 0,5 % par an pour un diagnostic bipolaire de type II. Ainsi, on note une augmentation des troubles bipolaires avec le temps, qui est valable également pour le sujet âgé (72).

Selon une étude rétrospective, la prévalence du trouble bipolaire chez la personne âgée ne présente que peu de différences avec celle du sujet jeune. Il y aurait 0,5 à 1 % des sujets âgés qui présenteraient un trouble bipolaire, allant jusqu'à 3 à 10 % dans les EHPAD (73).

4) Trouble anxieux

i. Trouble anxieux généralisé : définition

Le trouble d'anxiété généralisée se manifeste par une anxiété et des soucis excessifs durant au moins six mois, difficiles à contrôler, accompagnés de symptômes physiques et émotionnels, entraînant une détresse significative et n'étant pas attribuables à des effets de substances ou à d'autres conditions médicales, et ne pouvant être expliqués par d'autres troubles mentaux (74).

ii. Phobies spécifiques : définitions

La phobie se caractérise par une peur ou une anxiété intense liée à un objet ou une situation spécifique, entraînant généralement une réaction immédiate, un évitement actif ou une confrontation avec une anxiété intense, souvent disproportionnée par rapport au danger réel, persistant pendant au moins 6 mois et entraînant une souffrance significative ou une altération du fonctionnement social ou

professionnel, tout en excluant d'autres troubles mentaux similaires (74). *État de Stress Post Traumatique (ESPT) : définition*

Le trouble de stress post-traumatique se caractérise par une exposition directe ou indirecte à des événements traumatiques, suivie de symptômes envahissants incluant des souvenirs répétitifs, des rêves perturbants, des réactions dissociatives, un évitement persistant des stimuli associés, des altérations cognitives et de l'humeur, des altérations de l'éveil et de la réactivité, qui persistent pendant plus d'un mois et entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement (74).

iv. Épidémiologie de l'anxiété chez le sujet âgé

La prévalence de l'anxiété chez la personne âgée est difficile à estimer. Elle semble varier selon les échantillons et les méthodes d'évaluation. Cependant, elle pourrait aller jusqu'à 11,6 % pour les adultes âgés aux États-Unis et pourrait atteindre 15,1 % sur la vie entière. La prévalence dans d'autres pays varie de 4,4 % à 14,2 % (75). La plupart de ces troubles anxieux commencent avant l'âge de 41 ans (90 %), avec moins de 1 % débutant après 65 ans. Ces troubles anxieux sont souvent mal diagnostiqués en raison de leur expression différente par rapport aux jeunes, nécessitant l'utilisation de mesures validées chez les personnes âgées. La fréquence de comorbidités somatiques et psychiatriques participe à sous-diagnostiquer le trouble anxieux. Les phobies spécifiques (y compris l'agoraphobie) et le trouble anxieux généralisé (TAG) sont les plus courants parmi les troubles anxieux chez les personnes âgées, suivis de l'état de stress post-traumatique (ESPT) (76).

5) Les troubles de l'usage de l'alcool

i. Définition des troubles de l'usage de l'alcool

L'usage problématique de l'alcool se manifeste par une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, impliquant au moins deux des critères suivants sur une période de 12 mois : consommation excessive ou prolongée d'alcool, désir persistant ou tentatives infructueuses de réduire la consommation, consécration d'un temps considérable à l'obtention, à l'usage ou à la récupération des effets de l'alcool, désir intense ou besoin pressant de boire, incapacité à remplir des obligations importantes en raison de la consommation

d'alcool, maintien de la consommation malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, abandon ou réduction d'activités importantes en raison de l'alcool, consommation dans des situations potentiellement dangereuses, persistance de l'usage malgré la conscience de problèmes physiques ou psychologiques liés à l'alcool, tolérance ou syndrome de sevrage caractéristique (74).

ii. Épidémiologie de l'alcool chez le sujet âgé

Parmi les personnes âgées de 65 ans et plus vivant à domicile, on observe que 40,1 % à 42,8 % consomment un quart de litre de vin par jour, tandis que 15,1 % à 15,4 % consomment un demi-litre ou plus de vin par jour. En institution, ces taux seraient nettement plus élevés, estimés entre 20 et 25 % (77).

6) Conclusion

Les troubles psychiatriques de la personne âgée sont à ce jour des troubles dont les définitions semblent calquées sur celles du sujet jeune. Il n'existe pas de définitions consensuelles spécifiques pour le sujet âgé bien que les symptômes soient différents de ceux du sujet jeune. Cette absence contraste avec la prévalence élevée des troubles psychiatriques chez le sujet âgé. Ce constat met en exergue la nécessité de poursuivre les études, en ciblant mieux la population âgée afin d'en spécifier plus précisément l'épidémiologie, mais également la clinique. Ces ajustements pourraient permettre une moindre négligence de la santé mentale de la personne âgée ainsi qu'une meilleure prise en charge.

VI. La prise en charge des troubles psychiatriques et troubles neurocognitifs chez le sujet âgé

1) Les troubles psychiatriques

Le traitement médicamenteux de la dépression, du trouble anxieux tout comme celui de la bipolarité ou de la schizophrénie utilise globalement les mêmes molécules que chez le sujet jeune. Bien que les posologies et les traitements soient adaptés aux comorbidités, à la tolérance, et la iatrogénie, les molécules utilisées ne diffèrent que peu de celles utilisées chez l'adulte jeune (78) (79) (80). Les posologies sont souvent inférieures à celles utilisées en pratique adulte.

2) Les troubles cognitifs majeurs

i. Prise en charge non pharmacologique des troubles cognitifs majeurs

La prise en charge non pharmacologique des troubles cognitifs majeurs repose sur une prise en charge globale pour permettre au patient de préserver son autonomie fonctionnelle et son bien-être. De plus la prévention des complications du trouble neuro-cognitif sera un point majeur de la prise en charge.

En pratique, il faut renforcer les interventions des acteurs. Dans ses dernières recommandations de 2018 sur le parcours de soin des patients présentant des troubles cognitifs, la Haute autorité de Santé (HAS) énumère les interventions à envisager. Elle mentionne sur le plan fonctionnel l'importance de la complémentarité des soins. Ainsi il est détaillé la liste des domaines paramédicaux sur lesquels il est possible d'agir : l'orthophonie, l'ergothérapie, la kinésithérapie, l'éducation sportive, la psychomotricité. Sur le plan de l'autonomie la HAS décrit la nécessité de l'intervention d'une assistance de vie sociale et la mise en place d'aides au domicile. Une aide psychologique est également mentionnée. Pour finir une prise en charge de l'aidant est également importante, étant la première dans le soin au domicile (81).

ii. Prise en charge pharmacologique spécifique des troubles cognitifs majeurs

En France, quatre médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre du traitement de la démence. Trois de ces médicaments sont des anticholinestérasiques centraux, agissant en augmentant la biodisponibilité de l'acétylcholine dans le cerveau : le Donépézil, la Rivastigmine et la Galantamine.

Le quatrième médicament, la Mémantine, agit en tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate.

Les études cliniques démontrent une légère atténuation du déclin cognitif chez les patients traités. De plus, ils semblent améliorer certains troubles comportementaux associés à la maladie, tels que l'apathie, l'agitation et les hallucinations.

Cependant la HAS a récemment (2018) déremboursé ces traitements jugeant le rapport bénéfice risque de ces traitements défavorables. Ces molécules sont toujours prescrites selon les symptômes, mais sont au frais du patient (82).

iii. Prise en charge pharmacologique non spécifique des troubles cognitifs majeurs

Face à l'absence de traitement spécifique de la démence, il est recommandé de prendre en charge les comorbidités médicales pouvant aggraver les troubles cognitifs et neurodégénératifs des patients.

Ainsi il est recommandé de limiter au maximum la prescription de traitements anticholinergiques ayant un impact négatif sur les fonctions cognitives des sujets âgés, mais notamment sur les patients présentant une démence.

De plus les facteurs de risque cardio-vasculaires sont à prendre en charge pour éviter l'aggravation des troubles avec l'ajout d'une démence vasculaire. Ainsi une prise en charge de l'hypertension artérielle, un équilibre de la glycémie et du diabète, ainsi qu'un contrôle de l'hypercholestérolémie seront réalisés en parallèle des prises en charges non médicamenteuses (83). Les comorbidités psychiatriques seront prises en charge de manière spécifique.

3) Prise en charge des SCPD

i. Prise en charge non pharmacologique des SCPD

La prise en charge des SCPD sont à prendre en charge de manière non médicamenteuse tant que possible. Selon l'identification des troubles, les activités réalisables avec le patient et l'intensité des troubles plusieurs prises en charge peuvent être proposées (84) :

- Activités structurées (ex : stimulation cognitive)
- Interventions sensorielles (ex : musicothérapie, le massage thérapeutique)
- Activités physiques (ex : marche, danse)
- Contacts sociaux
- Approche environnementale (ex : jardinage)
- Approche comportementale

ii. Prise en charge pharmacologique des SCPD

La prise en charge pharmacologique n'est efficace que contre les SCPD suivants (85) :

- Agitation-agressivité
- Anxiété
- Apathie
- Comportements sexuels inappropriés
- Dépression
- Éléments psychotiques
- Troubles du sommeil

La Figure 3, créée par le ministère de la Santé et des services sociaux québécois, propose un algorithme de la prise en charge pharmacologique selon les symptômes psychologiques et comportementaux du patient.

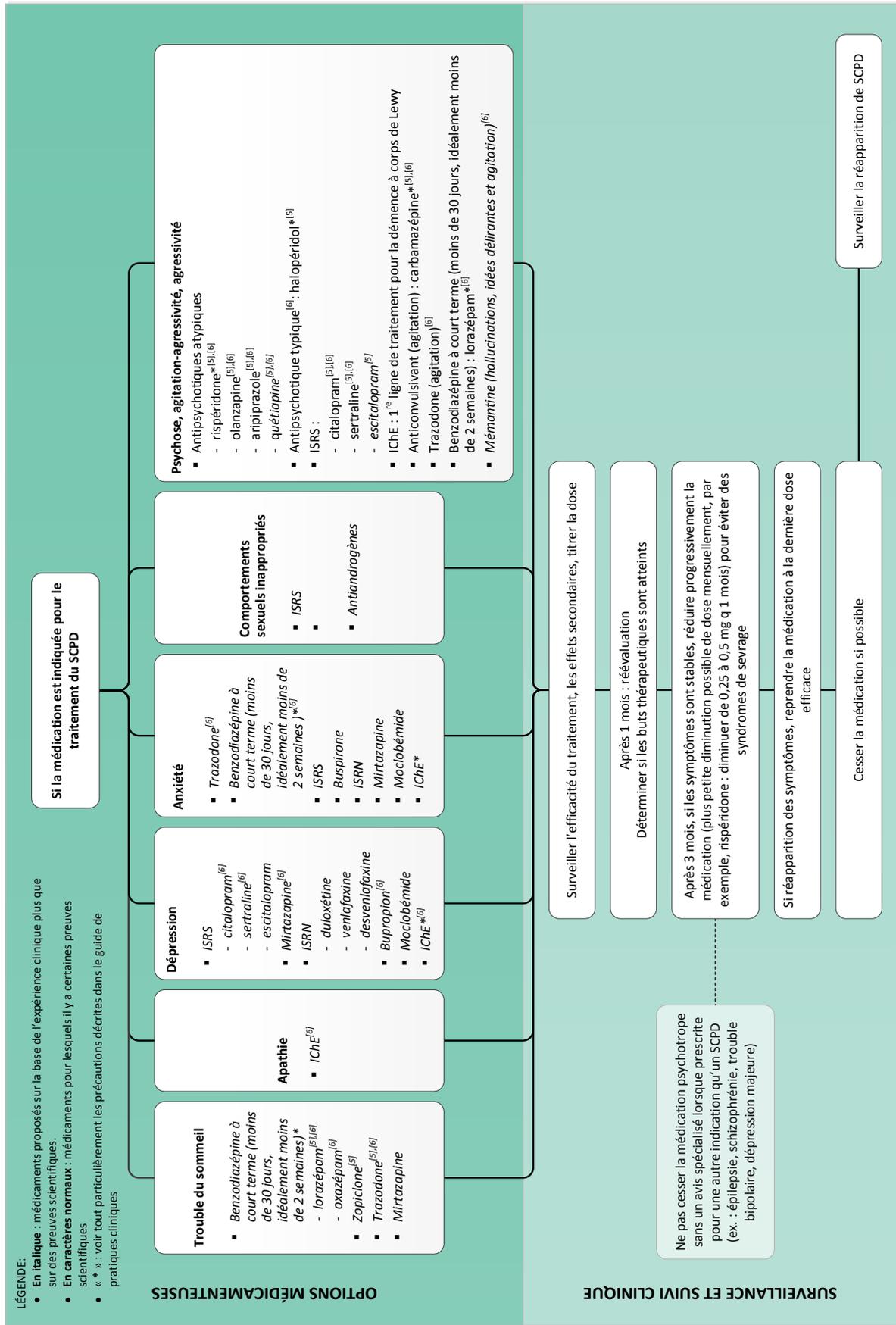


Figure 3 - Approche pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

4) L'importance de différencier l'origine du trouble

Comme décrit précédemment les troubles psychiatriques et les SCPD n'ont pas les mêmes prises en charge, qu'elles soient pharmacologiques ou non pharmacologiques. Cette différence de traitement vient marquer l'importance d'une discrimination précoce du diagnostic pour permettre une orientation adaptée au patient selon sa pathologie.

VII. L'impact des troubles psychiatriques dans les troubles cognitifs majeurs

1) Dépression et démence

i. La dépression comme facteur de risque

Comme vu précédemment la dépression fait partie des facteurs de risque de la démence, et notamment de la maladie d'Alzheimer. Les épisodes dépressifs du début de vie seraient plus des facteurs de risque d'une démence future, tandis qu'une dépression d'apparition tardive serait davantage considérée comme un prodrome de la démence (86).

ii. Un substrat biologique commun

Les changements neurobiologiques retrouvés dans la démence et la dépression semblent être similaires, notamment d'une perte de la substance blanche. Ce parallèle peut être justifié par des potentiels facteurs de risque communs. La dépression engendre une augmentation des maladies cardiovasculaires et de l'inflammation, elle augmente également la production de glucocorticoïdes. Il a également été retrouvé dans la dépression des dépôts amyloïdes cérébraux. Ces perturbations pourraient entraîner des lésions neuronales pouvant conduire à des troubles cognitifs majeurs et des phénomènes de neurodégénérescence (86).

2) Trouble bipolaire et démence

i. La bipolarité comme facteur de risque

Selon des études encore peu nombreuses, il semblerait que l'antécédent d'un trouble bipolaire augmente de manière significative le risque de démence chez la personne âgée (87).

Les épisodes dépressifs chez les patients présentant des troubles de l'humeur sont des facteurs de risque connus de démence.

Les décompensations maniaques ou mixtes augmenteraient elles aussi le risque de développer un trouble cognitif majeur, bien que les études soient moins nombreuses. Il semblerait que le risque augmente chez les patients présentant plus de deux décompensations par an (88). Une étude danoise a observé une augmentation de 6 %

en moyenne de risques de troubles cognitifs majeurs pour chaque épisode de décompensation (89). Les conclusions des études mentionnent cependant la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux définir ces intrications.

3) Psychose et démence

i. Psychose comme facteur de risque

Les troubles psychotiques seraient des facteurs de risque de démence (90). Les patients souffrant de schizophrénie notamment seraient plus exposés au risque de démence au fil du temps. Cependant davantage de recherche est nécessaire face au manque de données sur le sujet (91).

ii. Une atteinte de la substance blanche

Historiquement, la recherche sur la schizophrénie s'est concentrée sur les neurones et les neurotransmetteurs, mais de nouvelles perspectives suggèrent que des altérations de la substance blanche pourraient jouer un rôle crucial. Les études montrent des anomalies de la substance blanche à différents stades de la schizophrénie, avec une diminution de son intégrité au début et une accélération du déclin aux stades chroniques (92). Ces altérations des neurotransmetteurs et de la substance blanche, engendreraient un déficit fonctionnel.

D'autres hypothèses diagnostiques récentes retrouvent une influence de la microglie sur la substance grise. Les facteurs de risque génétiques et environnementaux engendrent une suractivation de la microglie qui provoque un élagage synaptique excessif et une diminution de la matière grise corticale. Les dommages se situent dans les régions sensibles au stress, comme le cortex préfrontal et l'hippocampe, peuvent directement conduire à des symptômes cognitifs et affectifs négatifs (93).

4) Conclusion

Bien qu'il faille encore développer la recherche sur le sujet, les troubles psychiatriques comme facteurs de risque de troubles cognitifs majeurs neurodégénératifs commencent à être reconnus. Cependant les troubles psychiatriques dans le cadre de la démence ne semblent pas être uniquement des facteurs de risque.

Par exemple, la dépression chez le sujet âgé peut aussi bien être un facteur de risque, un état prodromal démentiel, une comorbidité voire une conséquence de la démence (86).

De même les symptômes psychotiques ne sont pas que des facteurs de risque de démence, mais également des symptômes conséquents à la démence (94). Bien que ces symptômes psychotiques soient plus fréquents dans la démence établie que dans la phase prodromale, les hallucinations et délires seraient probablement plus fréquents dans les phases prodromiques de la démence que ne le laissaient supposer les premières études (91).

Ainsi le lien entre troubles cognitifs et troubles psychiatriques n'est pas rectiligne et unidirectionnel mais implique des intrications multiples, voire parfois forme un continuum dans lequel il est difficile de faire la part des choses. L'enquête étiologique des symptômes psychiatriques doit être minutieuse mais reste parfois complexe à mener.

VIII. L'évolution cognitive des troubles psychiatriques

1) Introduction

Dans les troubles psychiatriques chroniques, le processus de vieillissement présente une grande variabilité inter-individuelle. L'évolution cognitive est influencée par des facteurs de risque intrinsèques comme l'âge d'apparition des troubles, l'étiologie du trouble psychiatrique, les antécédents personnels et familiaux, ... Il existe également de nombreux facteurs de risques extrinsèques venant influencer les capacités cognitives du sujet âgé atteint de troubles psychiatriques : la polymédication, les traitements par psychotropes, la consommation de substances, les facteurs de risque cardiovasculaires ...

Les altérations cognitives liées aux troubles psychiatriques peuvent être une évolution naturelle de la maladie se manifestant par des troubles cognitifs légers, ou indiquer une pathologie neurodégénérative surajoutée se présentant sous la forme d'un trouble cognitif majeur. Cependant certains troubles psychiatriques, particulièrement le trouble bipolaire et la schizophrénie, évoluent vers des troubles d'allure démentielle sans qu'ils ne soient neurodégénératifs. Le diagnostic différentiel entre une altération cognitive liée à un trouble psychiatrique et une manifestation d'une maladie neurodégénérative est souvent complexe en pratique.

2) Des concepts anciens : démence vésanique et pseudo-démence

Les troubles cognitifs chez les patients vieillissants, présentant des troubles psychiatriques étaient déjà connus par le passé. Le terme de démence vésanique était alors utilisé jusqu'au vingtième siècle pour définir une diminution cognitive permanente chez les patients présentant une psychose. Le terme de démence avait alors été remis en question face à l'absence de lésions anatomopathologiques (95). Le terme ne fait plus partie de la nosographie neuropsychiatrique actuelle (96).

En 1961 Kiloh propose le terme de pseudo-démence qui semble se rapprocher le plus du concept de démence vésanique. Il propose alors comme définition la déficience cognitive et fonctionnelle imitant les troubles neurodégénératifs chez des patients atteints de troubles psychiatriques.

Ce terme de pseudo-démence a été utilisé jusqu'aux années 1990, considéré par la suite comme trompeur. En effet, ce terme avait comme conséquence de banaliser les troubles cognitifs du sujet avec des troubles psychiatriques, y voyant une évolution naturelle. Cette tendance a eu comme impact une limitation des explorations et les bilans diagnostics adéquats (97).

3) Un panel d'altérations

i. Les troubles cognitifs légers

La neuropsychologie actuelle a détaillé les atteintes cognitives des troubles psychiatriques et retrouve fréquemment une altération des fonctions cognitives sans qu'elle ne soit de l'ordre du trouble cognitif majeur. Ces altérations, hors périodes aiguës, portent surtout sur les fonctions exécutives, la mémoire de travail, l'attention soutenue, la mémoire court terme (encodage et/ou récupération) et les aptitudes psychomotrices (98).

L'évolution cognitive des troubles psychiatriques est considérée comme stable dans le temps. Tant qu'elles sont cantonnées à ces troubles typiques, les atteintes cognitives s'intègrent donc dans ce que l'on appelle le trouble cognitif léger.

ii. Les troubles cognitifs majeurs

Cependant, comme vu précédemment les pathologies psychiatriques telles que la dépression, la bipolarité, et la schizophrénie sont des facteurs de risque de développer un trouble cognitif majeur neurodégénératif. Ce risque est expliqué en partie par une physiopathologie commune au travers d'une inflammation chronique ayant comme répercussion une neurotoxicité. Ainsi, l'évolution vers un trouble neurodégénératif semble plus fréquente chez les patients souffrant de troubles psychiatriques.

iii. Des tableaux atypiques

Néanmoins, certaines évolutions cognitives liées à des troubles psychiatriques ne semblent s'intégrer ni dans les troubles cognitifs mineurs comme décrit précédemment, ni dans les troubles cognitifs majeurs neurodégénératifs connus.

En effet certaines formes plus atypiques peuvent être retrouvées (99) : mémoire avec une atteinte de la consolidation de l'information, atteinte langagière, apraxie, agnosie ou encore déficit visuospatial. Ces troubles cognitifs peuvent être majeurs à l'examen neuropsychologique, sans qu'aucune neurodégénérescence franche ne soit retrouvée lors des examens paracliniques.

4) Quelles atteintes dans les troubles cognitifs légers (TCL) ?

i. Clinique des TCL de la dépression

Les patients souffrant de dépression sévère présentent certaines perturbations cognitives légères, qui font désormais consensuelle dans la littérature. Ces perturbations se manifestent par des troubles de l'attention, une atteinte de la mémoire de travail et des fonctions exécutives, comprenant une altération de l'inhibition cognitive, et des difficultés dans la planification de tâches. Bien qu'une atteinte mnésique soit retrouvée, notamment de la mémoire court terme, ces difficultés sont secondaires aux déficits attentionnels et reflètent des troubles de la concentration. Ainsi l'atteinte mnésique des TCL de la dépression touche plutôt les capacités de stockage à long terme, en lien avec ce trouble attentionnel (100).

Les dysfonctions cognitives sont parmi les symptômes résiduels les plus courants après une dépression sévère. Leur persistance même lors des périodes de rémission, explique en partie les difficultés professionnelles et relationnelles malgré une amélioration clinique des symptômes dépressifs (101).

ii. Clinique des TCL de la bipolarité

Les troubles cognitifs dans le trouble bipolaire peuvent être d'intensité assez variable. La manifestation la plus fréquente des TCL se retrouve surtout sur un plan exécutif avec notamment : une atteinte de l'attention, une diminution de la flexibilité cognitive, une diminution de la mémoire, de la fluence verbale et sémantique (71). Ces perturbations des fonctions exécutives sont retrouvées même lors des phases de stabilité thymique (102).

Les patients atteints de trouble bipolaire de type I présenteraient des troubles cognitifs plus étendus et de moins bons résultats aux tests neuropsychologiques que les sujets atteints de trouble dépressif sévère (103).

De nombreux facteurs peuvent influencer négativement les performances cognitives, notamment l'âge, les conditions médicales associées, la gravité du trouble bipolaire, un début précoce de la maladie, le type de phase maniaque ou dépressive, le nombre d'épisodes, les antécédents de tentative de suicide, les troubles psychotiques passés, les symptômes résiduels comme la dépression, ainsi que les troubles coexistent tels que les addictions, les troubles anxieux et les problèmes cardiovasculaires. Il est également important de considérer la possibilité de toxicité liée aux traitements spécifiques du trouble bipolaire (104).

iii. Clinique des TCL de la schizophrénie

Les individus souffrant de schizophrénie présentent un déficit cognitif global par rapport au reste de la population. Les atteintes attentionnelles et exécutives sont majeures et invalidantes. Il existe également des troubles mnésiques en mémoire déclarative, avec amélioration grâce au rappel par indice. Une des atteintes assez spécifiques du sujet souffrant de schizophrénie sera une sensibilité élevée aux émotions négatives, avec une diminution de la réceptivité aux émotions positives. Un trouble des interactions sociales est présent dès les premiers stades de la maladie, et ces difficultés ont un impact significatif sur le risque de rechute et la détérioration du fonctionnement global (105).

5) Des atypies dans les troubles cognitifs

i. La schizophrénie

Une étude japonaise de 2016 avait comme objectif d'observer la distribution du déclin cognitif avant et après le diagnostic de schizophrénie par rapport à des témoins sains. Elle a observé que près de 40 % des patients atteints de schizophrénie montrent un déclin cognitif sévère comparé à la population saine (106).

ii. La bipolarité

Certaines études montrent qu'une évolution démentielle spécifique de la maladie bipolaire existe. Les troubles cognitifs chez ces sujets bipolaires dépassent le trouble cognitif léger sans que les critères de maladies neurodégénératives ne soient remplis.

En effet certaines évaluations neuropsychologiques retrouvent des troubles cognitifs majeurs avec une atteinte mnésique sous-cortico-frontale (104), associée à des troubles dysexécutifs et visuo-spatiaux. Cependant les examens paracliniques en regard ne répondent pas aux critères de troubles neurodégénératifs connus. Les imageries cérébrales dans ces cas sont sans franchise particulière, ne retrouvant ni atrophies focales, ni atteintes vasculaires (107). Ces troubles cognitifs semblent être stables dans le temps, à deux ans voire six ans, venant mettre à distance l'idée d'un processus neurodégénératif.

Ainsi la réintroduction du concept de démence vésanique est actuellement questionnée afin de décrire ces troubles ne pouvant correspondre ce jour à aucune entité nosographique claire.

iii. La dépression

Les dépressions sévères engendrent des dysfonctionnements cognitifs et sont associés à une moins bonne réponse au traitement antidépresseur ou à davantage de symptômes résiduels. Ces troubles cognitifs peuvent être présents dès le premier épisode et semblent persister après la rémission. Ces troubles peuvent être majeurs et invalidants sur le plan fonctionnel, et ils ont des répercussions sociales et professionnelles (108). Pour autant ces déficits seraient des marqueurs de la sévérité de la dépression plutôt que des éléments en faveur d'un trouble neurodégénératif. Cette distinction est parfois ténue, notamment parce qu'une dépression résistante peut être le prodrome d'une maladie neurodégénérative (109).

6) Conclusion

Des études sur l'évolution naturelle et anatomopathologiques des troubles psychiatriques manquent pour écarter la possibilité d'un trouble cognitif majeur psychiatrique, et tout particulièrement pour le trouble bipolaire. Le diagnostic différentiel entre une altération cognitive liée au trouble psychiatrique et une manifestation d'une maladie neurodégénérative est souvent complexe en pratique. Les évaluations neuropsychologiques et l'imagerie cérébrale sont utiles mais pas toujours concluantes.

OBJECTIF DE LA THESE

L'objectif de ce travail est d'étudier l'évolution cognitive des pathologies psychiatriques chez les patients de plus de 40 ans reçus au Centre Mémoire de Ressources et de Recherches (CMRR) de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Secondairement nous avons pour objectif de chercher des potentiels éléments cliniques ou paracliniques pouvant permettre d'orienter le diagnostic cognitif final dans cette même population.

Les patients et patientes envoyés par leurs psychiatres pour des troubles cognitifs dans le centre de la mémoire de l'hôpital de l'AP-HM sont reçus par des neurologues pour une première consultation. Le neurologue convient alors, selon la clinique et les examens paracliniques déjà réalisés, de poursuivre les explorations grâce à un hôpital de jour. Ceci permet souvent de réaliser un bilan neuropsychologique, parfois un bilan orthophonique, des imageries supplémentaires, un bilan biologique, voire un bilan génétique et si besoin une consultation en compagnie d'une psychologue clinicienne. Le suivi dans le temps est parfois nécessaire pour apprécier l'évolution des troubles.

Durant ces différentes consultations l'évaluation pluridisciplinaire ainsi que la réévaluation à distance permettent la pose d'un diagnostic.

MATERIELS ET METHODES

I. Population

1) Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'études étaient des personnes de plus de 40ans, adressés par leur psychiatre. Un diagnostic de trouble psychiatrique devait avoir été posé. Ils devaient avoir été reçus en consultation au moins une fois par un neurologue, au centre mémoire de l'APHM, que ce soit à l'hôpital Sainte Marguerite, à l'hôpital de la Timone, ou à l'hôpital Nord.

Comme vu précédemment la schizophrénie est considérée d'apparition tardive dans les études chez les patients de plus de 40 ans. Ce seuil a donc a été choisi pour l'étude.

2) Critères d'exclusion

Les patients présentant des potentiels facteurs confondants étaient exclus.

Les facteurs étaient :

- Des séquelles d'un accident vasculaire cérébral (AVC)
- Un antécédent de trouble neurodéveloppemental avec déficience intellectuelle
- Un antécédent de trauma crânien avec potentielles séquelles
- Une maladie métabolique grave
- Une tumeur cérébrale

Ont également été exclus, les patients n'ayant pas de dossier dans la base de données de l'APHM et les patients pour lesquels un doublon de dossier a été retrouvé.

3) Diagramme de flux

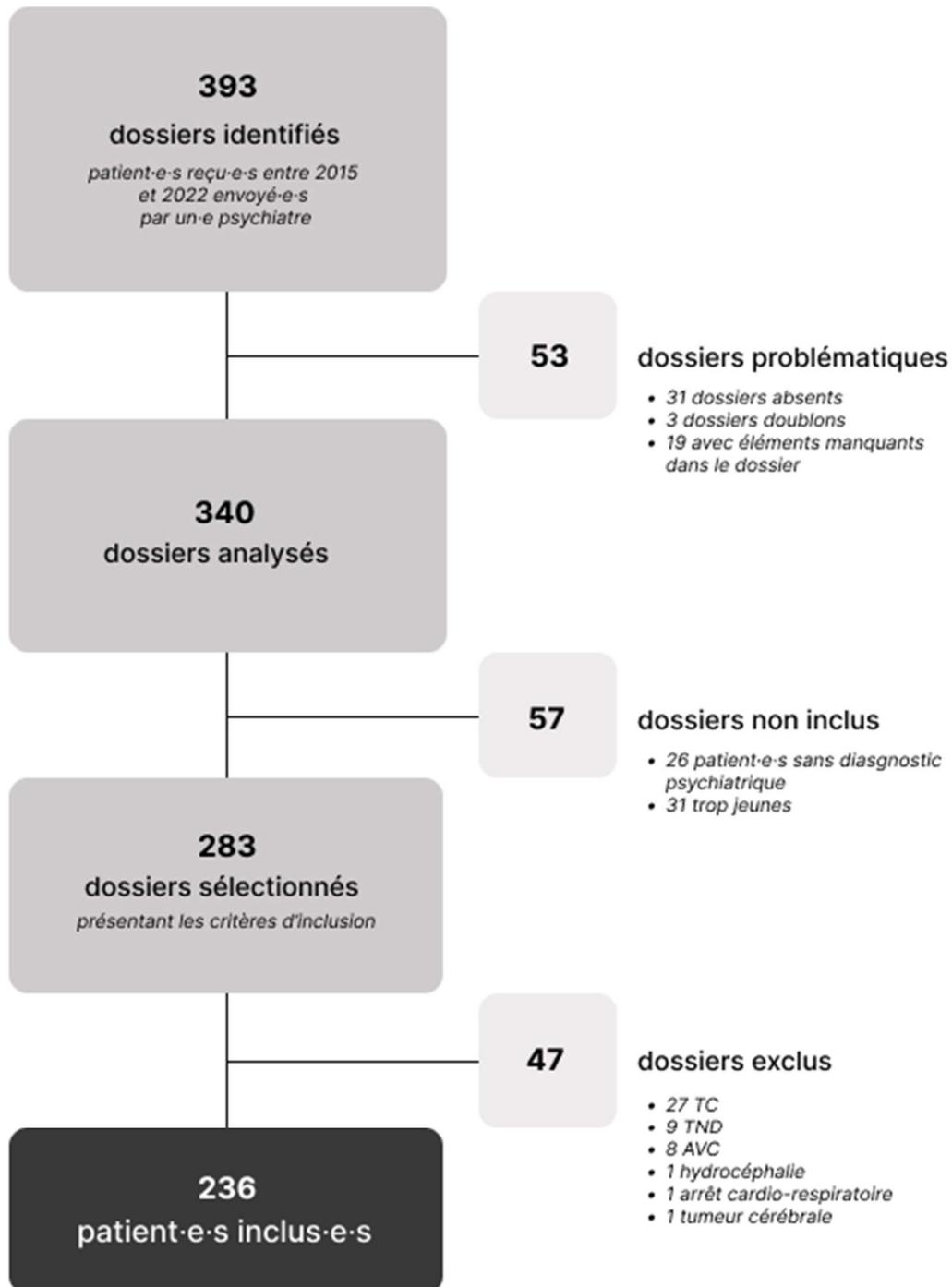


Figure 4 – Diagramme de flux

Dans ce contexte, 393 patients ont été identifiés comme ayant été envoyés par un psychiatre et reçus par un neurologue entre 2015 et 2022.

Plusieurs dossiers ont été considérés comme problématiques : 31 dossiers étaient absents de la base de données, 19 présentaient un dossier trop incomplet pour être inclus et 3 dossiers étaient des doublons.

Ainsi 340 dossiers ont été utilisés.

Dans ces dossiers 57 patients ne présentaient pas les critères d'inclusion : 26 sujets n'avaient pas de diagnostic psychiatrique, et 31 sujets avaient moins de 40 ans. De plus 47 patients ont présenté des critères d'exclusion jugés comme potentiels facteurs confondant lors du bilan neuropsychologique. Ainsi, 27 patients présentaient un traumatisme crânien ayant pu engendrer des séquelles cognitives, 9 avaient un antécédent de trouble neurodéveloppemental, 8 avaient eu un AVC majeur, un présentait une hydrocéphalie, un des séquelles cognitives d'un arrêt cardiaque, et un patient une tumeur cérébrale.

Comme l'indique la Figure 4, seuls 236 sujets ont donc été retenus pour la réalisation de cette étude.

II. Étude

1) Le type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients adressés par leur psychiatre, et évalués par un neurologue dans un des centres de la mémoire de l'APHM, de l'hôpital Sainte Marguerite, de l'hôpital de la Timone ou de l'hôpital Nord, du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2022.

2) La récupération des données

La liste des patients, ainsi que certaines données cliniques et paracliniques proviennent de la banque de donnée nationale Alzheimer (BNA). Les données complémentaires ont été recueillies à partir des dossiers patients des logiciels Axigate et Cimaise de l'APHM.

Les données nationales anonymes ont été transmises par la BNA en accord avec le comité d'éthique.

3) Variables relevées

Les variables relevées sont les suivantes :

- Sexe
- Latéralisation
- Niveau d'étude
- Diagnostic cognitif
- L'utilisation de traitements : thymorégulateur, ECT, rTMS, neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, antagonistes NMDA, inhibiteur acétylcholinestérase, antiparkinsonien
- Les antécédents psychiatriques : troubles de l'humeur, trouble psychotique, trouble anxieux, trouble de l'usage des substances, âge du début des troubles psychiatriques
- Les antécédents médicaux : HTA, diabète, obésité, tabagisme, consommation d'alcool
- Les antécédents familiaux : histoire familiale de troubles cognitifs, histoire familiale de troubles cognitifs précoces, histoire familiale de troubles psychiatriques
- Les éléments en lien avec l'étude : motif d'adressage, âge au moment du diagnostic, nombre de visites
- L'examen clinique neurologique : présence d'un syndrome pyramidal, un syndrome extrapyramidal, un syndrome frontal, un trouble oculo-moteur, une dysautonomie, un trouble vésico-sphinctérien, un déficit moteur, ou un trouble de la déglutition
- Les tests de débrouillage : scores au premier et au dernier MMSE, scores au premier et au dernier BREF
- L'examen orthophonique et neuropsychologique : une atteinte langagière, une atteinte visuo-spatiale, une atteinte des praxies, un trouble de la consolidation, un trouble attentionnel, un trouble des fonctions exécutives, ou une atteinte des gnosies

- Les résultats de l'IRM cérébrale : la présence d'une leucopathie, d'une atrophie hippocampique, d'un stade Scheltens ou d'une atrophie focale autre
- Les résultats du TEPscanner cérébral : présence d'anomalies focales ou diffuses
- Les résultats du DATscan : présence d'une anomalie
- Les résultats de la ponction lombaire : présence d'une anomalie
- Les résultats d'un test génétique : positivité de la recherche

III. Les statistiques

1) Les études épidémiologiques

Les analyses épidémiologiques ont été réalisées avec le logiciel Datatab.

2) Les analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec R 4.3.2 and RStudio 2023.12.1 Build 402. Les tests sont bilatéraux (H_0 : pas de différence, H_1 : différence). Il est à noter que pour toute p valeur $< 0,05$, les tests sont déclarés statistiquement significatifs.

RESULTATS

I. Résultats épidémiologiques de l'étude

1) Caractéristiques de la population à l'inclusion

i. Le sexe

Dans cette étude, 145 sujets étaient des femmes et 91 des hommes, ce qui représente donc 61,44 % de femmes contre 38,56 % d'hommes (Tableau1).

ii. Niveau d'étude

Les patients ont été répartis en 2 groupes selon leur niveau d'étude : plus de douze ans d'étude ou moins de douze ans d'étude. Le nombre de douze ans représente l'addition des années primaires, premier cycle de secondaire et deuxième cycle de secondaire. Ainsi, il s'agit en France du niveau baccalauréat.

166 sujets, soit 70,34 %, avaient un niveau inférieur ou égal à 12 ans d'étude, et 70 sujets, soit 29,66 %, un niveau supérieur à 12 ans d'études (Tableau 1).

iii. Latéralisation

Pour 127 sujets cette information était manquante. Quant aux autres, 96 sujets (40,68 %) de la population totale étaient droitiers et 13 d'entre eux (5,51 %) étaient gauchers.

iv. Antécédents thérapeutiques

Les thérapeutiques relevées étaient la présence ou non d'un traitement thymorégulateur, ECT, rTMS, antipsychotique, antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, ou antiparkinsonien. Les traitements devaient avoir été prescrits avant le premier entretien neurologique du patient. Les thérapeutiques médicamenteuses ne s'excluent pas entre elles.

Les thymorégulateurs incluaient un traitement par lithium ou par antiépileptique ayant des propriétés thymorégulatrices. Bien que les antipsychotiques puissent parfois avoir été prescrits dans un contexte de stabilisation de l'humeur, ils ont été comptabilisés dans leur classe thérapeutique.

Les traitements anxiolytiques comprenaient les traitements suivants : les benzodiazépines anxiolytiques, les antihistaminiques anxiolytiques (notamment hydroxyzine), l'étiofoxine et le buspirone.

Les traitements hypnotiques comprenaient : les benzodiazépines hypnotiques (notamment loprazolam, lormetazépam), les apparentés benzodiazépines (zolpidem, zopiclone) et les antihistaminiques hypnotiques (notamment doxylamine et alimémazine).

59 patients (25 %) prenaient un traitement thymorégulateur, 102 (43,22 %) un antipsychotique, 155 (65,68 %) étaient traités par antidépresseurs, 128 (54,24 %) par un anxiolytique, 69 (29,24 %) par un traitement hypnotique et 4 (1,69 %) d'entre eux recevaient un traitement antiparkinsonien (Tableau 1).

v. Antécédents médicaux personnels

Les antécédents médicaux relevés étaient ceux décrits dans le journal Lancet récemment pouvant être des facteurs de risque modifiables de démence (29), et ayant été relevés dans les dossiers des patients. Les antécédents récupérés étaient donc : l'hypertension artérielle (HTA), le diabète sans différenciation entre le type I et le type II, l'obésité, le tabagisme actif ou sevré, les troubles de l'usage de l'alcool actif ou sevré. N'étaient pas pris en compte les patients en surpoids.

Il y avait 62 sujets présentant une HTA, soit 26,27 % des sujets, 29 présentant un diabète soit 12,29 %, 12 présentaient une obésité soit 5,08 %. Concernant les consommations de tabac, 48 sujets étaient fumeurs actif (20,34 %) et 22 étaient anciens fumeurs actuellement sevrés (9,32 %). Il y avait 27 sujets (11,44 %) présentant un trouble actif de l'usage de l'alcool, et 13 sujets ayant présenté un trouble de l'usage de l'alcool sevré (5,51 %) (Tableau 1).

vi. Antécédent psychiatriques personnels

Les antécédents ont été répartis en 4 grandes catégories : troubles de l'humeur, trouble psychotique, trouble anxieux, trouble de l'usage des substances. Dans le trouble de l'humeur étaient inclus les patients présentant une dépression ou un trouble bipolaire. Le trouble psychotique regroupait les patients avec une schizophrénie, un trouble délirant persistant, un trouble schizo-affectif. Les troubles anxieux regroupaient les troubles anxieux généralisé, les états de stress post traumatiques, les phobies spécifiques, les troubles obsessionnels compulsifs. Les troubles de l'usage de

substance comprenaient les troubles de l'usage de l'alcool, ainsi que le trouble de l'usage de morphiniques, ou de toxiques autres.

Les troubles de l'humeur regroupaient 188 sujets, ce qui représente 79,66 % des patients. 132 sujets (55,93 %) présentaient un épisode dépressif et 56 sujets (23,73 %) présentaient un trouble bipolaire. Aucune différence n'était faite dans les dossiers entre le trouble bipolaire de type I et le trouble bipolaire de type II.

Les troubles psychotiques représentaient 13,14 % des sujets, soit 31 patients. Dans cette population, 8 d'entre eux souffraient d'une schizophrénie, 5 d'un trouble schizo-affectif, et 18 présentaient un trouble psychotique autre. Cette dernière catégorie englobe : les troubles délirants persistants, ainsi que toutes les présentations psychotiques atypiques retrouvées par le psychiatre traitant ne rentrant pas dans une catégorie nosographique du DSMV.

Les troubles anxieux et état de stress post traumatique incluait 10 sujets soient 4,24% de la population. 8 d'entre eux présentaient un trouble anxieux. Étaient inclus dans cette catégorie : les troubles anxieux généralisés, et les phobies spécifiques. 2 patients présentaient un état de stress post traumatique.

Le trouble de l'usage des substances incluait un trouble de l'usage de l'alcool et un trouble de l'usage des substances autres. 7 patients (2,96 %) avaient un trouble de l'usage des substances, 6 d'entre eux portaient sur l'alcool et un sur la consommation de morphiniques (Tableau 1).

vii. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de troubles cognitifs et psychiatriques étaient relevés. 75 patients présentaient un antécédent ou plus de trouble psychiatrique familial, soit 31,78 % d'entre eux. 57 sujets avaient un antécédent de trouble cognitif majeur familial, soit 24,15 %. Parmi les 57 sujets, 9 d'entre eux avaient un trouble cognitif majeur d'apparition précoce, soit avant 65 ans (Tableau 1).

		Étude (n = 236)
Sexe		
	Homme	91 (38,56%)
	Femme	145 (61,44%)
Niveau d'étude		
	>12	70 (29,66%)
	≤12	166 (70,34%)
Latéralisation		
	Droite	96 (40,68%)
	Gauche	13 (5,51%)
	Sans information	127 (53,81%)
Thérapeutiques		
	Thymorégulateur	59 (25%)
	ECT	16 (6,78%)
	rTMS	4 (1,69%)
	Antipsychotique	102 (43,22%)
	Antidépresseur	155 (65,68%)
	Anxiolytique	128 (54,24%)
	Hypnotique	69 (29,24%)
	Antiparkinsonien	4 (1,69%)
ATCD médicaux personnels		
	HTA	62 (26,27%)
	Diabète	29 (12,29%)
	Obésité	12 (5,08%)
	Tabagisme actif	48 (20,34%)
	Tabagisme sevré	22 (9,32%)
	TU alcool	27 (11,44%)
	TU alcool sevré	13 (5,51%)
ATCD psychiatriques personnels		
	Trouble de l'humeur	188 (79,66%)
	Dépression	132 (55,93%)
	Trouble bipolaire	56 (23,73%)
	Trouble psychotique	31 (13,14%)
	Trouble anxieux et TPST	10 (4,24%)
	TUS	7 (2,96%)
ATCD psychiatriques familiaux		
	≥1	75 (31,78%)
ATCD TNC majeurs familiaux		
	≥1 ATCD de TNCm tardif	57 (24,15%)
	≥1 ATCD de TNCm précoce	9 (3,81%)

Tableau 1 – Caractéristiques socio-démographiques et cliniques à l'inclusion

viii. Âge de la première visite

L'âge moyen lors de la première visite suit une distribution bimodale. Si on considère l'ensemble de la cohorte, cet âge moyen était de 63,22 ans, très proche de la médiane (63 ans) (Figure 5).

En excluant les perdus de vue, l'âge de la première visite est de 62,3 ans. Elle est également bimodale.

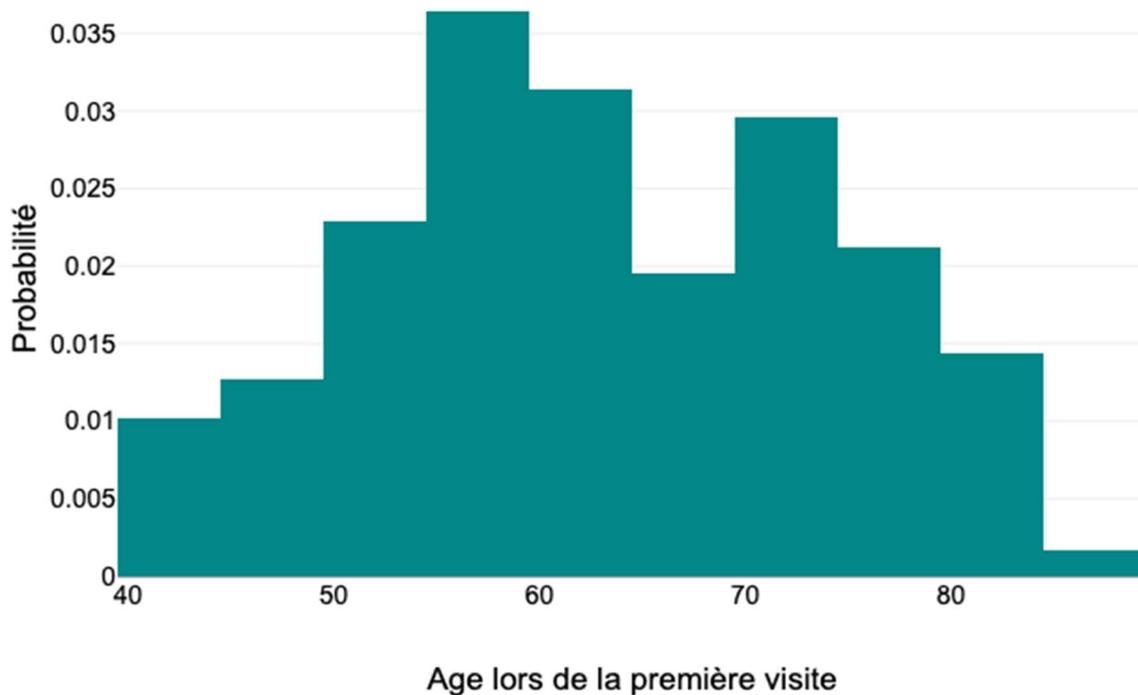


Figure 5 - Diagramme des âges lors de la première visite

2) Données à la suite de l'étude

i. Diagnostic cognitif initial

A la fin de la première consultation, 156 patients ont été considérés comme ayant un trouble cognitif léger et 80 patients avaient une symptomatologie en faveur d'un trouble cognitif majeur.

ii. *Perdus de vue*

Près d'un tiers des patients (81 sujets, soit 34,32 %) ont été perdus de vue avant que le diagnostic cognitif final ne puisse être posé avec plus de certitude. 155 patients, soit 65,68 %, ont reçu un diagnostic cognitif final de certitude.

iii. *Diagnostic cognitif final sur la population totale*

Après ce premier suivi, une orientation diagnostique a été posée bien que le diagnostic de certitude ne soit pas toujours possible. 131 patients présentaient un trouble cognitif léger (TCL), 36 avaient une maladie d'Alzheimer (MA), 22 présentaient un trouble cognitif majeur (TCM), 22 une démence fronto-temporale (DFT), 16 avaient une démence à corps de Lewy (DCL), 6 présentaient une paralysie supra-nucléaire progressive (PSP), 2 une maladie de Huntington, et 1 une maladie de Parkinson (Figure 6).

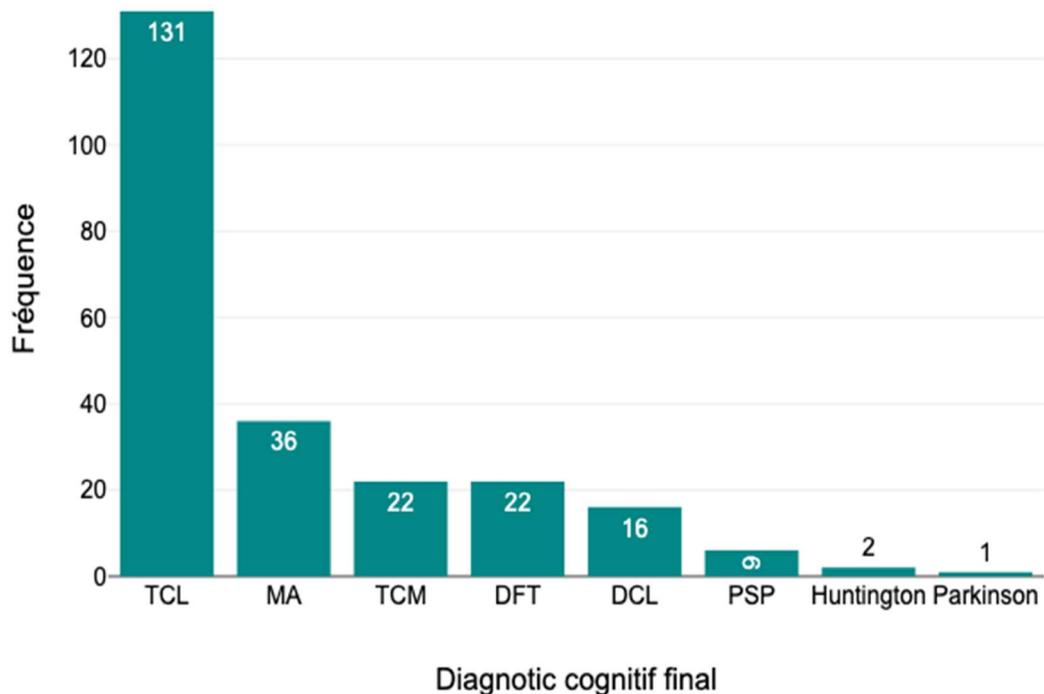


Figure 6 - Diagramme de fréquence de répartition des diagnostics cognitifs finaux sur la population totale

iv. *Diagnostic cognitif de certitude*

En excluant les perdus de vue, seuls 155 patients ont été suivis jusqu'à la pose d'un diagnostic cognitif de certitude. Ainsi, 87 d'entre eux avaient un trouble cognitif léger sans processus neurodégénératif sous-jacent, 27 présentaient une maladie d'Alzheimer fondée, 16 une DFT avéré, 10 une véritable DCL, 8 avaient un trouble neurocognitif majeur sans processus neurodégénératif retrouvé, 4 avaient une PSP avérée, 2 une maladie d'Huntington et un patient une maladie de Parkinson (Figure 7).

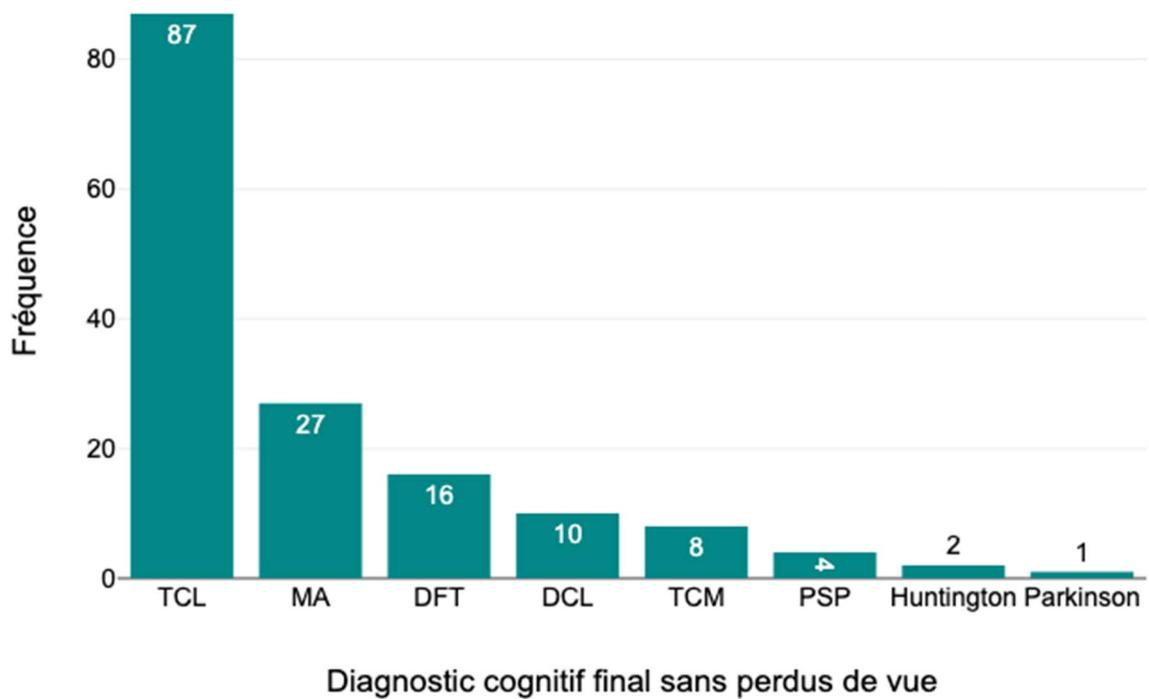


Figure 7 - Diagramme de fréquence de répartition des diagnostics cognitifs finaux sans les perdus de vue

v. *Age au diagnostic cognitif final*

En prenant en compte les perdus de vue, l'âge moyen lors du diagnostic était de 64,22 ans, et la médiane de 63,5 ans (Figure 8).

Lors de l'exclusion des perdus de vue l'âge moyen au diagnostic était de 63,54 ans.

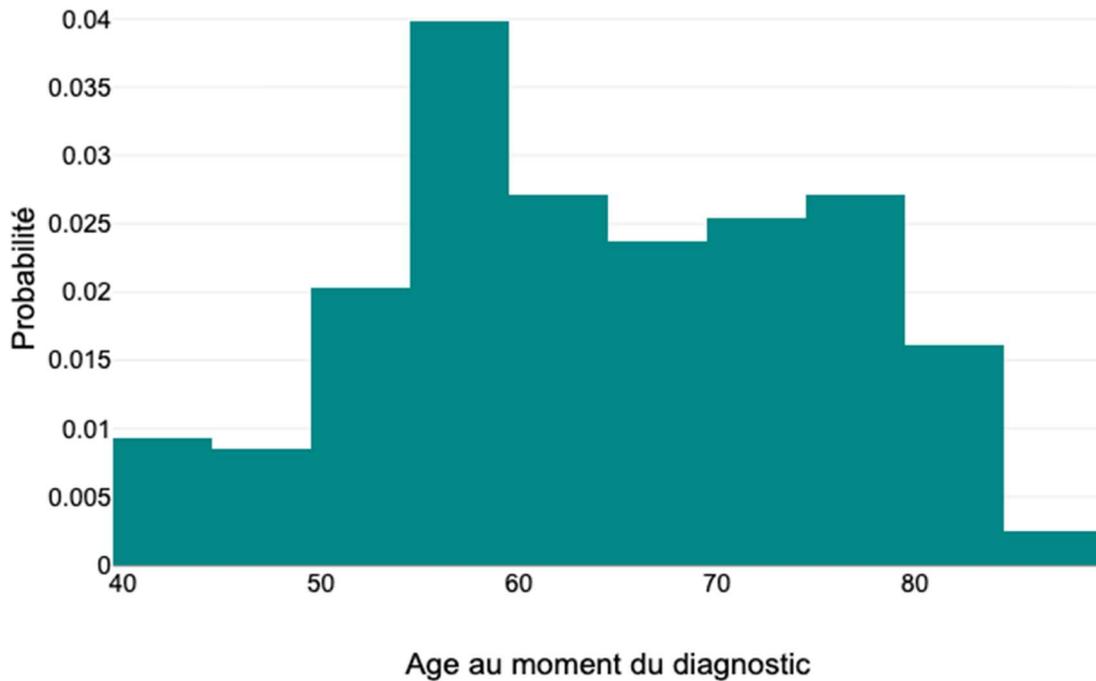


Figure 8 - Diagramme des âges au moment du diagnostic

3) Les examens réalisés

i. Examen clinique neurologique

Lors de l'examen clinique neurologique 4 patients présentent un syndrome pyramidal, 75 un syndrome extrapyramidal, 19 un syndrome frontal, 5 des troubles oculomoteurs, 9 une dysautonomie, 3 des troubles vésico-sphinctériens et 5 des troubles de la déglutition.

ii. Bilan orthophonique et neuropsychologique

Lors du bilan orthophonique 21 sujets avaient une atteinte sémantique, 11 un trouble de la dénomination, 4 une présentation diffuse, et 2 un agrammatisme.

Sur le plan du bilan neuropsychologique 36 patients présentaient un trouble visuo-spatial, 17 une atteinte des praxies, 57 un trouble mnésique de la récupération, 69 un trouble attentionnel, 62 une atteinte des fonctions exécutives et 2 une atteinte gnosique.

iii. Imagerie et biologie

La majorité des patients (soit 173) ont bénéficié d'une IRM cérébrale (IRMc). Cette IRMc n'a pas été réalisée pour 63 patients. L'examen retrouvait dans 56 cas une leucopathie. Les stades Fazekas n'ont pas été détaillé dans les comptes-rendus d'imagerie. Une atrophie hippocampique a été retrouvée chez 30 patients, classée pour 19 d'entre eux selon l'échelle de Scheltens. Ainsi 3 atrophies hippocampiques étaient de stade 1, 13 étaient de stade 2, 1 était de stade 3 et 2 de stade 4.

Le TEPscanner a été réalisé dans 76 cas. 55 d'entre eux ont retrouvé une anomalie focale au TEP-FDG et 22 une anomalie diffuse.

Le DATscanner a été réalisé pour 44 patients seulement, 192 patients n'en ayant pas bénéficié. 29 DATscanner étaient sans anomalie, et 15 ont retrouvé une dénervation dopaminergique.

La ponction lombaire a été réalisée chez 46 patients. Dans 25 situations, les marqueurs de la maladie d'Alzheimer n'ont pas été détectés, dans 16 cas ils étaient positifs, 5 d'entre eux étaient perturbés mais atypiques et pour un sujet la ponction lombaire a été réalisée sans que les résultats n'aient été transmis au neurologue.

Des analyses génétiques ont été pratiquées dans 25 cas. Ces analyses ont été réalisées en fonction de la clinique.

4) L'évolution des troubles cognitifs chez les non perdus de vue

i. Le nombre de visites pour poser un diagnostic

En moyenne, dans la population des non perdus de vue, il a fallu 2,3 visites pour poser le diagnostic de trouble cognitif léger avec certitude, avec un écart type de 1,41. Le nombre minimal de visites était d'une seule, et le nombre maximal est de 6.

Pour la population de patients présentant comme diagnostic cognitif final un trouble cognitif majeur avec certitude, dans la population des non perdus de vue, il a fallu en moyenne 4,01 visites chez un neurologue, avec un écart type de 1,84, et des nombres de visites minimal et maximal respectivement de une et 11.

Dans la population des non perdus de vue, la moyenne du temps de suivi était d'environ 1,24 ans.

ii. Évolution des TCL et des TCM

Les données suivantes découlent des non perdus de vue, soit 155 patients. Dans cette population 86 ont reçu un diagnostic initial et final de TCL. 49 ont reçu un diagnostic initial et final de TCM.

Cependant, 19 ont reçu un diagnostic initial de TCL qui a évolué au fil du suivi vers un diagnostic final de TCM. Ils représentent 12,26% de la population des non perdus de vue. De plus un patient a reçu un diagnostic de TCM initial, mais un TCL comme diagnostic final.

II. Analyses statistiques

1) Contrôle qualité sur les variables quantitatives

Ce contrôle a pour but d'identifier les éventuelles valeurs extrêmes avec les boîtes à moustaches représentées ci-dessous (Figure 9).

Dans les rectangles, la ligne :

- Du milieu correspond à la médiane
- Supérieure correspond au 75^{ème} percentile soit Q3
- Inférieure correspond au 25^{ème} percentile soit Q1

Les critères choisis pour définir les valeurs extrêmes sont :

- Valeurs $< Q1 - 3 \times [valeur\ Q3 - valeur\ Q\ 1]$
- Valeurs $> Q3 + 3 \times [valeur\ Q3 - valeur\ Q\ 1]$

i. *Les âges : d'apparition des troubles psychiatriques, de la première visite au CMRR et âge au diagnostic des troubles cognitifs*

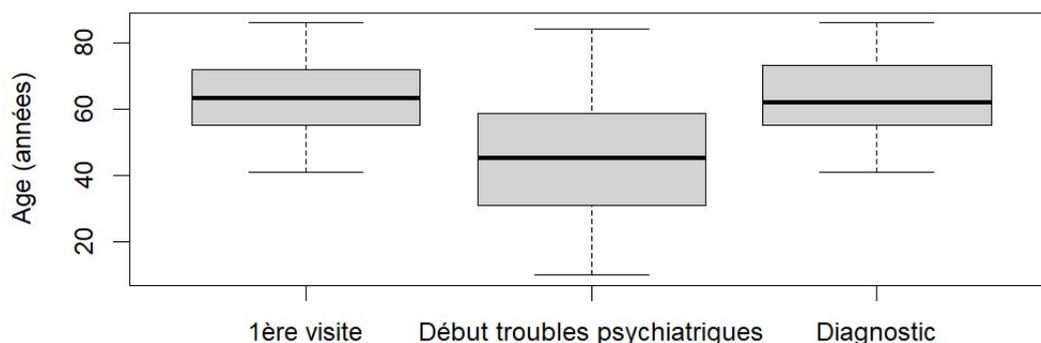


Figure 9 - Diagramme de répartition des âges

Aucune valeur extrême n'est observée selon le critère de $3 \times [valeur\ Q3 - valeur\ Q\ 1]$, au vu des données présentées dans le Tableau 2.

	Min	Q1	Median	Mean	Q3	Max	Valeurs manquantes
Age première visite	41.00	55.00	63.00	63.22	72.00	86.00	0
Age début troubles psychiatriques	10.00	31.00	45.00	45.54	58.50	84.00	25
Age diagnostic (Sans perdus de vue)	41.00	55.00	62.00	63.53	73.00	86.00	0

Tableau 2 - Statistiques descriptives des âges d'apparition des troubles psychiatriques, de la 1^{ère} visite et du diagnostic

Comme attendu, l'âge de début des troubles psychiatriques est inférieur à celui de la première visite et du diagnostic. Il s'écoule un peu moins de 20 ans entre l'âge d'apparition des premiers troubles et l'âge du diagnostic. Le diagnostic est posé en moyenne moins d'un an après la première visite.

Le Tableau 3 donne les statistiques descriptives de ces différents âges chez les femmes et chez les hommes.

	Sexe	#	Min	Q1	Median	Mean	Q3	Max	# valeurs manquantes
Age première visite	F	145	41	55	63	63.77	73	86	0
	M	91	42	55	61	62.33	72	84	0
Age début troubles psychiatriques	F	131	10	32.50	46	46.49	58.50	81	14
	M	80	16	30.0	41	43.98	58.25	84	11
Age diagnostic (sans perdus de vue)	F	100	41	56	64	64.50	73.25	86	0
	M	55	42	55	59	61.76	71	84	0

Tableau 3 - Statistiques descriptives selon le sexe des âges d'apparition des troubles psychiatriques, de la 1ère visite et du diagnostic

Les différences des moyennes d'âge entre les femmes et les hommes ne sont pas statistiquement significatives (p-valeur du test T > 0,05).

ii. Les MMSE

Les scores obtenus pour les tests MMSE sont représentés dans la Figure 10.

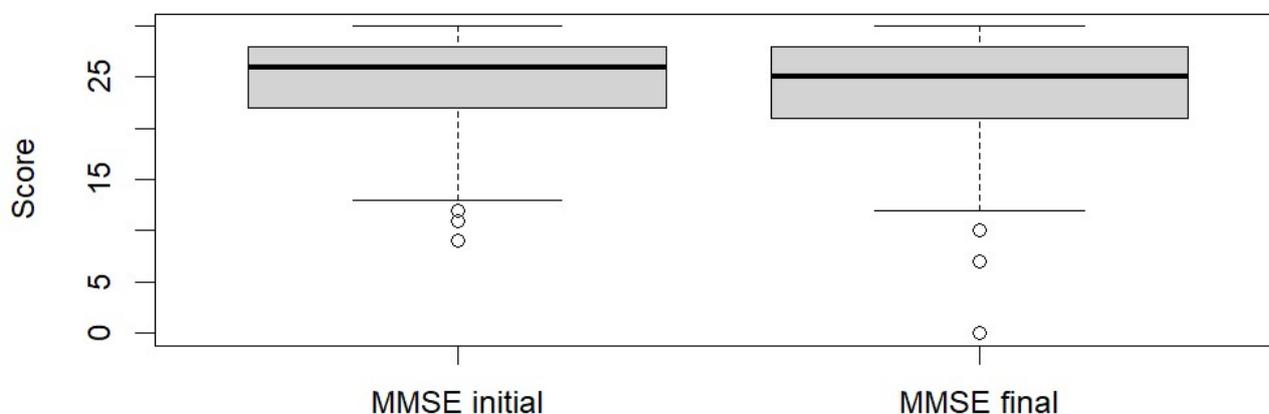


Figure 10 - Diagramme de répartition des MMSE

Aucune valeur extrême est observée selon le critère de $3 \times [\text{valeur Q3} - \text{valeur Q1}]$ au vu des données présentées dans le Tableau 4.

	Min	Q1	Median	Mean	Q3	Max	# valeurs manquantes
MMSE initial	9.00	22.00	26.00	24.50	28.00	30.00	14
MMSE final	0.00	21.00	25.00	23.76	28.00	30.00	132

Tableau 4 - Statistiques descriptives des MMSE initiaux et finaux

iii. Les BREF

Les scores obtenus dans le test BREF sont rapportés dans la Figure 11.

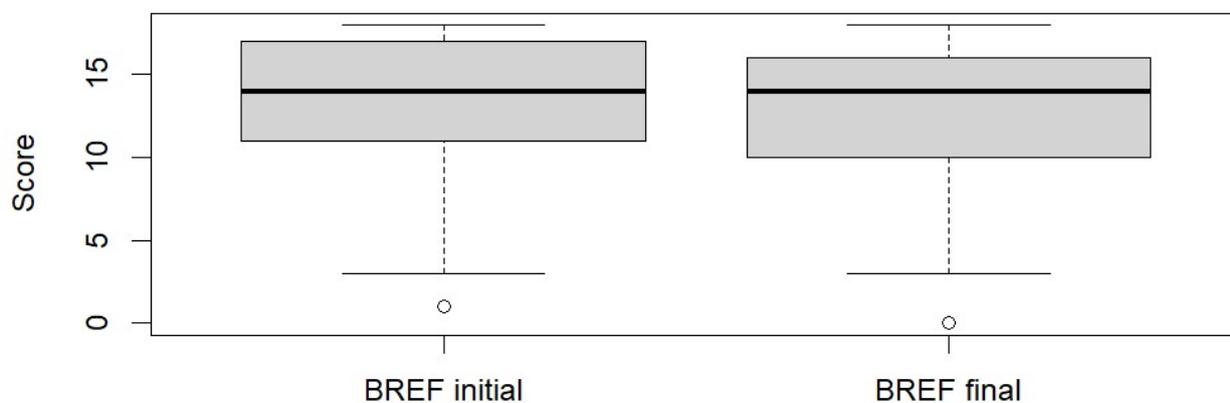


Figure 11 - Diagramme de répartition des BREF

Aucune valeur extrême n'est observée selon le critère de $3 \times [\text{valeur Q3} - \text{valeur Q1}]$ au vu des valeurs présentées dans le Tableau 5.

	Min	Q1	Median	Mean	Q3	Max	# valeurs manquantes
BREF initial	1.00	11.00	14.00	13.82	17.00	18.00	63
BREF final	0.00	10.00	14.00	12.95	16.00	18.00	175

Tableau 5 - Statistiques descriptives des BREF initiaux et finaux

2) Définition d'un seuil d'âge d'apparition des troubles psychiatriques pour classer les TCL et les TCM

i. *La distribution selon l'âge d'apparition des troubles psychiatriques*

La recherche d'un seuil est réalisée chez les non perdus de vue. La distribution de l'âge du début des troubles psychiatriques a été modélisée dans les Figures 12 et 13, ainsi que dans le Tableau 6. L'apparition des troubles psychiatriques est plus précoce chez les TCL que chez les TCM (p-valeur du test de Mann-Whitney = 0.003).

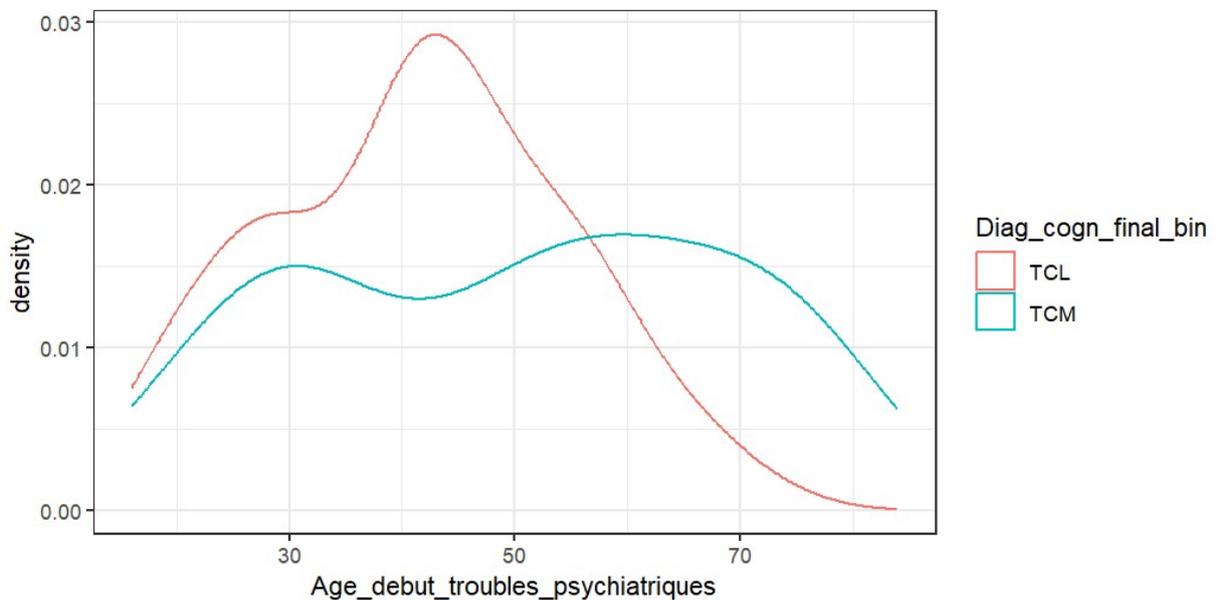


Figure 12 - Diagramme de distribution de l'âge de début des troubles psychiatriques en fonction des TCL ou des TCM

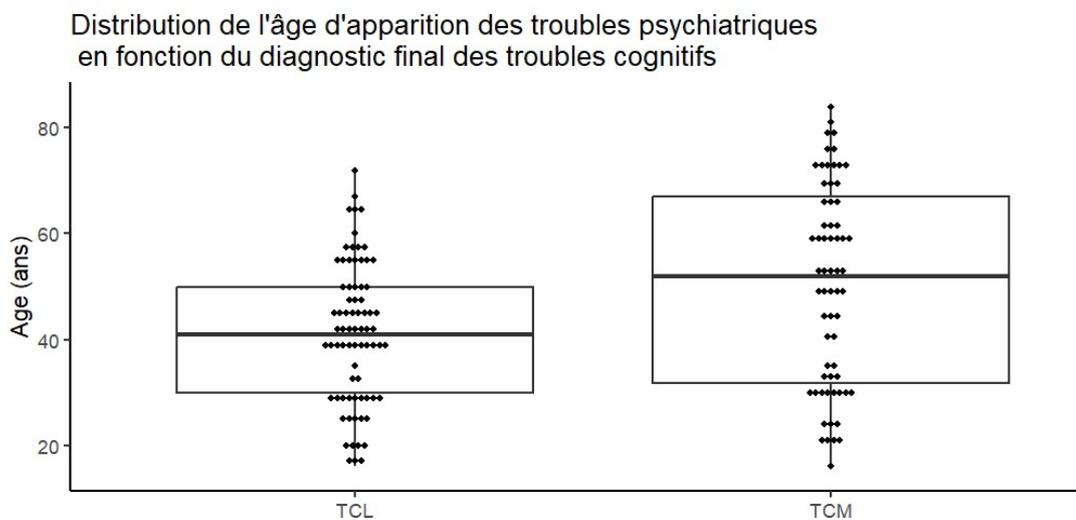


Figure 13 - Diagramme de distribution de l'âge de début des troubles psychiatriques en fonction des TCL ou des TCM

	Diag	#	Min	Q1	Median	Mean	Q3	Max	# valeurs manquantes
Age début troubles psychiatriques	TCL	75	16.00	30.00	41.00	41.43	50.00	72	12
	TCM	64	16.00	31.75	52.00	50.39	67.00	84.00	4

Tableau 6 - Ages de début des troubles psychiatriques en fonction de TCL et TCM

La recherche du seuil de l'âge d'apparition des troubles psychiatriques permettant de distinguer au mieux les TCL des TCM a été réalisée selon 2 approches :

- La courbe ROC et l'indice de Youden
- L'arbre de classification

ii. *La courbe ROC et l'indice de Youden*

Dans cette approche, les différents âges d'apparition des troubles psychiatriques ont été utilisés comme seuils pour classer les patients TCL ou TCM. D'après les statistiques descriptives, les TCL ont en moyenne un âge d'apparition des symptômes psychiatriques inférieur à celui des TCM. La règle de classification est donc la suivante :

- Si âge d'apparition < âge seuil alors l'individu sera déclaré TCL
- Si âge d'apparition \geq âge seuil alors l'individu sera déclaré TCM

Du fait de la superposition des distributions des âges chez les TCL et les TCM, des erreurs de classification sont attendues.

	TCL	TCM
âge < seuil	vrais TCL	faux TCL
âge \geq seuil	faux TCM	vrais TCM

L'indice de Youden qui est égal à (spécificité + sensibilité -1) sera utilisé pour identifier l'âge seuil optimal. Plus sa valeur est grande, meilleure est la classification. La valeur maximale que peut prendre l'indice de Youden est de 1, qui indique une séparation parfaite des groupes avec le seuil déterminé.

La spécificité est la proportion de tests négatifs chez les non malades. Ici, il s'agit de la proportion de patients ayant un âge d'apparition des troubles psychiatriques inférieur à la valeur seuil chez les TCL.

La sensibilité est la proportion de tests positifs chez les malades. Ici, il s'agit de la proportion de patients ayant un âge d'apparition des troubles psychiatriques supérieur ou égal à la valeur seuil chez les TCM.

Le graphique ci-dessous (Figure 14) montre la somme de la sensibilité et de la spécificité pour les différents âges d'apparition des troubles psychiatriques. Cette somme est maximale pour l'âge seuil de 59 ans. L'indice de Youden est de 0,34.

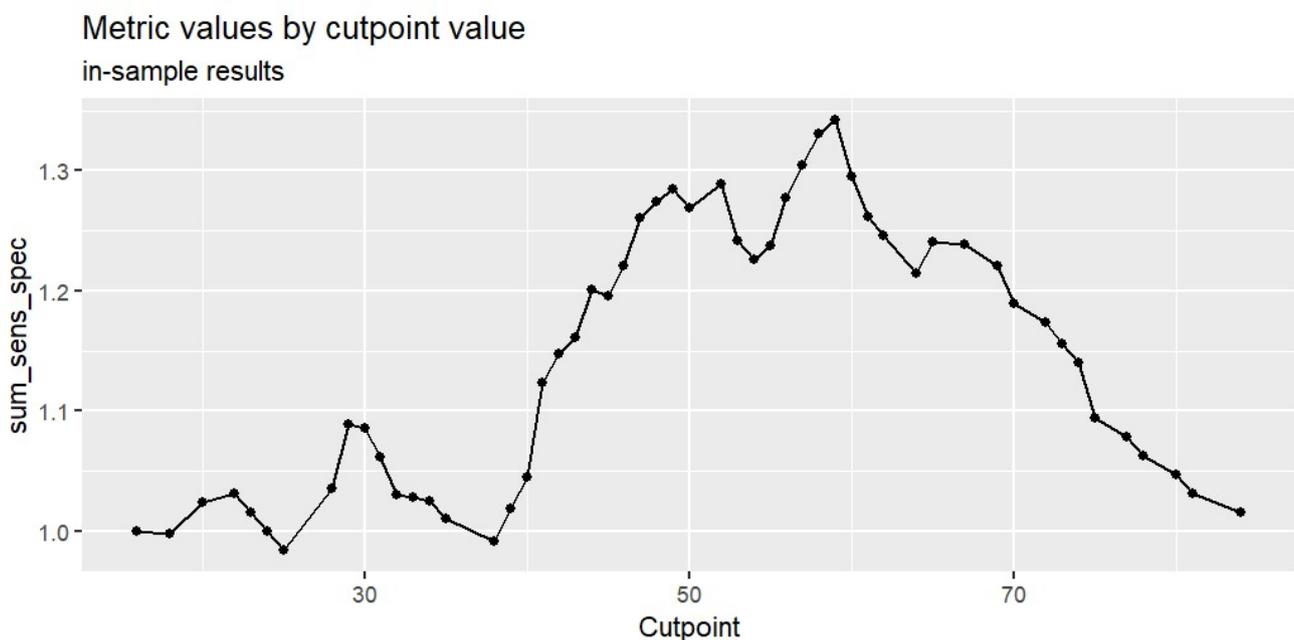


Figure 14 - Somme de la sensibilité et spécificité selon l'âge d'apparition des troubles psychiatriques

La surface définie par la courbe ROC est de 0.65, comme l'indique la Figure 15. Le lien est donc faible entre l'âge d'apparition des troubles psychiatriques et le diagnostic final des troubles cognitifs.

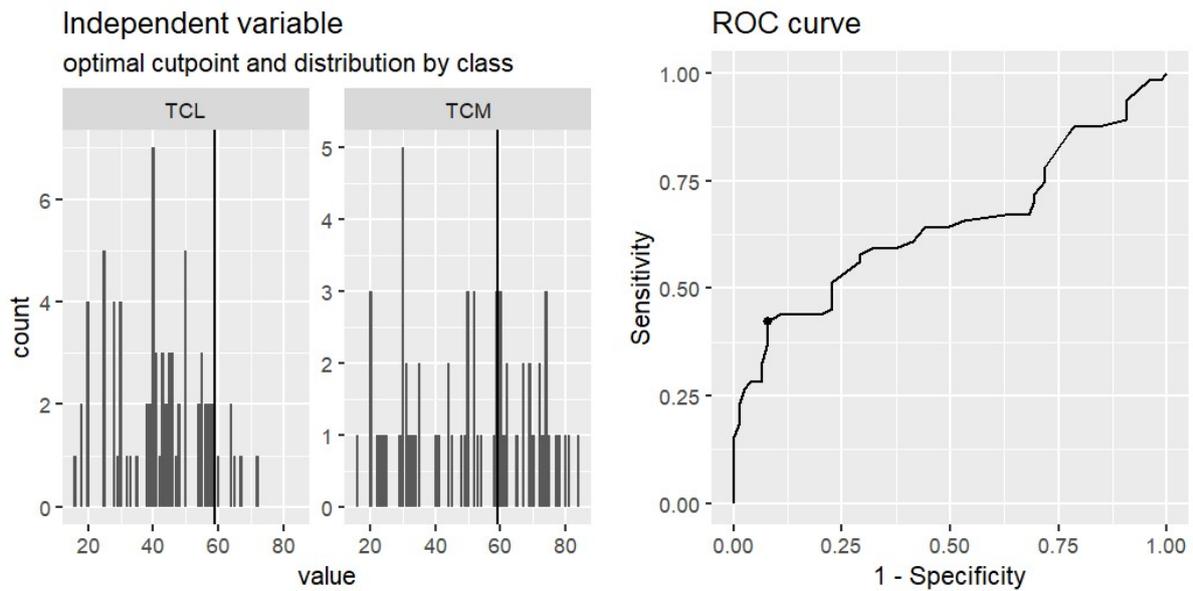


Figure 15 - Courbe ROC de l'âge d'apparition des troubles psychiatriques en fonction du diagnostic cognitif final

La technique du bootstrap a ensuite été utilisée pour tester la robustesse de l'âge seuil. Pour cela, 100 échantillons, avec remise, ont été créés à partir des données initiales. Pour chacun de ces échantillons, l'âge seuil optimal a été déterminé comme précédemment, en maximisant l'indice de Youden.

Le graphique ci-dessous (Figure 16) montre que dans plus de la moitié des échantillons, l'âge seuil est fixé à 59 ans. Dans près d'un quart des échantillons, l'âge seuil de 58 ans était optimal.

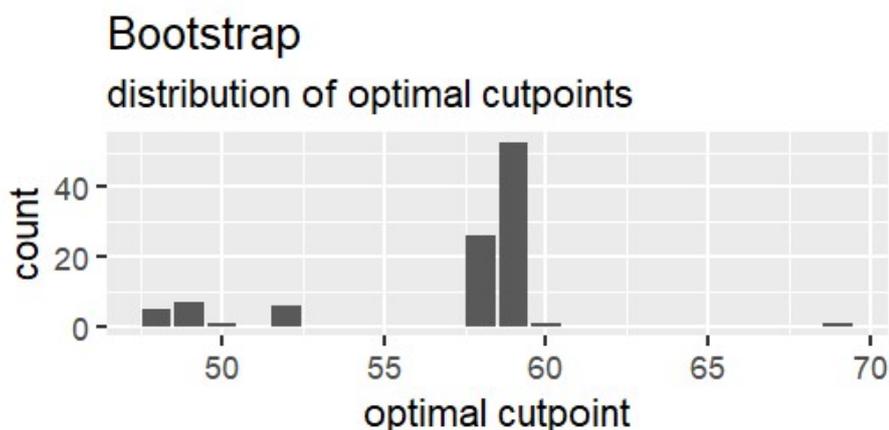


Figure 16 - Bootstrap déterminant la robustesse de l'âge seuil d'apparition des troubles psychiatriques

iii. L'arbre de classification

Chez les patients non perdus de vue et ceux ayant un âge de début des troubles psychiatriques connu, il y a 75 TCL (69 + 6) et 64 TCM (37 + 27). Le graphique ci-dessous (Figure 17) montre que le premier âge seuil retenu pour discriminer les TCL des TCM est 59 ans. Ce seuil permet de bien classer 27 des 64 TCM soit 42 % des TCM, ainsi que 69 des 75 TCL (92 %).

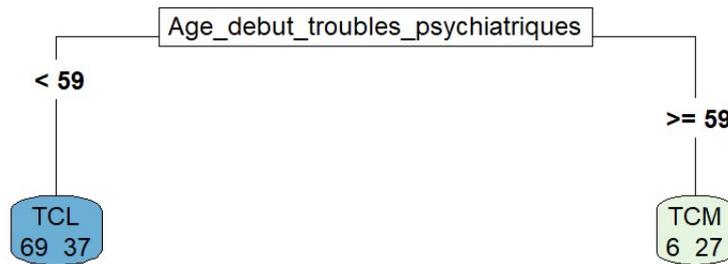


Figure 17 - Arbre de classification selon l'âge d'apparition des troubles psychiatriques pour classifier TCL et TCM

Le taux d'erreur global est de 31 %. Ce taux d'erreur est stable car comparable à celui obtenu (33 %) quand l'arbre est construit avec un échantillon d'apprentissage (100 patients) et utilisé avec un échantillon test (39 patients).

iv. Conclusion

Les deux approches utilisées dans cette étude concordent pour dire que l'âge d'apparition des troubles psychiatriques optimal pour discriminer les TCL des TCM est de 59 ans.

3) Autres facteurs discriminants les TCL des TCM

i. Le test diagnostic

La recherche de facteurs discriminant les TCL des TCM a été réalisée à l'aide d'un arbre de classification construit avec la fonction `rpart` du package R. La sélection des variables et la détermination de la valeur de coupe sont basées sur l'indice Gini, qui est indice de la pureté des sous-groupes obtenus après partition. Par ailleurs, la partition était possible tant que les groupes incluaient au moins 47 patients (seuil choisi selon le nombre de patients TCL et TCM). La fonction `rpart.plot` a été utilisée pour représenter l'arbre obtenu (Figure 18, ci-dessous).

Pour cette analyse, les 155 patients non perdus de vue ont été scindés aléatoirement en 2 groupes selon 2/3 et 1/3 :

- un groupe de 104 patients pour le jeu de données d'entraînement (création de l'arbre)
- un groupe de 51 patients pour le jeu de données de validation (test de l'arbre)

ii. Les variables prises en comptes

52 variables ont été considérées : le sexe, le niveau d'étude, la prescription d'un traitement (thymorégulateur, ECT, rTMS, neuroleptique, antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, antagoniste NMDA, Inhibiteur acétylcholinestérase ou antiparkinsonien), la présence d'un antécédent personnel psychiatrique (trouble de l'humeur, de trouble psychotique, trouble anxieux ou trouble d'usage de substances), l'âge du début des troubles psychiatriques, un antécédent personnel non psychiatrique (HTA, diabète, obésité, tabagisme, consommation d'alcool > 14 UI/semaine), la présence d'antécédents familiaux (TNCm, le nombre TNCm après 65 ans, nombre de TNCm avant 65ans, troubles psychiatriques et nombre de personnes atteintes de troubles psychiatriques), l'âge de la première visite, l'âge lors du diagnostic cognitif final, l'examen neurologique clinique (syndrome pyramidal, syndrome extrapyramidal, syndrome frontal, trouble oculomoteur, dysautonomie, troubles vésico-sphinctériens, troubles de la déglutition), les résultats des examens de débrouillage (premier MMSE, et dernier MMSE, première BREF et dernière BREF), les résultats du bilan orthophonique et neuropsychologique (atteinte langagière, atteinte visuo-spatiale, atteinte praxique, trouble de la consolidation/récupération, atteinte attentionnelle, atteinte exécutive, atteinte des gnosies), les résultats de l'IRMc (leucopathie, atrophie hippocampique, stade Scheltens) les résultats du TEPscanner (présence d'une anomalie diffuse, ou anomalie autre).

iii. Arbre de classification

Deux données semblent ressortir comme étant les plus pertinentes pour discriminer les TCL des TCM. Elles sont inscrites dans l'arbre de classification ci-dessous qui représente les valeurs obtenues sur le jeu de données d'entraînement.

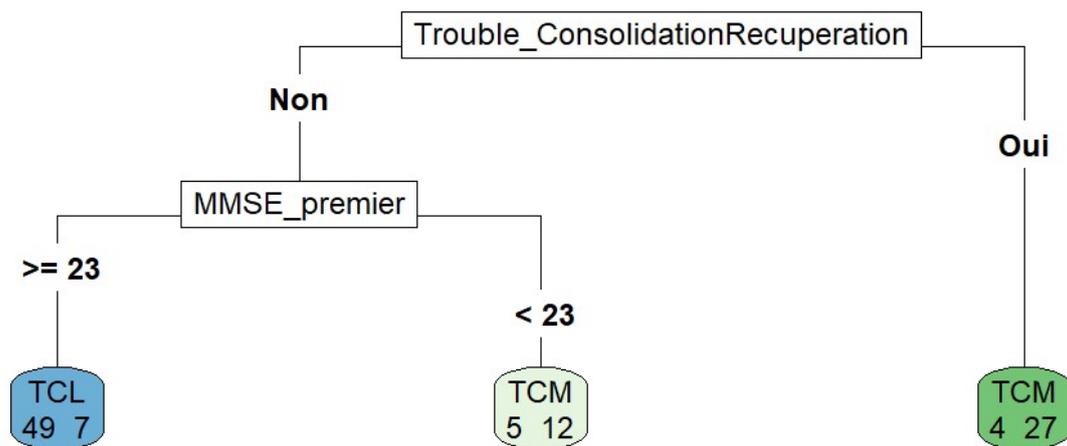


Figure 18 – Arbre de classification selon trouble consolidation et MMSE pour classer TCM des TCL. Dans chaque boîte colorée les premiers et derniers nombres sont respectivement ceux des patients initialement classés TCL et TCM

L'arbre de classification indique que la présence d'un trouble de la consolidation/récupération permet de classer correctement 27 TCM, avec seulement 4 TCL classés de façon erronée. La deuxième étape de classification basée sur un score du premier MMSE strictement inférieur à 23 permet de classer 12 TCM correctement mais avec 5 TCL mal classés.

Ainsi, pour les TCL le taux de bien classés est de 84 % $(=49/(49+5+4))$ et pour les TCM le taux de bien classés est de 85% $(=(12+27)/(7+12+27))$. Ainsi, la classification selon cet arbre atteint des performances équivalentes pour les deux types de troubles cognitifs.

La comparaison des assignations TCL ou TCM prédites par l'arbre à celles observées dans le jeu de données test permet d'estimer le taux global de bien classés à 76 %. Ces résultats sont nettement supérieurs à ceux que produiraient le hasard.

Si l'on ne considère que le trouble de consolidation / récupération, ce taux global passe à 75 % et reste donc stable.

iv. Les autres variables

D'autres variables ont été relevées comme potentiels facteurs discriminants les TCM des TCL, comme l'indique la Figure 22 placée en annexe. Il s'agit de :

- Une atteinte langagière
- L'âge au moment du diagnostic

- L'âge lors de la première visite
- Une atteinte des praxies
- Une atteinte visuo-spatiale
- Un trouble oculomoteur
- Un trouble de la déglutition

Cependant, comme l'indique la Figure 22, leur importance est moindre que les deux facteurs utilisés pour générer l'arbre de classification présenté plus haut (présenter un trouble de la consolidation/récupération et les résultats au premier MMSE).

4) Un âge différent d'apparition de troubles cognitifs entre populations psychiatrique et générale ?

i. Comparaison marseillaise

Comme vu précédemment, chez les non perdus de vue, l'âge moyen de la première consultation neurologique dans la population psychiatrique était de 63,22 ans et l'âge moyen de diagnostic de 64,22 ans.

Nous avons cherché à déterminer s'il existait une différence significative entre l'âge de diagnostic de ce type de trouble de la population marseillaise sans trouble psychiatrique et notre population présentant des troubles psychiatriques. Ces deux populations ont été reçues en consultation mémoire entre 2015 et 2022. L'âge moyen de consultation final de la population sans trouble psychiatrique était de 66,86 ans.

Face à des groupes indépendants et de grande taille, dans un contexte d'absence présumée d'homogénéité des variances, un test T avec une correction de Welch a été réalisé. Ainsi, comme l'indique le Tableau 7 ci-dessous, une différence de $2,64 \pm 0,75$ ans (IC 95% 1,16-4,19) a été retrouvée, avec une p-valeur du test T corrigé de 0,0005. Nous pouvons donc conclure à une différence significative des âges de diagnostic entre la population psychiatrique reçue en consultation mémoire entre 2015 et 2022 et la population non psychiatrique reçue sur la même période.

Unpaired t test with Welch's correction	
P value	0.0005
P value summary	***
Significantly different (P < 0.05)?	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Welch-corrected t, df	t=3.524, df=265.3
How big is the difference?	
Mean of column A	64.22
Mean of column B	66.86
Difference between means (B - A) ± SEM	2.642 ± 0.7498
95% confidence interval	1.166 to 4.119
R squared (eta squared)	0.04472

Tableau 7 – Comparaison statistique des âges de diagnostic

ii. *Comparaison nationale*

Une étude épidémiologique nationale de 2009 retrouve un âge moyen de consultation dans les Centres Mémoires de Ressources et de Recherches (CMRR) de 71,3 ans (± 14) et un âge de consultation aux Centres Mémoires (CM) de 77,2 ans ($\pm 10,9$) (110). Il est difficile de réaliser une comparaison statistique des âges des patients présentant des troubles cognitifs par rapport à ceux de la population des CMRR. En effet, nous ne connaissons pas l'âge moyen de consultation des patients présentant des troubles psychiatriques, mais seulement l'âge au diagnostic. Cependant il est à noter qu'il existe une différence d'âge de plus de 7 ans entre la population psychiatrique marseillaise et la population générale française, qui pourrait indiquer une différence à approfondir dans des études futures.

5) Une recherche de sous-groupes parmi les TCM

i. *Une analyse factorielle*

L'analyse factorielle de données mixtes a été utilisée dans ce contexte pour explorer les ressemblances entre individus et étudier les relations entre les variables parmi les patients TCM. Seuls les non perdus de vue ont été pris en considération. Ce type d'analyse ne permet pas de prendre en compte les individus pour lesquels des données sont manquantes, mais elle permet de considérer simultanément des variables quantitatives et qualitatives.

La fonction `dudi.mix` du package R `ade4` a été utilisée pour réaliser cette analyse qui est une généralisation de la méthode de Hill et Smith. Elle produit des composantes principales, c'est-à-dire des combinaisons linéaires des variables d'origines, qui maximisent la somme des :

- des coefficients de corrélation élevés au carré pour les variables quantitatives
- des ratios de corrélation au carré pour les variables qualitatives

Les données ont été retranscrites dans la Figure 19. Dans les figures qui suivent, les deux premières composantes sont représentées. L'axe horizontal est la première composante et l'axe vertical est la deuxième composante.

ii. Les variables incluses

Les variables incluses étaient les suivantes : le sexe, le niveau d'étude, prise d'un thymorégulateur, ECT, rTMS, neuroleptique, antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, antagoniste NMDA, inhibiteur d'acétylcholinestérase ou antiparkinsonien, trouble de l'humeur, trouble psychotique, trouble anxieux, trouble de l'usage de substances, âge de début des troubles psychiatriques, HTA, diabète, obésité, tabagisme, une consommation d'alcool supérieure à 14 UI par semaine, histoire familiale de troubles neurocognitifs majeurs, nombre d'antécédents familiaux de TNCm, nombre d'antécédents familiaux de TNCm avant 65 ans, histoire familiale de troubles psychiatriques, nombre d'antécédents familiaux de troubles psychiatriques, âge de la première visite, âge lors du diagnostic, syndrome pyramidal, syndrome extrapyramidal, syndrome frontal, trouble oculomoteur, dysautonomie, troubles vésico-sphinctériens, troubles de la déglutition, score au premier MMSE, score au dernier MMSE, score à la première BREF, score à la dernière BREF, atteinte langagière, atteinte visuo-spatiale, atteinte praxique, trouble de la consolidation/récupération, atteinte attentionnelle, atteinte exécutive, présence d'une leucopathie à l'IRMc, présence d'une atrophie hippocampique à l'IRMc, stade Scheltens à l'IRMc, anomalie diffuse au TEPscanner.

Après avoir exclu les patients présentant des données manquantes et les perdus de vue, seuls 8 patients présentant des TCM ont pu être inclus.

iii. Corrélations entre les variables d'origine et la composante

Des corrélations sont établies entre les variables d'origine (inscrites ci-dessus) et la composante. Les corrélations au carré avec la composante 1 ont été inscrites dans le Tableau 8 présenté dans l'annexe. Comme indiqué dans le Tableau 8, présenter une « anomalie diffuse au TEPscanner » est la variable la plus liée au 1er axe (composante 1).

iv. Les résultats par sous-groupe

La Figure 19 ci-dessous représente la répartition des 8 individus selon leur ressemblance en fonction des composantes 1 et 2. Les identifiants et le diagnostic sont indiqués pour chaque individu.

Ainsi ont été réparties : une démence à corps de Lewy, une maladie de Huntington, 4 démences fronto-temporales, et deux paralysies supra nucléaire progressives.

La première composante, représentée en horizontal paraît être la plus pertinente pour le diagnostic, car elle permet de regrouper les classes de TCM sur des profils assez similaires. De plus, elle paraît mettre en évidence des profils opposés entre les DFT/Huntington et les DCL. De leur côté, les PSP auraient un profil intermédiaire.

La deuxième composante, sur l'axe vertical, ne semble pas pertinente pour discriminer les groupes de TCM, elle n'est donc pas détaillée.

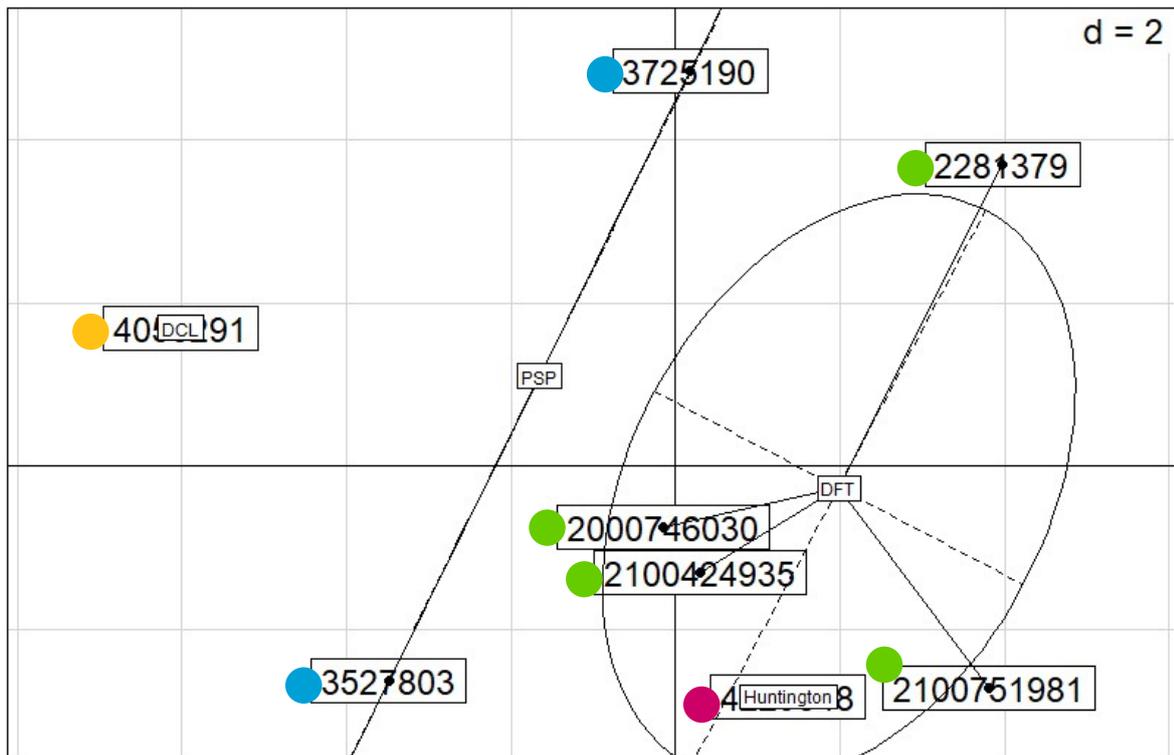


Figure 19 - Répartition des individus en fonction des composantes 1 et 2

Les couleurs ont été inscrites de manière indicative pour aider à la compréhension de lecture des Figures 19 et 20. Ainsi la couleur jaune représente la DCL, la couleur bleue indique les PSP, la couleur verte dénote les DFT et la couleur rose la maladie d'Huntington.

v. *ne anomalie diffuse au TEP scanner*

La variable « anomalie diffuse au TEP scanner » est la plus liée à la composante 1 (comme indiqué dans le Tableau 8).

Une étude de la relation entre cette variable et les composantes 1 et 2 a été réalisée dans la Figure 20, ci-dessous. Les patients sont ainsi reliés dans la Figure par la présence ou non d'anomalie au TEPscanner.

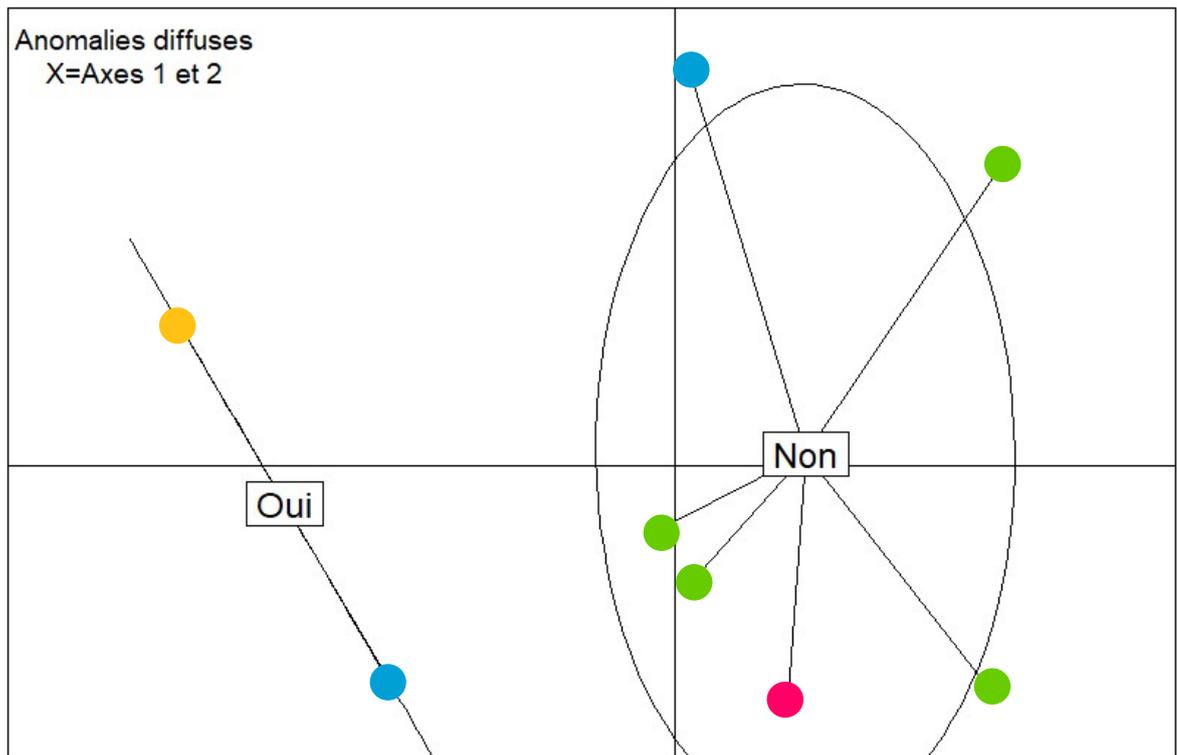


Figure 20 – Etude de l’anomalie diffuse au TEP scanner en fonction des composantes 1 et 2

Ainsi les patients présentant une DFT et un Huntington ne semblent pas présenter d’anomalies diffuses au TEPscanner contrairement au patient DCL. La présence ou non des anomalies diffuses ne semble pas être déterminante chez les patients PSP.

Ces résultats ont été obtenus sur une petite population et restent à confirmer avec un plus grand échantillon.

vi. *La cohérence avec le reste des résultats*

La Figure 21 ci-dessous indique la corrélation entre les variables d’origine elles-mêmes et avec les deux premières composantes.

Par exemple, les scores des premiers BREF et premier MMSE semblent présenter une même tendance par rapport aux composantes 1 et 2, qui indiquerait une potentielle corrélation entre eux. De même, les âges de première visite, de diagnostic et de début des troubles psychiatriques semblent également corrélés.

Ces corrélations semblent être attendues dans notre étude. Dans ce cas, nous pourrions évoquer que l’analyse factorielle produit des résultats qui paraissent cohérents.

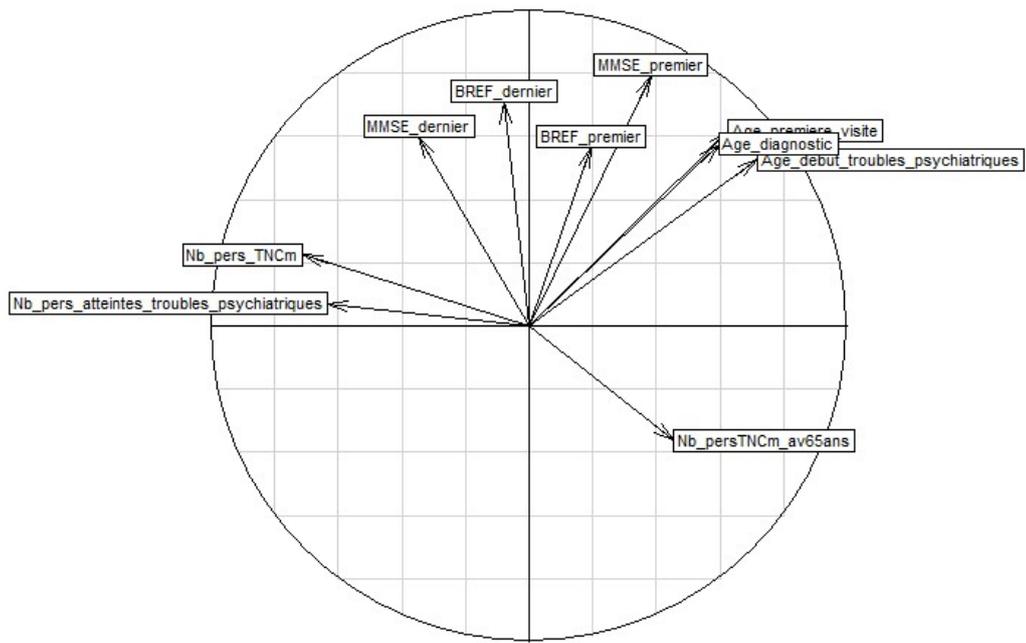


Figure 21 – Corrélation entre les variables d'origine et les deux premières composantes

DISCUSSION

I. Interprétation des analyses statistiques

1) Seuil d'âge d'apparition des troubles psychiatriques pour classer les TCL et les TCM

Les deux approches utilisées dans cette étude concordent pour dire que l'âge d'apparition des troubles psychiatriques optimal pour discriminer les TCL des TCM est de 59 ans. La détermination de ce seuil est relativement robuste. Il est plutôt pertinent pour les TCL car seuls 6 des 75 TCL ont un âge d'apparition supérieur à 59 ans. Cependant il produit un taux d'erreur de classification élevé chez les TCM (58 %). Ainsi, les taux importants d'erreur de classification montrent que l'âge d'apparition des troubles psychiatriques n'est pas une variable adéquate pour classer les patients en TCL ou TCM.

Ces résultats semblent correspondre à la recherche actuelle. En effet, les troubles psychiatriques peuvent aussi bien être un facteur de risque de maladie neurodégénérative lors de l'apparition précoce des troubles psychiatriques, que des prodromes de la maladies neurodégénératives lors d'une apparition tardive. Ainsi, dans la population des TCL l'apparition des troubles psychiatriques est plutôt inférieure à 59ans ; cependant il est difficile de définir un âge d'apparition des troubles psychiatriques dans les TCM.

2) Autres facteurs discriminants entre TCL et les TCM

L'analyse des facteurs pouvant discriminer les TCM des TCL semble indiquer la pertinence d'associer les deux facteurs suivants associés : présenter un trouble de la consolidation/récupération et un score au premier MMSE strictement inférieur à 23.

Ainsi, ces facteurs semblent assez prédictifs de recevoir le diagnostic cognitif final de trouble cognitif majeur. Inversement, ne pas présenter de trouble de la consolidation et avoir un premier MMSE supérieur ou égal à 23 semble prédictif d'un trouble cognitif léger au diagnostic final. Dans un jeu de données test, indépendant de celui qui a permis de construire l'arbre de classification, le taux de patients bien classés s'élève à 76 %.

Ces résultats semblent assez similaires à ceux retrouvés dans la littérature scientifique pour les patients sans troubles psychiatriques. En effet le trouble de la consolidation est assez spécifique d'une atteinte hippocampique neurodégénérative. En outre, un MMSE se situant entre un score inférieur ou égal à 26 et strictement supérieur à 21, signe une atteinte cognitive légère (111). Pour finir, ce seuil de 23 est retrouvé dans d'autres études comme étant la limite indiquant un trouble cognitif sous-jacent (112). Ainsi, les examens semblent assez similaires à ceux proposés pour les patients ne souffrant pas de troubles psychiatriques.

Ces résultats soulignent l'importance de réaliser des tests de débrouillage, notamment les MMSE et les 5 mots de Dubois. Nous pourrions envisager une meilleure systématisation de ces tests en médecine générale et en psychiatrie de la personne âgée.

3) Un âge de consultation plus jeune pour les populations psychiatriques

Que les âges lors de l'annonce diagnostique soient comparés à la population marseillaise ou à la population nationale, il semblerait que les patients ayant des troubles psychiatriques présentent des troubles cognitifs plus précocement que la population indemne de troubles psychiatriques.

Cette différence au sein de la population marseillaise est significative et pourrait l'être d'autant plus que la population étudiée dans notre étude avait comme critère d'inclusion d'avoir « un âge supérieur à 40 ans ». Ainsi, les patients de moins de 40ans ont été exclus du calcul de la moyenne d'âge.

La comparaison de l'âge de diagnostic des troubles cognitifs entre la population psychiatrique et la population générale pourrait cependant être critiquée. Les données nationales des CMRR sont issues d'une étude épidémiologique de 2009 et pourraient être différentes aujourd'hui, notamment face à l'amélioration des connaissances neurocognitives et neurobiologiques.

La différence entre notre population étudiée et les populations sans troubles psychiatriques pourrait être expliquée par une atteinte plus précoce des fonctions cognitives en lien avec un processus « cicatriciel » à la suite des épisodes psychiatriques, ce qui irait dans le sens des données de la littérature actuelle.

4) Une recherche de sous-groupes parmi les TCM

Les éléments de l'analyse factorielle dessinent des profils assez similaires entre DFT et maladie de Huntington. Ces profils paraissent opposés à celui de la démence à corps de Lewy. La PSP semble avoir un profil intermédiaire.

L'élément le plus pertinent dans la différenciation des sous-groupes DFT/Huntington et DCL semble être la présence d'une anomalie diffuse au TEP scanner qui oriente vers le profil DCL.

Ces résultats sont difficilement extrapolables au vu du très petit échantillon de l'étude. De nouvelles études, avec de plus grands effectifs, ciblées sur ces pathologies, pourraient être envisagées.

II. Les limites de cette étude

1) Une étude rétrospective

Les données récoltées sont issues d'une étude rétrospective. Les éléments recueillis sont parfois manquants ou mal enregistrés. Certains paramètres n'étaient pas des éléments relevés systématiquement en consultation neurologique, comme les consommations les consommations de toxiques qui peuvent donc ne pas avoir été relevées spécifiquement, ou encore l'IMC du patient.

En effet, par exemple, seuls 5,08% des patients de l'étude présentaient une obésité. Or, comme l'indiquait le Ministère de la Santé en 2019, plus de 17% de la population adulte française est considéré comme obèse (113). Ce pourcentage peut même être sous-évalué dans la population de patients psychiatriques présentant des facteurs de risque d'obésité.

Ainsi, certaines valeurs relevées sont sous-évaluées dans la population de cette étude, ce qui est susceptible d'engendrer des potentiels biais potentiels.

2) Questionnement autour du diagnostic psychiatrique

Les critères d'inclusion autour des diagnostics psychiatriques peuvent être critiqués. En effet le diagnostic psychiatrique lors de l'inclusion du patient provient du psychiatre traitant ; il s'agit donc d'un diagnostic clinique. Le diagnostic initial posé par le psychiatre aurait pu être affiné par un questionnaire semi-dirigé du DSMV (SCID V). De plus il aurait pu être complété par des échelles psychométriques et des hétéro-questionnaires de diagnostic et de sévérité, voire des questionnaires plus spécifiques à la personne âgée, tels que le GDS ou le GAD. A la différence des troubles neurocognitifs, il n'existe pas de marqueurs biologiques et d'imagerie permettant un diagnostic de certitude. La paraclinique en psychiatrie aide uniquement au diagnostic différentiel. La recherche actuelle en psychiatrie sur les biomarqueurs (Projet Rdoc) et les classifications basées sur le machine learning pourraient permettre dans le futur d'améliorer les classifications actuelles en améliorant la reproductibilité et la fiabilité inter-observateurs (114).

De plus, certains diagnostics psychiatriques sont flous, décrits par exemple sous le terme 'd'autres troubles psychotiques'. Certains de ces patients n'ont pas reçu de diagnostic s'intégrant dans un cadre nosographique du DSMV, mais sont intégrés dans un ensemble plus large de troubles psychotiques. Cet élargissement de classification pourrait être critiqué pour son manque de précision.

Enfin, l'inclusion des patients s'est faite suivant le critère « adressé par un psychiatre ». Ce critère d'inclusion peut être critiquable car les patients envoyés par un psychiatre sont ceux qui présentent les troubles psychiatriques les plus sévères. Les dépressions légères ou modérées, sont fréquemment prises en charge par les médecins généralistes et psychologues sans qu'un psychiatre ne rentre dans le parcours de soin du patient. Ainsi, ce biais de sélection pourrait affecter les résultats de cette étude.

3) Questionnement autour du diagnostic neurologique

i. Un suivi dans le temps

Pour ce qui est du diagnostic neurologique, un biais de suivi peut être mis en avant. En effet, les diagnostics de troubles cognitifs nécessitent parfois un suivi de plusieurs années pour permettre de poser un diagnostic précis. Il est possible que certains suivis trop courts de patients aient engendré une imprécision ou une erreur dans les diagnostics neurologiques.

ii. Critères diagnostics

Afin de poser le diagnostic de démence, des critères clinico-biologiques comme ceux mentionnés dans l'introduction doivent être réunis. Ainsi certains diagnostics de troubles cognitifs avec neurodégénérescence ne répondent pas aux critères biologiques des dernières recommandations. Par exemple, selon l'International Working Group de 2021 (IWG 2021) sur la maladie d'Alzheimer, le diagnostic doit comprendre deux critères biologiques positifs associés à un critère clinique positif. Comme mentionné dans l'introduction, ces critères biologiques ne peuvent généralement pas être remplis car les imageries tau et amyloïdes ne sont pas réalisées en pratique courante, mais uniquement dans certains centres dans le cadre de la recherche. Ainsi, le diagnostic de maladie d'Alzheimer, en pratique, se fait à l'aide d'autres imageries de type IRMc.

4) De nombreux perdus de vue

Cette étude comprend de nombreux perdus de vue. Près d'un tiers des patients n'ont pas de diagnostic cognitif final après une ou plusieurs visites dans le service. En effet, avec les patients suivis en psychiatrie, les ruptures thérapeutiques et de suivi sont nombreuses. De plus, la population de patients présentant des troubles cognitifs est également une population pour laquelle le suivi dans le temps est parfois discontinu voire interrompu.

Ainsi, les populations de patients psychiatriques avec des troubles cognitifs accumulent un double risque de rupture de soins. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que ces troubles cognitifs et psychiatriques entravent l'autonomie.

Afin de pallier ces difficultés, on pourrait envisager une meilleure communication entre les professionnels médicaux, notamment entre neurologue et psychiatre. L'intervention du médecin généraliste pourrait également être prévue dans ce parcours de soins.

5) Taille des sous-groupes

La population observée dans cette étude n'est pas uniforme. Ainsi, les caractéristiques de la population étudiée sont d'une grande diversité. En outre, la présence de perdus de vue réduit d'autant plus le nombre de patients dans les sous-groupes. Le découpage en sous-groupes plus uniformes a encore réduit les effectifs (8 patients dans les analyses factorielles), ce qui rend certaines analyses statistiques peu informatives et difficilement extrapolables.

III. La suite de la recherche

1) Les troubles cognitifs majeurs

Après retrait des perdus de vue, 8 patients ont présenté, avec certitude, le diagnostic final de trouble cognitif majeur sans qu'une pathologie neurodégénérative connue ne soit retrouvée. L'étiologie principale de cette dégradation des fonctions cognitives semble être psychiatrique, mais paraît dépasser le cadre des troubles cognitifs légers fréquemment retrouvés. Les consommations de toxiques et une cause iatrogène peuvent influencer également les fonctions cognitives mais ne semblent pas être suffisantes pour justifier un trouble cognitif majeur.

Ainsi, comme mentionné dans l'introduction, la réhabilitation de certains concepts anciens comme celui de la démence vésanique pourrait avoir sa place dans la recherche future pour décrire ces patients pour lesquels le cadre nosographique reste incertain. De plus, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces troubles mériteraient des recherches approfondies et de meilleures prises en charge.

2) L'anatomopathologie

L'anatomopathologie post mortem reste le diagnostic de certitude dans les troubles neurocognitifs majeurs avec neurodégénérescence (115). Bien qu'il ne soit pas utilisé en pratique courante, il reste actuellement utilisé dans le cadre de la recherche notamment sur la maladie d'Alzheimer et les démences apparentées. A notre connaissance ce jour, il n'existe pas d'étude concernant l'examen anatomopathologique post mortem évaluant l'évolution cognitive des troubles psychiatriques. Afin de mieux définir le cadre étiologique de ces troubles cognitifs, l'utilisation de l'examen post mortem pourrait être envisagée. Cependant la recherche post mortem s'inscrit dans un cadre légal particulier, qui la rend parfois peu accessible dans la pratique courante.

3) Les neurofilaments

i. État des lieux de la science

Il est possible de doser dans le liquide cébrospinal (LCS) des protéines du neurofilament qui sont des composantes du cytosquelette des neurones. Certaines de ces protéines sont mesurables, notamment celle de la chaîne légère du neurofilament (NFL).

Une augmentation du NFL est liée à la dégénérescence axonale dans diverses maladies, y compris la maladie d'Alzheimer. Le NFL semble être un marqueur de lésions neuronales (116). Certaines études suggèrent que la concentration de NFL dans le LCS est élevée au début du processus de la maladie d'Alzheimer et semble associé à une détérioration cognitive, ainsi qu'à une neurodégénérescence longitudinale.

Les neurofilaments pourraient être dosés également dans le plasma. Des études ont montré des concentrations élevées de NFL plasmatiques chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, corrélées aux niveaux de protéines bêta-amyloïde (A β) et de tau dans le LCS ainsi qu'aux résultats de la tomographie par émission de positrons (TEP) (117).

Les NFL sanguins pourraient être également un biomarqueur utile pour discriminer une démence fronto-temporale d'une pathologie psychiatrique primaire (118).

ii. Une piste de réflexion

Ainsi, les NFL étant des marqueurs de neurodégénérescence, leur utilisation pourrait être envisagée dans l'enquête étiologique des troubles. Un dosage des neurofilaments dans le LCS ou dans le plasma pourrait aider au diagnostic dans les cas où l'intrication des troubles rend le diagnostic compliqué. Une démocratisation de ses dosages, qui semble en cours, permettrait un diagnostic plus fin.

4) Réhabiliter un ancien concept

Pourtant historiquement intriquées, la psychiatrie et la neurologie sont des disciplines distinctes en France depuis 1968 (119). Cette division est venue marquer un tournant dans la prise en charge de nos patients en entravant les ponts entre ces deux spécialités.

Le développement exponentiel des connaissances médicales justifie en partie cette nécessité de scinder les disciplines pour permettre une formation approfondie de chacune des spécialités. Cependant, la séparation entre neurologie et psychiatrie semble essayer d'apporter des réponses trop simples à ce débat délicat autour de l'étiologie organique ou fonctionnelle des troubles.

Aujourd'hui, cette distinction traditionnelle entre maladies organiques et fonctionnelles s'estompe progressivement, laissant place à une vision plus holistique et intégrative des affections mentales. Face à l'avancée de la recherche scientifique et à l'amélioration des connaissances, cette dichotomie entre psychiatrie et neurologie, voire entre psychiatrie et médecine, pourrait être considérée comme artificielle. De nouvelles nosographies sont proposées, signifiant l'intérêt de la médecine actuelle pour cette intrication, comme les troubles à symptomatologie somatique, les troubles neurologiques fonctionnels ou encore les facteurs psychologiques influençant d'autres affections médicales (120). Des liens semblent ainsi se renouer entre les spécialités - c'est notamment le cas de l'épilepsie actuellement.

Dans le domaine des sciences neurocognitives, les connections semblent se recréer depuis une trentaine d'années. L'apparition des symptômes psycho-comportementaux de la démence (SCPD), ainsi que la démocratisation de la psychiatrie de liaison, ont permis de réhabiliter une communication entre des disciplines artificiellement scindées. Ce rapprochement autour des SCPD a non seulement redéfini les symptômes associés à la démence, mais a également éclairé les voies thérapeutiques à explorer, prenant en compte les divers facteurs de risque (121).

Afin d'améliorer cette communication, plusieurs pistes pourraient être envisagées : le retour d'une spécialité commune, l'intégration plus systématique de connaissances neuropsychiatriques dans la scolarité des internes, la conception d'équipes pluridisciplinaires dans les services de neurologie et de psychiatrie, ou encore une meilleure communication entre les spécialités dans les suivis libéraux.

IV. Comment améliorer les pratiques actuelles ?

Face à toutes les intrications psychiatriques et neurologiques retrouvées dans la littérature scientifique et mises en lumière dans cette thèse, il existe un intérêt à démocratiser et à systématiser les évaluations neurologiques des patients psychiatriques vieillissants. Cette évaluation précoce permettrait une orientation de meilleure qualité pour ces patients, pour qui ce défaut dans le parcours de soin peut être une perte de chance. Il n'est pas rare de retrouver hospitalisés en soin sans consentement des personnes âgées présentant des troubles cognitifs majeurs.

Le suivi conjoint et pluridisciplinaire de nos patients âgés doit rester l'une des lignes de conduite de leur prise en charge. Les nombreuses comorbidités augmentant avec l'âge viennent intriquer les pathologies, nécessitant ainsi l'intervention de multiples professionnels de santé autant médicaux que paramédicaux. La rééducation orthophonique ou encore l'ergothérapie ne sont encore que peu prescrites en psychiatrie.

La iatrogénie en général, avec notamment la prescription de benzodiazépines et de neuroleptiques chez le sujet âgé, reste un important facteur confondant de troubles cognitifs. Malgré les recommandations incessantes sur l'importance d'adapter les ordonnances du sujet âgé, la polymédication reste fréquente. Ainsi, l'adaptation de posologie, l'application des bonnes règles de prescription des benzodiazépines et la remise en question des indications de certains traitements doivent rester des lignes de conduite de nos consultations.

ANNEXES

Légende des figures et tableaux

Figure 1 : La prévalence des démences en Europe, issue de « Dementia in Europe Yearbook 2019, Estimating the prevalence of dementia in Europe »

Figure 2 : Biomarqueurs nécessaires à la pose du diagnostic de maladie d'Alzheimer, issue de « The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease »

Figure 3 : Recommandation du ministère de la santé Québécois pour le traitement des SCPD, issue de « Approche pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence »

Figure 4 : Diagramme de flux

Figure 5 : Diagramme des âges lors de la première visite

Figure 6 : Diagramme de fréquence de répartition des diagnostics cognitifs finaux sur la population totale

Figure 7 : Diagramme de fréquence de répartition des diagnostics cognitifs finaux sans les perdus de vue

Figure 8 : Diagramme des âges au moment du diagnostic

Figure 9 : Diagramme de répartition des âges

Figure 10 : Diagramme de répartition des MMSE

Figure 11 : Diagramme de répartition des BREF

Figure 12 : Diagramme de distribution de l'âge de début des troubles psychiatriques en fonction des TCL ou des TCM

Figure 13 : Diagramme de distribution de l'âge de début des troubles psychiatriques en fonction des TCL ou des TCM

Figure 14 : Somme de la sensibilité et spécificité selon l'âge d'apparition des troubles psychiatriques

Figure 15 : Courbe ROC de l'âge d'apparition des troubles psychiatriques en fonction du diagnostic cognitif final

Figure 16 : Bootstrap déterminant la robustesse de l'âge seuil d'apparition des troubles psychiatriques

Figure 17 : Arbre de classification selon l'âge d'apparition des troubles psychiatriques pour classifier TCL de TCM

Figure 18 : Arbre de classification selon trouble consolidation et MMSE pour classer TCM des TCL

Figure 19 : Répartition des individus en fonction des composantes 1 et 2

Figure 20 : Étude de l'anomalie diffuse au TEP scanner en fonction des composantes 1 et 2

Figure 21 : Corrélations entre les variables d'origine et les deux premières composantes

Figure 22 : Variables classées selon leur importance pour discriminer les TCM des TCL

Figure 23 : Corrélations entre la composante 1 et les variables d'origine

Tableau 1 : Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques à l'inclusion

Tableau 2 : Statistiques descriptives des âges d'apparition des troubles psychiatriques, de la 1^{ère} visite et du diagnostic

Tableau 3 : Statistiques descriptives selon le sexe des âges d'apparition des troubles psychiatriques, de la 1^{ère} visite et du diagnostic

Tableau 4 : Statistiques descriptives des MMSE initiaux et finaux

Tableau 5 : Statistiques descriptives des BREF initiaux et finaux

Tableau 6 : Âges de début des troubles psychiatriques en fonction de TCL et TCM

Tableau 7 : Comparaison statistique des âges de diagnostic

Tableau 8 : Corrélations au carré des variables d'origine avec la composante 1

Tableaux et figures autres :

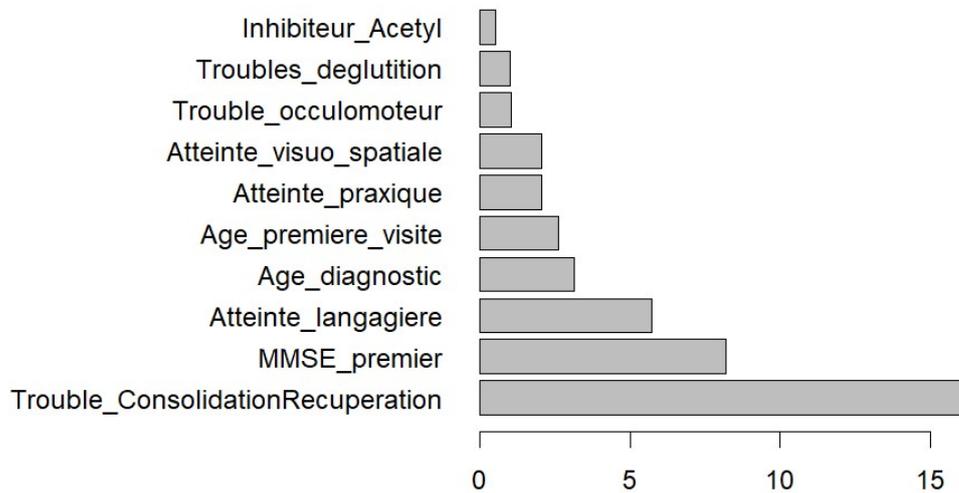


Figure 22 – Variables classées selon leur importance pour discriminer les TCM des TCL

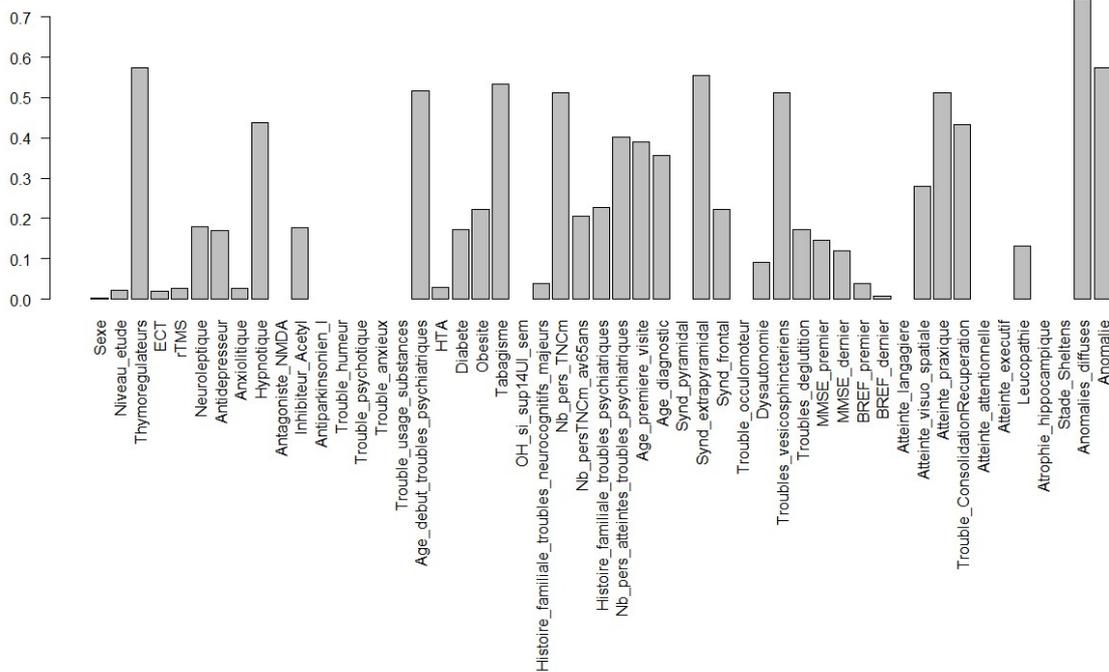


Figure 23 – Corrélation entre la composante 1 et les variables d'origine

VARIABLES D'ORIGINE	Corrélation ² avec la composante 1
Anomalies diffuses au TEPscanner	0.745492799
Thymorégulateurs	0.574039294
Anomalie	0.574039294
Syndrome extrapyramidal	0.555039396
Tabagisme	0.534356965
Age début troubles psychiatriques	0.517511339
Troubles vésico-sphinctériens	0.511500012
Atteinte praxique	0.511500012
Nombre d'ATCD fam de TNCm	0.511500012
Prise d'un hypnotique	0.436755327
Trouble Consolidation/Récupération	0.432617380
Nombre d'ATCD fam de troubles psychiatriques	0.403003953
Age première visite	0.391130460
Age diagnostic	0.356439498
Atteinte visuo-spatiale	0.280794642
Histoire familiale troubles psychiatriques	0.226504795
Obésité	0.223672919
Syndrome frontal	0.222530785
Nombre d'ATCD fam de TNCm avant 65ans	0.206644845
Prise d'un neuroleptique	0.179532874
Prise d'un inhibiteur Acétylcholinestérase	0.177829395
Diabète	0.172464846
Troubles de la déglutition	0.172464846
Prise d'un antidépresseur	0.169389936
MMSE premier	0.146815969
Leucopathie	0.130906288
MMSE dernier	0.120322636
Dysautonomie	0.090508060
Histoire familiale TNCm	0.039618655
BREF premier	0.037735875
HTA	0.028675699
Prise d'un anxiolytique	0.026828949
rTMS	0.026588468
Niveau étude	0.022764016
ECT	0.019108456
BREF dernier	0.006486515
Sexe	0.002537716
Antagoniste NMDA	NA
Antiparkinsonien	NA
Trouble humeur	NA
Trouble psychotique	NA
Trouble anxieux	NA
Trouble de l'usage de substances	NA
Consommation OH supérieure à 14UI/semaine	NA
Syndrome pyramidal	NA
Trouble oculomoteur	NA
Atteinte langagière	NA
Atteinte attentionnelle	NA
Atteinte exécutive	NA
Atrophie hippocampique	NA
Stade Scheltens	NA

Tableau 8 - Corrélation au carré des variables d'origine avec la composante 1

ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché
APP : aphasie primaire progressive
ATCD : antécédent
AVC : accident vasculaire cérébral
BNA : Banque Nationale Alzheimer
BREF : Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale
CM : Centre Mémoire
CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherches
DCL : démence à corps de Lewy
DCB : dégénérescence cortico-basale
DFT : démence fronto-temporale
ECT : électro convulsivothérapie
FDG : fluorodésoxyglucose
HAS : Haute Autorité de Santé
IMC : indice de masse corporelle
LCS : liquide cérébro-spinal
MA : maladie d'Alzheimer
MMSE : Mini-Mental State Examination
nf : non fluente
PSP : paralysie supra nucléaire progressive
SLA : sclérose latérale amyotrophique
SCPD : symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
TC : trauma crânien
TCL : troubles cognitifs légers
TNCm : troubles neurocognitifs majeurs
TCM : troubles cognitifs majeurs
TND : trouble neurodéveloppemental
TEP : tomographie par émission de position
vc : variant comportemental
vs : variant sémantique

BIBLIOGRAPHIE

1. Juger les fous au Moyen Âge: Dans les tribunaux royaux en France XIV^e-XV^e ... - Maud TERNON - Google Livres [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=EWupEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT4&dq=description+de+la+folie+au+moyen+%C3%A2ge&ots=0zzRNkd1XS&sig=IL74Yb7Uw2LPvfcph1QHavy3UJs&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
2. Folliot C. La maladie d'Alzheimer au fil des siècles. 2021; Revue de Biologie Médicale/N° 363 - Novembre-Décembre 2021
3. Histoire des évolutions démentielles | Cairn.info [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.lama.univ-amu.fr/les-demences-au-croisement-des-non-savoirs--9782810901050-page-197.htm>
4. HSMx2012x046x001x0045.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2012x046x001/HSMx2012x046x001x0045.pdf>
5. Les grandes étapes de l'histoire de la psychogériatrie - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1627483006752345>
6. Classification internationale des maladies (CIM) | CépiDc [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/classification-internationale-des-maladies-cim>
7. Historique de la classification des troubles mentaux - Neuromedia [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.neuromedia.ca/historique-des-troubles-mentaux/>
8. Evaluation critique de la première version du DSM-V [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-282/evaluation-critique-de-la-premiere-version-du-dsm-v>
9. La psychiatrie de la personne âgée : contours et perspectives | Cairn.info [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-rhizome-2019-4-page-6.htm>
10. A brief history of "Alzheimer disease" - PMC [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556090/>
11. Majerus B. Les personnes âgées en psychiatrie : une perspective historique. Rechte älterer Menschen in der Pflege Mai 2012
12. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future - PMC [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830188/>
13. Kosaka K. Lewy body disease and dementia with Lewy bodies. Proc Jpn Acad Ser B. 2014;90(8):301-6.

14. Viader F, de la Sayette V. De la maladie de Pick aux Atrophies Lobaires Circonscrites Dégénératives. Bull Académie Natl Médecine. sept 2017;201(7-9):1305-14.
15. Crocq et Guelfi - 2015 - DSM-5 manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://psyclinices.files.wordpress.com/2020/03/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux.pdf>
16. Lopez OL. Mild Cognitive Impairment. 2013; American Academy of Neurology
17. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study - The Lancet [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67889-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67889-0/fulltext)
18. alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf
19. Site web WHO [Internet]. [cité 30 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
20. Alzheimer's disease - The Lancet [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32205-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32205-4/fulltext)
21. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
22. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies | Psychological Medicine | Cambridge Core [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/prevalence-and-incidence-of-dementia-with-lewy-bodies-a-systematic-review-of-population-and-clinical-studies/AACD0AA4F8BC4CB1EA8A1C7E4F6660CD>
23. Épidémiologie des démences | Cairn.info [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2001-2-page-75.htm>
24. Diagnostic différentiel entre schizophrénie et démence frontotemporale | Cairn.info [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2011-9-page-725.htm>
25. Orphanet: Paralysie supranucléaire progressive [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=683
26. Maladie d'Alzheimer · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>
27. La maladie à corps de Lewy | France Alzheimer [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/les-maladies-apparentees/maladie-a-corps-de-lewy/>

28. DFT-Orphanet.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Disponible sur: <https://cref-demrares.fr/IMG/pdf/DFT-Orphanet.pdf>
29. Potentially modifiable dementia risk factors in all Australians and within population groups: an analysis using cross-sectional survey data - The Lancet Public Health [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(23\)00146-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(23)00146-9/fulltext)
30. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease - PMC [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498620/>
31. Dietary Pattern, Diet Quality, and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies - IOS Press [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad200499>
32. Bien manger pour ne plus déprimer | Cairn.info [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-hegel-2022-3-page-260.htm>
33. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease - Morris - 2015 - Alzheimer's & Dementia - Wiley Online Library [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2014.11.009>
34. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 27 août 2013;81(9):833-40.
35. An update on genetic frontotemporal dementia | Journal of Neurology [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-019-09363-4>
36. Frontotemporal dementia - The Lancet [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00461-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00461-4/fulltext)
37. Anxiety and Depression as Risk Factors in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: The HUNT Study | Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra | Karger Publishers [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://karger.com/dee/article/8/3/414/96609>
38. Follow-up study of risk factors in progressive supranuclear palsy | Neurology [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.47.1.148>
39. Syndrome démentiel | Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-9>
40. Pathobiological Subtypes of Alzheimer Disease - PubMed [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429401/>

41. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon - The Lancet Neurology [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(10\)70223-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(10)70223-4/abstract)
42. Formes non-amnésiques de la maladie d'Alzheimer - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0035378715002349>
43. Posterior cortical atrophy - The Lancet Neurology [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(11\)70289-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(11)70289-7/fulltext)
44. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group - PMC [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8339877/>
45. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease - PMC [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312024/>
46. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease - PMC [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958625/>
47. Confusion, troubles cognitifs et démence | Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/confusion-troubles-cognitifs-demence>
48. [reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf) [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf
49. Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions - PMC [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6987529/>
50. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies | Neurology [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000009323?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
51. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium - PubMed [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592453/>

52. Frontotemporal Dementias: A Review | Annals of General Psychiatry | Full Text [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-859X-6-15>
53. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Quels sont Les symptômes de la démence fronto temporelle (DFT) ? Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/dft/symptomes-diagnostic/>
54. Tcherniack V. Démence fronto-temporelle : bilan et intervention. Monde Verbe. 2022;315-9.
55. Génétique de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : qu'en sait-on en 2022 ? - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2666479822000179>
56. Améliorer la qualité de la prise en charge des sujets présentant des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence au Québec | Cairn.info [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-sante-mentale-au-quebec-2023-2-page-229.htm>
57. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Front Neurol. 7 mai 2012;3:73.
58. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia - PubMed [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727229/>
59. Managing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia - ScienceDirect [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0193953X17301041>
60. Global prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys - ScienceDirect [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876201822004154?via%3Dihub>
61. Aurore H. Haute Autorité de santé. 2014;
62. Prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis - ScienceDirect [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178122001251?via%3Dihub>
63. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial - PMC [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015223/>
64. [Clinical aspects of the depression in the elderly] - PubMed [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15899641/>
65. Risk Factors for Depression Among Elderly Community Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis | American Journal of Psychiatry [Internet]. [cité 10 févr 2024].

- Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.160.6.1147>
66. Depression in the elderly - The Lancet [Internet]. [cité 10 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)66665-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)66665-2/fulltext)
 67. Psychotic disorders in late life: a narrative review - PMC [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6796200/>
 68. Jalenques I, Legrand G, Tourtauchaux R, Galland F, Pontonnier AL, Vaille-Perret E. Schizophrénie et vieillissement : aspects cliniques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. juin 2009;167(5):380-4.
 69. Psychosis risk as a function of age at onset - PMC [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1913178/>
 70. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial - PMC [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015223/>
 71. Manuel des troubles bipolaires - Marc Masson, Chantal HENRY, Raphaël GAILLARD, Josselin Houenou - Google Livres [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=fT66EAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=manuel+du+trouble+bipolaire&ots=q9fIlo0UWq&sig=_QOEcjHZmjP5UiCQUkRaOpTXg0s&redir_esc=y#v=onepage&q=manuel%20du%20trouble%20bipolaire&f=false
 72. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions - PubMed [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708412/>
 73. Old Age Bipolar Disorder—Epidemiology, Aetiology and Treatment - PMC [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226928/>
 74. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
 75. Ramos K, Stanley MA. Anxiety Disorders in Late Life. *Psychiatr Clin North Am*. mars 2018;41(1):55-64.
 76. Spécificités des troubles anxieux avec l'avancée en âge - ScienceDirect [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924933815003314>
 77. La dépendance alcoolique en gériatrie | Cairn.info [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe-2003-2-page-101.htm>
 78. A systematic approach to the pharmacotherapy of geriatric major depression - PMC [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122285/>

79. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder - PMC [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947163/>
80. Clinical Practice Guideline for Management of Psychoses in Elderly - PubMed [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535470/>
81. fiche_12_tnm_preserver_autonomie_cognitivo-fonctionnelle.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_12_tnm_preserver_autonomie_cognitivo-fonctionnelle.pdf
82. Confusion, troubles cognitifs et démence | Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/confusion-troubles-cognitifs-demence>
83. Prise en charge thérapeutique de la démence - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S1762419304001845>
84. Approche non-pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence ; Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. Disponible sur : <http://intranetreseau.rtss.qc.ca>
85. Approche pharmacologique visant le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence ; Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. Disponible sur : <http://intranetreseau.rtss.qc.ca>
86. Depression and dementia: Cause, consequence or coincidence? - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0378512214001613>
87. History of Bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis - PMC [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365367/>
88. A Population-Based, Nationwide Longitudinal Study of Bipolar Disorder With Incident Dementia in Taiwan - PubMed [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31761661/>
89. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? - PMC [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1738846/>
90. Schizophrenia and risk of dementia: a meta-analysis study - PMC [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6095111/>
91. Psychosis and dementia: risk factor, prodrome, or cause? | International Psychogeriatrics | Cambridge Core [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/abs/psychosis-and-dementia-risk-factor-prodrome-or-cause/65F67FCEF7B4F7BA98128DE9DAA14FEA>

92. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and Neurodegenerative Models of Schizophrenia: White Matter at the Center Stage. *Schizophr Bull.* 1 juill 2014;40(4):721-8.
93. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization - PubMed [Internet]. [cité 31 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170004/>
94. Psychotic disorders in late life: a narrative review - PMC [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6796200/>
95. Chapitre 5. Le concept de « démence vésanique » | Cairn.info [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/neuropsychologie-en-psychiatrie--9782807327184-page-109.htm>
96. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=d%C3%A9mence%20sous-corticale&page=2>
97. Depressive Cognitive Disorders - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559256/>
98. Chapitre 4. La schizophrénie et le trouble bipolaire | Cairn.info [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.lama.univ-amu.fr/neuropsychologie-et-sante--9782100706655-page-77.htm>
99. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy | Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd3628>
100. Cognitive impairment in major depression - ScienceDirect [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299909009091?via%3Dihub>
101. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review - PubMed [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470396/>
102. Working Memory and Response Inhibition in Patients With Bipolar I Disorder During Euthymic Period - PubMed [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251656/>
103. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life - PubMed [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606718/>
104. Troubles cognitifs chez les patients bipolaires vieillissants - ScienceDirect [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003448716000184>

105. Chapitre 4. La schizophrénie et le trouble bipolaire | Cairn.info [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.lama.univ-amu.fr/neuropsychologie-et-sante--9782100706655-page-77.htm>
106. Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: A multicenter study - Fujino - 2017 - Psychiatry and Clinical Neurosciences - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.12474>
107. Syndrome démentiel dans les suites d'une bipolarité - ScienceDirect [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0013700608000146>
108. Evolution of Cognitive Impairments in Treatment-Resistant Depression: Results from the Longitudinal French Centers of Expertise for Treatment-Resistant Depression (FACE-DR) Cohort - PMC [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10377578/>
109. Dépressions résistantes [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-125/depressions-resistantes>
110. Description de l'activité des CMRR (Centres mémoire, de ressources et de recherches) et CM (Centres mémoire) utilisant le dossier informatisé Calliope | Les cahiers de l'année gérontologique [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12612-009-0005-0>
111. Mini-Mental State Examination (MMSE) – Strokengine [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://strokengine.ca/fr/assessments/mini-mental-state-examination-mmse/>
112. Cognitive screening in geriatric rehabilitation. [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://psycnet.apa.org/record/2003-04296-005>
113. Obésité : prévention et prise en charge - Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/priorite-prevention-les-mesures-phares-detaillees/article/obesite-prevention-et-prise-en-charge>
114. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med.* 14 mai 2013;11:126.
115. Confusion, troubles cognitifs et démence | Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/confusion-troubles-cognitifs-demence>
116. Neurological symptoms and blood neurofilament light levels - PubMed [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734429/>

117. Neurofilament light as a biomarker of axonal degeneration in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.imrpress.com/journal/JIN/20/4/10.31083/j.jin2004088/htm>
118. Les neurofilaments (NfL) comme biomarqueur sanguin pour différencier démence frontotemporale (DFT) et diagnostics psychiatriques primaires (DPP) - EM consulte [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1581223/les-neurofilaments-nfl-comme-biomarqueur-sanguin-p>
119. La distinction entre neurologie et psychiatrie en France entre 1940 et 1968 : le point de vue de quelques neuropsychiatres. | Cairn.info [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-les-cahiers-du-centre-georges-canguilhem-2018-1-page-33.htm>
120. Trouble à symptomatologie neurologique fonctionnelle - Troubles mentaux - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/troubles-somatoformes-et-apparent%C3%A9s/trouble-%C3%A0-symptomatologie-neurologique-fonctionnelle>
121. Histoire de la neuropsychiatrie - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0003448703002385>

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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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.

Résumé

L'identification de diagnostics alternatifs à certains tableaux cliniques d'allure psychiatrique est notoirement difficile. Dans la littérature, de nombreux cas cliniques ont pu illustrer ces errances diagnostiques marquées par l'aggravation du tableau clinique et la résistance pharmacologique. C'est également le cas des démences, connues depuis le DSMV sous le terme de troubles neurocognitifs majeurs (TNCm). L'histoire des troubles mentaux a d'ailleurs longtemps été commune entre TNCm et troubles psychiatriques. Au XX^{ème} siècle s'est effectué un changement de paradigme qui a servi d'ébauche aux classifications actuelles. Les TNCm sont en perpétuelles augmentation et pourraient presque doubler d'ici à 2050. La maladie d'Alzheimer reste la première cause de TNCm, bien avant la démence à corps de Lewy ou la démence fronto-temporale. Bien que les données épidémiologiques indiquent des fréquences élevées de dépression et de troubles anxieux chez la personne âgée, cette population reste très peu étudiée. Les manifestations symptomatiques ne sont pas systématiquement similaires à celles du jeune adulte et cela peut conduire à des erreurs diagnostiques. Le lien entre TNCm et pathologies psychiatriques implique des intrications multiples, voire parfois forme un continuum dans lequel il est difficile de faire la part des choses. Les symptômes psychiatriques peuvent être des facteurs de risque, des prodromes et/ou des symptômes de la démence. Certaines évolutions de troubles psychiatriques vers des troubles cognitifs majeurs restent mal expliquées et l'état actuel des connaissances n'écarte pas l'hypothèse de substrats biologiques communs.

Ce travail de thèse a eu pour objectif d'étudier l'évolution cognitive des pathologies psychiatriques chez les patients reçus au Centre Mémoire de Ressources et de Recherches (CMRR) de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Secondairement nous avons cherché de potentiels éléments cliniques ou paracliniques pouvant permettre d'orienter le diagnostic cognitif final. Les critères d'inclusion étaient un âge supérieur ou égal à 40 ans, un diagnostic de trouble psychiatrique et une ou plusieurs évaluations par un neurologue du CMRR de la Timone. Les critères d'exclusion étaient des potentiels facteurs confondants comme des séquelles d'AVC, un antécédent de trouble neurodéveloppemental, un antécédent de trauma crânien, une maladie métabolique grave, ou une tumeur cérébrale. Sur les 393 dossiers éligibles, 236 patients ont pu être inclus.

Une étude rétrospective incluant ces 236 patients a été réalisée. Plus de 50 caractéristiques socio-démographiques, cliniques et paracliniques ont été passées en revue pour chaque patient inclus. Nous avons exclu de l'analyse finale 81 patients perdus de vue avant l'obtention d'un diagnostic cognitif final. Ainsi sur les 155 patients restants, 87 souffraient d'un trouble cognitif léger, 27 de maladie d'Alzheimer, 16 de démence fronto-temporale, 10 de démence à corps de Lewy, 8 d'un trouble cognitif majeur sans processus neurodégénératif sous-jacent, 4 d'une paralysie supra-nucléaire progressive, 2 d'une maladie d'Huntington et un patient a reçu un diagnostic de maladie de Parkinson.

L'évolution naturelle des pathologies psychiatriques à un âge avancé demeure encore mal comprise. Les seuils des marqueurs paracliniques reposent surtout sur des études réalisées sur des sujets sains et non souffrant de pathologies psychiatriques. De plus les données anatomopathologiques post mortem sont manquantes en gérontopsychiatrie. Parmi les biomarqueurs actuellement à l'étude, le dosage rachidien ou plasmatique des neurofilaments semble avoir une place prometteuse pour permettre une discrimination plus précoce et plus précise lorsque le tableau psychiatrique prédomine, notamment chez les jeunes séniors.

Mots-clés : troubles cognitifs majeurs, troubles psychiatriques, sujets âgés.