



HAL
open science

Bilans diagnostics entre troubles psychotiques tardifs et troubles neurodégénératifs chez la personne âgée de plus de 60 ans sans antécédent psychiatrique

Camille Olivier

► To cite this version:

Camille Olivier. Bilans diagnostics entre troubles psychotiques tardifs et troubles neurodégénératifs chez la personne âgée de plus de 60 ans sans antécédent psychiatrique. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04686952

HAL Id: dumas-04686952

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04686952v1>

Submitted on 4 Sep 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2024 - N° 24 - 079

**Bilans diagnostics entre troubles psychotiques tardifs et troubles neurodégénératifs chez
la personne âgée de plus de 60 ans sans antécédent psychiatrique**

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le **3 septembre 2024 à 15h30**

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Camille OLIVIER

Née le 25/10/1994 à LILLE (59)

La composition du jury est la suivante :

Président :	Pr Djamila BENNABI	Professeur
Directeur de la thèse :	Dr Sophie HAFFEN	Praticien Hospitalier
Juges :		
	Pr Pierre VANDEL	Professeur
	Pr Eloi MAGNIN	Professeur
	Dr Amandine SANCHEZ	Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR	PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEUR ADJOINT	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE MME CAROLE COINTEAU		
DEPARTEMENT MEDECINE		
	DOCTEUR MALIKA BOUHADDI (MCU-PH)	DIRECTRICE DES ÉTUDES
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEUR 2EME CYCLE
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEUR 3EME CYCLE
	PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
	PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE
DEPARTEMENT PHARMACIE		
	PROFESSEUR XAMIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE		
	MARILIA GIRAULT (SAGE-FEMME)	COORDINATRICE PEDAGOGIQUE
DEPARTEMENT ODONTOLOGIE		
	PROFESSEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	DR SOPHIE PECHOUX (MAST)	
	DR JEAN-PIERRE SALOMON (MCU-PH) (Université. LORRAINE)	
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE		
	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE		
	ALEXANDRE KUBICKI (MONTBELIARD) (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	
DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/P SYCHOMOTRICITE		
	JULIE LAPREVOTTE (MAST)	COORDINATRICES PEDAGOGIQUES
	CLEMENCE VALLIER (MAST)	

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
JEAN MAILLET-CONTOZ (MAST)	
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
FRANK VERHOEVEN (MEDECINE)	
MARILIA GIRAULT (MAIEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
YOSHIMATA SAGAWA (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

<i>FORMATION CONTINUE</i>	MME SYLVIE DEVAUX (MCF)	COORDINATEURS
<i>HISTOIRE DE LA MEDECINE</i>	PROFESSEUR LAURENT TATU	COORDINATEURS
	DOCTEUR PHILIPPE MERCET	COORDINATEURS
<i>RELATIONS INTERNATIONALES</i>	DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)	COORDINATEUR
<i>ALUMNI-USB</i>	PROFESSEUR GILLES CAPELLIER (EMERITE)	
	PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE) PRESIDENT HONORAIRE	

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

- PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Me	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Me	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Me	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Me	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M.	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Me	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M.	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean- Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M.	Patrick	GARBUJO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Me	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Me	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Quentin	LEPILLER	VIROLOGIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Me	Nadine	MAGY-BERTRAND	MÉDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
Me	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

M.	Nicolas	MOTTET	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
Me	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M.	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M.	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
Me	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Me	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M.	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINE S	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Me	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Me	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
Me	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Régis	AUBRY	EPISTEMOLOGIE-SOINS PALLIATIFS
M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Gilles	CAPELLIER	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Me	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Me	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS
- PRATICIENS HOSPITALIERS**

Me	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Me	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Me	Oxana	BLAGOSKLONOV	BIOLOGIE ET MÉDECINE DÉVELOPPEMENT ET DE REPRODUCTION
Me	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Me	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Paul	CALAME	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Me	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Me	Julie	GIUSTINANNI	PSYCHIATRIE ADULTE-ADDICTOLOGIE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Me	Tania	MARX	MÉDECINE D'URGENCE
Me	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M.	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Me	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Me	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTIVE, ESTHETIQUE
Me	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zoher	SELMANI	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Me	Delphine	WEIL-VERHOEVEN	HEPATOLOGIE
M.	Hadrien	WINISZEWSKI	MÉDECINE INTENSIVE-RÉANIMATION

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	MÉDECINE GÉNÉRALE (PROFESSEUR)
M.	Francis	BERTHIER	ANESTHESIE-REANIMATION (PROFESSEUR)
Me	Anne-Lise	BOLOT	MÉDECINE GÉNÉRALE (MCF)
M.	Benoit	DINET	MÉDECINE GÉNÉRALE (PROFESSEUR)
Me	Catherine	GAY	GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE (PROFESSEUR)
M	Abdo	KHOURY	MÉDECINE D'URGENCE (PROFESSEUR)
Me	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MEDECINE GENERALE (MCF)
M.	Thierry	LEPETZ	MÉDECINE GÉNÉRALE (MCF)
M.	José-Philippe	MORENO	MÉDECINE GÉNÉRALE (PROFESSEUR)
M.	Jean-Michel	PERROT	MÉDECINE GÉNÉRALE (PROFESSEUR)
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MÉDECINE GÉNÉRALE (MCF)
Me	Esther	SZWARC	SANTE AU TRAVAIL (MCF)
Me	Anne-Lise	TREMEAU	MÉDECINE GÉNÉRALE (MCF)

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Me	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Me	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Me	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
Me	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALENIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAA S	IMMUNOLOGIE
Me	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Me	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
----	----------	-------	---------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES

Me	Aurélie	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Me	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Me	Anne-Laure	CLAIRET	SCIENCES DU MEDICAMENT
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Me	Sylvie	DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Me	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Me	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MEDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTE
Me	Isabelle	LA SCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Me	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALENIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENO SI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
M.	Gwenaël	ROLIN	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES (ODONTOLOGIE)
Me	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Me	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Lionel	PAZART	SANTÉ PUBLIQUE (PROFESSEUR)
----	--------	--------	-----------------------------

ODONTOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	Gwenaël	ROLIN	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Pierre	SALOMON	DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHÈSES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX (DÉLÉGATION DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE)

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

Me	Hélène	BIGEARD	ODONTOLOGIE (MCF)
M.	Edouard	EUVRARD	CHIRURGIE ORALE – ODONTOLOGIE (PROFESSEUR)
Me	Sophie	PECHOUX	ODONTOLOGIE (MCF)
Me	Sylvie	ROMAGNA	ODONTOLOGIE (PROFESSEUR)

PROFESSIONS DE SANTE

Me	Aline	CHASSAGNE	SCIENCES INFIRMIERES (MCF)
M.	Jean	MAILLET-CONTOZ	SCIENCES INFIRMIERES (MAST)
M.	Alain	DEVEVEY	SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE (MCF)
M.	Alexandre	KUBICKI	SCIENCES REEDUCATION - KINESITHERAPIE (MCF)
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	SCIENCES REEDUCATION - KINESITHERAPIE (MCF)
Me	Emilie	CERUTTI	KINESITHERAPIE (MAST)
M.	Charles-Henry	MAXENCE	KINESITHERAPIE (MAST)
Me	Marine	BRIKA	KINESITHERAPIE
M.	Clément	GRIESSINGER	KINESITHERAPIE
Me	Mélanie	MICHELIN-VAUTIER	KINESITHERAPIE
Me	Marie-Carole	PLAY	KINESITHERAPIE
M.	Jérôme	PLONGERON	KINESITHERAPIE
M.	Maxime	WERNER	KINESITHERAPIE
Me	Anne-Sophie	RIOU	ORTHOPHONIE (MAST)
Me	Carine	PETIT	ORTHOPHONIE (MAST)
Me	Laurence	DEFORET	ORTHOPHONIE (MAST)
Me	Julie	LAPREVOTTE	ERGOTHERAPIE (MAST)
Me	Margaux	GUIMARD	ERGOTHERAPIE
Me	Clemence	VALLIER	PSYCHOMOTRICITE (MAST)
Me	Mélanie	DIEMER	PSYCHOMOTRICITE
Me	Lola	VUILLAUME	PSYCHOMOTRICITE
M.	Pierrick	BOYER	PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

Me	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
Me	Anna	MKRTCHIAN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.			PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

REMERCIEMENTS

A mon maître et présidente du jury,
Madame la Professeur Djamila BENNABI,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et de l'aide que vous m'avez apporté tout au long de mon internat et de mon externat. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A ma directrice de thèse et juge,
Madame le Docteur Sophie HAFFEN,

Grâce à vos précieux conseil et à votre gentillesse vous m'avez permis de réaliser ce travail.
Votre aide m'a été précieuse et je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger cette thèse.

A mon maître et juge,
Monsieur le Professeur Pierre VANDEL,

Tout au long de mon internat vous avez été un maître exemplaire. Vous m'avez fait partager votre amour de la gériopsychiatrie et c'est avec un plaisir que je vous compte aujourd'hui parmi les membres de mon jury.

A mon maître et juge,
Monsieur le Professeur Eloi MAGNIN,

Vous me faites un grand honneur d'accepter un grand honneur d'accepter de faire partie de mon jury. Veuillez recevoir mes remerciements les plus chaleureux.

A ma consœur et juge,
Madame la Docteur Amandine SANCHEZ,

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Merci d'avoir été là pour moi tout au long de mon internat, de m'avoir donné dès mon FFI les clefs pour devenir un bon psychiatre. Merci également pour toutes ses joies et rires qu'on a partagé au cours de nos stages.

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir permis de devenir celle que je suis aujourd'hui et de m'avoir toujours poussé de l'avant même quand je n'y mettais pas du mien. Merci pour toutes ses heures où vous m'avez aidé au cours de mes études. Ça y est j'y suis enfin arrivée !

A Claire, ma sœur,

Merci d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir encouragée, de m'avoir fait rire à travers toutes ses années. Merci d'avoir été indulgente quand je faisais beaucoup trop de bruit alors que toi aussi tu devais travailler. Tu as toujours été le modèle auquel je me suis référée et j'espère dans la vie devenir une femme aussi accomplie que tu l'es aujourd'hui.

A Rémi, mon beau-frère,

C'est un plaisir de passer du temps avec toi, merci pour tes conseils et ton soutien tout au long de ce travail de thèse.

A mes 2 grands-mères Manou, Bonne maman,

Vous êtes toutes les deux toujours là quand j'en ai besoin malgré la distance qui nous sépare. C'est toujours un immense bonheur de vous avoir au téléphone ou de passer des moments privilégiés à vos côtés lors des vacances.

Merci à Manou d'avoir pris le temps de relire cette thèse malgré le fait que tu ne comprennes pas tout. De nombreuses fautes m'auraient échappé sans ton aide.

A mes 2 grands-pères, Papy et Grand Papa,

Vous êtes tous les 2 partis trop tôt, avant même je puisse passer ma PACES. Vous n'aurez pas eu l'occasion d'assister à la fin de cette aventure mais j'espère que là où vous êtes, vous êtes fières de moi.

A ma famille,

Je ne vous vois que trop peu mais les moments passés à vos côtés sont toujours les meilleurs. Merci de votre soutien.

A mes amies, Cam-Cam, Clémence, Flora et Ikram,

Je suis tellement heureuse d'avoir pu vous rencontrer et traverser toutes ces années d'études avec vous. Je garde tant de bons souvenirs de fous rires, de sorties, de cinéma et de vacances. Maintenant qu'on a bientôt fini on va pouvoir faire tellement plus mais d'abord direction le Japon !!

A mes amies, Aurélie et Amélie,

On ne se voit pas souvent mais quand c'est le cas c'est comme si aucun instant ne s'était écoulé. Depuis Sainte Marie, on a tellement vécu de chose et j'espère que cela continuera encore. Merci d'être toujours là pour moi.

A mon amie Odile,

Depuis 15 ans tu as été là, tu m'as écouté réviser de longues heures et tu as toujours été un soutien indéfectible. Merci de ta bonne humeur. Tu m'as appris qu'avec de la volonté on est capable de tout réussir.

A l'ensemble des équipes et des collègues rencontrés au cours de mon internat,

Vous m'avez tant appris et aidé à devenir le médecin que je suis actuellement.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

SOMMAIRE

1.	INTRODUCTION.....	5
2.	PSYCHOSE TARDIVE	7
2.1	GENERALITE.....	7
2.2	SCHIZOPHRENIE TRES TARDIVE	36
2.3	DEPRESSION A CARACTERISTIQUE PSYCHOTIQUE ET SYNDROME DE COTARD.....	49
2.4	DELIRES D'IDENTIFICATION	60
2.5	SYNDROME D'EKBOM.....	68
3.	TROUBLES NEURODEGENERATIFS.....	77
3.1	VIEILLISSEMENT NORMAL	77
3.2	MCI ET MBI	81
3.3	DEMENCES.....	86
3.3.1	Généralité	86
3.3.2	Maladie d'Alzheimer	87
3.3.3	Maladie à corps de Lewy	112
3.3.4	Démence Parkinsonienne	128
3.3.5	Dégénérescence lobaire fronto-temporale	136
3.3.6	Démences vasculaires.....	153
4.	BILAN DIAGNOSTIC	175
4.1	BILAN DIAGNOSTIC ET DIFFICULTES	175
4.2	TROUBLES NEUROCOGNITIFS	187
4.3	PSYCHOSES TARDIVES	230
4.4	NOUVEAUX BIOMARQUEURS.....	235
5.	TABLEAUX DES SYMPTOMATOLOGIES	249
6.	CONCLUSION	251
7.	BIBLIOGRAPHIE.....	255

ABBREVIATIONS

AB-40 : Protéine bêta amyloïde avec 40 acides aminés
AB-42 : Protéine bêta-amyloïde avec 42 acides aminés
ADL : Activities of daily living
AVC : Accident vasculaire cérébral
AIT : Accident ischémique transitoire
AL : Aphasie logopénique
ANFP : Aphasie non fluente progressive
APC : Atrophie postérieure corticale
APE : Aphasie primitive évolutive
APP : Aphasie primaire progressive
BA : Bêta amyloïde
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BNP : Bilan neuropsychologique
BREF : Batterie rapide d'efficacité frontale
CIM : Classification internationale des maladies
CdIPF : Cortex dorso-latéral préfrontal
COMT : Catéchol-O-méthyltransférase
CvmPF : Cortex ventro-médial préfrontal
DAT : Transporteur striatal de la dopamine
DBH : Dopamine bêta hydroxylase
DCB : Dégénérescence cortico-basale
DCP : Dépression à caractéristique psychotique
DFT : Démence fronto-temporale
DLFT : Dégénérescence lobaire fronto-temporale
DP : Démence Parkinsonienne
DRD : Récepteur à la dopamine
DS : Démence sémantique
DSM : Diagnostic and statistical manual of mental disorder
DT : Diabète
DV : Démence vasculaire
EEG : Electroencéphalogramme
FA : Fibrillation auriculaire

FUS : Fused in sarcoma
HTA : Hypertension artérielle
HHS : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HSV : Herpès simplex virus
IADL : Instrumental activities of daily living
IWG : International Working Group
MA : Maladie d'Alzheimer
MBI : Mild behavioural impairment
MCL : Maladie à corps de Lewy
MCI : Mild cognitive impairment
MIBG : Meta-iodobenzylguanidine
MMSE : Mini mental state evaluation
MNM : Maladie du neurone moteur
MoCA : Montréal Cognitive Assesment
MP : Maladie de Parkinson
NAC : Composant non BA
NIA-AA : National institute on aging and Alzheimer association
LCR : Liquide céphalo-rachidien
PIN : Person Identity Nodes
PSP : Paralyse supranucléaire progressive
QI : Quotient intellectuel
RG : Récepteurs aux glucocorticoïdes
RM : Récepteur aux minéralocorticoïdes
SVD : Small vessel disease
SCB : Syndrome cortico-basal
TC : Traumatisme crânien
TDP : TAR DNA binding protein
TOC : Trouble obsessionnel compulsif
UNGV : Unité neuro-glio-vasculaire
VCI : Vacular cognitive impairment
WCST : Winsconsin card sorting test

1. INTRODUCTION

Avec l'augmentation de l'espérance de vie mondiale, une majeure partie de la population peut actuellement vivre au-delà de la soixantaine. Ce vieillissement est un enjeu majeur de santé publique car de plus en plus de personnes sont à risque de développer de multiples pathologies associées au grand âge.

Depuis 2021, les pathologies neurologiques sont devenues la première cause de morbi-mortalité et de handicap dans le monde, touchant près de 3 milliards de personnes. C'est l'augmentation du nombre de pathologies neurologiques liées à l'âge et en particulier des troubles neurodégénératifs qui est à l'origine de ce fait. Ces troubles sont des syndromes complexes mêlant des troubles cognitifs, comportementaux et psychologiques. Même si les troubles cognitifs sont l'élément central de l'ensemble de leurs symptomatologies, il a été démontré que près de 90% des patients peuvent présenter des troubles neuropsychiatriques au cours de l'évolution de la maladie. Ces symptômes sont variés et ils incluent notamment des symptômes psychotiques. La fréquence de ces symptômes est très variable d'un trouble neurodégénératif à l'autre. Leur présence peuvent rendre le diagnostic de la pathologie particulièrement compliqué.

Le terme de troubles psychotiques tardifs regroupe l'ensemble des troubles psychotiques qui peuvent toucher la personne âgée n'ayant jamais eu de pathologies psychotiques. Ils sont relativement fréquents car ils peuvent avoir de très nombreuses étiologies dont une grande partie est d'origine somatique. La littérature retient néanmoins 4 grandes pathologies « strictement » psychiatriques que sont la schizophrénie très tardive, la dépression à caractéristique psychotique, les délires d'interprétation et le syndrome d'Ekbom. Mais ces diagnostics restent à l'heure actuelle des diagnostics d'élimination.

Nous allons donc nous intéresser dans ce travail de thèse à déterminer les bilans diagnostics nécessaires pour faire la distinction entre les psychoses tardives et les troubles neurodégénératifs chez la personne âgée de plus de 60 ans sans antécédent psychiatrique.

Dans une première partie, nous nous intéresserons d'abord à définir ce qu'est une psychose tardive, ses caractéristiques et sa vision à travers les âges. Nous aborderons ensuite chaque

trouble psychotique tardif dans son ensemble pour comprendre leur sémiologie, leur mécanisme sous-jacent et les éléments qui amènent les patients et leur famille à consulter.

Dans une seconde partie, nous nous pencherons sur les troubles neurodégénératifs. Nous commencerons par envisager la vieillesse normale avant d'évoquer ses évolutions pathologiques. En premier, nous évoquerons les troubles cognitifs et comportementaux légers qui sont la première étape dans la progression démentielle. Ensuite, nous traiterons les grands troubles neurodégénératifs que sont la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy, la démence Parkinsonienne, la dégénérescence lobaire fronto-temporale et la démence vasculaire. Comme dans la première partie, nous chercherons pour chaque trouble à les aborder dans leur intégralité avant de définir quelles manifestations psychotiques peuvent se rencontrer au cours de leur évolution.

Enfin, dans une troisième partie nous feront l'état des lieux des bilans diagnostics nécessaires à effectuer chez ce type de patient. En commençant par les bilans généraux comme les bilans sanguins et le bilan neuropsychologique. Avant de se pencher sur les critères diagnostics de chacun des troubles étudiés en incluant les diverses imageries et bilans à réaliser. Nous terminerons par évoquer les avancées scientifiques dans le domaine des nouveaux biomarqueurs qui permettent des diagnostics bien plus précis et précoces.

(1-4)

2. PSYCHOSE TARDIVE

2.1 Généralité

L'étiologie du terme psychose vient du grec ψυχή « psyche » qui signifie « esprit, âme » et ωσις « osis » qui signifie anomalie. Le dictionnaire Larousse médical, décrit la psychose de manière générale comme « un trouble mental caractérisé par une désorganisation de la personnalité, la perte du sens du réel et la transformation en délire de l'expérience vécue ».

La signification de ce terme a évolué au cours du temps. Elle rassemblait encore au début du XXe siècle, toutes les pathologies à l'origine d'atteinte grave du psychisme. Ce n'est qu'avec l'amélioration des connaissances médicales que les troubles neurologiques issus de lésions ou d'intoxications ont été écartés du sens courant de psychose. Ces pathologies sont à l'origine de ce qu'on appelle des « psychoses secondaires ».

Actuellement ce terme correspond aux « maladies mentales non lésionnelles, se caractérisant par des symptômes essentiellement psychologiques ». Selon le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5), un trouble psychotique est défini par « la présence de délires, d'hallucinations et/ou de symptômes de désorganisation ».

La psychose du sujet âgé n'est pas une pathologie inhabituelle et peut avoir des étiologies variées. Elle se développe due à des interactions complexes entre des facteurs biologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux. Elles se subdivisent en 2 types de troubles psychiatriques : les troubles psychotiques vieillissants et les troubles psychotiques tardifs.

Dans notre cas nous ne nous intéresserons qu'à la 2^e situation. Mais en général, ils sont tous associés avec une morbidité et une mortalité plus élevée que chez les patients jeune. Leur traitement est également plus compliqué à cause de l'augmentation du risque d'effets indésirables des thérapeutiques avec l'âge.

(2,3,5,6)

2.1.1 Historique

Dans l'histoire, les troubles psychotiques et par la même, la spécificité des troubles de la personne âgée, n'ont pas été différenciés des autres troubles psychiatriques avant la moitié du

XIXe siècle. Pour en comprendre leur concept et leur origine, il est néanmoins important d'aborder le concept de psychose et de délire à travers le temps.

2.1.1.1 Antiquité

Au cours de l'antiquité, la psychose et le délire sont indissociables de la folie.

C'est la Grèce antique qui pour la première fois aborde la possibilité d'une pathologie humaine comme origine de la folie. Elle est donc décrite à cette époque, comme pouvant être causée par un délire d'inspiration divine, par la possession par un « daímōn » (un être intermédiaire entre les dieux et les hommes, assimilé à des divinités et représentant la personnalité de l'homme) ou encore par une maladie de l'âme. Ce sont les philosophes par leurs études sur la nature et le siège de l'âme qui soutiennent cette dernière théorie.

Au IVe siècle avant JC, Socrate ne séparait pas le corps et l'âme. Il considèrait qu'une origine divine aux maladies de l'âme. Le délire est selon ses propos, un don apportant la révélation prophétique ou l'inspiration artistique « le délire est pour nous la source du plus grand bien quand il nous est donné par la divine faveur ».

Au IIIe/IVe siècle avant JC, Platon, disciple de Socrate, distingua le corps et l'âme. Pour lui cette dernière est le « principe de la vie, de la pensée ou de toutes les deux à la fois ». Il la sépare en 3 parties, l'âme végétative qui serait localisée dans le foie, l'âme énergique dans le cœur et l'âme pensante dans le cerveau. Les Dieux n'auraient d'influence que sur la dernière. Il décrit 2 types de maladie mentale ou propre de l'âme :

- **La « déraison »** : Maladie « mauvaise » d'origine corporelle survenant lorsque le corps prend le dessus sur l'âme.
- **La « démence »** : Maladie « bonne », d'inspiration divine. Il en distingue 4 suivant la divinité qui la provoque (Appolon, Dionysos, les muses ou Aphrodite et Eros).

Contemporain de Platon, Hippocrate, fut le premier à séparer la médecine et la philosophie. Ainsi, il réfuta l'influence divine dans la survenue des maladies. Notamment, il avança dans son traité « De la maladie sacrée », « je regarde ceux qui ont consacré l'épilepsie à la divinité, comme des gens de la même espèce que les prétendus sorciers, les charlatans et les bigots ». Il est considéré comme le père de la médecine et il a permis la démocratisation de la théorie des humeurs. Selon cette théorie, les maladies physiques et mentales seraient causées par un

déséquilibre de 4 fluides corporels, « les humeurs ». Ces fluides sont le phlegme (pituite ou lymphe), le sang, l'atrabile (bile noire) et la bile jaune. Chaque humeur, selon Hippocrate, correspond à un organe, à un élément, à un tempérament et à plusieurs qualités :

- **La phlegme**, froide, humide et salée, est associée à l'eau et au cerveau. Elle donne un tempérament lymphatique ou flegmatique.
- **Le sang**, chaud, humide et doux, est relié à l'air et au cœur. Son tempérament est sanguin.
- **La bile jaune**, chaude, sèche et amère est liée au feu et au foie. Son tempérament est colérique ou bilieux.
- **La bile noire**, froide, sèche et acide correspond à la terre et à la rate. Son tempérament est atrabilaire ou mélancolique.

Hippocrate identifia le siège de l'âme comme étant le cœur car il est la source du sang qu'il associait à l'air. En effet, l'air respiré, pour de nombreux penseurs de cette époque, était l'une des bases de l'âme. C'est ce lien entre le sang et l'air qui fait qu'il était également considéré comme étant ce qui donne l'intelligence à l'homme une fois qu'il avait rejoint le cerveau. De ce fait, à l'image de nombreux philosophes de son temps, Hippocrate considérait le cerveau comme le centre des fonctions intellectuelles « c'est par là que nous pensons, comprenons, voyons, entendons [...] c'est aussi par là que nous sommes fous, que nous délirons ». Mais, il ne faisait pas du cerveau la cause de la maladie mentale. Pour lui, c'était une atteinte des autres humeurs sur le sang qui perturbait la santé du cerveau. En particulier, un déséquilibre entre celles associées au feu et à l'eau « un cerveau refroidie par la pituite donne des fous paisibles », « un cerveau échauffé par la bile qui donne des fous criards, malfaisant ».

Dans son « corpus Hippocratique », il décrit de nombreuses pathologies mentales qui pouvaient être soit une maladie à part entière soit un symptôme d'une autre pathologie. On retrouvait notamment :

- **La phrenitis** : Délire aigu avec fièvre dont la sémiologie correspondrait aux maladies inflammatoires neurologiques (méningite, encéphalite). Elle était attribuée à une infiltration de la bile dans le sang qui échaufferait ce dernier.
- **La manie** : délire chronique sans fièvre. Elle serait causée par l'accumulation de sang dans la poitrine et par la remontée au cerveau de la bile produite en trop grande quantité. Elle provoquerait l'exacerbation de la nature humaine. Suivant l'humeur qui serait présente en plus grande quantité dans le cerveau, bile ou phlegme, Hippocrate identifiait 2 types de manies. Les « manie d'eau » s'apparentant plus aux délires de persécution

avec ralentissement psychomoteur et les « manies de feu » ressemblant à la description d'une véritable phase maniaque.

- **La mélancolie** : Délire chronique sans fièvre. Elle serait causée par une perturbation du sang par la bile noire et la bile jaune. Sa description clinique est très similaire à nos syndromes anxiodépressifs actuels.

L'influence de cette théorie dans la médecine est primordiale. En effet, on en retrouve encore de ses traces dans les traités médicaux du XIXe siècle.

Dans la Rome Antique, les théories d'Hippocrate seront reprises et affinées. On observe alors un clivage franc entre les maladies de l'âme qui relevaient de la philosophie et les maladies corporelles qui relevaient de la médecine.

Au Ier siècle après JC, *Celse* fut le premier à définir clairement la mélancolie, la manie et la phrenitis comme 3 maladies à part entière. Il donnait une description très précise de la manie et il distingua 2 types de maniaques, « ceux trompés par leur raison et ceux trompés par des images ».

Au IIe siècles après JC, *Galien*, un des plus grands médecins de l'Antiquité, continua dans la lignée d'Hippocrate, en poursuivant sa théorie des humeurs et en reprenant la nosographie des maladies mentales telles que décrite par Celse. Contrairement à Hippocrate, il localisait l'âme dans le cerveau. Selon lui, l'âme était ce qui permet au cerveau de fonctionner.

Au cours de l'Antiquité, les personnes âgées sont moins nombreuses qu'actuellement. Elles représentaient entre 6 et 8% de la population. La vieillesse était considérée comme un phénomène normal. Les personnes âgées faisaient l'objet d'un grand respect et avaient une réelle position au sein de la cité. Elles étaient celles qui transmettaient la sagesse et les valeurs civiques et familiales. Néanmoins, leurs capacités de décision pouvaient être remises en question par les générations plus jeunes qui les remplaçaient alors au sein des postes à responsabilité.

(7-9)

2.1.1.2 Moyen âge et Renaissance

Au Moyen âge on observait une dichotomie entre l'Europe et le monde arabe par rapport à la considération des troubles mentaux.

Au sein du monde Arabe, les théories d'Hippocrate ont été sauvegardées et relayées. Au IXe siècle, Rhazès, médecin chef d'un hôpital de Bagdad, fut l'un des premiers à développer la méthode clinique et à ouvrir un service spécialisé dans le traitement des pathologies mentales. Par la suite, son disciple Avicenne, poursuivit ses travaux.

Dans l'Europe féodale, l'essor de la religion catholique se traduit par une recrudescence de la conception surnaturelle de la folie. Dans la Bible, que ce soit dans l'Ancien ou le nouveau testament, elle était attribuée soit à une possession par le Malin soit à une punition divine. Cette théorie était reprise par les grands théologiens de l'époque tel que St Thomas d'Aquin « le diable peut complètement arrêter l'usage de la raison en troublant l'imagination et l'appétit sensible comme cela se voit chez les possédés » ou St Albert le Grand « le possédé est assiégé par l'esprit du Malin qui se meut en lui, y agit et y parle à son gré, transformant complètement sa personnalité ». Les personnes atteintes de troubles psychiatriques étaient considérées comme des hérétiques. Ce n'est qu'aux alentours du XIe siècle, que les concepts Hippocratiques enrichis des découvertes arabes furent redécouverts.

A la Renaissance, l'attrait pour l'Antiquité ramena au premier plan les théories d'Hippocrate et de Galien. Les médecins de cette époque rejetaient les théories religieuses et les superstitions. Par exemple, Paracelse et Ambroise Paré reliaient les maladies psychiatriques à des causes somatiques qu'ils expliquaient grâce aux théories Antiques.

La vieillesse, durant ces périodes, n'avait plus le respect et la place particulière qu'elle pouvait avoir dans l'Antiquité. Certains théologiens, en divisant les étapes de la vie en 7, assimilaient la vieillesse au péché originel. Ils faisaient débiter la vieillesse à partir de 35 ans, âge à partir duquel Adam aurait été chassé du jardin d'Eden.

(8,10–13)

2.1.1.3 Lumières

Au XVIIIe siècle, les philosophes abandonnèrent la tradition et la foi et se tournèrent vers la raison pour expliquer leur environnement. Les scientifiques de l'époque considéraient alors la pathologie mentale comme une pathologie unique à part entière mais pouvant prendre plusieurs aspects. Elle n'était plus une pathologie organique au sens strict du terme car elle ne menaçait pas les fonctions organiques. C'était une maladie qui touchait la vie psychique et par cela elle affectait la raison. C'est dans ce contexte qu'elle fut définie sous le terme « d'aliénation mentale ».

Philippe Pinel (1745-1826) définit 4 variantes de l'aliénation dans son « traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale » : la manie, la mélancolie, l'idiotisme et la démence. Au sein de la manie, il distinguait les manies intermittentes qui pourraient correspondre au trouble bipolaire et les manies continues qui seraient similaires aux délires persistants actuels. La démence quant à elle, était définie comme « une débilité générale qui frappe les fonctions intellectuelles et affectives dans la vieillesse ». Il ne résumait donc les pathologies psychiatriques de la personnes âgées qu'aux troubles déficitaires.

Etienne Esquirol (1772-1840) poursuivit dans la lignée de Pinel et poussa la réflexion plus loin en proposant des descriptions cliniques très détaillées. Il identifia ainsi la mélancolie délirante qu'il qualifiait de « lypémanie » et les « délires partiels » ou « monomanie » qui peuvent s'apparenter aux délires et psychoses chroniques. Il décrivit également la « démence sénile » qu'il considérait comme une forme incurable de délire contrairement au 2 autres.

(13–15)

2.1.1.4 XIXe/XXe

Dans la lignée des travaux des médecins du XVIIIe, la psychiatrie s'individualisa en tant que branche médicale à part entière au début du XIXe. Elle fut citée pour la première fois en 1808 par le médecin allemand *Johann Christian Reil (1759-1813)*.

Les médecins psychiatres, appelés à l'époque aliénistes, s'attachèrent donc à décrire la clinique psychiatrique. C'est vers 1845 qu'on vit apparaître pour la première fois le terme de psychose.

Bénédict Morel (1809-1873) en 1857, posa les bases d'une origine génétique des maladies psychiques et des démences dans sa théorie de la transmission héréditaire des dégénérescences « les dégénérescences ne peuvent être donc que le résultat d'une influence morbide soit de l'ordre physique, soit de l'ordre moral [...]. Un des caractères les plus essentiels de la dégénérescence est celui de la transmission héréditaire ».

Jean Pierre Falret (1794-1870), ancien interne d'Esquirol, rejeta en 1864 le concept d'un seul type d'aliénation mentale et décrivit une variété de pathologies qu'il appela les « maladies mentales ». Il constata que les personnes âgées semblaient « moins sujettes » aux maladies mentales. Il caractérisa la démence comme « un profond affaiblissement avec désordre des facultés mentales et qui représente plutôt une succession, une période avancée de la manie, de la mélancolie plutôt qu'une forme primitive et essentielle de la folie ».

Son fils Jules Falret (1824-1902) continua ses travaux dans son ouvrage « Etude clinique sur les maladies mentale et nerveuse » en 1890. Selon lui, il fallait considérer « l'individu lui-même dans son ensemble » pour aborder la maladie mentale. Tout comme son père, il ne considérait pas la démence comme « une terminaison nécessaire de toutes les folies chroniques ».

Valentin Magnan (1935-1916) reprit les travaux de ses 3 prédécesseurs en 1891 en distinguant les « délires systématisés des dégénérés » avec une origine héréditaire et le « délire chronique à évolution systématique » dont la démence n'est qu'une « période finale » de son évolution.

C'est dans ce contexte que plusieurs troubles spécifiques de la personnes âgées furent décrits. Ils ont été rassemblés sous le terme de « psychose d'involution ». A cette époque, ils étaient expliqués par les traits de caractère et de personnalité pré-morbides associés au rôle pathogène de la sénescence.

En France en 1895, Antoine Ritti (1844-1920) et Jules Seglas (1856-1939) décrivent le délire systématisé tardif de persécution chez les personnes âgées présentant des infirmités sensorielles. Ce délire était caractérisé comme « un délire de persécution à systématisation progressive » basé sur « des interprétations fausses » et « des hallucinations visuelles ou cénesthésiques plus que des hallucinations auditives ». Dans de rares cas le délire de persécution pouvait être associé à un délire mégalomane.

Jules Seglas, mit également en évidence la prévalence d'idées délirantes dans les épisodes dépressifs de la personnes âgées « celles que j'ai pu constater le plus souvent dans ces épisodes mélancoliques du vieillard sont des idées mystiques ou hypocondriaques ».

En 1899, Emil Kraepelin (1856-1926), poursuivit les idées de Seglas et Ritti en décrivant le principe du délire présénile de préjudice. Sa description était globalement similaire à celle du délire systématisé tardif mais les idées délirantes étaient décrites comme centrées sur des thématiques de jalousie et de frustration matérielle (vol d'objet, effraction). Elles ne survenaient qu'après une modification du « caractère et du comportement » et à l'apparition « d'idées hypocondriaque ». Comme son nom l'indique ce type de délire fut uniquement décrit chez des patients dits pré-séniles. En 1907, il enrichit ses travaux et définit le délire sénile de persécution comme des « idées de persécution invraisemblables accompagnées d'hallucinations et d'affaiblissement intellectuel ».

C'est en 1906, dans sa description clinique d'une patiente de 51 ans, que le neurologue Alois Alzheimer (1864-1915) permit de faire la distinction entre la démence qu'on ne retrouvera que dans les troubles neurodégénératifs et les troubles délirants tardifs du vieillard.

Karl Kleist (1879-1960) mit en avant le principe de la paranoïa d'involution en 1913. Il s'agissait d'une psychose délirante de début tardif touchant des patients âgés n'ayant aucun antécédent psychiatrique. Les thèmes délirants retrouvés étaient des idées de persécution, de préjudice ou de jalousie. Ces idées ne concernaient que l'entourage proche du patient. Plusieurs mécanismes délirants étaient identifiables (interprétatif ou intuitif) mais le mécanisme hallucinatoire était prédominant. On observait dans la moitié des cas un automatisme mental.

Maurice Dide (1873-1945) et Paul Guiraud (1882-1974) observèrent en 1922, une variante du délire sénile de persécution de Kraepelin qu'ils nommèrent délire de revendication quérulente et de récrimination. Dans ce délire, les idées délirantes semblaient moins invraisemblables que chez Kraepelin car elles étaient basées sur des faits réels exagérés. Les idées de récrimination étaient au premier plan de la symptomatologie.

Julian de Ajuriaguerra (1911-1993) en 1949 décrivit une autre variante du délire sénile de Kraepelin, le délire tardif d'intrusion. Dans sa définition il s'agissait cette fois ci d'idées délirantes de préjudice centrées sur la conviction délirante que quelqu'un se serait introduit ou irait s'introduire dans le domicile ou dans la vie de famille du patient ou de ses proches.

Par la suite des manifestations cliniques de décompensations psychonévrotiques aiguës ou sub-aiguës furent décrites vers 1962 par Jacques Postel (1927-2022) et ses collègues sous le terme défaillance psychique du vieillard. Selon eux ces manifestations pouvaient prendre des formes cliniques variées sur fond de déclin cognitif. Elles proviendraient de l'impossibilité du patient d'adapter ses mécanismes de défense à un facteur de stress externe et seraient spontanément résolutive à la disparition de ce facteur. Néanmoins, ils décrivent certains cas de chronicisation.

(13,16–25)

2.1.2 Délire

Un délire est caractérisé par la présence permanente d'idées délirantes qui, toujours selon le DSM-5, sont « une croyance erronée fondée sur une déduction incorrecte concernant la réalité extérieure, fermement soutenue en dépit de l'opinion très généralement partagée et de tout ce qui constitue une preuve incontestable et évidente du contraire. Il ne s'agit pas d'une croyance habituellement partagée par les autres membres du groupe ou sous-groupe culturel du sujet ».

(13,26,27)

2.1.2.1 Thèmes délirants

Les idées délirantes sont premièrement caractérisées par leurs thématiques. Celles-ci sont très variables, elles peuvent être uniques ou multiples. Elles peuvent même s'associer entre elles.

- **Idées délirantes de persécution ou paranoïaques** : Ce sont les idées les plus couramment retrouvées. Elles correspondent à la conviction délirante d'être victime d'intentions hostiles, de préjugés, de machinations, d'un complot ou d'être le sujet d'allusions malveillantes. Le patient peut avoir un persécuteur désigné ou n'avoir qu'une idée très floue de l'origine de cette persécution. Les idées délirantes se subdivisent en 2 sous catégories en fonction de la manière dont le patient réagit à ses idées :
 - Idées de persécution passives : Le patient est la proie de la persécution, il se montre méfiant et a tendance à la dissimulation. Les idées délirantes peuvent

être difficiles à mettre en évidence car le patient ne les formule pas toujours et les révèle par des propos détournés.

- Idées de persécution actives : Le patient exprime clairement son désir d'agir en réaction à la menace qu'il perçoit et il devient à son tour persécuteur. On observe alors la survenue d'idées de vengeance et de revendication pouvant mener à des passages à l'acte hétéro-agressifs ou à des recours en justice.
 - Idées de défense : Ce type d'idées délirantes est étroitement relié au délire de persécution. Elles regroupent toutes les croyances en lien avec ce qui pourrait protéger le patient des idées délirantes de persécution.
 - *Idées de défense passives* : Le patient est persuadé que des personnes cherchent à le protéger de son ou ses persécuteurs.
 - *Idées de défense actives* : Le patient attribue à certains comportements ou certains propos qu'il peut avoir ou dire des vertus protectrices. On a alors à des manifestations extérieures visibles : rituels, modification du langage, utilisation d'incantation, port d'objets considérés comme des talismans...
- **Idées délirantes d'auto-accusation** : Elles sont basées sur un jugement négatif du patient. Elles peuvent porter sur de très nombreux thèmes : l'indignité, l'incapacité, le remord, la culpabilité, la corruption, la tromperie, le désespoir... On les retrouve dans le syndrome mélancolique. Elles sont souvent associées à des idées de ruine, de châtiment, d'accusation, de damnation... Les patients se jugent responsables de leur malheur et craignent d'entraîner celui des autres ou leurs ruines. Ils sont dans une attente délirante de répercussions. Ils restent dans le doute et l'incertitude et verbalise une culpabilité morbide.
- **Idées délirantes de grandeur ou mégalomaniaques** : Ce sont des idées centrées sur une idée exagérée de son estime de soi et de son importance. Le patient est persuadé d'être doué de talents spéciaux, de pouvoirs incroyables ou d'avoir une notoriété importante. Elles peuvent être intriquées avec d'autres idées telles que les idées délirantes de filiation ou mystique. Au sein de cette catégorie, on peut distinguer :
- Les idées de satisfaction : Elles correspondent aux idées qui génèrent chez le patient un sentiment de plaisir et d'autosatisfaction. Ainsi on y retrouve les idées

de capacités supérieures, de puissance et de richesse. Le patient est dans un état de toute puissance, persuadé de la réussite de tout ce qu'il entreprend.

- Les idées orgueilleuses ou ambitieuses : Elles correspondent aux idées qui engendrent un sentiment d'orgueil chez le patient. Le patient est persuadé d'être quelqu'un d'exceptionnel, soit par une filiation prestigieuse ou parce qu'il pense avoir une mission importante (divine, politique ...).

- **Idées délirantes mystiques ou ésotériques** : Ce sont les idées délirantes centrées sur la religion et les forces occultes. Le patient met en avant des idées en lien avec les textes religieux, il peut être persuadé d'être le messager d'une mission divine, de posséder des pouvoirs surnaturels ou encore d'interagir avec des forces occultes extérieures. Ces idées sont très souvent intriquées avec les idées mégalomaniaques ou les idées de persécution. Elles peuvent prendre des formes très variées :

- Idées religieuses : Le patient présente une hyperreligiosité pathologique au dépend de sa foi. Les idées sont focalisées sur les aspects secondaires du culte (rituels, pratiques quotidiennes, mise en scène du culte).
- Scrupules religieux : Le patient se décrit comme un pécheur, s'accuse d'avoir manqué à ses devoirs religieux.
- Malédiction divine : Idées délirantes en lien avec la peur de la punition divine. Le patient peut exprimer des idées de damnation qu'il met en lien à des fautes qu'il aurait commises. Il ne sait pas forcément lesquelles. La punition divine est souvent considérée comme un châtiment juste par le patient.
- Idées de possession démoniaque : Le patient est persuadé de dire et de faire des choses contraires à sa religion sous l'influence externe d'une entité démoniaque.
- Démonopathie : Idées délirantes de persécution où le persécuteur désigné est une créature démoniaque. On distingue :
 - *La démonopathie interne* : Le patient perçoit le démon à l'intérieur de lui. Il se dit alors possédé et il pense agir sous son influence.
 - *La démonopathie externe* : Le démon est localisé par le patient à l'extérieur de lui-même.
- La démonomanie vraie : Le patient a la conviction d'être un démon.
- Théomanie : association d'idées délirantes mystiques et d'idées délirantes mégalomaniaques. Elle s'exprime de 2 manières :

- Soit le patient pense communiquer avec une force surnaturelle grâce à ses sens externes.
 - Soit le patient se sent animé de l'intérieur par une force divine. Elle peut être vécue comme une véritable possession mais elle est toujours vue comme positive.

- **Idées délirantes fantastiques, cosmiques** : Ce sont des idées délirantes au cours desquelles le patient met en scène des éléments féériques, fantastiques ou liés aux extra-terrestres. Le patient est persuadé d'interagir avec des créatures incroyables (personnages imaginaires, créatures mythologiques, extra-terrestres), d'avoir une filiation imaginaire ou que l'univers puisse avoir une composante fantasmagorique dont il arrive à percevoir la nature ou l'origine. Son discours peut prendre l'aspect d'un conte, d'une rêverie.

- **Idées délirantes passionnelles** : Ces idées délirantes rassemblent 3 types de délires distincts. Ces derniers ont été regroupés car ils sont fondés sur les sentiments et des thèmes « passionnés ». Ils génèrent une participation émotionnelle intense. Les délires restent centrés sur un seul objet et une seule thématique :
 - Idées délirantes de jalousie : Les patients sont persuadés que leur partenaire est infidèle. Ils expriment un sentiment de frustration, de duperie, d'abandon et de possession à l'égard de leur partenaire. Ils se basent sur l'interprétation des événements banals du quotidien. Ce type d'idées touche essentiellement les hommes et on les retrouve souvent associées avec un trouble de l'usage de l'alcool.
 - Idées délirantes érotomaniaques : C'est un délire centré sur une conviction inébranlable que le patient est aimé par quelqu'un. Souvent, la personne qui aimerait le patient bénéficie d'une position sociale élevée ou d'un certain prestige. Le délire découle de l'intuition délirante que la personne qui aimerait le patient va déclarer son amour et qu'elle ne pourrait trouver le bonheur sans le patient. Le délire va ensuite évoluer en 3 phases. D'abord longue période d'espoir où le sujet sollicite constamment l'objet de son désir. La phase de dépit arrive ensuite lorsque le patient ne reçoit pas de réponses à ses avances. Puis une phase de rancune, où le patient peut exprimer de la haine et où les sollicitations

deviennent des injures ou des menaces. C'est au cours des 2 dernières phases que le patient peut faire un passage à l'acte hétéro-agressif contre l'objet de son délire. Ce type de délire touche essentiellement les femmes.

- Idées délirantes de revendication : C'est un délire qui repose sur la conviction d'être la victime d'un préjudice non reconnu ou d'être lésé d'une certaine manière. Il se mélange avec les autres types de délire se subdivise en plusieurs sous catégories :

- *Les « querulents processifs »* : Le patient est persuadé d'avoir été lésé d'une quelconque manière et entame de nombreuses procédures judiciaires (plaintes, jugements) dans le but d'obtenir réparation. Il rejette systématiquement les jugements qui ne vont pas le sens de son délire.
- *Les « inventeurs méconnus »* : Le patient pense être à l'origine d'une découverte ou d'une invention révolutionnaire et il se lance dans d'innombrables démarches pour obtenir cette reconnaissance qu'on lui refuserait.
- *Les « idéalistes passionnés »* : Le patient se sent le devoir de transmettre ses convictions, qu'elles soient politiques, religieuses ou mystiques. Il pratique un prosélytisme continu et inarrêtable.
- *La « filiation revendiquée »* : Le patient se considère comme le descendant d'une personne illustre (réelle ou mythologique) et souhaite que celle-ci soit reconnue.
- *La « sinistrose délirante »* : Le patient revendique la réparation d'un préjudice corporel. Le patient a généralement eu un accident du travail, un accident de la voie publique ou une opération chirurgicale ou des soins médicaux. Il est persuadé de présenter de nombreuses séquelles de cet événement et multiplie les démarches pour les faire reconnaître (recours administratifs et juridiques, expertises).

- **Idées délirantes somatiques** : Ce sont les idées délirantes centrées sur les sensations et les fonctions du corps :

- Idées délirantes hypocondriaques : Le patient a la conviction délirante de présenter une anomalie corporelle, une maladie ou une altération de son état général. Elles sont souvent centrées sur un organe ou une fonction corporelle.

- Idées délirantes d'infestation : Le patient est persuadé d'être infesté par des insectes ou par des parasites.
- Idées délirantes érotiques : Les idées délirantes sont centrées sur les organes reproducteurs et les capacités sexuelles. Elles peuvent se présenter différemment suivant le vécu du patient :
 - *Vécu d'exaltation, d'excitation ou satisfaction exagérée* : Le patient aura alors tendance à vanter ses capacités et ses prouesses.
 - *Vécu persécutif* : Le patient peut présenter des idées délirantes de viols à distance ou d'attouchement associées à des hallucinations cénesthésiques voir exprimer la peur de subir une castration.
- Idées délirantes de négation d'organe : Elles reposent sur la conviction délirante de changement, d'absence ou de mort d'un ou de plusieurs organes, des capacités psychiques, de son existence voire de l'existence du monde extérieur. Ces convictions peuvent être partielles ou généralisées. Elles peuvent être basées sur une certaine logique ou au contraire sembler complètement absurdes.
 - *Idées hypocondriaques de négation* : Les idées sont focalisées sur le corps du patient. Ce dernier est persuadé que ses organes ne fonctionnent plus, sont détruits ou ont disparus.
 - *Idées de négation des facultés intellectuelles* : Le patient avance ne plus être doté d'intelligence, qu'il n'est plus capable de penser, de réfléchir voire même d'agir.
 - *Idées de négation du monde extérieur* : Le patient nie l'existence de son environnement ou sa propre existence. Il pense ne plus avoir d'ami, de famille, de ne plus exister.
 - *Idées de négation abstraites* : Les idées délirantes sont centrées sur des concepts abstraits : la gentillesse, le savoir, l'exagération....
- Idées délirantes d'énormité : Ce sont des idées délirantes qui semblent complètement absurdes, les patients mettent en avant des croyances d'immensité physique et temporelle qui les font devenir monstrueux.
 - *Idées délirantes d'immortalité* : Les patients sont sûrs qu'ils ne peuvent pas mourir. Soit parce qu'ils seraient déjà morts si s'était possible ou que la mort ne peut pas affecter leur état ou leur corps. Ils sont infinis dans le temps.

- *Idées délirantes d'énormité propre* : Les patients se pensent infinis au niveau spatial en plus du niveau temporel. Il pense être d'une taille énorme ou que certaine partie de leur corps sont démesurément grandes. Ils sont si grand qu'ils peuvent toucher les étoiles.
 - Idées délirantes de grossesse : Le patient a la conviction d'être enceinte ou d'avoir de nombreux enfants en lui. Ces idées ne sont pas limitées à un genre spécifique puisque des hommes peuvent les présenter.

- **Idées délirantes de transformation** : Les idées sont focalisées sur le changement de la personne ou des choses qui l'entoure :
 - Délires métaboliques : Le patient pense les faits et les objets du monde extérieur comme se sont transformés physiquement ou symboliquement en accord avec son vécu délirant.
 - Délires de transformation du sujet et zoanthropies : Les idées viennent de la conviction que le patient se transforme soit physiquement soit au niveau psychique/de sa personnalité. Dans le cas d'un délire de transformation physique complète on distingue les transformations animales complète qui sont qualifiée de zoanthropies.
 - Délires palingnostiques : Terme désuet qui qualifie les fausses reconnaissances délirantes de chose ou de personne que le patient rencontre pour la première fois.

- **Idées délirantes d'identification** : Ce type d'idées délirantes rassemble plusieurs syndromes dans lesquels les idées délirantes ont pour thème la reconnaissance des personnes et leur identité :
 - Syndrome de Capgras ou illusion des sosies : Conviction délirante que les personnes familières ont été remplacées par des sosies.
 - Syndrome de Frégoli : Croyance qu'une seule personne mal intentionnée se déguise en plusieurs personnes distinctes avec lesquelles le patient interagit.

- Syndrome d'intermétamorphose : Croyance que les personnes de son entourage échangent leurs identités et se remplacent. Le patient pense au final que plusieurs inconnus sont incarnés corps et âmes dans un seul membre de son entourage.
 - Syndrome des sosies subjectifs : Le patient est persuadé qu'il existe des doubles de lui-même qui prennent la place d'autres personnes de son entourage.
- **Idées délirantes de référence** : Le patient avance que les éléments de son environnement s'adressent directement à lui (télévision/radio/musique) ou qu'ils ont une signification particulière qui se rapporte à lui.
 - **Idées délirantes d'influence** : Le patient pense être sous l'emprise d'une force extérieure qui dirige ses pensées ou ses actes.

(13,26–28)

2.1.2.2 Mécanismes délirants

Toutes les idées délirantes prennent naissance, se construisent et s'organisent par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Ce sont ces mécanismes qui interfèrent avec l'appréhension de la réalité du patient. Il en existe 4 :

- **Le mécanisme interprétatif** : Attribution d'un sens erroné à des faits réels. Les interprétations du réel sont généralement rigides et correspondent pour le patient à une signification unique qu'il ne critique pas du tout. Le patient peut également reconstituer un scénario qui correspond au vécu délirant à partir de faits réels dans lequel le hasard n'existe pas.
 - Interprétation endogène : Ce sont les interprétations des sensations et vécus corporels. Elles sont de 2 genres :
 - *Cénesthésique* : Lorsque le patient attribue ses sensations à une cause externe.
 - *Psychique* : Quand des actes ou des manifestations psychiques du patient (symptômes psychiatriques reconnus par le patient, lapsus, fautes d'orthographe, troubles mnésiques...) sont attribués à une influence extérieure.

- Interprétation exogène : Ce sont les interprétations des perceptions sensorielles du patient comme les paroles entendues, les faits et les éléments de son environnement, les images vues à la télévision...
- **Le mécanisme intuitif** : C'est une idée fautive, une conviction absolue qui ne repose sur aucun raisonnement, aucun support objectif. Cette idée s'impose au patient comme une évidence.
- **Le mécanisme hallucinatoire** : Les idées délirantes sont créées à partir d'hallucinations qui peuvent être soit psychosensorielles (auditives, visuelles, olfactives, gustatives, tactiles et cénesthésiques) ou psychiques.
- **Le mécanisme imaginatif** : Les idées délirantes sont fondées sur des fabulations. C'est-à-dire des productions imaginaires ne reposant sur rien mais que le patient considère comme vraies. Les faits exposés par le patient ne sont pas du tout enracinés dans le réel et ne semblent pas du tout convaincants pour son auditoire. (13,26,27)

2.1.2.3 Systématisation du délire

La systématisation des idées délirantes correspond à l'organisation et à la cohérence des idées délirantes. Elle permet de classer les délires en 2 catégories :

- **Les délires systématisés ou paranoïaques** : Ce sont des délires qui semblent très cohérents dans le sens où ils répondent à une logique interne même si le postulat d'origine est erroné. Ils sont souvent basés sur des interprétations et ont un thème unique. La participation affective et les troubles du comportement que le patient peut présenter seront directement en lien avec le thème du délire. L'extension du délire sur les différents domaines de la vie du patient permet de le qualifier de :
 - Délire en réseau : Si le patient intègre de nouvelles interprétations progressivement et que cela finit par toucher tous les domaines de sa vie (familial, amical, personnel, professionnel...).
 - Délire en secteur : Si le délire reste focalisé sur un seul domaine de la vie du patient et qu'il n'a pas tendance à l'extension (délire de jalousie, de revendication, érotomane...).

- **Les délires non systématisés ou paranoïdes** : Le délire présente de nombreux thèmes qui n'ont pas forcément de lien logique entre eux. On parle alors de polymorphisme. Les idées exprimées sont floues. Elles ont peu de cohérences et elles sont basées sur des mécanismes variés.

(13,26,27)

2.1.2.4 Adhésion aux idées délirantes

L'adhésion au délire correspond au niveau de conviction que présente le patient pour ses idées délirantes. Celle-ci peut être très variable. Le patient peut avoir une croyance inébranlable dans son délire et se montrer totalement inaccessible à la critique, on parle alors « d'adhésion totale ». Mais il est possible que le patient soit en capacité de critiquer ses idées délirantes et de reconnaître que certaines perceptions ou faits ne sont pas encrés dans la réalité. On a alors une « adhésion partielle ».

(13,26,27)

2.1.2.5 Retentissement émotionnel ou comportemental

Le vécu délirant, du patient influe énormément sur la manière dont ce dernier peut réagir.

En effet, le délire peut influencer le moral et les émotions du sujet. Il peut être perçus comme difficile, amenant de ce fait de l'angoisse, une tristesse, un abattement... Mais, il peut également être une source d'euphorie, d'optimisme voire d'extase pour le patient.

Tout cela engendre également des perturbations psychomotrices en lien avec la participation affective : agressivité, ralentissement, réticence, mutisme, regard fixe, excitation psychomotrice... Elles sont très importantes à identifier car elles peuvent être à l'origine de mise en danger pour le patient et pour autrui lors de passages à l'acte auto ou hétéro-agressif.

(13,26,27)

2.1.3 Hallucination

Selon la définition d'Esquirol en 1917, une hallucination correspond à la « perception sans objet » au contraire des illusions qui sont des « perceptions erronées d'objets réels ». Elles peuvent relever du domaine des manifestations sensorielles ou alors toucher le domaine de la perception la pensée.

(13,26,27)

2.1.3.1 Hallucinations psychosensorielles

Dans ce type d'hallucination, le phénomène hallucinatoire impacte la perception des sens. Les hallucinations doivent présenter toutes les caractéristiques de la sensorialité et être suffisamment objectives pour que le patient les distingue de son imagination.

- **Hallucinations auditives** : ce sont de fausses perceptions auditives :
 - Elémentaires : Les sons perçus sont généralement des sons rythmiques unis ou bilatéraux que les patients localisent au niveau de leur tête ou de leurs oreilles. Ils peuvent être continus ou intermittents et l'occlusion des oreilles peut modifier leur perception. La réaction des patients à ce type d'hallucination est assez variée. Elle va de l'indifférence à l'intolérable :
 - *Sons simples ou « acouphènes élémentaires »* : Ce sont de simples bruits que le patient perçoit. Ils peuvent varier dans leurs tons et leurs intensités. Ils peuvent être décrits de manière très vague par les patients qui ont recourt à des analogies.
 - *Sons complexes* : Les bruits perçus par les patients sont plus élaborés, la description qu'en fait le patient est plus précises : bruits de machine, de verres brisés, de sirènes...
 - *Attente perceptive* : Dans cette situation, le patient perçoit un fond sonore très imprécis comme un bruit blanc. Il est dans l'attente qu'un bruit survienne et on observe souvent des attitudes d'écoute.
 - *Synesthésie acoustico-optique* : Les perceptions auditives sont décrites comme « colorées » car elles sont reliées à des souvenir de perception visuelle.
 - Musicales : Le patients entend distinctement des sons en lien avec la musique (morceau précis ou simple instrument). Il est possible que le patient perçoive des voix chantées. Les hallucinations sont souvent difficilement supportables au niveau de leur intensité. Elles sont définies par une plasticité importante. Le patient arrive à influencer sur l'intensité et le développement de la musique.
 - *Simple* : Rythmes simples, sans mélodie. Généralement le patient identifie des sons de cloche ou de percussions.
 - *Complexes* : Mélodies complètes avec divers instruments ou voix.

- Acoustico-verbales : Elles correspondent à la perception de voix. Elles peuvent être continues ou intermittentes :
 - *Simple ou élémentaires* : Le patient décrit des mots simples isolés ou des bouts de phrases qui n'ont pas toujours de sens.
 - *Complexes* : Le patient perçoit clairement une ou plusieurs voix qu'il est capable d'identifier et de localiser dans l'espace. Ces voix peuvent être humaines ou synthétiques, masculines ou féminines, âgées ou enfantines. Elles peuvent s'adresser directement au patient ou au contraire converser entre elles s'il y en a plusieurs. La langue dans laquelle elles s'expriment n'est pas systématiquement la langue du patient.

- **Hallucinations visuelles** : Ce sont de fausses perceptions visuelles. Elles ne sont généralement pas cohérentes avec leur environnement (serpents dans un hôpital) et peuvent avoir un caractère artificiel, se superposant à des objets réels. Elles peuvent être immobiles ou au contraire se mouvoir voire se transformer ou se déformer devant les yeux du patient.
 Une de leur forme caractéristique est leur déroulement dans un champ perceptif imaginaire analogue au rêve (onirisme). Dans ce cas le patient semble vivre dans un univers hallucinatoire.
 - Simple ou élémentaires : Le patient décrit voir des lumières, flashes, phosphènes ou des photopsie. Il en parle de façon analogique « comme si ». L'entièreté du champ visuel peut être concerné mais il est possible que ce ne soit qu'un hémichamp ou un seul œil.
 - Complexes : Le patient perçoit des personnages, animaux, des figures, des monstres, des scènes ou des imageries complexes... On peut en citer plusieurs sortes :
 - *Zoopsies* : Hallucinations animales.
 - *Héautoscopies ou Autoscopies* : Vision de soi par soi-même :
 - Autoscopie interne : Vision de ses organes.
 - Autoscopie externe : Vision de son double.
 - *Hallucinations Gullivériennes* : Visions d'hallucinations gigantesques.
 - *Hallucinations Lilliputiennes* : Visions d'hallucinations resserrées ou minuscules.

- *Hallucinations tachyopsiques* : Hallucinations animées d'une vitesse accélérée.
 - *Phantopsies* : Visions de formes esthétiques colorée ou dessinée donnant un aspect d'imagerie merveilleuse.
 - *Logopsies* : Hallucinations graphiques (lettre ou sigle).
- **Hallucinations olfactives et gustatives** : Les hallucinations gustatives correspondent à une perception de la modification de la saveur d'aliments ou la perception de goût sans aliments en bouche. Les hallucinations olfactives portent sur la perception d'odeur. Elles sont très rarement positives, le patient décrivant généralement des goûts et des odeurs peu agréables, nauséabondes ou indéfinissables. Elles sont intimement corrélées à la tonalité affective et à la thématique délirante du patient. On les rencontre souvent dans les états confusionnels et plus rarement dans les délires de persécution, mystiques ou somatiques. Elles sont habituellement associées à diverses autres hallucinations.
- **Hallucinations tactiles ou haptiques** : Les hallucinations intéressent le toucher et la sensibilité cutanéotactile. Suivant la zone cutanée où le patient les perçoit, elles donnent divers types d'hallucinations :
- Hallucinations épidermiques ou superficielles : Le patient rapporte des sensations de froid/chaud, de brûlures, de piqûres, des coups, de mouvement ou de reptation, d'humidité. Elles peuvent être aussi athématiques, le patient les décrivant comme des paresthésies, un prurit, une hypoesthésie...
 - Hallucinations hypodermiques ou sous épidermiques : Elles donnent des sensations de grouillement sous cutanées. Elles peuvent rester localisées à une zone corporelle ou être généralisées. Elles sont quasiment toujours rapportées par le patient à une infection parasitaire.
- **Hallucinations cénesthésiques** : Ce sont des hallucinations qui touchent la sensibilité interne (proprioceptive et entéroceptive) :
- Générales : Elles touchent la conscience de soi. Le patient verbalise le sentiment de n'être plus lui-même, de subir des transformations corporelles, d'être possédé ou dématérialisé. Cela peut aller jusqu'à la dépersonnalisation.
 - Partielles : Elles peuvent être localisées précisément par le patient :

- *Segmentaires ou somatognosiques* : Elles caractérisent les sensations de transformation, déformation ou de disparition d'un membre (membre fantôme).
 - *Viscérales* : Comme le nom l'indique, ce sont des hallucinations qui ont attrait à la sensibilité des organes. Ceux-ci sont décrits par les patients comme étant en train de se faire dévorer par quelque chose, ayant une forme anormale, ne fonctionnant plus ou étant morts, disparus voir inertes. Ce dernier cas se retrouve dans le délire de négation d'organe du Syndrome de Cotard.
 - *Génitales* : Ce sont des hallucinations de caresses, d'attouchements, de viols au niveau des organes génitaux. Elles sont à l'origine d'angoisses majeures et poussent certains patients à mettre en place des mesures de protection.
- **Hallucinations motrices ou kinesthésiques** : Ces hallucinations concernent la sensibilité musculaire et génèrent des hallucinations de mouvements actifs ou passifs :
- Mouvements forcés : Le patient verbalise subir des forces, des pressions ou des tractions qui initient son mouvement contre son gré.
 - Langages automatiques : Dans ce cas, ce sont les muscles phonateurs qui sont touchés et qui se mouvaient. Le patient rapporte des paroles ou des sons qui lui serait imposés par autrui.

(13,26,27)

2.1.3.2 Hallucinations intrapsychiques ou psychiques

Ce sont des hallucinations qui ne présentent aucune des caractéristiques de la perception sensorielles. Le vécu hallucinatoire est perçu par le patient comme impactant le cours de sa pensée et son imagination. Elles ont une objectivité psychique mais pas spatiale. Elles sont associées à la conviction délirante d'une influence extérieure sur le processus de pensée. Anciennement, elles étaient qualifiées de pseudo-hallucinations ou d'hallucinations abstraites.

Le sujet qui expérience ce type d'hallucinations exprime des impressions de vol, de divulgation de devinement, de transmission ou d'imposition de pensées. Cela constitue une « perte de l'intimité psychique ».

- **Hallucinations psychiques visuelles** : Ce sont des images mentales qui s'imposent à la pensée du patient. Elles sont, en général, abstraites et floues mais elles peuvent parfois être vivides et intenses. Dans ce cas, le patient décrit une impression d'avoir vécu des scènes imaginaires ou il les associe à des souvenirs voire à des visions intérieures.
- **Hallucinations psycho-verbales ou psychiques verbales** : Les hallucinations touchent directement la pensée du patient en prenant l'aspect de véritable « voix intérieures ». Le patient décrit une perception purement psychique de ces voix. Il a l'impression que sa pensée vient de quelqu'un d'autre, qu'elle lui est imposée. Il parle de « pensées extérieures ou exogènes ». Cela peut aboutir à un véritable syndrome d'influence.

L'automatisme mental, découle directement de ces hallucinations intrapsychiques. Il a été décrit pour la première fois à la fin du XIXe siècle par Clérambault. Il se définit par la production spontanée et involontaire de pensées ou de souvenirs qui donne l'impression au patient qu'il n'est plus maître de sa pensée. Il débute par le petit automatisme mental puis avec l'apparition d'hallucination psychomotrice et sensorielle, il évolue vers le grand automatisme mental. Au final il tend à aboutir au syndrome d'influence.

- **Petit automatisme mental** : il correspond un trouble de la pensée caractérisé par la survenue de « phénomènes subtils ». Ils sont définis par la survenue brutale d'hallucinations intrapsychiques n'engendrant aucune participation affective et n'étant pas soutenues par un fond délirant. L'absence de charge émotionnelle correspond à ce qu'on appelle l'anidéisme sensitif et sensoriel. Les « phénomènes subtils » peuvent prendre plusieurs aspects :
 - L'idéorée : Flux incessant de pensées latérales dont le flux est plus rapide que le cours de la pensée normales du patient.
 - Le dévidage muet des souvenirs : Hallucinations intrapsychiques d'évènement du passé, de souvenir.
 - L'émancipation des abstraits : La pensée paraît indifférenciée, neutre au patient. Elle peut carrément donner l'impression d'être muette.

- Les vellétés abstraites : Le patient se sent poussé à vouloir faire quelque chose mais il ne sait pas forcément quoi.
 - Les fausses reconnaissances : Les pensées sont dirigées vers la recherche de ressemblance étrange chez les personnes et les choses autour du patient.
 - Les pensées indiscernables ou invisible : La perception de la survenue imminente d'une pensée sans que le patient puisse la décrire.
 - La disparition de la pensée : Survenue d'une pensée qui disparaît avant le patient ne l'identifie.
 - L'arrêt ou vide de la pensée : Le patient décrit des temps de pause dans le cours de sa pensée ou des pensées fragmentées voire substituées.
 - Les impulsions verbales ou les jeux parcellaires : ce sont des phénomènes subtils très rares qui touchent le domaine verbal. Le patient se sent poussé à verbaliser, à répéter des phrases vides de sens, absurdes ou des mots déformés, dont l'intonation semble étrange.
- **Echo ou dédoublement mécanique de la pensée** : L'apparition d'écho de la pensée permet de faire le lien entre le petits et le grand automatisme mental. Il correspond à des hallucinations intrapsychiques ou acoustico-verbales qui énoncent les pensées des patients, leurs intentions et/ou commentent leurs actions. Tout comme les phénomènes subtils, il est anidémique et neutre. Par contre il peut s'intégrer dans le cadre d'une construction délirante.
- Echo de la pensée obscure : Conviction du devinement ou du vol de la pensée.
 - Echo de la pensée claire : Répétition de la pensée du patient.
 - Echo anticipé : Conviction d'entendre ses pensées avant qu'elles ne surviennent.
 - Enonciation des actes : Chacun des actes que le patient fait ou doit faire est décrit par les hallucinations.
 - Interpellation, constat : Commentaire hallucinatoire neutre sur les pensées et les actes du patient.
 - Enonciation des intentions : Echo de la pensée pendant que celle-ci prend forme.
 - Commentaire des actes : Les hallucinations critiques négativement tous les faits et gestes du patient. Elles sont généralement injurieuses.
 - Commentaire de la pensée : Critique hallucinatoire négative voire injurieuse sur les pensées du patient.

- Echo de la lecture ou de l'écriture : La voix interne du patient lorsqu'il lit ou écrit n'est plus perçue comme la sienne par le patient. Il peut verbaliser être dépossédé de la compréhension de ce qu'il lit.
- **Grand automatisme mental** : L'ensemble des éléments décrits plus haut sont rejoints par des sensations parasites qui correspondent à des phénomènes hallucinatoires psycho-sensoriels (moteurs, visuels, tactiles, olfactifs cénesthésiques et gustatifs). Cette fois-ci ils s'inscrivent tous dans le cadre d'un vécu délirant avec participation affective. Il tend à évoluer vers un véritable syndrome d'influence.

(13,26,27,29)

2.1.4 Syndrome de désorganisation

Dans les anciennes nosographies françaises, le terme de dissociation a longtemps été utilisé pour parler de la désorganisation. Actuellement, ils définissent clairement 2 symptomatologies distinctes. La dissociation faisant uniquement référence aux troubles dissociatifs que sont la déréalisation, la dépersonnalisation et l'amnésie dissociative.

Le syndrome de désorganisation est défini comme la perte de l'unité psychique, autrement dit c'est la perte de la cohésion interne entre les différents processus psychique (idées, affects et comportements)

(13,26,27)

2.1.4.1 Désorganisation cognitive

La désorganisation cognitive regroupe les altérations du cours de la pensée, du système logique et les troubles du langage qui en découlent.

- **Trouble du cours de la pensée** : Il reflète la désorganisation de la pensée que ce soit dans ses fonctions élémentaires, dans sa production, son débit ou dans sa cohérence avec les émotions du patient. Néanmoins, les capacités intellectuelles du patient restent préservées et il n'y a pas de trouble de la conscience :
 - Production de la pensée : C'est le flou de la pensée, les pensées sont incohérentes, leur production est chaotique.

- Fonctions élémentaires :
 - *Troubles des associations* : Les associations d'idées sont relâchées. Les idées s'enchaînent de manière incongrue par contamination, substitution ou dérivation. Il y a des interférences, des réponses étranges ou des stéréotypies.
 - *Troubles de l'attention et de la concentration*.
 - *Troubles de la mémoire* : La mémoire est impactée sans qu'il y ait de perte mnésique. On peut observer par contre des remémorations étranges, des faux souvenirs ou des inventions sortant de l'ordinaire...
- Débit de la pensée :
 - *Ralentissement, stagnation* : C'est le piétinement stérile de la pensée. On constate alors des ruminations de séries de mots ou d'idées, des persévérations ou des dénominations d'objets.
 - *Accélération* : C'est beaucoup plus rare mais dans ce cas la pensée devient prolix, précipitée à telle point qu'elle peut devenir discontinu quand elle progresse par bond.

Les troubles du débit de la pensée se manifeste à l'entretien par :

- *Le barrage* : Phénomène pathognomonique de cette atteinte, il s'agit d'une interruption brutale du flux de parole du patient suivi d'un silence. Cela note un arrêt de la pensée. Le patient peut par la suite reprendre son discours ou partir sur un autre sujet de conversation. Aucune gêne n'est rapportée par le patient.
- *Le fading mental* : C'est une forme atténuée du barrage, le débit du discours et son volume diminuent progressivement. Tout comme pour le barrage, le patient reprend son discours normalement dans les suites.
- Champ de la conscience : Les pensées sont morcelées, il y a une dissociation entre la forme et le contenu des pensées. Il n'y a également plus de cohérence et de lien entre les sentiments et les pensées. Cela impacte également l'expression des émotions. On le qualifie d'ataxie intrapsychique.
- **Trouble du langage** : Même si la pensée et le langage sont difficilement dissociables, la désorganisation cognitive touche également la forme et le fond du discours :
 - Conversation : Elle peut être rendue très difficile par la désorganisation. En effet, le patient peut être mutique ou semi mutique (propos rares, mots murmurés).

Son discours peut être ponctué d'impulsions verbales souvent vulgaires ou injurieuses voir de verbigérations (propos incohérents ou verbalisés bien trop rapidement, les rendant incompréhensibles) ou de réponses inadaptées, « à côté ». Le malade tient souvent un monologue, ne tenant pas compte de son entourage. On observe parfois une discordance entre ses idées et ses propos, c'est l'akataphasie.

- Phonétique : L'intonation, le rythme et l'articulation sont affectés. Le débit peut être ralenti ou accéléré voire être marqué par des surgissements verbaux. Les propos peuvent être prononcés avec un timbre différent de la voix habituelle du patient. Ce dernier peut murmurer, crier de manière inadaptée ou prendre un accent. On peut également avoir un bégaiement intermittent et même une modification de la forme des mots (déformation, troncage, changement de place d'une syllabe).
 - Sémantique : Le patient va détourner le sens du langage par le recours à des polysémies (mots avec une infinité de sens) ou des paralogismes (sens nouveau donné à des mots existents). Les néologismes (nouveau mot) sont possibles mais assez rares. Au contraire, les erreurs et les incohérences de syntaxes sont courantes. Cela peut aller jusqu'à la création d'un néolangage, de schizophasie ou jargonophasie (mélange de mots incompréhensible, hermétique) dans le cas de troubles très évolués.
- **Trouble du système logique** : La désorganisation de la pensée se reflète également sur la logique du patient qui ne repose plus sur des bases communément admises. Cela peut se manifester de différentes manières :
- Indifférence aux valeurs logiques : La pensée du patient ne repose pas sur des bases logiques. Elle est indépendante des concepts comme la causalité, la temporalité, l'ordre, l'identité, la chronologie
 - Ambivalence : Le patient peut exprimer en même temps deux sentiments complètement opposés sur un même objet.
 - Raisonnement paralogique : Le patient adhère à une logique fautive qui est basée sur des observations parcellaires, des analogies, des intuitions ou encore des mélanges d'idées.

- Pensée magique : La pensée du patient se rapproche à un mode de pensée archaïque, enfantine. Elle est libérée des valeurs et archétypes traditionnels et se repose sur les exigences affectives et la toute puissance créatrice du désir.
- Rationalisme morbide : Raisonnement logique incompréhensible qui ignore la réalité et se base sur des arguments abstraits, des théories ou des faits n'existant pas.

La capacité d'abstraction des patients est également impactée. Ils interprètent les propos de leurs interlocuteurs au premier degré mais ils présentent une tendance à l'abstractionnisme systématique. Ils peuvent montrer un attrait particulier pour tout ce qui leur paraissent abstrait. Cela se traduit par des propos pseudo-philosophiques, des démonstrations rigoureuses de thèses absurdes, des propos flous empruntant un vocabulaire technique.

(13,26,27)

2.1.4.2 La désorganisation affective

Le cœur de la désorganisation affective est le principe d'ambivalence affective, autrement appelée la discordance idéo-affective. Elle consiste en la coexistence d'émotion et de sentiment contraire à l'égard d'un même objet. Elle prend la forme de manifestations émotionnelles discordantes, inadaptées, immotivées et qui sont déconcertantes pour l'entourage du patient :

- **Parathymies** : Expressions émotionnelles bizarres et inadaptées à la situation.
- **Expressions émotionnelles imprévisibles et labiles** : Survenue brusque et imprévisible de jaillissement émotionnel en désaccord avec le comportement ou le discours du patient. On peut retrouver des explosions émotionnelles, des états d'indifférence affective, des rires ou des sourires immotivés.

La désorganisation affective engendre une altération des relations sociales, familiales et sexuelles. Le fonctionnement social de l'individu peut diminuer ou être totalement impossible.

(13,26,27)

2.1.4.3 La désorganisation comportementale

On parle également de discordance psychomotrice, c'est le reflet de l'absence de relation, d'incompatibilité entre les idées, les émotions et les actes. Il existe une alternance constante entre l'initiation d'un mouvement et son arrêt. Elle aboutit à diverses manifestations :

- **Parakinésie** : Mouvements de survenue imprévisible et brusque.
- **Paramimie et expression paradoxale** : Expressions faciales qui déforment le visage. Elles sont provoquées par la contraction des muscles faciaux sans aucune coordination. Les expressions qui en résultent sont discordantes avec les émotions exprimées.
- **Maniérisme gestuel** : Attitudes et expressions précieuses et alambiquées en lien avec une mauvaise coordination des mouvements.
- **Bizarrerie comportementale** :
 - Théâtralisme : Comportement où le patient tend à exagérer la réalité. Ce dernier semble bizarre, artificiel et le patient présente souvent un maniérisme gestuel.
 - Comportements paradoxaux : comportement issue de tendances contradictoires.

Le syndrome catatonique a été décrit pour la première fois en 1874 par Karl Kahlbaum. C'est un syndrome psychomoteur que l'on peut observer dans la désorganisation comportementale et qui se caractérise par une passivité psychomotrice. Il se retrouve dans un grand nombre d'étiologie psychiatrique (schizophrénie) et somatique (encéphalite, carence en vitamine B12, maladie neuroinflammatoire, maladie d'Addison ...).

Il est défini par la présence de 3 éléments :

- **Le négativisme** : Ce sont les attitudes et les comportements de résistance et d'opposition. Les plus courantes sont les signes de petits négativismes (refus de s'asseoir, de prendre une main tendue, refus de parler, attitude d'hostilité à l'approche). On peut avoir également des signes d'oppositionnisme. Les attitudes de refus sont alors plus ou moins raisonnées et liées avec un refus de communication, des demandes ou des sollicitations. La forme la plus généralisée et la moins courante est le grand négativisme. Le patient refuse alors même de s'alimenter et peut présenter des états de fureur et d'agitation catatonique à la sollicitation (crise clastique, vocifération)

- **La catalepsie** : Manifestation de l'inertie. C'est la perte de l'initiative motrice et la pauvreté des mouvements
 - Persistance des mouvements : Flexibilité cireuse des membres engendrant une persistance des mouvements spontanés ou imposés. Le corps donne l'impression d'être constitué de cire molle.
 - Hypertonie plastique : Conservation de la position imposée passivement au corps (maintien de la tête en hauteur après retrait d'un oreiller, jambe restant en l'air après le test des réflexes ostéotendineux...).
 - Paratonie : Mouvements impossibles à réaliser spontanément par le patient.

- **Les décharges psychomotrices** :
 - Impulsions : Actions automatiques et soudaines. Elles sont généralement auto ou hétéro-agressives. Elles peuvent aboutir à des passages à l'acte aux conséquences dramatiques.
 - Séréotypies : Ce sont des comportements répétitifs. Elles peuvent concerner des paroles, des attitudes ou des gestes :
 - *Echolalie* : répétition involontaire de la fin des propos de son interlocuteur (mot, bout de phrase ou son).
 - *Echopraxie* : imitation des gestes de son interlocuteur.

(13,26,27)

2.1.5 Epidémiologie

On a très peu de données épidémiologiques sur les troubles délirants et sur les troubles schizo-affectifs de survenue tardive en raison de leur rareté et de la faible taille des échantillonnages possibles. La prévalence de troubles délirant tardifs est de 0.03%. Celle des troubles schizo-affectifs est estimée à 0.014%.

(2,3)

2.2 Schizophrénie Très tardive

2.2.1 Généralité

La Schizophrénie est une psychose qui, avant le XXe siècle, était incluse dans les démences précoces, notamment par Kraepelin. Elle a été individualisée pour la première fois en 1911 par

Eugen Bleuler. Il s'agit du trouble psychotique chronique le plus fréquent. Elle est habituellement une pathologie de l'adolescent et de l'adulte jeune. Sa survenue est donc peu fréquente chez les plus de 40 ans. Mais cette forme pourrait atteindre 25% de tous les cas de schizophrénie. La schizophrénie de survenue tardive a été décrite pour la première fois en 1943 par Manfred Bleuler. Il la divise en 2 catégories qui sont généralement reprises par les différentes études sur le sujet :

- La Schizophrénie tardive de 40 à 60 ans.
- La Schizophrénie très tardive chez les plus 60 ans.

Au cours de la première étude de 1943 sur 126 patients, 15% d'entre eux présentaient une schizophrénie tardive et 4% une schizophrénie très tardive.

Pourtant, l'existence de la schizophrénie de survenue tardive est encore débattue. Certaines études l'ont assimilée aux paraphrénies tardives décrites par Kraepelin pour expliquer la différence de symptomatologie par rapport aux formes traditionnelles. Mais cela a rapidement été remis en question, d'une part, par le fait que l'âge n'a jamais été un critère décrit par Kraepelin et d'autre part, parce que les symptômes de la paraphrénie sont bien distincts des symptômes des patients atteints de schizophrénie tardive. En France la schizophrénie tardive a été appelée psychose hallucinatoire chronique. Ce terme n'est pas reconnu à l'international.
(2,3,13,27,30)

2.2.2 Epidémiologie

La prévalence de la schizophrénie sur la vie complète est comprise en 0.6 et 1%. Elle est encore moins importante chez les personnes âgées avec une prévalence comprise entre 0.1 et 0.5%. Malheureusement cette prévalence ne différencie pas les cas de schizophrénie vieillie des cas de schizophrénie tardive. Certaines études retrouvent une prévalence de 0.55% pour la schizophrénie très tardive. Ces taux très faibles peuvent s'expliquer en partie par une mortalité plus élevée retrouvée chez les personnes atteintes de schizophrénie.

L'incidence de la schizophrénie très tardive est en moyenne de 7.5/100 000 personnes par an. Elle pourrait aller jusqu'à 37,66/100 000 personnes par an selon une étude Suédoise.

Le sexe ratio est plutôt équilibré en population générale, avec une très légère prédominance masculine. Par contre, on retrouve une nette prédominance féminine chez les schizophrénies

tardives, avec environ 60% de femme. Cette incidence augmente encore plus après 80 ans. On remarque également que le déclenchement de la pathologie semble retardé de 5 ans entre les hommes et les femmes.

(2,3,13,27)

2.2.3 Physiopathologie et facteurs de risque de la schizophrénie

La physiopathologie de la schizophrénie n'est pas encore totalement comprise. Elle résulterait d'une interaction complexe entre des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux.

2.2.3.1 Vulnérabilité génétique

De nombreuses études depuis les années 30, ont mis en évidence le rôle primordial de la prédisposition génétique dans la survenue de la schizophrénie. En effet, la prévalence de la schizophrénie est bien plus importante dans les fratries (environs 10%) et chez les jumeaux monozygotes (environs 45%) que dans la population générale (environs 1%). Chez les jumeaux monozygotes on peut observer jusqu'à 80% d'héritabilité, mais on estime qu'en population générale elle est en réalité plus proche de 64 à 67%.

L'origine génétique de la pathologie est polygénique. Toutefois, Il existe quelques rares mutations (héritées ou de novo) qui, lorsqu'elles sont présentes, augmentent considérablement le risque de déclencher la pathologie. A l'heure actuelle, on dénombre environ 270 loci associés avec un risque de survenue de schizophrénie. Ces loci comprennent des gènes impliqués dans la synthèse de la dopamine, dans la régulation des canaux calciques, dans l'immunité ou encore dans les neurorécepteurs au glutamate.

La délétion 22q11.2 a été parmi les premiers variants découverts. Au niveau des dernières découvertes on peut citer la mutation SETD1A.

(13,31)

2.2.3.2 Facteurs environnementaux

Complications de la grossesse et de l'accouchement : Les complications gynéco-obstétriques sont des facteurs de risque reconnus de la schizophrénie. Notamment, les césariennes en urgences, les hémorragies lors de l'accouchement, la prééclampsie, l'utilisation de forceps et un faible poids de naissance. Ces deux derniers semblent associés avec un déclenchement plus précoce de la pathologie. Les scientifiques avancent 4 principaux mécanismes pouvant expliquer le rôle de ses complications gynéco-obstétriques dans la physiopathologie de la maladie : la malnutrition fœtale, la prématurité, la survenue d'évènements hypoxiques ou ischémiques ainsi que les infections maternelles durant la grossesse et l'accouchement. L'augmentation des marqueurs de l'inflammation et des interleukines 8 a été retrouvé chez les mères de patients atteints de schizophrénie.

Age parental avancé : Pour les 2 parents, un âge parental élevé est associé avec une augmentation du risque de schizophrénie. Au-delà de 34 ans pour les hommes et au-delà de 40 ans chez les mères. Même si pour les mères, les études retrouvent des résultats moins consistants.

Facteurs de stress psycho-sociaux et adversités : Ce facteur de risque est commun aux psychoses et à la schizophrénie. Les facteurs de stress psycho-sociaux peuvent être définis comme la perception de menaces sociales résultant d'une tension ou d'un inconfort émotionnel. Cela peut inclure les situations de jugement social, d'exclusion sociale ou les parcours de vie difficiles. Les adversités, en particulier dans l'enfance, peuvent rassembler les abus sexuels, les violences émotionnelles, psychologiques ou physiques, les négligences parentales, les rapports familiaux dysfonctionnels, le harcèlement sous toutes ses formes ou encore les décès parentaux. Ils sont tous associés avec une augmentation du risque de déclencher une psychose. Les traumatismes infantiles sont liés aux formes les plus sévères de symptomatologies délirantes ou hallucinatoires.

Faible niveau socio-économique et isolement : Les données concernant le faible niveau socio-économique comme facteur de risque de la schizophrénie sont controversées. Certaines études retrouvent une association alors que d'autres pas du tout. Toujours est-il que les marqueurs liés à l'isolement et à la précarité (célibat, chômage, vivre sous le seuil de pauvreté, faible

accessibilité aux soins...) semblent être associés à la psychose et à une survenue plus précoce de cette dernière.

Immigration : Les populations de migrants ont un risque plus élevé de déclencher une psychose ou une schizophrénie. Ce risque est encore majoré chez les populations de réfugiés. Un fait important à noter, est que ce risque perdure jusqu'à la 3^e génération. Malgré tout, le risque varie suivant le pays d'origine. Ainsi une personne d'origine caraïbienne aurait 5 fois plus de risque qu'une personne d'origine anglaise. De nombreuses études ont été réalisées pour comprendre cette différence. Plusieurs facteurs pourraient expliquer cela, comme la confrontation à l'adversité durant toutes les étapes de la migration, la présence d'autres facteurs de risque de schizophrénie ou encore le déficit de vitamine D. Ce dernier point est encore débattu car très peu de preuves soutiennent ce fait.

Urbanisation : Le fait de grandir ou de vivre en ville est associé avec un risque majoré de survenue de troubles psychotiques en général. Un déménagement dans l'enfance de la campagne à la ville va ainsi doubler le risque de déclencher une schizophrénie. Ce risque augmente avec le nombre d'années passées en environnement urbain. La densité de population semble jouer un rôle dans les villes nord-européennes mais ce critère n'est pas franc dans le sud de l'Europe. La plus grande fréquence des autres facteurs de risque de schizophrénie en ville explique une partie de ce phénomène. Par contre, la présence de zones arborées et leur taille limitent le risque de survenue de schizophrénie.

Consommation de cannabis et d'autres toxiques : Dans le cadre des psychoses en générale, il est reconnu que l'utilisation de psychostimulant (cocaïne ou amphétamine) et le mésusage de l'alcool favorise leur survenue. De même, l'utilisation dans l'adolescence de cannabis joue un rôle certain dans l'augmentation du risque du déclenchement de psychose et en particulier de schizophrénie. Le risque peut être ainsi augmenté de 2 à 3 fois. Plus l'utilisation est précoce plus le risque est élevé et plus la maladie se déclenche tôt. De plus, plus l'utilisation est fréquente, plus le tût le THC est élevé et moins le pronostic est bon. Toujours est-il, beaucoup de patients qui ont déclenché une schizophrénie après des consommations de cannabis présentaient des antécédents familiaux de schizophrénie ou de psychoses. La survenue de ces pathologies se feraient alors sur un terrain de prédisposition génétique.

Anomalies neurodéveloppementales : Dans l'enfance de nombreux patients atteints de schizophrénie, on peut retrouver des retards des acquisitions au cours de la première année de vie, un quotient intellectuel (QI) moins élevé dans l'enfance, des troubles de l'audition ainsi que des difficultés dans les rapports interpersonnels et dans la gestion des émotions.

Infections : Certaines infections spécifiques sont connues depuis de nombreuses années comme étant des facteurs de risque de psychoses en générale mais aussi de schizophrénie. On retrouve dans cette catégorie les infections prénatales maternelles à *Toxoplasma gondii*, aux virus herpès simplex 1 et 2 (HSV1 et HSV2) et aux cytomégalovirus. D'autres études pointent aussi les infections prénatales à virus influenza mais les résultats de ces études ne sont pas toujours reproductibles. Une toxoplasmose prénatale, au contraire, augmenterait avec certitude, de 80% le risque de développer une schizophrénie au cours de la vie de l'enfant. Très récemment, il a été démontré que les patients ayant eu une infection au SARS-CoV2 tendent à avoir plus de symptômes neuropsychiatriques que la population générale. Mais, il est encore trop tôt pour déterminer s'il s'agit là d'un vrai facteur de risque de schizophrénie.

L'effet cumulatif des facteurs de risque joue un rôle dans l'apparition de la schizophrénie. Une étude a mis en évidence que l'exposition à au moins 4 facteurs de risque environnementaux engendrerait un développement plus précoce de la pathologie.

(13,31,32)

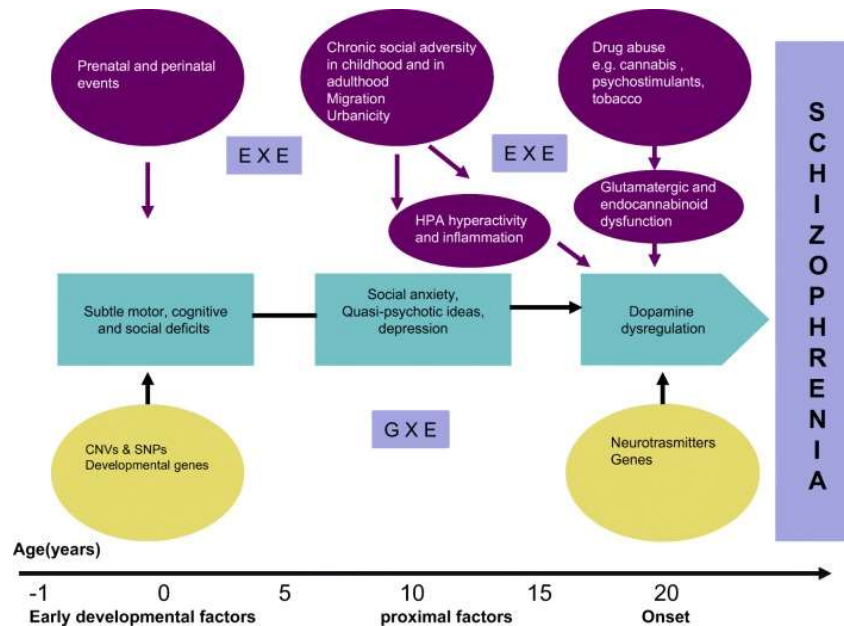
2.2.3.3 Interaction gènes et environnement

Aucuns des facteurs de risque environnementaux cités précédemment n'est suffisant par lui-même pour engendrer l'apparition d'une schizophrénie. C'est en réalité l'interaction de ces différents facteurs avec certaines fragilités génétiques qui vont être le facteur déclenchant. Ces interactions sont particulièrement difficiles à identifier à cause des millions de variants environnementaux et génétiques à confronter. Cependant, certains liens ont pu quand même être mis en évidence :

- **L'association entre consommation de cannabis et :**
 - Le polymorphisme du gène de la catechol-O-méthyltransférase (COMT) localisé sur le chromosome 22q11.1 qui joue un rôle dans la dégradation de la dopamine.
 - Les variants alléliques des gènes DRD2, FAAH et AKT1.

- **L'association entre les facteurs de stress psychosociaux, les traumatismes infantiles et les variants alléliques du gène de la COMT.**
- **Les infections prénatales à *Toxoplasma gondii* et :**
 - Polymorphisme du gène de MMP-9 qui joue un rôle dans la neuroinflammation.
 - Polymorphisme du gène de GSTT1 localisé sur le chromosome 22q11.2.
- **Les infections prénatales à HSV-2 et :**
 - Polymorphisme mononucléotidique du gène GRIN2B.
- **Les infections prénatales à HSV-1 et :**
 - La présence des allotypes 3/3 23-/23- des immunoglobulines gamma marker.
 - Polymorphisme mononucléotidique du gène MICB et du gène IL18RAP.

(31,32)



Cascade développementale de la schizophrénie traditionnelle

(32)

2.2.3.1 Neuro-inflammation

La neuro-inflammation semble jouer un rôle aggravant dans la survenue de la schizophrénie. De ce fait, de nombreux systèmes jouant un rôle dans la neuro-inflammation sont impliqués dans l'apparition de la maladie :

- **Système dopaminergique** : un excès de synthèse pré-synaptique de dopamine au niveau du striatum favorise l'apparition des symptômes positifs. L'axe hypothalamus/hypophyse/surrénales semble être à l'origine d'une cascade d'évènement débouchant à l'altération de la signalisation dopaminergique. Ainsi donc, une augmentation du taux de cortisol en journée favorise la survenue de la maladie.
- **Système glutamatergique** : un hypofonctionnement des récepteurs NMDA contribue à l'apparition des symptômes de la schizophrénie. Certaines études avancent que la dysrégulation dopaminergique serait secondaire à la glutamatergique.
- **Système immunitaire** : Les marqueurs de l'inflammation sont augmentés en cas de décompensation psychotique, tels que l'interleukine 6, les TNF alpha, le récepteur soluble de l'interleukine 2 et le récepteur antagoniste de l'interleukine 1.

(13,32)

2.2.4 Symptomatologie de la Schizophrénie traditionnelle

2.2.4.1 Symptômes positifs

Les symptômes positifs de la schizophrénie regroupent les idées délirantes et les hallucinations.

Les idées délirantes sont retrouvées dans plus de 90% des cas. Elles se développent souvent en parallèle d'un sentiment de dépersonnalisation (altération de la perception de soi, de sa réalité corporelle et psychique : le patient à l'impression de devenir autre, que son corps est modifié, étrange, distinct de lui-même voir terrifiant) ou de déréalisation (le monde environnement ne paraît pas réel, il semble modifié et menaçant). Chez le patient, ce sentiment peut être à l'origine d'angoisses, dites, de morcellements.

Toutes les thématiques délirantes peuvent se rencontrer. On retrouve le plus souvent des délires de persécution, mégalomaniaques, mystiques, somatiques ou de référence.

Sur le plan de la systématisation, on qualifie de « paranoïdes » les schizophrénies systématisées en opposition aux schizophrénies non systématisées, dites « paranoïaques ».

Par rapport aux mécanismes délirants, ils peuvent tous se rencontrer. Les hallucinations sont le mécanisme le plus courant. Elles sont retrouvées dans 75% des cas, en particulier lors d'une phase de décompensation aiguë. Elles peuvent être sensorielles ou intrapsychiques.

Les hallucinations psychosensorielles les plus fréquemment rencontrées sont les hallucinations auditives. Elles concernent 50% des patients. Au sein de ces hallucinations auditives, ce sont les hallucinations acoustico-verbales qui sont très souvent rapportées par les patients. Elles sont généralement très négatives, menaçantes ou insultantes.

Les 2 autres types d'hallucinations psychosensorielles décrites sont les hallucinations visuelles qui sont présentes chez 30% des patients et les hallucinations tactiles qu'on retrouve chez 5% des patients. Les hallucinations olfactives, gustatives, cénesthésiques et motrices peuvent être observées mais sont beaucoup plus rares.

Les hallucinations intrapsychiques sont souvent observées chez les patients. Elles peuvent être associées d'un automatisme mental et/ou d'un syndrome d'influence.

Sur le plan symptomatique, ces hallucinations se manifestent par divers comportements : la soliloque (le fait de se parler seul), des conversations hallucinatoires, des mussitations (le fait de se parler seul de manière très peu audible), une attitude d'écoute et de contemplation voir des passages à l'acte auto ou hétéro-agressif lorsque le vécu hallucinatoire s'accompagne d'un syndrome d'influence.

(13,27)

2.2.4.2 Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs ou symptômes déficitaires dans certaines littératures, sont l'ensemble des symptômes correspondant à l'appauvrissement de la vie psychique. Elles se traduisent sur 3 niveaux, affectif, cognitif et comportemental. Ces symptômes ont tendance à perdurer malgré un traitement bien suivi.

Sur le plan des affects, on peut observer un certain émoussement. Le patient paraît alors inexpressif que ce soit sur le plan physique ou verbal. Il ne réagit plus vraiment aux éléments extérieurs. Il peut sembler froid, distant voire complètement détaché de ce qui l'entoure. Son regard est fixe, le corps et le visage sont figés et peu expressifs, les sourires sont généralement

absents et ses propos sont dépourvus d'inflexions émotionnelles. Il peut également exprimer une anhédonie. C'est-à-dire la perte de la capacité d'éprouver du plaisir.

Sur le plan cognitif, l'appauvrissement se traduit surtout au niveau du langage par l'apparition d'alogie. Le discours est alors pauvre dans son contenu et dans sa forme. Les réponses sont brèves, peu spontanées et avec une certaine latence dans leurs formulations. Les propos sont très évasifs et s'interrompent rapidement.

Enfin, sur le plan comportemental, on observe de l'apathie (déficit persistant de la motivation) qui engendre de l'aboulie (incapacité à mettre en œuvre et maintenir une action par perte de motivation). On a également de l'apragmatisme (incapacité à planifier ou entreprendre une action). Quand ces symptômes sont à leur maximum, ils peuvent aboutir à une clinophilie (attrait à rester assis ou allongé en permanence), à une incurie (absence d'hygiène) et à un retrait social. Sur ce dernier point, les patients rapportent des intérêts très restreints, une vie relationnelle très pauvre, une tendance à l'isolement, voire une incapacité à interagir et à nouer des liens avec autrui.

(27,33)

2.2.4.3 Symptômes de désorganisation

Les symptômes de désorganisation rassemblent les divers éléments cités plus haut. Ils sont la traduction de la perte de la cohésion des phénomènes psychiques.

(13,27)

2.2.4.4 Syndromes associés

2.2.4.4.1 Altération des fonctions cognitives

L'altération des fonctions cognitives est un des symptômes les plus fréquents et les plus sévères de la schizophrénie. On la retrouve chez 70 à 98% des patients. Elle est très souvent pré-morbide à la première décompensation de la maladie. Le QI pré-morbide des personnes atteintes d'une schizophrénie était diminué d'environ 8 à 10 points. On estime qu'il existe une augmentation de 3.7% du risque de développer une schizophrénie pour chaque point de QI en moins. Le déclin cognitif se majore clairement lors de la survenue de la maladie mais se stabilise et n'évolue que

très peu par la suite. En effet, seul 10% des patients présenteraient un déclin cognitif progressif toute au long de l'évolution de la pathologie.

Elle en dehors d'une diminution générale du QI, diverses fonctions cognitives sont altérées par la pathologie :

- **La vitesse de traitement de l'information ainsi que l'attention et la concentration :**
Cette atteinte tout comme pour le QI semble décelable dans la phase pré-morbide de la pathologie.
- **Les fonctions exécutives.**
- **La cognition sociale.**
- **La fluence verbale et les capacités langagières réceptrices :** sur ce dernier point, les altérations pré-morbides sont systématiques.
- **La mémoire** (épisodique, sémantique, de travail, à court terme et à long terme).

Les fonctions les plus atteintes par la pathologie sont la mémoire verbale immédiates et la vitesse de traitement de l'information. Les capacités motrices sont altérées mais à un niveau moindre par rapport aux autres fonctions cognitives.

Cette atteinte est plus sévère que dans d'autre type de troubles psychiatriques tels que la bipolarité ou la dépression. En particulier au niveau de la vitesse de traitement de l'information, la mémoire épisodique verbale et la mémoire de travail.

Ces altérations sont plus souvent observables en association avec les symptômes négatifs et de désorganisation. Elles sont enclines à être plus sévères en cas de faible insight de la pathologie. Les antécédents de consommation de toxiques et la prise de traitements neuroleptiques ne semblent pas impacter ces troubles. Au contraire, les patients présentant des facteurs de risque cliniques auraient des déficits plus importants au niveau de leurs fonctions exécutives et de leur mémoire verbale. Les personnes ayant des antécédents familiaux au 1^{er} degré ou au 2^e degrés (au moins 2 personnes atteintes dans ce cas) présentent également des déficits sur au niveau des fonctions exécutives et de la mémoire verbale. Ces déficits sont moins importants. Ils présenteraient aussi des altérations au niveau de leur fluence verbale et de la richesse de leur vocabulaire et de leurs capacités visuo-spatiales.

Par ce fait, les personnes présentant de très nombreux facteurs de risque de schizophrénie semblent plus affectées sur le plan cognitif que les autres.

La présence de troubles cognitifs pré-morbides des années avant le déclenchement de la pathologie suggère que ces troubles sont au cœur de la symptomatologie. Une cause neurodéveloppementale de la pathologie pourrait être à l'origine de ces troubles plutôt qu'une cause neurodégénérative.

(27,34,35)

2.2.4.4.2 Symptômes thymiques

Ils sont présents chez 80% des patients. Les symptômes maniaques (exaltation, agitation psychomotrices, tachypsychie...) sont très fréquents durant les épisodes de décompensation alors que les symptômes dépressifs s'observent la plupart du temps une fois la résolution de l'épisode.

(27)

2.2.5 Spécificité de la schizophrénie tardive et très tardive

2.2.5.1 Symptomatologie

La symptomatologie de la schizophrénie tardive et très tardive est pour la moitié des patients très similaire à celle de la clinique traditionnelle. Pour les autres patients on observe plusieurs différences :

- Une prédominance féminine comme cité précédemment.
- Des délires de persécution plus fréquents.
- Des hallucinations plus courantes (visuelles, olfactives, cénesthésiques et auditives).
- Moins de symptomatologie négative ou de syndrome de désorganisation.
- Plus de formes paranoïdes.
- Plus de déficits sensoriels prédatant souvent l'apparition de la pathologie.

La forme très tardive a également plusieurs signes anamnestiques et cliniques qui la distingue de la schizophrénie tardive :

- Une absence d'histoire de vie difficile dans leur enfance ou d'histoire familiale de schizophrénie.
- Moins de symptômes négatifs que dans la forme tardive.

- Davantage de difficultés d'apprentissage et de troubles mnésiques mais moins de troubles de la pensée formelle.
- Des atteintes des structures cérébrales : un volume thalamique augmenté, des anomalies de la matière blanche et une vascularisation diminuée au niveau du gyrus précentral et frontal inférieur. Un volume des ventricules latéraux moins large que chez les patients souffrants de délires chroniques.
- Davantage de dyskinésies tardives sous neuroleptiques.

Malgré les difficultés d'apprentissage et mnésiques que l'on retrouve dans les formes très tardive, les capacités d'apprentissage, les fonctions occupationnelles et psychosociales semblent tout de même mieux préservées sur le long terme que dans les 2 autres formes de schizophrénie.

(2,3,13,30)

2.2.5.2 Facteurs de risque

Ils existent de nombreux facteurs de risque spécifiques de la schizophrénie tardive et très tardive :

- Un mauvais état de santé.
- Un déclin cognitif.
- Des troubles sensoriels et en particulier visuels.
- Un parcours de vie difficile surtout pour la forme tardive mais rarement pour la forme très tardive.

Pour la forme très tardive spécifiquement, on note comme facteurs de risque :

- Le sexe féminin.
- L'immigration.
- Les anomalies dans la structure cérébrale.
- Les troubles de la personnalité évitante, schizoïde ou schizotypique.
- Les troubles auditifs.
- Un niveau socioéconomique faible.

Sur le plan génétique, une étude a trouvé que le variant Rs2734839 du récepteur de la dopamine D2 était significativement associé à un âge de début tardif de la schizophrénie. Avec environ 2

fois plus de risque de déclencher une schizophrénie tardive et très tardive que dans le groupe contrôle.

Il existe une nette association entre les facteurs psychosociaux et la date de début de la schizophrénie.

(2,3)

2.2.5.3 Histoire de vie des patients

Plus la schizophrénie est de survenue tardive moins il y a d'antécédent de consommation de toxiques chez les patients. On note aussi de meilleures fonctions psychologiques et un niveau d'éducation plus élevé. Par contre, les patients atteints de schizophrénie tardive et très tardive présentent plus de souffrances psychologiques dans leur histoire de vie ainsi qu'un taux plus élevé de chômage.

Il existe une possible association entre la schizophrénie très tardive et les troubles neurodégénératifs. En effet, la fréquence des anomalies cérébrales chez les schizophrénies tardives peut être liée avec le risque de détérioration cognitive. De plus, la schizophrénie traditionnelle est un facteur de risque de démence avec un risque relatif de 2,29.

(2,3)

2.3 Dépression à caractéristique psychotique et Syndrome de Cotard

2.3.1 Généralité

La présence de symptômes psychotiques lors d'un épisode dépressif a été décrite pour la première fois en 1880 par Jules Cotard. Il les rapporte chez une femme de 43 ans dans son ouvrage « Du délire hypocondriaque dans une forme grave de mélancolie anxieuse ». Ultérieurement, en 1888, il pose les bases des caractéristiques du trouble dans son ouvrage suivant « Du délire d'énormité ». Ce n'est qu'en 1897, sous la plume de Jules Seglas, que ce syndrome prendra le nom de syndrome de Cotard. Cette pathologie telle qu'il est y décrite reste très rare et elle n'est pas reconnue en tant que trouble à part entière dans les classifications internationales.

La présence de symptômes psychotiques au sein de dépression est en réalité assez fréquente en particulier chez la personne âgée. Cette caractéristique définit alors la mélancolie délirante ou dépression psychotique. C'est dans le même ouvrage où il décrit le syndrome de Cotard que Seglas décrira les différents types d'idées délirantes qui peuvent être rencontrées lors d'une mélancolie délirante.

La définition de la mélancolie délirante a évolué au cours du temps au sein des classifications officielles. Elle est actuellement appelée dépression à caractéristique psychotique (DCP). La DSM-2 la décrit comme « une dépression comportant une altération sévère des capacités mentales engendrant une incapacité à s'adapter aux exigences de la vie quotidienne ». Cette définition a été affinée au sein du DSM-3, lorsqu'il a été démontré que son traitement différait de celui de la dépression traditionnelle. Elle était alors caractérisée comme « un syndrome dépressif associé à des idées délirantes, des hallucinations ou une inhibition psychomotrice majeure » (dépression stuporeuse). La DSM-4 qualifiera la DCP de « sous type sévère d'un syndrome dépressif majeur caractérisé par la présence de délires ou d'hallucinations ». Enfin au sein de la DSM-5, elle est toujours considérée comme un sous type du syndrome dépressif majeur mais la sévérité de ce dernier n'importe plus.

L'individualisation de la DCP et du syndrome de Cotard en tant que troubles à part entière ou que sous type du syndrome dépressif majeur fait encore l'objet de nombreux débats.

(13,27,34,36–38)

2.3.2 Epidémiologie

Les symptômes psychotiques associés à un trouble thymique sont peu courants dans la population générale. Ils ont une incidence de 30,9 pour 100 000 personnes par an et une prévalence de 4 pour 1000 adultes. L'âge moyen d'apparition estimé à 51,2 ans.

L'incidence et la prévalence de ces troubles augmentent avec l'âge. En effet, alors que seuls 10 à 19% de la population adulte présentant un épisode dépressif majeur ont des symptômes psychotiques, ce nombre s'élève à près de 45% chez les plus de 60 ans. Entre 23 et 53% des patients gériatriques hospitalisés pour dépression vont présenter ce type de symptômes. Ces chiffres sont probablement sous-estimés car les symptômes psychotiques ne sont pas toujours recherchés chez les patients dépressifs.

En parallèle, les personnes présentant ces symptômes tendent à avoir une prévalence plus élevée de comorbidités anxieuses et somatiques.

Par rapport au syndrome de Cotard, au vu de sa rareté il n'y a pas de véritables données épidémiologiques sur le sujet.

(2,3,34,38)

2.3.3 Physiopathologie

La DCP est une forme de dépression, ainsi sa physiopathologie est en partie similaire à celle d'une dépression sans caractéristique psychotique. Le mécanisme est complexe, multifactoriel et implique des facteurs de risque génétiques et environnementaux.

Les boucles fronto-sous corticales et en particulier au niveau des cortex dorso-latéral (CdLPF) et ventro-médial (CvmPF) préfrontaux participent à la survenue de la dépression mais aussi à celle de la DCP :

- Le CvmPF serait notamment impliqué dans la conscience de soi et dans l'auto-réflexion. Il agirait dans la survenue des ruminations car il est hyperactivé en cas de dépression.
- Le CdLPF, bien qu'ayant un rôle majeur au niveau des fonctions cognitives et exécutives, interviendrait également au niveau de la régulation émotionnelle. Il permettrait le rétrocontrôle des émotions négatives qui seraient altérées par son hypoactivation en cas de dépression.
- Par rapport aux symptômes psychotiques, on observe également une hypoactivation et une hypoconnectivité du CdLPF dans des troubles psychotiques non liés à une dépression. Une des hypothèses émises par diverses études est que le CdLPF jouerait un rôle dans la survenue des symptômes psychotiques de la DCP. Malheureusement le mécanisme n'est pas encore compris.

D'autres mécanismes favorisent l'apparition de dépression comme des dysfonctionnements de la neurotransmission monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine), de l'axe hypothalamo-hypophyso-surénalien (HHS), des mécanismes inflammatoires ou des neurotrophines.

La réponse inflammatoire joue un rôle primordial dans le mécanisme d'apparition et d'entretien de la dépression et de l'anxiété. C'est l'axe HHS qui module l'intensité de cette réponse en stimulant la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. L'hypothalamus sécrète une hormone appelée CRH qui stimule ensuite l'hypophyse à sécréter une autre hormone l'ACTH. L'ACTH se fixe aux récepteurs glucocorticoïdes (RG) des glandes surrénales et génère la sécrétion de cortisol.

Le cortisol module la réponse inflammatoire en se fixant soit aux RG, soit aux récepteurs aux minéralocorticoïde (RM). Le cortisol a une faible affinité pour les RG qui sont répartis de manière diffuse dans le cerveau. Au contraire, il a une forte affinité pour les RM que l'on retrouve également partout dans le cerveau mais avec une plus forte concentration sur l'hippocampe. La fixation du cortisol au niveau des RM de l'hypophyse et de l'hypothalamus permet de faire un rétrocontrôle de la sécrétion de CRH et d'ACTH.

Les patients atteints de dépression présentent dans 40 à 60% des cas une hypercortisolémie, une concentration moindre du nombre de RM au niveau de l'hypophyse et du cortex préfrontal ainsi que qu'une affinité diminuée du cortisol pour les RM. Ces dysfonctionnements sont notamment à l'origine d'une altération du rythme circadien et des fonctions cognitives (attention et concentration, fonctions exécutives, mémoire de travail et verbale). Sur ce dernier point le cortisol est considéré comme à l'origine d'une détérioration des capacités cognitives de 5 à 16%.

La dysrégulation de l'axe HHS est plus prononcée dans la DCP. L'hypercortisolémie est accrue et l'affinité des RM pour le cortisol est encore diminuée. Près de 64% des patients atteints de DCP n'ont pas d'inhibition de la sécrétion de cortisol après la prise de dexaméthasone contre 41% des patients atteints de dépression sans caractéristiques psychotiques. Ils ont également une réponse très faible à la prise de fludrocortisone et une réponse partielle à la prise d'agoniste des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.

Ces anomalies impactent les capacités cognitives. D'une part car les RM sont des médiateurs des modifications neuronales nécessaires pour l'apprentissage et la mémorisation. D'autre part car l'hypercortisolémie en particulier matinale que l'on retrouve dans le DCP engendre une majoration du déclin cognitif.

(27,39–42)

2.3.4 Facteurs de risques

Il faut prendre en compte tout d'abord les facteurs de risque de survenue d'un épisode dépressif. Un épisode dépressif peut survenir chez n'importe qui quelques soit son âge et son ethnie. Il est la plupart du temps réactionnel à un évènement de vie. Chez les personnes âgées on retrouve comme facteur de risque :

- Le sexe féminin.
- Les pathologies non psychiatriques associées à un mauvais état de santé.
- La perte d'autonomie.
- La survenue d'évènements de vie stressant engendrant un sentiment d'insécurité : le passage à la retraite, les deuils, les évènements de vie traumatiques, les séparations sentimentales, le changement de lieu de vie et en particulier l'entrée en institution....

La survenue de DCP est favorisée chez les patients ayant des antécédents familiaux de troubles psychotiques et/ou des antécédents personnels de traumatisme dans l'enfance ou à l'âge adulte. Près de 53.2% des patients avec une DCP auraient un parent au 1^{er} degré souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Les traumatismes infantiles sont 2 à 15 fois plus fréquents chez les patients avec une DCP. Les militaires ayant des signes de syndrome de stress post-traumatique pré-morbides ont une incidence de 30 à 40% de symptômes psychotiques lors d'un épisode dépressif. Chez les femmes ayant des antécédents d'abus et de négligences on retrouve des hallucinations acoustico-verbales lors d'épisode dépressif dans 46 à 91% des cas.

Sur le plan génétique, les recherches cliniques ont mis en évidence une agrégation familiale forte et une héritabilité dans près de 39% des cas de DCP. Cette caractéristique est majorée chez les patients présentant des symptômes psychotiques congruents à l'humeur. De nombreux loci sont retrouvés à la fois chez les patients atteints de DCP et dans d'autre troubles psychotiques :

- **DCP et trouble schizo-affectif** : 1q42, 22q11 et 19p13.
- **DCP, trouble bipolaire et schizophrénie** : 6p, 8p22, 10p13, 10p14, 13q13-14, 13q32, 18p et 22q11-13.

La présence de plusieurs gènes peut augmenter le risque de développer des symptômes psychotiques au cours d'une dépression :

- **Val66met du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)** : La présence de l'allèle met est associé avec un risque accru de manifestations psychotiques.

- **La dysbindine DTNBP1** : Plusieurs polymorphismes mononucléotidiques sont associés avec la survenue d'une DCP. L'hypothèse avancée devant cette observation est que la dysbindine influence la neurotransmission du glutamate et de la dopamine.
- **L'allèle A du variant de l'exon 444G/A du gène de la Dopamine Béta-Hydroxylase (DBH)** : Il favoriserait l'apparition d'idées délirantes paranoïaques. On retrouve en effet, un taux plasmatique de DBH plus faible chez les patients atteints de DPC. Cet état de fait est également lié à la dysrégulation de l'axe HHS.
- **Une hyperactivation de la région de répétition de doublon de l'allèle de la monoamine oxidase (MAO-A)** : Majore le risque de survenue de DCP chez les femmes
- **Le polymorphisme 50T/C de la Glycogène Synthase Kinase 3 bêta (GSK-3bêta).**

Certains variants génétiques sont associés avec la survenue de DCP, de schizophrénie et de trouble bipolaire de manière égale :

- **Les variations de l'exon 3 du gène du récepteur à la dopamine (DRD) 4.**
- **Le variant S311C du gène de DRD2.**

La génétique impacte aussi les troubles cognitifs constatés dans la DCP, c'est le cas des variants génétiques codant les RM (NR3C2) et les RG (NR3C1) :

- **NR3C1** : Les polymorphismes mononucléotidiques rs10052957 et rs41423247 influencent négativement les performances attentionnelles. D'autres polymorphismes touchent sporadiquement la mémoire de travail (rs6198) et les fonctions exécutives (rs2918419).
- **NR3C2** : Quatre polymorphismes mononucléotidiques de NR3C2 peuvent altérer la mémoire verbale (rs5525, rs48355488, rs10213471 et rs1784245) alors qu'un 5^e va jouer sur les capacités de rappel non indicé (rs7694064).

(13,27,38,40,43)

2.3.5 Symptomatologie

2.3.5.1 Dépression à caractéristique psychotique

La DCP est tout d'abord un syndrome dépressif. Ce syndrome est caractérisé par un ensemble de symptômes qui peuvent différer d'un patient à l'autre. Quelle que soit la symptomatologie

présentée par le patient, il rapporte systématiquement une tristesse de l'humeur, une anhédonie ou les 2.

La tristesse de l'humeur est généralement au premier plan. Elle est monotone, profonde et envahissante. Toute la vie psychique du patient est dominée par elle. Elle provoque une douleur morale quasi permanente. Elle est souvent associée à des sentiments pénibles d'autodépréciation et de perte de l'estime de soi. Ils engendrent un sentiment d'inutilité, d'impuissance, d'incapacité ou d'indignité.

Les patients verbalisent également une anesthésie affective. Ils ont l'impression de ne plus percevoir leurs sentiments ou de ne plus aimer comme avant. Leurs émotions et sentiments leur semblent émoussés. En parallèle, ils peuvent rapporter une anhédonie qui peut impacter tous les domaines de leur vie (travail, famille, loisir, vie sociale...). Ces perturbations des émotions varient dans leurs intensités d'un patient à l'autre.

On retrouve également un certain pessimisme qui n'est pas toujours exprimé de manière précise. La conscience du patient est dirigée vers le malheur et la faute. Il n'est plus capable de se projeter positivement dans l'avenir. Il verbalise un sentiment d'incurabilité et de culpabilité. Tous ces éléments peuvent être à l'origine d'anxiété et d'angoisse.

Une personne atteinte d'un syndrome dépressif présente ce qui était anciennement appelé le syndrome d'inhibition. Sur le plan physique, le patient peut être dominé par une asthénie telle, qu'il présente un ralentissement moteur (bradykinésie). Ce ralentissement peut aller jusqu'à une tendance à la clinophilie et/ou à l'incurie car le patient n'a plus la force de se mouvoir ou de prendre soin de lui. La motivation à faire les choses est également absente et engendre une aboulie voire un apragmatisme. L'expressivité faciale est limitée (hypomimie) voire absente (amimie). C'est l'inhibition motrice.

L'inhibition psychique est un symptôme beaucoup plus souvent retrouvé. C'est un ralentissement de toutes les capacités psychiques qui provoque une véritable paralysie psychique. On observe alors une bradypsychie (ralentissement des pensées), des ruminations (pensées répétées multiples et négatives) ou un monodéisme (ruminations d'une seule pensée). L'effort mental est rendu difficile, le patient peut présenter des troubles de la concentration et de l'attention ainsi que des troubles mnésiques. Cette inhibition va freiner le langage, les propos sont lents (bradyphémie), monocordes, rares ou monosyllabiques. Les patients mélancoliques peuvent être totalement mutiques.

La dépression modifie aussi les processus physiologiques et les fonctions instinctuelles. Le sommeil est altéré. Les insomnies à type de difficulté d'endormissement ou de réveils nocturnes et/ou précoces sont fréquentes. Plus rarement, on peut avoir une hypersomnie ou de la somnolence diurne. L'appétit est fréquemment diminué. Il est possible d'avoir des modifications des habitudes alimentaires. L'impact de ce symptôme est évaluable en fonction de la perte ou de la prise du poids du patient. La sexualité quant à elle est souvent affectée par une diminution du désir et de l'excitation sexuelle.

D'autres symptômes neurovégétatifs sont possibles : digestifs (nausées, troubles du transit), urinaires (signes fonctionnels urinaires variés), cardiovasculaires (palpitations, hypo ou hypertension [HTA]), douloureux...

Dans les formes les plus sévères de dépression, les idées de mort sont très courantes. Le patient se questionne sur la nécessité de continuer à vivre avec tant de douleurs. Ces idées peuvent rapidement évoluer en idées suicidaires et en passage à l'acte.

Ce qui différencie la DCP des autres types d'épisodes dépressifs, c'est la présence d'idées délirantes et/ou d'hallucinations. Ce sont des symptômes secondaires aux conséquences de la maladie sur le moral et sur les capacités psychiques. Ils peuvent être dits congruents à l'humeur, donc en rapport avec le thème dépressif. Ou, au contraire, non congruents à l'humeur lorsque les idées délirantes ou les hallucinations n'ont aucun rapport avec le thème dépressif comme des idées délirantes mystiques.

Les idées délirantes congruentes à l'humeur, anciennement appelées idées délirantes mélancoliques, sont les plus fréquemment observées. Elles sont décrites comme pénibles, monotones et pauvres. Le malade répétant toujours les mêmes idées qui n'ont généralement pas de constructions intellectuelles élaborées. Le patient les accepte comme une fatalité contre laquelle il ne peut rien. Elles peuvent être en lien avec le passé. Elles engendrent alors des regrets et/ou des remords. Elles peuvent concerner également l'avenir. On observe donc de l'anxiété, de la peur ou de l'angoisse réactionnelles.

Les thèmes délirants sont variés :

- **Idées délirantes de culpabilité et d'auto-accusation** : Parmi elles, on peut noter entre autres les idées d'indignité ou d'incapacité.

- **Les idées délirantes de frustration** : Elles rassemblent les idées délirantes de ruine ou de deuil. Le patient est persuadé qu'il est victime de malheurs multiples (décès d'un proche, ruine financière, perte de son domicile, de son travail...).
- **Les idées délirantes d'influence, de domination ou de possession** : Les malades se sentent dans un tel état d'épuisement physique et psychique qu'ils ont l'impression de ne plus être maître de leur esprit. Qu'ils sont incapables de faire des choses sans une intervention extérieure. Ils verbalisent avoir l'impression d'être influencés (idées d'influence), possédés par le Malin (démonopathie) ou par un animal (zoopathie).
- **Idées délirantes de négation** : Le patient est dans un tel état de souffrance morale qu'il en vient à nier la réalité du monde, de son corps ou de sa vie et/ou mort.

Les hallucinations sont très rares. Le patient décrit le plus souvent des illusions. Lorsqu'elles sont présentes, on peut observer surtout des hallucinations intrapsychiques.

(13,27)

2.3.5.2 Syndrome de Cotard

Le syndrome de Cotard ou délire de négation d'organe est une forme clinique particulière et très rare de la DCP. Elle correspond à une association simultanée :

- **D'idées délirantes de négation d'organe** : Elles sont associées à des hallucinations cénesthésiques qui enrichissent le vécu délirant.
- **D'idées délirantes d'immortalité** : Elles s'intègrent dans deux types de situations. Soit le patient ne pense pas être en capacité de mourir (négation de la mort). Il verbalise dans ce cas que s'ils devaient mourir il serait déjà mort. Ce sont généralement des patients présentant des états d'agitation anxieuse. Soit, le patient se dit déjà mort (négation de la vie). Il rapporte alors qu'il n'a plus d'os de chair et/ou de sang. Cette présentation se retrouve surtout chez des patients dans un état stuporeux. On observe souvent des idées délirantes d'énormité propre mêlées aux idées d'immortalité.
- **D'idées délirantes de damnation ou de possession** : Les patients atteints de DCP sont souvent caractérisés par une résignation et une passivité vis-à-vis de leur pathologie. Ils se sentent incapable de lutter. Cette « soumission » à leur état peut prendre la forme d'idées délirantes de damnation ou de possession. Elles se présentent également sous 2 aspects différents. Soit ce sont des « crainte de damnation ». Dans ce cas, le patient

prend une posture d'expiateur de ses fautes. Soit c'est « une damnation véritable ». Le patient peut se voir comme un démon (démonomanie) qui cause le malheur chez ses proches et les gens aux alentours. Mais il peut aussi se penser possédé par une créature démoniaque.

Ces idées coexistent avec les idées délirantes habituellement retrouvées lors de DCP congruentes à l'humeur comme les idées de ruine, d'indignité d'incapacité, de culpabilité...

Les patients atteints du Syndrome de Cotard ont également des troubles de la sensibilité qui participent à nourrir le mécanisme délirant. Notamment vis-à-vis de la perception de la douleur. On peut citer, l'analgésie, l'hyperalgésie, l'hypoalgésie ou un allongement du temps de perception de la douleur. Il existe aussi des perceptions de sensations douloureuses subjectives (paralgésies), d'hyperesthésie généralisée ainsi que des perceptions proprioceptives altérées. La sensibilité cénesthésique est également atteinte avec des plaintes multiples de sensations anormales ou douloureuses.

Les troubles prononcés des fonctions instinctuelles participent également au fonctionnement délirant.

Les hallucinations sont très peu fréquentes dans ce type de présentation. Elles sont plus répandues chez les patients stuporeux par rapport aux patients anxieux et agités. Elles reflètent les préoccupations et les thématiques délirantes du malade. Les hallucinations visuelles prennent surtout l'apparence d'ombres sans reliefs. Les hallucinations auditives sont essentiellement des hallucinations élémentaires avec parfois quelques hallucinations acoustico-verbales. Elles ne sont quasiment jamais présentes en journée.

La présentation typique du Syndrome de Cotard est rarement retrouvée dans sa forme complète. (13,27,36,37)

2.3.5.3 Troubles cognitifs associés

Les patients de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs avec ou sans symptômes psychotiques ont des altérations cognitives ou des anomalies sur leurs imageries cérébrales.

Fautes d'étude sur le sujet, il n'a pas d'information relative aux atteintes cognitives pré-morbides des patients souffrant de DCP ou du syndrome de Cotard. Par contre, les atteintes cognitives sont avérées lors d'un premier épisode de DCP. Il y a une baisse généralisée du QI, des altérations des capacités d'apprentissage et de la fluence verbale même après ajustement du QI. Les capacités cognitives des patients atteints de DCP sont comparables à celles de ceux souffrant d'autres troubles psychotiques tels que la schizophrénie.

En cas de chronicisation de la DCP, le déficit cognitif devient alors plus global et on peut constater des altérations à divers niveaux :

- Attention et concentration.
- Vitesse de traitement de l'information.
- Capacités d'apprentissage.
- Fonctions exécutives.
- Mémoire de travail.
- Capacités de rappel immédiat et retardé.

Etant donné que les troubles cognitifs sont également présents chez les patients sans symptômes psychotiques, des études ont été réalisées pour évaluer l'impact de ces symptômes sur le plan cognitif. Les patients avec une DCP semblent avoir des altérations plus prononcées au niveau de la mémoire verbale et visuelle, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information. Ils ont donc des altérations cognitives plus sévères que ceux souffrant de dépression majeure sans caractéristiques psychotiques.

(27,34,40)

2.3.6 Conséquences cliniques

Les personnes présentant des symptômes psychotiques associés à un épisode dépressif tendent à présenter des symptômes psychomoteurs plus sévères. La durée de leur pathologie est accrue et ils ont un risque augmenté de récurrences dépressives. Les délires somatiques en particulier. En plus d'aggraver la sévérité des symptômes, ils augmentent le niveau d'anxiété intrapsychique et le risque de survenue d'évènements comorbides. Ils ont également un risque relatif de tentative de suicide plus élevé que les patients sans symptômes psychotiques (RR à 2.11 contre 1.93). Le risque de suicide abouti est aussi majoré. Dans la population adulte, les

personnes présentant un premier épisode de DCP ont un risque élevé que leur pathologie évolue vers un trouble bipolaire.

Les patients présentant des épisodes dépressifs de début tardif, notamment les mélancolies délirantes, ont un risque accru d'évolution vers un trouble neurodégénératif.
(2,34,38,43)

2.4 Délires d'identification

2.4.1 Généralité

Les délires d'identification correspondent à plusieurs syndromes aux cours desquels le patient présente des idées délirantes relatives à sa perception et à sa reconnaissance des personnes, des objets, de son environnement et des événements. Leur caractéristique principale est que le patient est persuadé de l'existence de double ou de sosies. Ces troubles sont observables quel que soit l'origine du patient étant donné que le concept de doubles universellement reconnu au sein de diverses cultures, religions, traditions ou œuvres littéraires.

On ne les retrouve pas au sein de la nosologie psychiatrique car ils sont généralement observés dans le cadre d'une autre pathologie psychiatrique (schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble bipolaire, psychose du post-partum...) ou neurologique (démence, accident vasculaire cérébral [AVC], lésions cérébrales traumatiques, épilepsie...).

Initialement on dénombreait 4 délires d'identification distincts :

- Le Syndrome de Capgras ou délire des sosies de Capgras.
- Le Syndrome de Fregoli ou illusion de Fregoli.
- L'intermétamorphose.
- Le syndrome des doubles subjectifs.

Par la suite, d'autres syndromes ont été proposés pour être inclus dans cette catégorie. Leur place fait encore l'objet de débats car leur nature de trouble délirant ne fait pas l'unanimité au sein des cercles scientifiques :

- **Les troubles d'identification des images à la télévision** : Les personnes et événements représentés à la télévision sont perçus comme survenant à l'extérieur de cette dernière.

- **Le signe du miroir** : Trouble de la reconnaissance de soi dans un miroir. Le patient n'arrive plus à se reconnaître.
- **Le délire du pensionnaire fantôme** : Croyance délirante que quelqu'un d'inconnu vit au sein du domicile du patient.
- **La paramnésie réplivative** : Croyance délirante qu'un endroit familier du patient existe à plusieurs endroits simultanément.
- **Nuturing Syndrom** : Croyance délirante qu'un proche décédé est toujours vivant.
- **Délire d'hermaphroditisme** : Croyance délirante que le patient et un de ses amis du sexe opposé ont fusionné dans un même corps.

Les premières études avançaient une origine psychodynamique à ces troubles mais d'autres études anatomiques et de neuro-imageries ont mis en évidence une origine principalement organique.

(26,44)

2.4.2 Physiopathologie

Les troubles délirants de l'identification résultent d'un dysfonctionnement dans le processus cérébral de reconnaissance des visages et de la familiarité. Ces processus sont contrôlés par les hémisphères, en particulier l'hémisphère droit au niveau des cortex frontaux et pariétaux.

La reconnaissance des visages est gérée au niveau de l'hémisphère droit par le gyrus fusiforme (élément du système limbique). Il fonctionne en association avec la partie antéro-inférieure et médiale du cortex frontal droit. Cette dernière s'occupe de la mémoire à long terme et des mécanismes de récupération des informations nécessaires à la reconnaissance. Ces informations sont rassemblées au sein de Person Identity Nodes (PIN).

La familiarité, le jugement et la mémoire associative sont contrôlés par le cortex périrhinal localisé dans le lobe temporal médian.

Le mécanisme de reconnaissance peut emprunter 2 voies de traitement des information visuo- limbiques.

La première s'active quand les informations visuelles d'un visage correspondent à un souvenir déjà existant. La reconnaissance se base alors essentiellement sur la familiarité préexistante avec la personne. Elle mobilise l'ensemble des structures cérébrales citées plus haut.

Dans cette voie particulière, il existe également un double système de traitement des informations visuo-limbiques. Elles empruntent deux voies hémisphériques distinctes :

- **La voie ventrale** : Elle correspond à la reconnaissance dite « consciente ». C'est la capacité de différenciation des visages familiers et non familiers.
- **La voie dorsale** : C'est la reconnaissance « inconsciente ». C'est-à-dire, la capacité de reconnaître quelqu'un et d'y associer les émotions et les jugements que la personne ressent pour lui.

La 2^e voie de traitement des informations est utilisée quand aucun souvenir en lien avec la personne n'existe. Le cerveau va alors mobiliser d'autres zones cérébrales pour obtenir d'autres informations et créer une image mentale de la personne :

- Le cortex médial préfrontal.
- Le thalamus.
- Le gyrus frontal inférieur gauche.
- La jonction entre les cortex pariétaux inférieurs et les cortex temporo-pariétaux.
- Le précunéus.
- Les cortex latéro-occipitaux.

Il est important de souligner que les informations visuelles ne sont pas les seules informations mobilisées dans la reconnaissance. Elle est également influencée par d'autres éléments : la voix, le gestuelle, l'apparence physique et la posture. Ils interviennent dans le raisonnement aboutissant à une identification. Lorsque la vue est altérée, ils deviennent des sources d'informations primordiales.

(44-48)

2.4.3 Délire des sosies de Capgras

2.4.3.1 Généralités et symptomatologie

Le délire des sosies de Capgras est la forme la plus fréquemment décrite et la mieux connue des délires d'identification. Il a été identifié pour la première fois en 1923 sous le terme « d'illusion des sosies » par Capgras et Reboul-Lauchaux chez une patiente française de 53 ans. Cette dernière était persuadée que toutes les personnes de son entourage avaient été remplacées par des sosies.

C'est en 1929, que Capgras définira ce délire comme « le syndrome des sosies » qui par la suite prendra le nom de Syndrome de Capgras ou délire des sosies de Capgras. Il est défini par la croyance délirante qu'une ou plusieurs personnes, avec qui le patient a un lien émotionnel fort, ont été remplacées par des sosies. Le patient les perçoit comme physiquement identiques mais psychologiquement différentes. Ainsi, il est toujours capable de les reconnaître mais il est incapable de se connecter émotionnellement avec elles. Les sosies sont décrits par le patient comme ayant des intentions néfastes à son égard. Le trouble peut être transitoire ou au persistant.

Il n'est pas limité à un trouble de la reconnaissance des personnes. Il peut aussi concerner, dans de très rares cas, des animaux ou des objets inanimés. Néanmoins, il faut que le patient ait obligatoirement un lien affectif fort avec eux.

La vue n'est pas nécessaire pour permettre l'apparition d'un syndrome de Capgras étant donné que plusieurs cas ont été décrits chez des personnes aveugles. Dans ce cas, ce sont les autres sens qui font l'objet d'une mauvaise interprétation par le patient.

Ce syndrome était initialement regardé comme une affection uniquement psychiatrique. Il était relié à l'hystérie du fait d'une forte prédominance féminine. Ce n'est qu'à partir de 1979, qu'une cause neurologique a été mise en évidence. A l'heure actuelle, il est considéré comme un trouble neuropsychiatrique complexe au cours duquel les symptômes psychiatriques découlent de dysfonctionnement et/ou de lésions cérébrales.

(44,49,50)

2.4.3.2 Epidémiologie

Le syndrome de Capgras est observable à tout âge, chez les hommes comme chez les femmes. Il existe une prévalence plus importante de ce trouble dans la population féminine avec un sexe ratio de 2 femmes pour un homme.

Comme dit précédemment, il s'agit du délire d'identification le plus fréquent. Il concerne 66.9% des délires d'identification.

Sa prévalence est plus importante par rapport aux autres délires d'identification mais elle reste très faible. Elle est inférieure à 1% au sein de la population générale. Par contre, elle est comprise entre 1.3 et 4,1% au sein des patients hospitalisés en psychiatrie. Elle atteint environ 3% chez ceux hospitalisés dans le cadre d'une psychose. Lors d'un premier épisode psychotique, on estime qu'environ 1 patient sur 10 présente ce type de symptomatologie.
(44,49,50)

2.4.3.3 Diagnostics différentiels et comorbides

Les troubles psychotiques les plus fréquemment associés au syndrome de Capgras sont :

- **Psychose schizophréniforme** : prévalence de 50%.
- **Bouffée délirante aiguë** : prévalence de 34.8%.
- **Psychose aspécifique** : prévalence de 23.9%.
- **Episode dépressif caractérisé** : prévalence 15%.
- **Trouble délirant persistant et schizophrénie** : prévalence de 11%.

Les patients atteints d'un syndrome de Capgras présentent la plupart du temps une étiologie psychiatrique ou neurologique sous-jacente :

- 73% des patients sont atteints de schizophrénie.
- 26.4% des patients sont atteints de troubles neurodégénératifs : Entre 20 à 30% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) peuvent présenter ce type de symptôme
- 16.7% des cas présentent un trouble de l'humeur.

Des pathologies organiques diverses sont retrouvées chez 25 à 40% des patients présentant un syndrome de Capgras :

- **Troubles neurologiques** : Epilepsie, tumeur hypophysaire, traumatisme crânien sévère, sclérose en plaque, AVC, embolie graisseuse, encéphalopathie hypertensive.
- **Maladies infectieuses** : VIH, encéphalite virale, malaria, fièvre typhoïde.
- **Intoxications** : Mésusage de l'alcool, intoxication au lithium, au manganèse, au mercure ou à l'arsenic.
- **Troubles métaboliques** : Hypercalcémie, hypoglycémie.

(44,49,50)

2.4.3.4 Physiopathologie

La théorie actuelle soutient que le syndrome de Capgras résulterait d'une dissociation entre les structures responsables de la reconnaissance faciale (gyrus fusiforme et cortex frontal) et celles responsables de la familiarité et du jugement (cortex périrhinal). Elle toucherait la voie visuo- limbique dorsale. En conséquence, la personne serait capable de reconnaître physiquement une personne mais aucun lien affectif ou jugement ne lui serait associé. On observe effectivement un désinvestissement émotionnel du patient envers son entourage et une hypo-identification.

C'est en réaction à cette dichotomie interne que le patient développerait un vécu délirant interprétatif à thématique persécutive. L'existence de double de ces proches est une manière pour lui d'expliquer le détachement émotionnel qu'il ressent à leur vue.

Néanmoins, l'existence de syndrome de Capgras chez des personnes aveugles indique que cette dissociation implique également d'autres structures cérébrales. En particulier, celles responsables des mécanismes de reconnaissance liés aux autres sens.

(47,49,50)

2.4.3.5 Conséquences cliniques

Le syndrome de Capgras, tout comme d'autre trouble délirant à thématique persécutive, est associé à un risque plus élevé de passage à l'acte hétéro-agressif. Surtout à l'encontre des membres de la famille qui font l'objet de mauvaise identification par le patient.

La présence de délire de persécution n'est pas le seul facteur augmentant ce risque. De nombreuses études ont mis en évidence une majoration franche du risque de passage à l'acte hétéro-agressif violent lorsque le patient est de sexe masculin et qu'il a des antécédents de consommations de produits toxiques et de passage à l'acte hétéro-agressif avant l'apparition de la pathologie. Il est donc important de les rechercher lors des entretiens.

Il faut signaler quand même que la grande majorité des patients ne présenteront pas de comportements agressifs à l'encontre de leurs proches en dehors d'une méfiance accrue.

(44,49,50)

2.4.4 Syndrome de Fregoli

2.4.4.1 Généralité et symptomatologie

Le syndrome de Fregoli a été décrit pour la première fois en 1927 par Courbon et Fail chez une jeune française. Cette dernière était persuadée que 2 actrices de théâtre la poursuivaient en prenant l'apparence de personnes de son entourage ou de personnes qu'elle croisait dans la rue. Le nom de ce syndrome vient d'un acteur italien de cette époque, Leopoldo Fregoli, qui était reconnu pour son talent d'imitateur.

Le syndrome de Fregoli est défini par la croyance délirante que les personnes qui entourent le patient sont une ou plusieurs personnes connues mal intentionnées qui modifient constamment leur apparence. Contrairement au syndrome de Capgras le patient identifie une personne comme en étant une autre qu'il reconnaît.

Il existe différents sous type de syndrome de Fregoli :

- Une personne est remplacée par une autre personne connue qui se déguise.
- Plusieurs personnes sont remplacées par une seule personne connue qui change constamment de costume.
- Une personne est remplacée à des moments différents par plusieurs personnes connues qui se déguisent (un jour la personne 1, l'autre jour la personne 2 par exemple).
- Plusieurs personnes sont remplacées à des moments différents par plusieurs personnes connues qui se déguisent.

Le 3^e sous type est décrit dans la littérature mais aucun cas n'a été formellement rapporté.

(44,51)

2.4.4.2 Epidémiologie

Ce syndrome est très rare, en 2014, seuls 38 cas de syndrome de Fregoli avaient été véritablement recensés depuis 1927. Les patients étaient la plupart du temps des hommes dont la moyenne d'âge était comprise aux alentours de 34,9 ans.

Dans ce contexte aucune véritable donnée épidémiologique n'a été collectée concernant ce trouble.

(44,51)

2.4.4.3 Physiopathologie

Le syndrome de Fregoli serait issu d'une mauvaise association entre des souvenirs d'une personnes et les informations visuelles d'une autre. Cela abouti à une hyper-identification. Il existe deux hypothèses quant à la cause de ce syndrome. Elles diffèrent entre elles au niveau de l'atteinte cérébrale.

Selon Young et Ellis en 1990, le syndrome de Fregoli pourrait découler d'une hyperactivation des PIN au sein du cortex frontal et du cortex périrhinal. Ainsi, le moindre élément d'une personne pouvant évoquer une autre engendrait une mobilisation directe du PIN concerné et du sentiment de familiarité qui y est associé. Le patient ferait alors reconnaissance erronée et ce même si les personnes ne se ressemblent pas physiquement. Ce n'est pas l'apparence de la personne qui importe mais tous les « indices » que le patient perçoit.

En 1998, Ramachandran et Blakeslee avançaient que les patients atteints du syndrome de Fregoli avaient une hyperactivation de l'axe temporo-limbique entre le gyrus fusiforme et l'amygdale qui est responsable de l'association avec les réponses émotionnelles. Les patients présenteraient alors une réponse émotionnelle beaucoup trop importante en réponse à un visage inconnu d'où la croyance délirante que cette personne doit être une autre déguisée.

(44,45,51,52)

2.4.5 Intermétamorphose

2.4.5.1 Généralité et symptomatologie

L'intermétamorphose est un syndrome particulièrement rare. Décrit pour la première fois en 1932 par Courbon et Tusque. Il correspond à la croyance qu'une personne proche est devenue « corps et âme » une autre personne également proche du patient. La personne mal identifiée peut être une personne célèbre qui n'est pas vraiment proche du patient mais à laquelle ce dernier attache une importance émotionnelle.

(44,53)

2.4.5.2 Epidémiologie

Ces cas sont encore moins rapportés que pour le syndrome de Fregoli. Il est possible qu'il existe un sous diagnostic étant donné que le syndrome d'intermétamorphose est très souvent comorbide à d'autres troubles psychiatriques (schizophrénie, trouble schizo-affectif, trouble de stress post traumatique) ou neurologiques (trouble neurodégénératif)

(44,53)

2.4.5.3 Physiopathologie

Plusieurs lésions cérébrales ont été retrouvée chez des patients atteints d'intermétamorphose et peuvent expliquer la survenue de cette symptomatologie. Les études semblent pointer vers une dissociation entre le lobe frontal, le gyrus fusiforme et les régions temporo-limbiques. Une hyperactivité du cortex périrhinal est également mise en évidence.

(53)

2.4.6 Le syndrome des doubles subjectifs

C'est le syndrome le plus rare des 4. Il a été décrit pour la première fois en 1978 par Christodoulou. Il n'est que très peu abordé par la littérature. Les informations à son sujet sont donc très parcellaires. Il correspond à une croyance délirante qu'il existe un sosie du patient qui aurait des traits de caractère différents. Il se peut qu'il y ait plus d'un sosie rapporté par le patient ou que ce sosie soit projeté sur un membre de l'entourage du patient.

L'individualité de ce syndrome est remise en question par plusieurs scientifiques du fait de sa rareté et de sa similarité avec les autres troubles délirants de l'identification.

(26,54)

2.5 Syndrome d'Ekbohm

2.5.1 Généralité

Le délire de parasitose, délire d'infestation ou syndrome d'Ekbohm est une pathologie qui se caractérise par la croyance délirante en une infestation parasitaire sous cutanée (parasites,

insectes, vers...). C'est un syndrome très rare qui est reconnu par le DSM-5 comme un type de trouble délirant persistant.

Le syndrome d'Ekbom a été individualisé pour la première fois en 1894 par le dermatologue français George Thiebierge sous le terme d'« acarophobie » puis de « parasitophobie » chez des patients persuadés d'être atteints de la gale. Il distinguait à cette époque 2 sous types de parasitophobie. Les parasitophobies secondaires qui faisaient suite à une véritable infection parasitaire guérie. Et les parasitophobies primaires, chez les patients où aucun antécédent d'infection parasitaire n'avait été retrouvé.

En 1948, le neurologue suédois Karl Ekbom va définir sous le nom de « délire dermatozoïque », les caractéristiques de ce syndrome qui par la suite portera son nom. Il sera qualifié par d'autres médecins de l'époque dont Henri Ey de « délire cénesthésique » ou d'« obsession hallucinatoire zoopathique ».

Actuellement on retrouve deux types de syndrome d'Ekbom :

- **Le syndrome primaire** : Apparition des idées délirantes sans aucun antécédent psychiatrique ou somatique pouvant être lié à sa survenue.
- **Le syndrome secondaire** : Apparition des idées délirantes dans le cadre d'une autre pathologie psychiatrique ou somatique (neurologique, infectieuse, carencielle ou hormonale).

Dans 90% des cas, les patients sont vus en première intention par des dermatologues. Il s'agit du trouble délirant monosymptomatique rencontré le plus souvent par les dermatologues. Environ 84.7% d'entre eux ont rencontré un patient atteint du syndrome d'Ekbom au cours de leur carrière. En dehors des dermatologues, les patients vont avoir recours à de très nombreux professionnels de santé avant d'être pris en charge en psychiatrie.

Une des particularités du syndrome d'Ekbom est le nombre élevé de cas où les idées délirantes sont partagées par des membres de l'entourage du patient. C'est ce qu'on appelle la « folie à deux ». On estime qu'entre 5 et 15% des cas de syndrome d'Ekbom sont partagés par 2 membres d'une même famille. Ce nombre peut parfois s'élever jusqu'à 25% des cas suivant les études.

(13,55–58)

2.5.2 Epidémiologie

L'incidence de cette pathologie est rare. Sa valeur exacte n'est pas encore connue car elle a tendance à beaucoup varier dans les revues de littératures. Elle serait estimée entre 1,9 et 27,3 cas pour 100 000 personnes par an et entre 0,6 et 20 pour 1000 cas admis en psychiatrie par an. L'incidence des patients pris en charge en psychiatrie ne reflète pas la réalité de la pathologie. En effet, seul 1 patient sur 12 accepte cette prise en charge.

Le ratio homme/femme est également variable même si une prédominance féminine est fréquemment retrouvée avec l'âge. Avant 50 ans, le ratio est assez équilibré, un homme pour une femme. Après 50 ans, il s'échelonne de 2 femmes pour 1 homme jusqu'à 4 femmes pour un homme.

Du point de vue de l'âge, 2 pics d'incidence ont été mis en évidence. Un entre 20 et 30 ans et un 2^e entre 50 et 69 ans. La prévalence tend à augmenter avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est généralement compris entre 55,6 et 65ans.

Entre les syndromes primaires et secondaires qui sont suivis en psychiatrie, les syndromes secondaires sont les plus courants. Sur 54 patients suivis, 74% d'entre eux ont reçus un autre diagnostic psychiatrique contre 26% qui ne présentaient que le syndrome d'Ekbom.

(55,57,59,60)

2.5.3 Physiopathologie

Très peu de chose sont connues sur l'étiologie et sur la physiopathologie du syndrome d'Ekbom. De manière générale, la mésinterprétation par le patient d'une paresthésie ou d'un prurit préexistant, est le facteur déclenchant de la pathologie.

Une des théories, avancée par Huber et ses associés, est que les idées délirantes de parasitose seraient causées par une augmentation du taux de dopamine extracellulaire au sein du striatum cérébral. Cette augmentation résulterait d'une altération du transporteur striatal de la dopamine (DAT) provoquant une diminution de la recapture de la dopamine extracellulaire au niveau synaptique.

Une autre théorie met en avant le rôle de l'hyperactivité du système dopaminergique limbique dans la survenue des idées délirantes.

Ces 2 théories sont soutenues par les résultats de nombreux essais thérapeutiques utilisant de manière assez efficace les antagonistes dopaminergiques comme traitement de cette pathologie. Au contraire, la prise de molécules inhibant la recapture de la dopamine présynaptique (amphétamine, cocaïne, pemoline et méthylphénidate) peut induire l'apparition d'idées délirantes d'infestation parasitaire.

On notera également que d'autres pathologies connues comme pouvant présenter ce type de délire (citées dans la partie facteur de risque et comorbidité) présentent un hypofonctionnement de DAT et ainsi une augmentation du taux de dopamine extra-cellulaire cérébrale.

(55,56,60)

2.5.4 Facteurs de risque et comorbidités

L'âge avancé, l'isolement social et l'origine caucasienne sont les facteurs de risque le plus courant du syndrome d'Ekblom. Mais suivant le type de population, on retrouve d'autres facteurs de risque :

- **Chez les populations jeunes :**
 - Classes socio-économique basses.
 - Milieux marginalisés.
 - Facteur de stress psychosociaux : Décès d'un proche, perte de son emploi, départ des enfants de la maison...
- **Chez les populations âgées :**
 - Sexe féminin.
 - Facteur de stress psychosociaux : décès d'un proche, passage en retraite, problèmes de santé...

De très nombreuses pathologies peuvent être comorbides de ce syndrome. Nous pouvons citer notamment :

- **Les troubles psychiatriques :**
 - La schizophrénie.
 - La dépression.
 - Le trouble bipolaire.

- Les syndromes post traumatiques.
- Les troubles anxieux et phobiques.
- **Les troubles neurologiques :**
 - Les troubles neurodégénératifs.
 - La maladie de Huntington.
 - Les Neuropathies.
 - Les maladies cardiovasculaires (AVC).
 - Les Encéphalites et méningites.
 - Les complications d'opérations neurochirurgicales.
 - La sclérose en plaque.
- **Les maladies somatiques :**
 - L'hypothyroïdie.
 - L'anémie.
 - Les carences en vitamine B12, B9.
 - Les hépatites.
 - Le diabète (DT).
- **Les maladies infectieuses :**
 - VIH.
 - La tuberculose.
 - La lèpre.
 - La syphilis.
- **La consommation de Toxique :**
 - La cocaïne.
 - L'alcool et le délirium tremens.
 - Les amphétamines et leurs produits dérivés.
- **Effets indésirables de traitements inhibant la recapture de la dopamine :**
 - Topiramate.
 - Ciprofloxacine.
 - Amantadine.
 - Stéroïdes.
 - Kétoconazole.
 - Phénelzine.

(55–57,59,60)

2.5.5 Symptomatologie

Les symptômes rapportés par les patients peuvent être présents depuis des mois voire des années avant leur première consultation en psychiatrie. Les patients ont généralement déjà fait plusieurs essais inefficaces de traitements dermatologiques topiques, de corticoïdes/antihistaminiques, d'antiparasitaires et/ou d'antibiotiques. Ils peuvent également avoir fait examiner et traiter leurs animaux de compagnie. Leur domicile et leurs affaires personnelles ont couramment fait l'objet de désinfection ou décontamination.

Ils sont souvent très hostiles à la proposition d'une prise en charge psychiatrique en raison d'une adhésion totale aux idées délirantes et d'une anosognosie des troubles psychiques. Le vécu délirant est habituellement inaccessible à la critique et les patients ont tendance à rompre les soins lorsque ce sujet est abordé par le praticien.

Sur le plan psychiatrique, le symptôme principal est la conviction délirante d'être infesté par des parasites, des insectes, des vers, voire dans de très rare cas, par des virus ou des bactéries. Le mécanisme délirant est interprétatif et hallucinatoire.

La plupart du temps, l'infestation décrite reste cantonnée au niveau cutané. Cependant, il n'est pas rare que les patients décrivent la présence de parasites dans les cavités nasales, buccales, au sein des organes génitaux, du tube digestif et dans leurs environnements directs.

Dans 50% des cas, les patients avancent une contamination humaine comme origine de leur pathologie. C'est particulièrement visible chez les patients ayant des antécédents d'infections parasitaires guéries, de voyage dans un pays en voie de développement ou qui possèdent des animaux de compagnie.

Les patients rapportent des hallucinations tactiles hypodermiques à type de grouillements, de reptations sous cutanées, de piqûres et/ou de morsures. Ces sensations peuvent être associées à un prurit. En lien direct avec ces hallucinations, les patients peuvent parfois décrire en détail le cycle de vie et de multiplication de leurs « parasites ». Ils peuvent aussi s'examiner sur le plan cutané à la recherche de parasites plusieurs heures par jour.

Ils présentent également un intérêt accru pour les fibres ou autres petits objets inanimés qui les entourent (fils, cheveux, bouts de peau, papiers, fibres, restes d'insectes). Ils en font une interprétation délirante et ils ont l'impression qu'ils bougent et sont vivants. Ils ont tendance à collecter ces objets et à les ramener en consultation comme preuve physique de leur infestation.

C'est ce qu'on appelle « le signe de la boîte d'allumette ». Il est retrouvé chez 26% des patients visitant un dermatologue et chez 70% de ceux visitant un parasitologue.

Sur le plan dermatologique, il n'y a aucune lésion spécifique à une quelconque infection parasitaire. Lorsque le patient présente des lésions, ce sont des lésions cutanées secondaires à des tentatives de retirer les parasites ou des lésions de grattage (excoriation, lichénification, érosion, ulcération avec croûte hémorragique, hyper ou hypopigmentation, cicatrice). Ces lésions sont souvent aggravées par les traitements antiparasitaires et les produits désinfectants que les patients s'appliquent régulièrement.

(56,57,59,60)

2.5.6 Diagnostics différentiels

Premièrement, il est important d'éliminer toutes les maladies cutanées d'origine organiques, à commencer par la maladie de Grover et les infestations parasitaires endogènes (gale, poux...) ou exogènes (punaise de lit). Si aucune infestation n'est retrouvée, il faut éliminer toutes les pathologies pouvant générer un prurit : la sécheresse cutanée, le psoriasis, l'eczéma, l'urticaire, le prurigo nodulaire, la dermatose herpétiforme, les effets indésirables de certains traitements ou produits toxiques ...

Les pathologies à l'origine de paresthésie sont également à écarter, que ce soit la paresthésie idiopathique ou la paresthésie secondaire à un trouble neurologique.

Généralement, si aucune infestation parasitaire n'est retrouvée mais qu'une maladie générant une paresthésie ou un prurit est diagnostiquée, le patient n'est pas opposé à la critique de sa croyance d'infestation.

Secondairement, il est important de distinguer le syndrome d'Ekbohm d'autres troubles anxieux ou phobiques. En effet, il est souvent incorrectement assimilé à une dermatophobie. Les troubles obsessionnels compulsifs doivent être aussi écartés. En particulier la dermatillomanie qui est un trouble où le patient se triture la peau de façon répétée à visée anxiolytique, ce qui génère l'apparition de nombreuses lésions cutanées. On peut rechercher également si le patient est atteint de schizophrénie car dans certains cas, les idées délirantes paranoïaques peuvent prendre l'aspect d'une croyance délirante de se faire agresser par des micro-organismes. Les idées délirantes de saleté ou de contamination se retrouvent aussi dans le cadre de dépression

mélancolique. Dans ces différentes situations, on ne retrouve pas de véritables idées délirantes d'infestation, ce qui permet d'éliminer ces diagnostics.
(55,57,59,60)

3. Troubles neurodégénératifs

3.1 Vieillessement normal

3.1.1 Généralité

La vieillesse est un processus biologique et psychologique normal, complexe et irréversible. Elle est définie par l'ensemble des processus biologiques et physiologiques qui modifient l'organisme de la personne âgée. Sa vitesse diverge suivant les personnes. Elle est influencée par la génétique et les facteurs environnementaux. Etant donné que la vieillesse est un processus individuel, l'âge de début est débattu. Il peut aller de 45 ans jusqu'à 80 ans. L'organisation mondiale de la santé quant à elle le définit à partir de 65 ans.

La vieillesse est la directe conséquence d'un déséquilibre entre :

- Des lésions moléculaires et cellulaires induites par des facteurs endogènes et exogènes qui se majorent avec l'âge.
- Et la capacité de l'organisme à y faire face qui diminue avec l'âge.

Ce déséquilibre conduit à une réduction des ressources physiologiques et à une diminution des capacités globale de la personne.

Elle intègre aussi le vécu des expériences du patient pour lui permettre de s'adapter au changement et pour trouver un nouvel équilibre. Les personnes déjà fragilisées par des atteintes physiologiques et/ou psychiques auront tendance alors à être plus sensibles aux changements liés à la vieillesse. Néanmoins, tous les sujets âgés ne sont pas fragiles et les fragilités présentées peuvent être réversibles.

(13,61–63)

3.1.2 Vieillessement cérébral

Avec l'âge, le cerveau subit des modifications au niveau morphologique, neurochimique et vasculaire :

- **Du point de vue structurel :** Après 50 ans, la masse cérébrale diminue à hauteur d'environ 0,2 à 0,5% par an. On peut observer alors sur les imageries, une atrophie corticale associée à un élargissement des sillons corticaux. L'atrophie est

particulièrement visible au niveau du lobe fronto-temporal. Les autres régions cérébrales ne sont pas épargnées. Principalement les hippocampes qui régressent de 0,79 à 2,0% par an et le cortex entorhinal qui diminue de 0,3 à 2,4% par an. Les autres atteintes que l'on peut observer sont un élargissement ventriculaire et un dépôt de plaque sénile qui augmente avec l'âge.

- **Au niveau de la neurotransmission :** Divers systèmes voient leurs activités diminuées :
 - Le système dopaminergique :
 - Baisse des enzymes synthétisant les neurotransmetteurs.
 - Baisse du nombre de récepteurs.
 - Augmentation des enzymes d'inactivation.
 - Le système cholinergique :
 - L'enzyme synthétisant la choline acétylase baisse au sein des cortex frontaux et temporaux ainsi qu'au niveau des hippocampes.
 - Le système gabaergique :
 - Baisse de l'activité de la glutamate décarboxylase.
 - Modification des récepteurs aux benzodiazépines liés aux GABA.

- **La vascularisation et le débit sanguin cérébral :** Ils sont assez peu impactés par le vieillissement normal. Les fonctions intellectuelles semblent mieux conservées lorsque la région cérébrale impliquée dans leur fonctionnement est mieux vascularisée.

(61,63–66)

3.1.3 Vieillesse psychologique et modification des relations sociales

Le vieillissement a un impact sur le fonctionnement psychique de l'individu et sur sa manière de communiquer. C'est ce qu'on qualifie de vieillissement psychologique. Il est considéré comme secondaire au vieillissement physiologique. Il peut être très différent suivant les individus car il est modifié par de nombreux facteurs (personnalité, environnement social et culturel, santé, capacités de résilience). La manière dont les personnes se préparent à la vieillesse va influencer la manière dont elles vont vieillir psychologiquement. Un niveau d'éducation élevé, une activité physique et une stimulation cognitive régulière sont des facteurs protecteurs contre le déclin cognitif.

Le vieillissement est à l'origine de modification des relations sociales et situationnelles (difficulté à maintenir un emploi, passage à la retraite, changement des rapports avec ses proches, décès...). Ainsi, on observe une disparition progressive des repères et des zones d'investissement habituelles de la personne. Ces changements peuvent être à l'origine de situations de crise pour le sujet âgé.

Les traits de caractère de la personne peuvent alors devenir des stratégies de défense et d'adaptation à ces changements. Mais le vieillissement ne change pas la personnalité. On peut observer diverses réactions suivant les personnes. Parmi les réactions décrites, on retrouve des régressions narcissiques, un refus du changement/une révolte, la recherche de bénéfices secondaires, l'acceptation ou encore la dépression.

(13,61–63)

3.1.4 Mémoire et fonctions cognitives

Le vieillissement cognitif débute vers 30 ans mais ses premiers effets peuvent se constater vers 50, 60 ans. La dégradation des aptitudes est très hétérogène d'un patient à l'autre. Elle est moins rapide chez les patients avec des capacités intellectuelles plus élevées.

Les fonctions cognitives ne se détériorent pas toutes avec l'âge et elles ne le font pas toutes au même rythme. Le ralentissement du processus intellectuel (vitesse, flexibilité, temps de réaction...) et des performances mnésiques est couramment observé lors du vieillissement normal. On constate une diminution de la capacité de mémorisation, de l'évocation des souvenirs récents et de l'attention. Les personnes âgées sont plus sensibles à la fatigue et ont une puissance de travail plus réduite.

(13,62,63,66)

3.1.5 Fonctions sensorielles

Tous les organes des sens sont impactés par le vieillissement. Cela engendre une altération des capacités des personnes âgées à percevoir et à interagir avec leur environnement :

- **Vision** : 2 phénomènes principaux s'observent :
 - o La presbytie : Diminution de l'acuité visuelle et des capacités d'accommodation.

- La cataracte : Opacification progressive du cristallin. Elle survient de manière bien plus tardive que la presbytie.
- **Audition** : Le vieillissement auditif se nomme la presbycusis. Elle est variable d'une personne à l'autre et dépend de facteurs intrinsèques (génétiques, pathologie de l'oreille moyenne, troubles métaboliques, HTA...) et environnementaux (exposition au bruit, à des médicaments ototoxiques...). Elle correspond à une surdité de perception bilatérale et symétrique en particulier sur les fréquences aigües. Au-delà de 80 ans, la capacité de compréhension est diminuée de presque 25%.
- **Goût et olfaction** : Ces changements débutent aux alentours de la 50aine :
 - Hypoguesie : Diminution de la capacité de discrimination des différents goûts. Le salé et l'amer sont plus impactés que le sucré et l'acide.
 - Hyposmie : Augmentation du seuil de perception des odeurs en particulier pour les odeurs volatiles. Chez 10 à 15% des personnes elle aboutit à une anosmie complète.

(61,63)

3.1.6 Troubles psychotiques

Des symptômes psychotiques peuvent s'observer au cours de la vieillesse normale. Ceux-ci restent cependant très rares. On dénombre environ 3% de délire et moins d'1% d'hallucination. Il est supposé que ces symptômes soient des facteurs de risque voire des symptômes prodromaux d'un déclin cognitif et d'une évolution démentielle.

L'altération des sens et la déprivation sensorielle qui peut en résulter favorisent la survenue d'hallucinations. Les troubles de la vision (cataracte, DMLA) peuvent être responsables du Syndrome de Charles Bonnet. Ce dernier correspond à la survenue d'hallucinations visuelles représentant des personnages et/ou des paysages. Le patient a tendance à les confondre avec la réalité mais il les critique bien. Ces hallucinations sont favorisées par la pénombre et s'améliorent avec un bon éclairage.

(63,67)

3.2 MCI et MBI

3.2.1 MCI

3.2.1.1 Généralité

Les premiers symptômes des maladies neurodégénératives rentrent dans le cadre des troubles cognitifs légers ou mild cognitive impairment (MCI).

Ce terme est apparu au sein de la littérature en 1979. Il a été utilisé pour la première fois par les chercheurs de l'université de New York pour définir le 3^e stade de l'échelle de dégradation cognitive. C'est en 1999 que les chercheurs de la clinique Mayo vont réutiliser cette appellation pour caractériser des patients présentant des troubles cognitifs légers mais qui ne rentrent pas dans les critères de la démence. Au cours des années, la définition des MCI a grandement évolué. En effet, les diverses études à leurs sujets ont mis en évidence que les MCI ne touchaient pas que les capacités mnésiques et qu'ils ne correspondaient pas uniquement à un état prodromique de la MA. Actuellement, les MCI sont définis par le DSM-5 sous le terme de troubles neurocognitifs légers. Le DSM ajoute comme critère important qu'ils doivent être observables en dehors d'épisodes délirants pour être qualifiés de MCI.

Ces troubles peuvent correspondre à un état intermédiaire entre le vieillissement normal et un état démentiel. Ils peuvent également s'observer dans de nombreuses pathologies réversibles telles que certaines maladies neurologiques (traumatisme crânien...), systémiques (infection VIH, infection aux prions, maladie de Huntington, apnée du sommeil...) et psychiatriques (dépression...). Les effets indésirables médicamenteux peuvent également être à l'origine de MCI.

En cas de MCI, les patients montrent une atteinte légère d'une ou de plusieurs fonctions cognitives, mais en ayant des capacités fonctionnelles préservées. Cela n'impacte donc pas leur autonomie dans leur vie quotidienne. Le nombre de fonctions cognitives atteintes détermine le devenir du patient. Il est le reflet de l'étiologie sous-jacente, de sa sévérité et de du risque d'évolution vers la démence.

Même si les patients présentant un MCI ont un risque accru d'évolution vers une maladie neurodégénérative, ils peuvent parfaitement se stabiliser voire s'améliorer sur le plan cognitif. (63,68–74)

3.2.1.2 Epidémiologie

L'incidence des MCI est estimée à 2 fois celle des démences et ce quel que soit l'âge des patients. Ils ont une prévalence de 3 à 17% en population générale. Au-delà de 65 ans, leur prévalence est située entre 6,7% et 25,2%. Au sein des centres spécialisés dans les troubles cognitifs, on observe une prévalence de presque 40%. La prévalence semble diminuer avec le niveau d'éducation et chez les femmes.

L'évolution vers la démence est également plus fréquente lorsque les patients présentent ce type de symptômes. Elle est 3 à 5 fois plus fréquentes. Presque 25% des patients atteints de MCI vont développer une démence. Le taux de conversion annuelle est situé entre 10 à 15% en population générale et jusqu'à 20% chez les patients présentant des facteurs de risque. Cette évolution n'est pas systématique, seules 20 à 40% de tous les MCI aboutissent à une démence. Parmi elles, entre 50% et 65% vont évoluer vers une MA. (69–71,75–77)

3.2.1.3 Facteurs de risque

Il existe de nombreux facteurs de risque aux MCI :

- L'âge avancé.
- La présence de l'allèle APOEε4.
- Un faible niveau d'éducation.
- Les facteurs de risque cardio-vasculaires : DT2, l'HTA, l'obésité, la dyslipidémie, le tabagisme, les maladies coronariennes, la fibrillation auriculaire, les antécédents d'infarctus ou d'AVC.
- Un syndrome inflammatoire.
- Une atteinte neuropsychiatrique : dépression, anxiété ou apathie.

On peut également distinguer des facteurs de risque d'évolution vers une maladie neurodégénérative en plus de ceux spécifique de chaque type de démence :

- **La présence d'une atrophie cérébrale progressive** : En particulier au niveau du lobe médio-temporal et du cortex cingulaire postérieur dans le cadre d'une évolution vers la MA.
- **La présence de lésions plus extensives de la matière blanche** : Elles reflètent le degré d'atteinte de pathologie cardiovasculaire. Ainsi on les retrouve essentiellement lorsqu'il y a une évolution vers une MA, une démence vasculaire (DV) ou une démence d'origine mixte
- **La présence des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)** : Ces biomarqueurs sont le reflet de la présence de la MA.
- **La présence de l'allèle APOEε4** : 2 fois plus de risque d'évoluer vers une MA s'il est hétérozygote et 4 fois plus de risque s'il est homozygote.

(69,70,74–76,78)

3.2.1.4 Sous types de MCI

Le symposium de Stockholm en 2003 a été le premier à faire la distinction entre 2 grandes catégories de MCI suivant la présence d'atteintes mnésiques. Elle a permis une meilleure prédiction de l'étiologie et de la possible évolution du trouble :

- **Les MCI amnésiques** : Caractérisés par la présence de troubles mnésiques. Ils sont 2 fois plus nombreux que l'autres type de MCI.
- **Les MCI non amnésiques** : Ils décrivent des MCI où les atteintes prédominent sur les autres fonctions cognitives (langage, capacités visuo-spatiales, fonctions exécutives...).

Ces 2 catégories sont ensuite encore affinées suivant l'atteinte d'une ou de plusieurs fonctions cognitives.

En théorie, les MCI amnésiques ont tendance à évoluer vers la MA. Mais, il est important de souligner que les formes atypiques de la MA (aphasie primaire progressive [APP], MA comportementale, dysexécutive, etc...) peuvent débiter par un MCI non amnésique.

Parmi les autres causes de MCI amnésiques, on retrouve très fréquemment les épisodes dépressifs qui sont reconnus comme étant à l'origine de troubles mnésiques. Ces derniers sont par contre spontanément résolutifs en parallèle de l'amélioration thymique.

Les MCI non amnésiques sont plus fréquemment provoqués par des causes réversibles. Dans les étiologies non réversibles on peut citer la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) et la maladie à corps de Lewy (MCL). La première tend à toucher un seul domaine cognitif quand la deuxième en altère plusieurs.

Les MCI causés par les DV sont appelés les troubles cognitifs vasculaires ou vascular cognitive impairment (VCI). Elles sont un peu à part car les DV sont très souvent associées à la MA. De cette manière, les VCI peuvent prendre la forme de MCI amnésiques et non amnésiques. Par contre elles atteignent systématiquement plusieurs fonctions cognitives.

La forte prévalence de la MA en tant qu'étiologie des MCI a poussé le National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) en 2011 à diviser les MCI en 4 sous catégories en fonction de la présence des facteurs de risque d'évolution :

- **Les MCI à fort risque d'évolution vers une MA :**
 - Présence des signes sur les imageries cérébrales.
 - Présence de biomarqueur du LCR.
- **Les MCI à risque intermédiaire d'évolution vers une MA :**
 - Présence de signes sur les imageries cérébrales.
 - Biomarqueurs non réalisés ou aux résultats indéterminables.
- **Les MCI dont le risque est peu probable :**
 - Aucuns signes sur les imageries cérébrales
 - Biomarqueurs négatifs.
- **Les MCI dont les résultats sont contradictoires :**
 - Imageries non réalisées ou résultats indéterminables.
 - Biomarqueurs réalisés ou résultats indéterminables.

Le DSM-5 ne subdivise les MCI qu'en 2 catégories : léger et sévère avant de les classer suivant leur étiologie.

(27,69,70,72,73,75,78)

3.2.1.5 Symptômes neuropsychiatriques

Les symptômes neuropsychiatriques sont très communs dans les MCI. Ils sont présents chez presque 59% des patients présentant des MCI. 50% des patients avaient des symptômes neuropsychiatriques dès le début des troubles. Ils incluent, d'après la NIA-AA, les changements de personnalité, les symptômes comportementaux et psychiatriques tels que l'agitation les troubles thymiques, l'apathie, l'isolement social, l'anhédonie, les troubles obsessionnels compulsifs et les symptômes psychotiques.

Les patients atteints de MCI présentent ainsi plus de symptômes psychotiques qu'en population saine, à hauteur de 3 à 5% de délires et d'1% d'hallucinations.

La présence de symptôme neuropsychiatrique est associée avec une augmentation du risque d'évolution vers un trouble neurodégénératif. Les hallucinations semblent plus associées avec les DV par rapport aux autres troubles. La présence de dépression et d'anxiété augmente d'un facteur de 2 le risque d'évolution vers un trouble démentiel.

(67,75,77,79)

3.2.2 MBI

Les troubles comportementaux léger ou mild behavioural impairment (MBI) est un terme qui était utilisé pour définir des patients ayant un risque augmenté d'évolution vers la démence mais sans atteinte cognitive franche. Actuellement les MBI sont définis par la présence de changement de comportement ou de personnalité chez un patient de plus de 50 ans et qui persiste depuis plus de 6 mois. L'atteinte doit toucher un ou plusieurs domaines :

- **Perte de motivation** : Apathie, indifférence, perte de spontanéité...
- **Dysrégulation émotionnelle** : Anxiété, dysphorie, euphorie, irritabilité...
- **Dysrégulation des conduites sociales et impulsivité** : Agitation, désinhibition, troubles obsessionnels compulsifs (TOCs), obsession pour les jeux d'argent, persévération comportementale...
- **Perte de contrôle dans les situations sociales** : Manque d'empathie, impolitesse, majoration de certains traits de personnalité ...
- **Délires ou hallucinations.**

Il faut également constater une répercussion sur leurs activités quotidiennes mais qui n'interfère pas avec leur autonomie. Les patients et/ou leur entourage notent essentiellement des modifications au niveau de :

- Des relations interpersonnelles ou des autres aspects de la vie sociale du patient.
- De la capacité à travailler du patient.

Les MBI peuvent être associés aux MCI mais il est possible de les observer séparément.

(77)

3.3 Démences

3.3.1 Généralité

La démence est un processus progressif engendrant une réduction acquise et significative des capacités cognitives. Elle touche la mémoire, le langage, la perception et la réflexion. Plusieurs pathologies peuvent être à l'origine d'une démence. Les 2 plus fréquentes sont la MA et les DV. Le syndrome démentiel peut présenter divers degrés de sévérité. Il n'est en aucun cas, la conséquence naturelle du vieillissement. Il est l'aboutissement d'une perte lente et irréversible des cellules nerveuses.

La démence est définie par

- Une altération durable et acquise d'au moins deux fonctions cognitives (mémoire, raisonnement, attention, gnose, praxie, jugement, capacités visuo-spatiales, langage ...) et/ou comportementales (personnalité, affects, régulation des conduites sociales...). Cette atteinte doit être comparée à partir d'un niveau antérieur de performance.
- Une perte d'autonomie impactant la vie quotidienne des patients.
- Une survenue chez un patient sans altération de son état de conscience

(62,63,68,71,80)

3.3.1.1 Epidémiologie

La prévalence des démences augmente avec l'âge :

- Entre 65 et 69 ans : Moins de 1%.
- Entre 80 et 84 ans : De 7 à 8%.
- Entre 90 et 94 ans : 27%.

Ces nombres devraient augmenter dans les années à venir. De 47 millions de personnes en 2015, on estime qu'elle devrait tripler en 2050 atteignant près de 113 millions de patients. Néanmoins, on constate une prévalence moindre dans les pays riches. 60% des patients atteints de démence vivent dans des pays pauvres. Cela peut être dû aux conditions socio-économiques, à la facilité d'accessibilité aux soins et au mode de vie.

L'incidence des démences augmente considérablement après 65 ans :

- Entre 65 et 70 ans : 1% par an.
- Entre 80 et 90 ans : 4% par an.

(62,71)

3.3.1.2 Symptômes psychotiques

Les symptômes délirants sont courants chez les personnes atteintes de syndrome démentiel. La prévalence peut varier entre 15 et 78% des patients suivant la pathologie. Par exemple, on a une prévalence de 40% chez la MA, de 25 à 78% pour la MCL ou encore de 15% dans les DV.

Les symptômes présentés peuvent être très variés. On observe des symptômes psychotiques mixtes (42.7%), des hallucinations (visuelles 27%, auditives 12.5% et cénesthésiques 2.7%) ainsi que des idées délirantes (25.6%). Contrairement aux symptômes psychotiques s'intégrant dans une pathologie psychiatrique, leur présence dans le cadre d'une démence a plus tendance à la rémission.

(2,3,67)

3.3.2 Maladie d'Alzheimer

3.3.2.1 Généralité

La MA est une maladie neurodégénérative touchant près de 45 millions de personnes dans le monde et 1 million de personnes en France. Ce nombre devrait quadrupler d'ici 2050.

Elle a été décrite pour la première fois en 1906 par le neuropathologiste allemand Alois Alzheimer chez une femme de 51 ans qui présentait une association de troubles mnésiques, de mutisme, de désorientation temporo-spatiale et d'hallucinations. Suite à son décès, Alzheimer

avait pu mettre en évidence qu'elle présentait une atrophie cérébrale et des dépôts anormaux au sein de son cortex cérébral. Il a identifié ces dépôts comme étant des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires. Par la suite, les symptômes de la MA furent définis en 1910 par Emil Kraepelin qui lui donna le nom de MA. Kraepelin la considérerait comme une forme rare de démences préséniles. Ce n'est qu'en 1976, que le neurologue américain Robert Katzman mettra en évidence que la MA est en réalité l'étiologie la plus fréquente des troubles démentiels. Les composants des lésions spécifiques de la MA ne furent authentifiés qu'en 1984 par George Glenner pour la protéine bêta-amyloïde (BA) et qu'en 1985 par Jean-Pierre Brion pour la protéine Tau.

La MA est définie biologiquement par la présence de :

- **Plaques « séniles »** : Elles sont localisées entre les neurones et sont causées par l'accumulation de protéines BA.
- **Dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires** : Elles sont causées par l'enchevêtrement de protéines Tau hyperphosphorylées.
- **Pertes neuronales** : Essentiellement au niveau du cortex préfrontal et des hippocampes.

Elle est la conséquence de l'association complexe et interconnectée de la perte de l'homéostasie synaptique et de la dysfonction des lysosomes/endosomes neuronaux. Les protéines BA et la protéine Tau jouent un rôle très important dans l'apparition et la pérennisation de ces anomalies. Mais elles ne sont pas les seules car de très nombreux processus cellulaires et moléculaires sont impliqués dans la physiopathologie de la MA. Ils ne sont pas tous connus à l'heure actuelles.

Plusieurs études chez l'être humain indiquent que la perte synaptique peut précéder l'apparition de la neurodégénérescence chez les personnes avec une MA symptomatique. Elle pourrait débiter entre 10 et 20 ans avant que les premiers symptômes démentiels ne se manifestent.

(25,63,67,68,71)

3.3.2.2 Epidémiologie

La MA est une étiologie commune de troubles cognitifs après 40 ans. Elle est la cause de démence la plus fréquente dans le monde. Son incidence et sa prévalence augmentent exponentiellement après 70 ans. On estime sa prévalence à 50% des cas de MCI et entre 60 et

90% des cas de démences. Elle touche de 2 à 4% de la population des plus de 65 ans et de 15% des plus de 80 ans.

Elle est souvent associée à d'autres troubles neurodégénératifs. Suivant une étude sur 184 sujets atteints :

- 31% avaient MA seule.
- 22% avaient MA avec MCL ou une démence Parkinsonienne (DP).
- 29,5% avaient MA avec une DFLT.
- 17,5% avaient MA avec une MCL et une DLFT.

Dans chaque groupe, entre 29% et 52% des patients présentaient des atteintes vasculaires cérébrales.

(63,68,71)

3.3.2.3 Facteurs de risque et protecteurs

Il existe de nombreux facteurs de risque de la MA qui se subdivisent en 2 catégories :

- **Les facteurs de risque établis** : Ce sont ceux dont la présence a été prouvée comme associée avec la survenue de la pathologie :
 - o L'âge supérieur à 65 ans.
 - o Les antécédents familiaux de la MA.
 - o Un faible niveau d'éducation.
 - o Les facteurs génétiques : Il y a environ 8% de forme héréditaire de la MA :
 - Mutations autosomiques dominantes : Elles sont responsables de 1% de ces formes héréditaires. Elles touchent surtout les patients de moins de 65 ans. Plusieurs gènes peuvent être impliqués :
 - *Le gène APP sur le chromosome 21* : Il code le précurseur APP de la protéine BA.
 - *Gène PSEN1 sur le chromosome 14* : Il code la préséniline 1.
 - *Gène PESN2 sur le chromosome 1* : Il code la préséniline 2.
 - Gène de l'APOE : Il code l'apolipoprotéine E. C'est le facteur génétique le plus important au-delà de 65 ans. Son allèle e4 augmente le risque de survenue de MA par 3 à 4 en cas d'hétérozygotie et par

12 à 15 en cas d'homozygotie par rapport à un porteur de l'allèle e3. Ce dernier est la forme la plus courante du gène APOE.

- Autres gènes : La présence de ces autres gènes va augmenter le risque de développer la pathologie, on parle de gènes de susceptibilité :
 - *Association polygénique* :
 - TREM2 : Il code une protéine membranaire favorisant la phagocytose par les macrophages. On la retrouve notamment dans la microglie pour éliminer les débris neuronaux. La présence du variant R47H de ce gène est associée à 1/10^e du risque de l'hétérozygotie de l'APOEε4 de survenue de la MA.
 - SORL1 : Sa présence a 1/100^e du risque de l'hétérozygotie d'APOEε4 de permettre la survenue de la MA.
 - ABCA7 : Il a 1/100^e du risque de l'hétérozygotie d'APOEε4 de favoriser l'apparition de la MA.
 - *Variants de la protéine de liaison de Tau* : BIN1, CD2AP, CASS4 et PTK2.

- **Facteurs de risque probables** : Leur présence ne garantit pas l'apparition de la MA mais ils peuvent en augmenter le risque :
 - Le Sexe féminin : On le retrouve surtout à cause d'une mortalité plus élevée chez les hommes après 45 ans.
 - L'HTA : Surtout entre 40 et 60 ans.
 - Hypercholestérolémie : En particulier, un taux de HDL bas entre 40 et 60 ans.
 - Le DT2.
 - Le Syndrome métabolique.
 - La fibrillation atriale (FA).
 - La perte d'audition.
 - Le trouble de l'usage de l'alcool.
 - Les traumatismes crâniens (TC)
 - Le tabagisme.
 - La dépression.
 - Un faible niveau d'activité physique.

- L'isolement social.
- La pollution de l'air.

Les facteurs de risque cardiovasculaires (DT et HTA) pourraient affecter l'expression clinique de la MA en favorisant l'apparition de l'athérosclérose. Ils n'ont pas de rôle direct sur les protéines BA et Tau.

En parallèle des facteurs de risque, il existe de nombreux facteurs protecteurs de la MA :

- Un haut niveau d'éducation : C'est valable pour tous les types de démences. Les patients souffrant de démence ayant un bon niveau d'éducation tolèrent mieux les conséquences des maladies neurodégénératives. Il est encore difficile de pouvoir confirmer la relation de cause à effet.
- Les facteurs génétiques : Le variant A673T du gène APP. Sa présence diminue de manière certaine le risque de survenue de MA.
- L'activité mentale.
- L'activité physique régulière.
- Le régime méditerranéen.
- Les traitement anti-hypertenseurs chez les personnes hypertendues.

(63,68,71,81)

3.3.2.4 Physiopathologie

La MA est causée par une dysfonction synaptique à plusieurs échelles. Que ce soit au niveau moléculaire, cellulaire et cortical.

Les atteintes de la MA peuvent être rangées en 2 catégories :

- **Les lésions « positives »** : Ce sont les lésions visualisables en microscopie. Elles correspondent aux plaques séniles. Ces plaques contiennent des :
 - Dégénérescences neurofibrillaires.
 - Cellules gliales activées.
 - Endosomes élargis.
- **Les phénomènes « Négatifs »** : Ils correspondent à une perte cellulaire ou à une perte de fonction. Ils touchent 3 niveaux distincts :
 - La perte de l'homéostasie synaptique.

- La perte neuronale.
- La perte de l'intégrité des circuits neuronaux.

La cascade amyloïde, son précurseur APP et la protéine Tau jouent un rôle essentiel dans la maladie.

La théorie de la cascade amyloïde avance que la MA serait causée par l'accumulation extracellulaire de plaques de protéine BA et de dégénérescences neurofibrillaires issues du dysfonctionnement du métabolisme de cette protéine. Les lésions apparaîtraient en premier dans le lobe temporo-médial puis dans les régions iso-corticales des lobes temporaux, pariétaux et frontaux. Le mécanisme exact de la cascade amyloïde est encore inconnu. D'autres mécanismes, tels que l'atteinte du système vasculaire, joueraient un rôle dans la physiopathologie de la MA mais ils ne sont pas pris en compte cette théorie.

(63,68,71)

3.3.2.4.1 Cascade amyloïde

Les protéines BA sont produites à partir du peptide BA. Ce peptide est contenu au sein d'un précurseur transmembranaire neuronal, la protéine APP. La protéine APP a de multiples rôles au niveau cérébral. Sa fonction la mieux reconnue est la stimulation de la croissance des neurites.

Lors d'importantes activités synaptiques, la protéine APP va être éliminée par 3 complexes enzymatiques, les sécrétases. Elles sont chargées de cliver APP et de relâcher la protéine BA au niveau de la synapse. Ce relargage a lieu durant les périodes de veille. La protéine BA va être ensuite éliminée par le système glymphatique durant les périodes de sommeil.

La plupart des protéines BA sont composées de 38 à 43 acides aminés. Elles sont nommées suivant le nombre d'acides aminés qui les composent. Dans 90% des cas, les protéines BA produites possèdent 40 acides aminés (AB-40) ce qui les rends solubles. Dans 10% des cas, et dans le cas de la MA, les protéines BA produites ont 42 acides aminés (AB-42) ce qui les rend peu solubles. AB-42 sont des isoformes qui ont tendance à s'agréger et à former des oligomères. C'est cette caractéristique qui est primordiale dans la physiopathologie de la MA.

Il existe plusieurs voies de protéolyse du précurseur APP. Elles ont lieu au niveau de la membrane plasmique neuronale :

- **La voie amyloïdogène :**

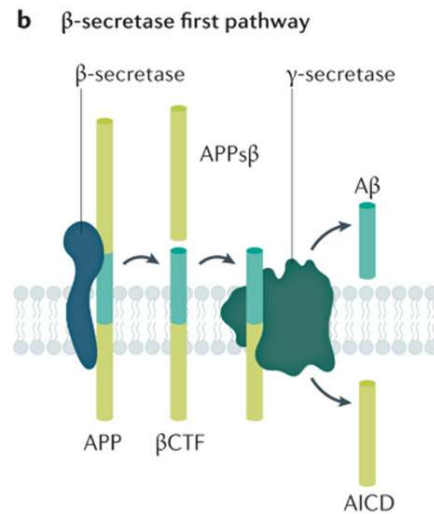
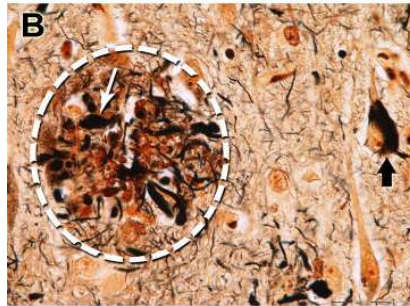


Schéma de la voie amyloïdogène

(71)

C'est la voie minoritaire et pathogène. La première coupure de la protéine APP est assurée par une Béta sécrétase. Elle engendre 2 produits, APPsB (extracellulaire) et BCTF (transmembranaire). BCTF est ensuite pris en charge par une Gamma sécrétase. Ce nouveau clivage abouti à la protéine BA (extracellulaire) et à AICD (intracellulaire).

- BCTF : Il joue un rôle dans les primo-anomalies des endosomes.
- APPsB : Il semble avoir un rôle dans la modulation de la transmission synaptique.
- La protéine BA : C'est une protéine monomérique. Après sa formation, elle peut suivre 2 chemins différents :
 - *Elle s'agrège directement en oligomères solubles* : Ces oligomères vont ensuite s'accumuler en feuillets B plissés et former des plaques séniles. Les plaques séniles provoquent des changements pathologiques au niveau des épines dendritiques et du fonctionnement synaptique. Les plaques sont entourées d'une couronne contenant d'autres oligomères solubles, des entrelacs d'axones et de dendrites dystrophiques. Il y a environ 25% moins de dendrites et d'axones au sein des couronnes que dans le reste du cerveau.



Vue histologique microscopique d'une coupe cérébrale, grossissement x400

Cercle blanc : plaque sénile

Flèche blanche : neurites dystrophiques constituant la couronne

Flèche noire : dégénérescence neurofibrillaire

(25)

- Elle est transportée dans l'espace périvasculaire autour des artérioles et des veinules cérébrales : Ce transport se fait via les récepteurs des LDL (LDLR et LRP1). Dans cet espace, elle s'agrège et s'accumule sur la paroi des vaisseaux. Elle provoque ce qu'on appelle l'angiopathie amyloïde ou plaque cérébrovasculaire. Elle peut endommager les parois vasculaires et provoquer des microhémorragies intralobaires et des vascularites.

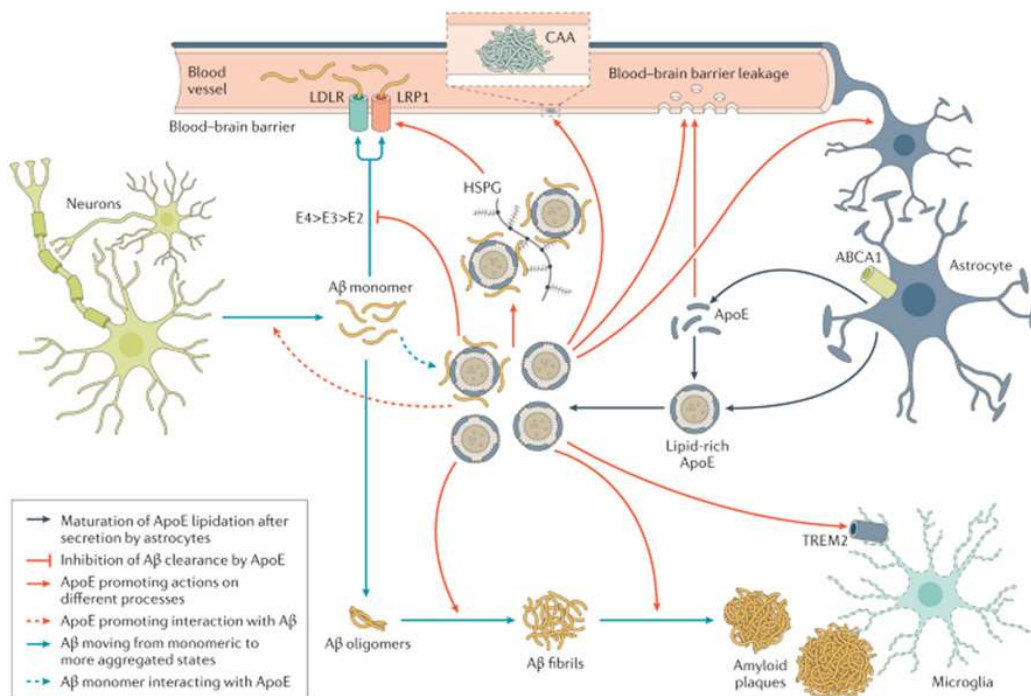
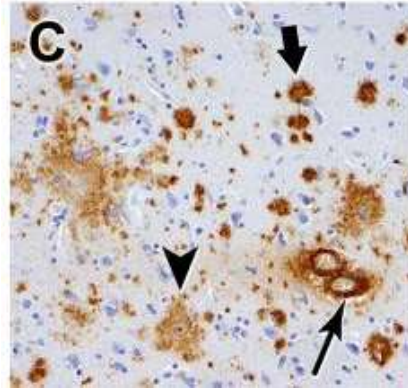


Schéma de l'interaction de la BA au sein du système nerveux

(71)



Coloration immunohistochimique par des anticorps anti-BA d'une coupe cérébrale, grossissement x100

Large flèche : Feuillet B plissé

Flèche moyenne : plaque sénile

Flèche moyenne : angiopathie amyloïde

(25)

- La voie non amyloïdogène :

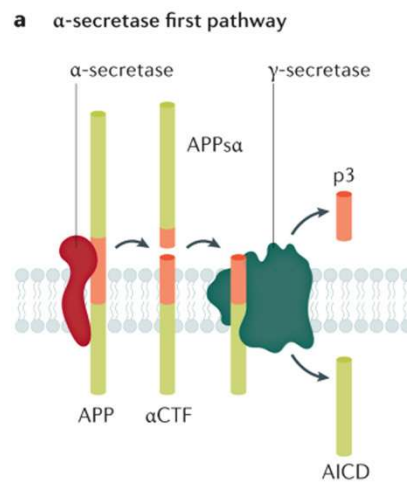


Schéma de la voie non amyloïdogène

(71)

C'est la voie majoritaire et non pathogène. Cette fois ci, la première coupure est faite par une Alpha sécrétase. Elle donne APPsA (extracellulaire) et ACTF (transmembranaire). La protéine APPsA peut moduler la transmission synaptique via les récepteurs GABA. La Gamma sécrétase va ensuite couper ACTF et créer p3 (extracellulaire) et AICD (intracellulaire).

La protéine BA est produite dans les mêmes mesures que les protéines AICD et APPsB. Par contre, son taux de production est inversement proportionnel à celui des protéines APPsA et p3.

De nombreuses études s'accordent sur le fait que les oligomères solubles de BA sont ceux qui auraient le plus d'effets négatifs sur l'homéostasie synaptique. Ce qui est sûr, c'est que les 2 isoformes solubles jouent un rôle dans le déclin cognitif des patients. AB-40 est la forme la plus souvent retrouvée au niveau vasculaire. Elle est beaucoup moins synapsotoxique que AB-42 mais elle potentialise ses effets néfastes.

Au cours des années 1990, on a découvert que les présélinines influencent la production de la protéine BA. Une de leur fonction consiste à former un complexe avec la Gamma secrétase. Et c'est ce complexe qui favorise ensuite la formation de la protéine BA. Les patients qui présentent donc une mutation de PSEN1 ont une production accrue de protéine BA.
(25,63,68,71,82,83)

3.3.2.4.2 Neurodégénérescences neurofibrillaires

Les microtubules forment la charpente des neurones. La protéine microtubulaire Tau est produite dans tous les neurones par le gène MAPT localisé sur le chromosome 17. Normalement, elle est présente au sein du cytoplasme des axones, au niveau des compartiments synaptiques et au niveau de la membrane nucléaire. Elle participe à la stabilisation et la régulation de la dynamique des microtubules en se liant avec la tubuline.

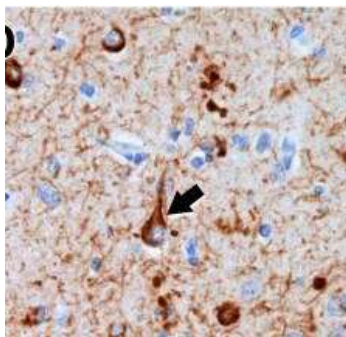
Il existe 6 formes de protéine Tau suivant l'épissage alternatif de ses exons 2, 3 et 10. Le nom du type de protéines Tau est déterminé par la présence de 3 ou de 4 domaines de liaison aux microtubules, 3R et 4R.

Tau peut subir des modifications post-transcriptionnelles. Elles vont définir le devenir de Tau sur 3 aspects :

- Le type de cellules qui va la prendre en charge : Glie ou neurone.
- La manière dont elle va être prise en charge.
- Si elle va s'agrèger ou rester soluble.

Quand Tau s'agrège, elle s'accumule sous une forme hyperphosphorylée au sein du corps cellulaire et des dendrites des neurones. Cette forme est dissociée des microtubules. Après son agrégation, elle est ensuite relarguée dans le milieu extracellulaire par l'activité synaptique. Au sein des synapses, elle est prise en charge soit par les cellules gliales, soit par l'autre extrémité synaptique. Suivant le lieu où elle est prise en charge, elle apparaît différemment en histologie :

- **Corps cellulaire du neurone** : Enchevêtrements neurofibrillaires.
- **Neuropile** : filament du neuropile ou fibre tortueuse.
- **Axone et dendrite** : neurites dystrophiques.



Coloration immunohistochimique des anticorps anti-Tau d'une coupe cérébrale, grossissement x200

Flèche : Enchevêtrement neurofibrillaire

Autour : Présence de fibres tortueuses

(25)

On peut retrouver les lésions liées à la protéine Tau hyperphosphorylée en dehors d'atteintes liées à la protéine BA. Dans ce cas, seul le lobe médio-temporal est atteint. Elles s'étendent aux autres lobes seulement lorsque des plaques séniles sont présentes.

Tout comme pour les protéines BA, les études montrent que les formes solubles de Tau jouent un rôle dans l'homéostasie électrophysiologique des synapses et dans la perte synaptique. Elles ont un impact plus important que les formes agrégées.

Il semblerait que d'autres protéines et cellules jouent un rôle dans le processus de neurodégénération liée à Tau mais le mécanisme est encore inconnu. Ce sont l'Apolipoprotéine E, la TREM2 et les cellules gliales.

(25,71,84,85)

3.3.2.4.3 Rôle d'APOE et de l'apolipoprotéine

Le gène APOE est à la croisée de la clinique, de la génétique et des mécaniques cellulaires. Il code l'apolipoprotéine E qui est produite par différents organes. Au niveau du cerveau, elle est essentiellement produite par les astrocytes et la microglie activée. Elle se lie aux lipoprotéines pour permettre leur transport lors de leur endocytose.

Il existe 3 types d'apolipoprotéines APOEe2, APOEe3 et APOEe4 qui ne diffèrent que d'un seul acide aminé à la position 112 ou 158. Elles jouent plusieurs rôles sur les protéines BA une fois qu'elles sont chargées en lipides :

- Elles Stimulent l'agrégations des protéines BA en plaque amyloïdes.
- Elles provoquent le transport des protéines BA dans l'espace périvasculaire en formant un complexe avec BA et en interagissant avec LDLR et LRP1.
- Elles stimulent l'agrégation des protéines BA dans l'espace périvasculaire quand le complexe ApoE-BA interagit avec HSPG puis avec LRP1.
- Elles influencent les propriétés de phagocytose de la microglie en interagissant avec TREM2.

Les porteurs du variant génique APOEe4 sont les patients avec le plus fort risque de déclencher une MA car il impacte tous les niveaux de la protéostase.

(25,71,81)

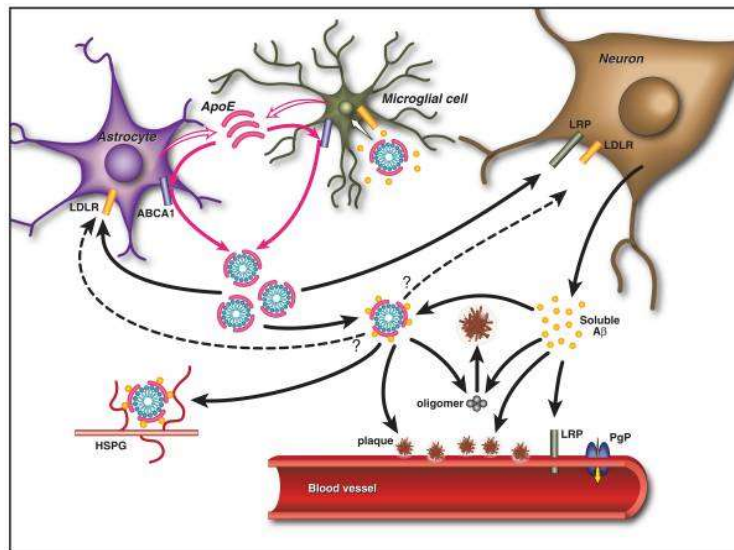


Schéma d'interaction entre d'APOE au sein du système nerveux

(81)

3.3.2.4.4 Dysfonction de la protéase

L'élimination des protéines endommagées est primordiale au maintien de l'homéostasie synaptique. L'acteur principal de cette élimination est le complexe endosome/lysosome neuronal.

Le complexe endosome/lysosome et l'autophagie modulent la formation des souvenirs. Ils jouent un rôle important au sein des capacités mnésiques et d'apprentissage. Ils le font grâce à l'endocytose des récepteurs AMPA au niveau des neurones. Une augmentation de l'élimination de ces récepteurs est corrélée à une perte de souvenirs anciens. De ce fait, la dysfonction de la protéase est un des éléments centraux de la MA.

Dans le cas de la MA, la protéine BA et son précurseur BCTF s'accumulent de manière pathologique au sein des lysosomes et endosomes neuronaux qui sont chargés de les éliminer.

BCTF est responsable des anomalies survenant au sein des endosomes en suractivant une GTPase appelée Rab5. Rab 5 module l'endocytose des récepteurs AMPA. Plus Rab 5 est activé, plus les récepteurs AMPA sont éliminés. Cette suractivation provoque un élargissement des endosomes et une augmentation de l'endocytose. Cela apparaît très tôt chez les patients.

Au niveau cellulaire cela a de nombreuses conséquences :

- Diminution de la plasticité synaptique et rétrécissement des épines dendritiques.
- Augmentation de la phosphorylation de Tau.
- Accumulation de vacuoles d'endocytose contenant les protéines BA et BCTF.

Du côté des lysosomes, ils sont progressivement altérés par de multiples facteurs environnementaux (stress cellulaire, augmentation de l'autophagie, accumulation des vacuoles d'endocytose...) et génétiques (mutation PSEN1 et 2). Ces altérations font que les vacuoles issues de la fusion des endosomes et lysosomes (autolysosomes) sont très faiblement acidifiées et ne peuvent pas éliminer les BA et les BCTF. On a donc une accumulation neuronale d'autolysosomes contenant des BA, des BCTF et des substrats oxydatifs. Cela engendre :

- **Une déformation de la membrane des neurones** : Apparition de « bulles » au niveau du corps cellulaire et au niveau des axones et des dendrites (neurites dystrophiques).
- **Une augmentation de l'agrégation de protéines BA périnucléaires et de l'apparition de plaques séniles.**

Ces différentes dysfonctions provoquent un stress extracellulaire et donc une réaction inflammatoire. Ils engendrent le recrutement des cellules phagocytaires de la microglie environnant par la sécrétion de cytokines, notamment IL-1B. Mais au lieu d'éliminer les cellules atteintes, les cellules recrutées deviennent elles-mêmes affectées. Elles participent donc à la diffusion de la neurotoxicité et à l'expansion des plaques séniles.

Les présénilines 1 et 2 sont retrouvées principalement au sein du système endosome/lysosome. La preseniline 1 est essentielle à l'acidification du lysosome. Elle participe à l'assemblage de la pompe à proton et joue un rôle dans l'apport d'ion chlorure Cl⁻. La mutation perte de fonction ou délétion de PSEN1 qui code la préséniline 1 empêche donc l'acidification du lysosome.

(71,86–89)

3.3.2.5 Sémiologie traditionnelle

3.3.2.5.1 *Généralité*

Les symptômes présentés par les patients peuvent être variables. La progression de la pathologie est insidieuse. Il n'est pas toujours possible de dater le début des signes cliniques.

Les symptômes traditionnels de la pathologie sont :

- **Des Troubles mnésiques touchant la mémoire épisodique** : Les patients ont des oublis répétés et des difficultés d'apprentissage. On observe également une désorientation temporo-spatiale. L'orientation temporelle est la première à être atteinte.
- **D'autres troubles cognitifs apparaissent avec l'évolution de la pathologie** :
 - Troubles du langage : Aphasie, manque du mot et dysorthographe.
 - Troubles des fonctions exécutives : Programmation et contrôle des tâches complexes.
 - Troubles des praxies : Trouble de l'exécution sans atteinte musculaire, sensorielle ou troubles de la coordination. L'apraxie constructive est la première à être touchée. Néanmoins, c'est l'apraxie idéatoire qui est la plus handicapante pour le patient.
 - Troubles des gnosies : Déficit de reconnaissance en l'absence de troubles perceptifs.
 - Troubles psycho-comportementaux.

- Troubles de la compréhension : Ces derniers sont plus tardifs.

Ces manifestations peuvent être modifiées par la présence d'autres troubles neurodégénératifs et/ou cérébrovasculaires.

Les symptômes évoluent en moins d'une 10^{aines} d'années vers la démence. Elle diminue de 4 à 5 ans l'espérance de vie des patients. On distingue plusieurs étapes à la pathologie dont une pré-symptomatique dite pré-clinique.

(63,68,71)

3.3.2.5.2 Phase prodromale

Cette phase passe généralement inaperçue car elle est mise sur le compte du vieillissement normal. Les patients sont encore autonomes à cette étape de la maladie et ne présentent aucun syndrome démentiel. Ce stade précoce évolue pendant environ 2 à 5 ans.

Les premiers troubles mnésiques apparaissent au cours de cette étape. Ils touchent principalement la consolidation de la mémoire épisodique. Généralement, les patients sont anosognosiques. Ce sont les proches qui peuvent se rendre compte des changements.

(25,63,68)

3.3.2.5.3 Phase démentielle

A ce stade on observe une altération nette de l'autonomie dans la vie quotidienne. Les troubles mnésiques s'aggravent. On observe également l'apparition du syndrome aphaso-apraxo-agnosique. Il correspond à l'atteinte des fonctions instrumentales du patient. Cette étape peut durer entre 2 et 4 ans.

(25,68)

3.3.2.5.4 Démence sévère

Elle apparaît en moyenne 7 à 8 ans après les premiers signes cliniques. La perte d'autonomie est complète. Toutes les fonctions cognitives du patient sont touchées. A ce stade, des troubles du comportement peuvent s'observer tels que :

- Des déambulations et des vocalisations.
- De l'agitation et de l'agressivité.

- Des troubles sphinctériens.
- Des troubles alimentaires : La dénutrition est classique.
- Des troubles du comportement sexuel.
- De l'apathie.
- Des troubles psychiatriques : Des illusion, des hallucinations, des idées délirantes, de la dépression et de l'anxiété.
- Des troubles du sommeil.

D'autres symptômes neurologiques sont également constatés :

- Crises d'épilepsie : Complication classique se présentant essentiellement sous forme de crises partielles.
- Signes moteurs : Hypertonie, myoclonies et/ou des troubles de la marche. Ces derniers peuvent être à l'origine de chutes répétées.

(25,63,68)

3.3.2.6 Présentations atypiques

3.3.2.6.1 Généralité

La présentation la plus courante de la maladie d'Alzheimer est l'atteinte mnésique. Néanmoins, une portion non négligeable des patients, en particulier des patients jeunes, présentent une forme atypique de la maladie.

Dans ce cas, les symptômes peuvent apparaître avant 65 ans. L'atrophie des hippocampes typique de la pathologie n'est pas forcément visible. Il existe 4 présentations atypiques reconnues :

- **Troubles visuels.**
- **Troubles exécutifs.**
- **Troubles comportementaux.**
- **Troubles moteurs.**

Ces formes peuvent engendrer d'important retards de diagnostic. On estime qu'environ 53% des patients avec une forme atypique sont mal diagnostiqués contre 4% dans les formes

classiques. Ce délai est à l'origine d'une augmentation de la morbidité et d'une perte plus importante en autonomie et en qualité de vie des patients.

Il y a peu de MA à transmission autosomique dominante ayant une manifestation atypique. Le gène le plus couramment impliqué dans ce type de transmission est le gène APOEε4. Les patients porteurs de ce gène ont une expression précoce mais classique de la maladie.

(90)

3.3.2.6.2 *Epidémiologie*

Au sein des personnes atteinte de la MA :

- 8 à 13% des patients présentent une atteinte visuelle ou motrice.
- 7 à 9% présentent des troubles du langage.
- 2% des troubles des fonctions exécutives.

Les formes atypiques concernent 1/3 des formes précoces et 6% des formes tardives. Sur ce dernier point, il faut noter que les formes tardives atypiques ont moins de chances d'être référées à des centres d'étude ce qui peut expliquer leur rareté.

(90)

3.3.2.6.3 *Phénotypes*

On peut définir plusieurs présentations atypiques suivant leur phénotype :

- **L'atrophie postérieure corticale (APC)** : Troubles visuo-spatiaux au premier plan.
- **L'aphasie progressive primaire (APP)** : Atteinte du langage au premier plan qui se subdivise en 3 sous catégories :
 - APP apragmatique.
 - APP sémantique.
 - APP logopénique.
- **Le syndrome cortico-basal (SCB)** : Atteinte motrice au premier plan, la présentation ressemble à la symptomatologie de la maladie de Parkinson.
- **La variante frontale de la MA** : On peut y retrouver des troubles comportementaux et des atteintes dysexécutives. Il a été catégorisé en 2 phénotypes distincts :
 - Alzheimer dysexécutif.
 - Alzheimer comportemental.

Ces 2 dernières présentations peuvent être prises initialement pour des troubles psychiatriques. On peut observer des symptômes neuropsychiatriques dans toutes les manifestations atypiques :

- **APC** : Dépression et anxiété.
- **APP** : Dépression, anxiété, irritabilité ou agitation.
- **SCB** : Apathie et désinhibition mais le profil neuropsychiatrique n'a pas encore été réellement caractérisé.

On constate une surreprésentation des femmes chez les patients atteints d'atrophie corticale postérieure, alors que les atteintes comportementales touchent plus souvent les hommes. On ne constate pas de plus prévalence d'un sexe par rapport à l'autre dans les autres présentations.

La présence simultanée de plusieurs phénotypes peut s'observer.

(90,91)

3.3.2.6.4 Variantes frontales de la maladie d'Alzheimer

En 1999, Jonhson et Al font la première description officielle d'un variant frontal de la MA. Entre 1996 et 2013, d'autres études ont également abordé l'existence de symptômes dyséxecutifs chez des patients suspectés d'être atteints de la MA sans pour autant avoir de confirmation définitive du diagnostic.

Le terme MA frontale était initialement utilisé pour parler des patients ayant une altération de leurs fonctions exécutives avec des dégénérescences neurofibrillaires au niveau frontal. Cela, sans qu'ils aient de réels troubles comportementaux. Aujourd'hui, il définit les patients ayant des atteintes comportementales ou dyséxecutives comme symptômes principaux.

La présentation la plus courantes des variants frontaux est une apathie associée à des troubles mnésiques et des atteintes des fonctions exécutives. Les troubles exécutifs sont plus sévères que dans la forme traditionnelle de la MA. Des symptômes communs aux DLFT (hyperorativité/persévération/déshinhibition) peuvent s'observer mais dans une moindre mesure. Ces symptômes font qu'environ 10 à 40% des variants frontaux sont diagnostiqués comme étant une DLFT. Les 2 variants frontaux peuvent parfois avoir des présentations similaires.

(90,91)

3.3.2.6.4.1 Alzheimer dysexécutifs

Le syndrome dysexécutif est un phénotype de la MA que l'on observe principalement dans les formes précoces (âge médian 71 ans).

Les troubles dysexécutifs sont au premier plan comme son nom l'indique avec une atteinte de :

- La mémoire de travail.
- Le contrôle inhibiteur.
- La flexibilité cognitive.

Les patients atteints de syndrome présentent initialement des difficultés pour s'organiser, maintenir en mémoire les informations, rester concentré sur une tâche, contrôler leurs impulsions/émotions et enfin ajuster leurs stratégies en cas d'erreur.

Cette symptomatologie fait que de nombreux patients atteints par ce phénotype peuvent être étiquetés comme troubles anxieux ou dépressif lors de la réalisation de Bilan neuropsychologique (BNP). On constate assez rarement la survenue de troubles comportementaux ou de changement de personnalité en dehors de l'apathie.

On peut retrouver des atteintes des fonctions exécutives dans d'autres types de démences notamment dans la forme comportementale de la DLFT. La différence est que, dans le cas de la MA, on observe une atteinte de la mémoire de travail en premier lieu. Alors que dans la DLFT, on a principalement une désinhibition.

En reprenant l'anamnèse des patients on a tendance à retrouver des antécédents d'HTA, de dépression, de trouble du sommeil ou de TC.

(90,91)

3.3.2.6.4.2 Alzheimer comportemental

Cette variante a été initialement décrites comme ressemblant aux troubles comportementaux retrouvés la DLFT. Entre 7 à 20% des DLFT diagnostiquées sont en réalité une forme comportementale de la MA. Elle correspond à 2% des cas rapporté de MA. Il existe une nette prévalence masculine (75%).

Elle reste relativement rare et précoce. Les premières manifestations apparaissent aux alentours de 60 à 70 ans. Contrairement aux formes dysexécutives, les troubles mnésiques et cognitifs pré-datent l'apparition des troubles comportementaux.

Du point de vue de la symptomatologie on observe :

- **De troubles cognitifs d'apparition précoce.**
- **Une apathie** : Contrairement à la DLFT, elle prime par rapport à la désinhibition ou au manque d'empathie.
- **Des délires et hallucinations** : Ils sont bien plus courants que dans les DLFT mais ils restent relativement rares.

(90,91)

3.3.2.6.5 Neuropathologie

La neuropathologie permet également de subdiviser la MA en plusieurs variants. La division se fait en fonction de la région cérébrales atteinte. Les variants sont définis par la distribution des dégénérescences neurofibrillaires et des plaques séniles.

Il existe des échelles qui caractérisent la sévérité des atteintes en fonctions des dépôts de plaques sénile (CERAD) et de dégénérescence neurofibrillaire (Braak). Mais elles ne sont pas forcément corrélées aux atteintes des formes atypiques.

Dans les formes atypiques, on retrouve une faible atteinte des hippocampes au profit d'une atteinte corticale plus prononcée. Cette présentation est plus courante chez les patients jeunes et chez ceux n'ayant pas le gène APOEε4. On retrouve également une densité plus forte de dégénérescences neurofibrillaires au niveau cortical et au niveau du noyau basal de Meynert.

La neuropathologie et la clinique ne se correspondent pas toujours. 11% des cliniques atypiques ont des lésions cérébrales traditionnelles. Alors que 38% des MA traditionnelles n'ont pas d'atteinte hippocampique. Néanmoins, les cliniques atypiques sont habituellement retrouvées lorsque les hippocampes sont épargnés par la pathologie.

(90)

3.3.2.7 Symptômes psychotiques

3.3.2.7.1 *Généralité*

Au cours de l'évolution de leur pathologie près de la moitié des patients vont présenter des symptômes psychotiques. Ils sont généralement atteints d'un MA d'intensité modérée à sévère. La survenue d'une psychose est donc un signe d'un phénotype plus sévère de la pathologie. Une fois que ces symptômes sont présents, le patient tend à majorer son déclin cognitif et à avoir une perte d'autonomie assez rapide.

Les thérapeutiques médicamenteuses sont peu efficaces et pourraient même aggraver la mortalité à court terme.

(83,92,93)

3.3.2.7.2 *Epidémiologie*

L'incidence des troubles psychotiques chez les patients atteints par la MA est d'environ 10% et la prévalence d'environ 40%. L'incidence cumulative à trois ans est estimée à presque 50%. Une prévalence plus proche de 25% a été retrouvée par certaines études. Cette différence peut s'expliquer par le stade de la maladie. On retrouve moins de symptômes psychotiques en phase prodromale.

Du point de vue des diverses manifestations, on retrouve une prévalence de 12% de délire et de 3% d'hallucination chez les patients souffrant de forme modérée. Par contre, toute forme confondue, on a une prévalence de 35% de délires et de 23% d'hallucinations.

(67,83,93)

3.3.2.7.3 *Facteurs de risque*

Il existe des facteurs de risque relatifs à l'apparition de troubles psychotiques chez les patients souffrant de MA tels que l'âge du patient, l'âge de début des troubles et la durée de la pathologie. Ces facteurs de risque, tout comme d'autres facteurs (le sexe du patient, son niveau d'éducation et les antécédents psychiatriques familiaux) n'ont aucun impact sur l'accélération du déclin cognitif et l'évolution péjorative des troubles.

(67)

3.3.2.7.4 Sémiologie

Les idées délirantes sont présentes chez environ 35% des patients atteints de MA. Elle rentre généralement dans 2 catégories :

- **Délires de persécution et de jalousie :**
 - Le patient est persuadé d'être en danger et/ou que quelqu'un lui veut du mal.
 - Le patient pense que ses proches vont l'abandonner et/ou le placer en institution.
 - Le patient est persuadé que son conjoint est infidèle.
- **Idées délirantes d'identification :** il s'agit d'interprétation erroné et délirante de son environnement. Elles sont en lien avec les altérations mnésiques et sensorielles :
 - Le patient pense être victime de vol.
 - Le patient est persuadé que leur maison n'est pas la bonne.
 - Le patient est persuadé que ses proches sont des imposteurs s'apparentant presque à un délire de Capgras.
 - Délire du pensionnaire fantôme.
 - Nuturing Syndrom.
 - Signe du miroir et trouble d'identification des images à la télévision.

Contrairement aux délires retrouvés dans la schizophrénie, les délires de la MA ne sont pas étranges ou complexes.

Les hallucinations font partis des symptômes les plus courants. Toutes les aires sensorielles peuvent être touchées mais les hallucinations visuelles sont les plus courantes. Les hallucinations acoustico-verbales typiques des troubles schizophréniques avec des voix multiples et des commentaires sur les comportements du patient sont très rares.

L'agitation n'est pas un symptôme psychiatrique à proprement parler. Mais elle impacte les manifestations psychotiques. Les patients agités tendent à avoir une clinique qui perdure dans le temps mais une meilleure réponse aux traitements. Les patients délirants non agités semblent avoir une plus grande propension à présenter des hallucinations.

(27,67,93)

3.3.2.7.5 Evolution des manifestations psychotiques et du déclin cognitifs

Une fois les symptômes apparus, ceux-ci tendent à persister pendant au moins 2 ans pour 43% des délires et 73% des hallucinations. Dans 54% des cas, les patients peuvent avoir une rémission des symptômes en 3 mois avec un traitement approprié. Une rechute au cours de l'année s'observe dans 27% des cas.

Les comorbidités et les antécédents neuropsychiatriques sont courants chez ce type de patients. Ils sont le marqueur d'une évolution péjorative de la maladie et d'une accélération du déclin cognitif. Ces patients ont tendance à être institutionnalisés beaucoup plus tôt. Cette évolution n'est pas en lien avec d'autres facteurs de risque.

Plusieurs études pointent l'existence d'un déclin cognitif accéléré avant même l'apparition des premiers symptômes psychotiques. Il serait lié à l'atteinte du lobe frontal et à une perte synaptique plus importante au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral.

La symptomatologie psychiatrique peut également être influencée par divers facteurs. L'aggravation des signes cliniques peut être provoquée par :

- Les comorbidités somatiques et psychiatriques.
- Les effets indésirables des traitements.
- Un mal être des aidants se reflétant sur leur comportement.
- Un décalage entre les attentes des aidants et le stade avancé de la pathologie.
- Un changement de routine.

(67,93)

3.3.2.7.6 Physiopathologie

L'apparition d'éléments psychotiques est considérée comme un phénotype à part entière et plus grave de MA. Son étiologie n'est pas précisément connue mais suppose une origine biologique et/ou une prédisposition génétique.

(67)

3.3.2.7.6.1 Génétique

Ce dernier point est soutenu par l'existence d'une agrégation familiale très forte (OR : 3.2 dans une fratrie) et part de nombreuses études notant une franche prédisposition génétique. On estime l'héritabilité à 61% pour les accès de psychose récurrents et à 30% pour les accès uniques.

Au sein de la population européenne, dans plusieurs cas, la survenue de duplication au sein de certain gène a été identifié comme étant un facteur de risque d'apparition de symptômes psychotiques : APC2, SET, JAG2 et ZFPM1.

Une origine polygénique est plus privilégiée car aucun gène spécifique n'a encore été identifié à ce jour. Plusieurs théories ont été explorée :

- **Locus spécifiques :**
 - Plusieurs loci au niveau des chromosome 2, 7, 8 et 15 : Ils ont été identifiés comme étant associés significativement à la survenue de troubles psychotiques.
 - Un locus du chromosome 14 proche du gène de la Preseniline 1 : Une étude a retrouvé une association entre l'absence d'hallucination et ce locus.
- **APOE** : Aucune association entre la présence de l'allèle APOEε.
- **Polymorphisme mononucléotidique** : Certains polymorphismes semblent être associés avec l'apparition de troubles psychotiques :
 - Au niveau de STK11 : Il code la serine/thréonine kinase 11 qui active la phosphorylation de Tau.
 - Au niveau de VSNL1 : C'est Visinin-like 1 qui code un capteur calcique neuronal jouant un rôle dans la plasticité neuronale.

(67,83,93)

3.3.2.7.6.2 Neurobiologie

Le mécanisme biologique des troubles psychotiques dans la MA est complexe. Il implique 2 fonctions principales et divers facteurs neurobiologiques :

- **La perte synaptique** : La perte synaptique est plus importante chez les patients avec des troubles psychotiques. En particulier au niveau de gyrus supérieur temporal, du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex pariétal inférieur. L'augmentation de la perte synaptique peut-être expliquée par l'augmentation des

atteintes des protéines BA solubles et de Tau. D'autres facteurs moléculaires comme la Kalirin joue un rôle dans cette perte.

- La taupathie : C'est le facteur sur lequel on a le plus de preuve de son lien avec la survenue de psychoses. En effet, plus la concentration et la densité des dégénérescences neurofibrillaires est élevée au sein du néocortex et du cortex préfrontal dorsolatéral plus il y a de risque pour le patient d'entrer en psychose.

 - Les BA solubles : Les oligomères solubles des protéines BA sont probablement la cause la plus importante de perte d'axones et de dendrites. Plus on a d'oligomères solubles moins la densité synaptique est importante. Chez les patients psychotiques on a des concentrations de AB-40 diminuées, des concentrations de AB-42 stables et un ratio AB-42/AB-40 plus élevé que chez les patients atteints de MA standard. L'abaissement du taux d'AB-40 renforcerait les effets néfastes d'AB-42 et augmenterait la perte synaptique que l'on observe chez les patients psychotiques. Par contre, la sévérité de l'atteinte des plaques séniles n'est pas corrélée avec la survenue de trouble psychotique.

 - La Kalirin : C'est une protéine activant une GTPase impliquée dans la croissance, la stabilité dendritique et la plasticité neuronale au niveau cortical. Elle module l'expression des récepteurs AMPA synaptiques. La diminution du taux de Kalirin est associée à une perte synaptique et à l'apparition de troubles psychotiques. C'est pourquoi on retrouve une baisse du taux de Kalirin à la fois chez des patients Alzheimer présentant des troubles psychotiques mais aussi chez des patients schizophrènes.
- **L'altération de la neurotransmission :**
- Récepteurs dopaminergiques : Les patients atteints de troubles psychotiques ont une densité plus importante des récepteurs dopaminergique D3 au niveau du striatum est en particulier du noyau accumbens. Cette augmentation est indépendante de l'utilisation de neuroleptiques ou de la présence comorbide de MCL. On ne sait pas encore si cette augmentation est la cause des troubles ou la conséquence. Par contre, le polymorphisme de ces récepteurs n'est pas forcément lié à la survenue des troubles.

- **Récepteurs sérotoninergiques** : Les patients avec des symptômes psychotiques présentent un abaissement du taux de récepteurs sérotoninergiques 5-HT au niveau du cortex ventro-temporal et du présubiculum. Cette baisse se justifie en partie par la perte cellulaire au niveau du noyau raphe dorsal. On observe ainsi une augmentation du ratio Acétylcholinestérase/5-HT. Le polymorphisme de la sérotonine semble également être lié à la survenue de psychose mais pas celle d'agitation ou de dépression.
- **Récepteurs muscariniques** : On constate une augmentation de la densité des récepteurs muscariniques M2 au niveau du gyrus temporal moyen chez les patients présentant des hallucinations. On a aussi une diminution des récepteurs muscariniques non M2 au niveau du gyrus orbito-frontal chez les patients psychotiques en général.

(67,92–95)

3.3.3 Maladie à corps de Lewy

3.3.3.1 Généralité

La MCL est une maladie neurodégénérative liée au vieillissement. Elle est caractérisée par l'accumulation dans les neurones, de protéines alpha synucléine agrégées au sein des corps et des neurites de Lewy.

Les corps de Lewy sont retrouvés très couramment dans les explorations neuropathologiques de patients souffrant de démence. Seuls les signes de la MA sont plus fréquents. En dehors de la MCL, on les retrouve chez des patients souffrant de DP C'est pourquoi il existe une controverse vis-à-vis de la distinction entre la DP et la MCL. Il est communément admis qu'on parle de DP et non de MCL, si les troubles cognitifs s'installent dans le cadre d'une maladie de Parkinson (MP) déjà connue. Cliniquement leurs symptomatologies sont séparées par la règle des « 1 an » qui spécifie que, dans le cadre d'une DP, les symptômes moteurs prédatent d'un an l'apparition des troubles cognitifs. Les 2 sont rassemblées sous le terme de synucléopathie et sont considérées comme la 2^e cause de troubles neurodégénératifs.

Le neuropathologiste Frederick Lewy a décrit pour la première fois en 1912, des inclusions cytoplasmiques anormales de protéines au sein de la substance noire de patients atteints de la

MP. Ces dépôts anormaux prendront en 1919 le nom de corps de Lewy. Ce n'est qu'en 1961 que la présence de corps de Lewy au sein du cortex cérébral fut associée à la survenue de démence par le Dr Haruo Okazaki. La MCL put être alors individualisée chez 2 patients présentant un syndrome démentiel associé à des corps de Lewy et sans syndrome parkinsonien. Son diagnostic est resté très rare jusqu'en 1984, où la découverte de la coloration de l'ubiquitine et de l'alpha synucléine a permis une identification plus facile des corps de Lewy. Ce n'est qu'en 1996 qu'un consortium international dirigé par le Dr Ian McKeith attribua le terme de MCL à cette pathologie.

La MCL n'est pas citée au sein des classifications internationales avant la révision du DSM-4 dans les années 2000. C'est à partir du DSM-5 et de la Classification Internationale des Maladie (CIM) 11 que la MCL fut définitivement incluse dans ces classifications.

Les patients atteints de MCL présentent des symptômes cognitifs, neuropsychiatriques et moteurs ainsi que des troubles du systèmes nerveux autonomes et des troubles du sommeil. La présentation est très hétérogène d'un patient à l'autre et peut fluctuer chez un même patient. Cette fluctuation est une des caractéristiques principales de la maladie

La comorbidité avec la MA est majeure. Environ 80% des patients présentant une MCL sont également atteints de la MA.

(96–100)

3.3.3.2 Epidémiologie

La prévalence des patients atteints de MCL correspond à entre 4 et 8% des patients déments. En 2018, il est avancé que cette prévalence serait plus proche des 4,2%. Il est important de noter que la MCL est généralement sous diagnostiquée en pratique clinique et donc que la prévalence de la MCL serait plus importante. Grâce au progrès diagnostique, certaines études suggèrent que la prévalence de la MCL s'élèverait à entre 10 et 15% de toutes les démences.

Aux USA, l'incidence de la MCL est estimée à 3,5 pour 100 000 personnes par an et à 31,6 pour 100 000 personnes chez les plus de 65 ans. En comparaison, en France cette incidence serait de 112 pour 100 000 chez les plus de 65 ans. Cette différence s'explique par le fait que

dans l'étude américaine, les patients ne présentant pas de signes francs de syndrome extrapyramidal ont été exclus.

Parmi les patients atteints de MCL on observe une prévalence des hallucinations à 78% et celle des délires à 25%.

(3,98,101,102)

3.3.3.3 Facteurs de risque/protecteurs

Les facteurs de risque liés à la MCL sont :

- **L'âge avancé** : Si on regarde au niveau de la prévalence de la MCL, l'âge des patients atteints de MCL est moins élevé que pour les autres types de démences. Cela s'explique en grande partie par le fait que la mortalité de la MCL est plus importante que dans les autres types de pathologie démentielle. Ainsi, la MCL est moins courante chez les personnes ayant un âge très avancé.
- **Le sexe masculin.**
- **Présence d'un MCI non amnésique associé à :**
 - Un syndrome parkinsonien.
 - Des fluctuations de ses manifestations.
 - Des ralentissements à l'électroencéphalogramme (EEG).
 - Des anomalies des praxies constructive au Mini Mental State (MMSE).
- **Présence d'un trouble du système nerveux autonome idiopathique.**
- **Présence de troubles du comportement du sommeil paradoxal**
- **Présence de nombreux épisodes délirants dans l'histoire de la maladie du patient**

La plupart des cas de MCL sont sporadiques. Cependant, il existe plusieurs facteurs de risque génétiques qui ont été mis en évidence dans la MCL :

- La Mutation de SNCA et GBA.
- La présence de l'allèle APOEε4 (surreprésenté dans les cas sporadiques de MCL).
- La présence du locus CNTN1.

Les plus importants sont les mutations de GBA et la présence de l'allèle APOEε4. D'autres mutations présentent également une association moindre avec la MCL. Ce sont celles de SCARB2, GBA, LRRK2, SNCA, MAPT, PESN1/2 et APP.

La présence de l'allèle APOEε2 semble être un facteur protecteur.
(100–103)

3.3.3.4 Physiopathologie

3.3.3.4.1 *Génétique*

La génétique joue un rôle important dans la survenue de la MCL mais les gènes qui en sont à l'origine ne sont pas encore clairement identifiés. Cela s'explique premièrement par le fait que son diagnostic reste difficile malgré les progrès techniques. En effet, sa présentation peut se retrouver dans d'autres types de troubles démentiels. Ensuite, la MCL est généralement étudiée dans le cadre des synucléopathies. Donc, il n'y a pas de délimitation claire sur le plan génétique entre la MCL, la MP et la DP. La toute première étude du génome centrée sur la MCL a été réalisée en 2017 et semble indiquer que la MCL a des caractéristiques génétiques qui lui sont propres.

Parmi les gènes cités précédemment dans les différents facteurs de risque :

- **SNCA** : C'est un gène important dans la physiopathologie de la MCL. Il code l'alpha synucléine. Ses mutations sont très rares mais elles sont retrouvées dans de nombreuses études de cas sporadiques de MCL. Ce sont des duplication de p.Ala53Thr ou p.Glu46Lys. Cependant, elles ne sont pas spécifiques de la MCL. On les observe aussi dans de nombreux cas de MP, de DP voir même dans certains cas de DLFT. Il semble également avoir une certaine corrélation entre le type de pathologie et la région de SNCA portant la mutation. La région 5' semble associée au phénotype de la MCL. Il est également suggéré que le taux de méthylation de SNCA est diminué dans le cadre d'une MCL.
- **GBA** : Il code une enzyme lysosomale, la B-gluco-cérébrosidase. Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme de glycosphingolipides complexes. La présence de mutations au sein de ce gène va réduire l'activité de la B-gluco-cérébrosidase. Comme pour le SNCA les mutations de ce gène se retrouve dans tout type de synucléopathies. Néanmoins, les patients atteints de MCL ont 8 fois plus de risque d'être porteurs de la mutation. Ce risque est également plus important que chez les

patients souffrant de DP. GBA est très probablement impliqué dans la genèse et la propagation de la MCL mais les mécanismes sont encore inconnus.

- **APOEε4** : Même si l'allèle APOEε4 est principalement connu comme facteur de risque de la MA, son association avec la MCL est confirmée depuis plus de 20 ans. Il est théorisé que cette association viendrait du fait qu'il y existe des bases communes entre la neuropathologie de la MA et de la MCL. Par contre, APOε4 n'est pas du tout lié avec la DP.

(97,100,102,103)

3.3.3.4.2 *Neuropathologie*

Sur le plan microscopique, la MCL est caractérisée par une accumulation anormale d'inclusions cytoplasmiques de protéine alpha synucléine au sein des corps et des neurites des neurones dopaminergiques. Ces accumulations, comme dit précédemment, forment les corps et les neurites de Lewy.

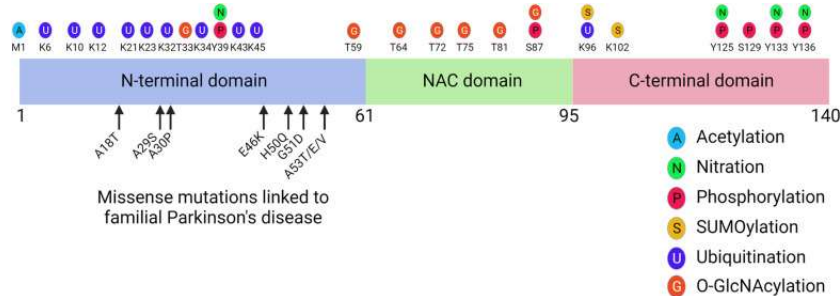
3.3.3.4.2.1 Alpha synucléine et formation des corps de Lewy

L'alpha synucléine est une protéine membranaire neuronale localisée essentiellement dans la zone présynaptique des axones terminaux. Ce positionnement suggère qu'elle pourrait avoir un rôle dans la libération des neurotransmetteurs et dans la plasticité synaptique. Cependant, son véritable rôle dans la neurotransmission reste encore inconnu à ce jour.

L'alpha synucléine est composée de 140 acides aminés. Elle se divise en 3 domaines :

- **Le domaine N terminal** (acide aminée 1 à 60) : Il possède 7 répétitions d'une succession de 11 triplets qui a des propriétés de liaison aux lipides membranaires des vésicules synaptiques. Une fois liées aux membranes, ces répétitions forcent la protéine à adopter une forme d'hélice amphipathique pour s'adapter à la courbe de la membrane vésiculaires. Elles sont ainsi responsables du positionnement préférentiel de la protéine dans la zone présynaptique.
- **La région centrale** (acide aminée 61 à 95) : Elle contient une zone hautement amyloïdogénique appelé le composant non BA ou NAC (Non Amyloïde bêta Component). Le NAC joue un rôle crucial dans l'agrégation de la protéine en fibrille amyloïde.

- **Le domaine C terminal** (acide aminée 96 à 140) : Il est responsable de sa forme normalement dépliée. Sa troncature a pour effet d'augmenter le risque d'agrégation de la protéine.



Structure de la protéine alpha synucléine

(97)

Dans les conditions physiologiques, l'alpha synucléine existe dans le cytoplasme des neurones, dans un équilibre dynamique entre monomères dépliés solubles et formes oligomériques insolubles en hélice amphipathique. Ces dernières incluent notamment des tétramères. Il est admis que la liaison de l'alpha synucléine aux lipides membranaires est une étape clef de son oligomérisation. Les membranes lipidiques favorisent cette étape car les oligomères, une fois liés, participent à leur perméabilisation.

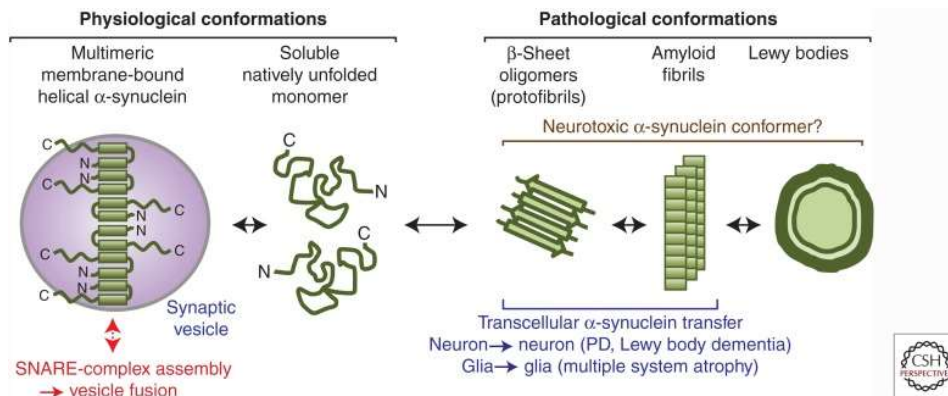


Schéma des différentes conformations de l'alpha synucléine

(104)

Le mécanisme de formation de corps de Lewy n'est pas réellement connu. Dans les conditions pathologiques, l'alpha synucléine est produite en excès et les monomères vont subir un changement de conformation. Ils passent d'un simple enroulement à une structure en feuillet bêta-plissé. Cette structure est considérée comme neurotoxique mais la nature de cette neurotoxicité est encore inconnue.

Lorsque ces protéines pathologiques s'oligomérisent en tétramères, elles s'agrègent sous forme de fibrilles amyloïdes. Les fibrilles vont ensuite perturber l'intégrité de la membrane vésiculaire et être relâchées dans le cytoplasme. Puis, elles vont participer à la formation des corps de Lewy en s'associant avec d'autres fibrilles, des monomères, des tétramères, des organites et des portions de membranes vésiculaires. On finit également par avoir un taux de tétramères bien plus élevés que celui des monomères.

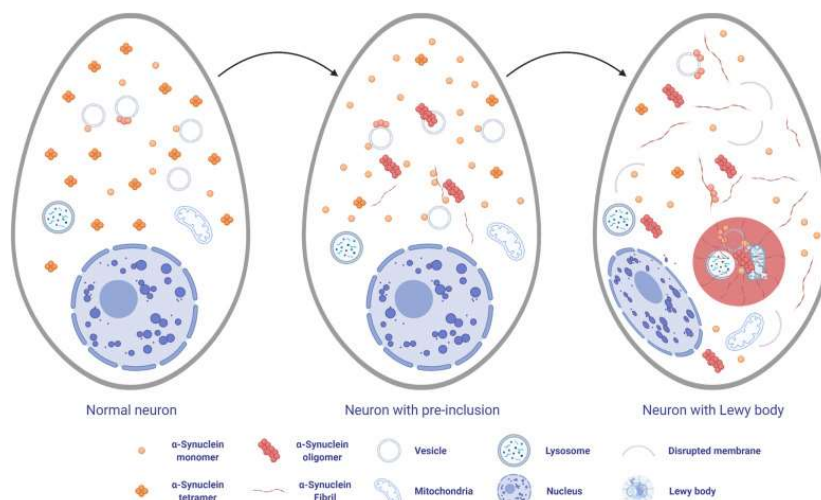


Schéma hypothétique de la formation des corps de Lewy

(97)

Plusieurs facteurs favorisent et sont impliqués la formation des corps de Lewy :

- **La surexpression de l'alpha synucléine.**
- **Les modifications post transcriptionnelles de l'alpha synucléine :** Elles sont impliquées à divers degrés dans le changement de conformation et la neurotoxicité de l'alpha synucléine. Il faut noter que les modifications citées ci-dessous restent assez rare :
 - La phosphorylation : Elle peut impacter la structure de l'alpha synucléine, sa capacité de liaison membranaire, l'oligomérisation et la formation des fibrilles. Dans les condition normale l'alpha synucléine est phosphorylée, en particulier au niveau de la sérine 87 et 129. La phosphorylation de ces 2 sites est associée avec une inhibition de l'agrégation. On observe la même association avec celle des tyrosines 125, 133 et 135.
 - L'acétylation : Elle augmente la capacité de formation des hélices amphipathiques, l'affinité pour les membranes phospholipidiques et la résistance à l'agrégation.

- L'ubiquitination : Elle joue un rôle mais ce dernier est très peu compris. L'ubiquitine est cependant toujours retrouvée au sein des corps de Lewy.
- La glycation : Elle est un des marqueurs des corps de Lewy. In vitro, il a été constaté qu'elle peut accélérer l'agrégation.
- La glycolysation : Elle inhiberait les capacités d'agrégation, en particulier au niveau du NAC.
- La nitration et l'oxydation : Elles sont impliquées dans la pathogénèse de la MCL. Il n'est pas encore clair s'elles sont un facteur déclencheur de l'agrégation ou si elles apparaissent en réaction à la formation de nitrogène réactif au sein des fibrilles. La nitration est pour le moment considérée comme un des éléments à l'origine de l'oligomérisation qui est à la base de l'agrégation. Cependant, elle préviendrait également la formation des fibrilles et la liaison aux membranes phospholipides.
- La protéolyse des extrémités N et C terminales : Elle survient dans les conditions physiologiques. Les corps de Lewy contiennent principalement des alpha synucléines dont la longueur est conservée en dehors de petites coupures de l'extrémité C terminale. Ces dernières favorisent l'agrégation à cause du manque d'équilibre entre les 2 extrémités.
- **La liaison aux lipides membranaires** : Tout comme dans les conditions physiologiques, elle favorise l'oligomérisation. L'agrégation découlant de l'oligomérisation elle est également encouragée par la liaison membranaire.
- **La perte de l'intégrité membranaire** : Elle stimulerait l'agrégation de l'alpha synucléine via la libération dans le cytoplasme de facteur pro-agrégant tels que les histones.

Les alpha synucléines pathologiques se diffuseraient dans le cerveau, de la même manière que des prions, en passant d'un neurone atteint à son voisin le plus proche. Certaines études avancent que les alpha synucléines agrégées une fois dans des neurones « sains » stimuleraient la formation de nouveaux agrégats en séquestrant des alpha-synucléines « saines ». Cependant la proximité neuronale n'est pas le seul facteur entrant en jeu dans la diffusion de la MCL. Il a été proposé que la maladie débute dans le tronc cérébral au sein du noyau ambigu (noyau moteur dorsal commun au nerf vague et au nerf glossopharyngien) ou au sein de la zone intermédiaire de la formation réticulée. Elle aurait ensuite une diffusion rostrale au sein du système nerveux. Passant par la substance noire et les ganglions basaux avant d'atteindre le

système limbique et le néocortex. Cependant, cette diffusion caudo-rostrale n'est pas systématique et il existerait d'autres schémas de diffusion possibles.

(97,100,102,104,105)

3.3.3.4.2.2 Impact de l'accumulation de corps de Lewy sur les neurones

La surexpression de l'alpha synucléine et la formation des corps de Lewy engendrent une diminution de l'expression des autres protéines présynaptiques. Cela inclue les protéines qui jouent un rôle dans la régulation de l'exocytose (VAMP et complexine), de l'endocytose (amphiphysine) et du regroupement des vésicules présynaptiques (synapsine).

L'accumulation de corps de Lewy provoque une diminution de près de 78% du nombre de vésicules présynaptiques. Elle double le nombre de citernes du réticulum endoplasmique. Ces dernières sont larges et irrégulières et sont, dans 92% des cas, toujours attachées à la membrane cytoplasmique. En parallèle, le nombre d'évaginations de la membrane cytoplasmique au niveau de la synapse sont également augmentées de 55%. On observe alors une expansion de cette membrane. Il est ainsi supposé que l'accumulation de corps de Lewy jouerait un rôle direct dans l'inhibition des mécanismes de l'endocytose. Les mécanismes moléculaires sous-jacent à ces divers phénomènes font encore l'objet de recherche.

L'alpha synucléine pathologique interagit également avec la protéine prion qui va déclencher une cascade de signalisation qui aboutit à la dysfonction du neurone.

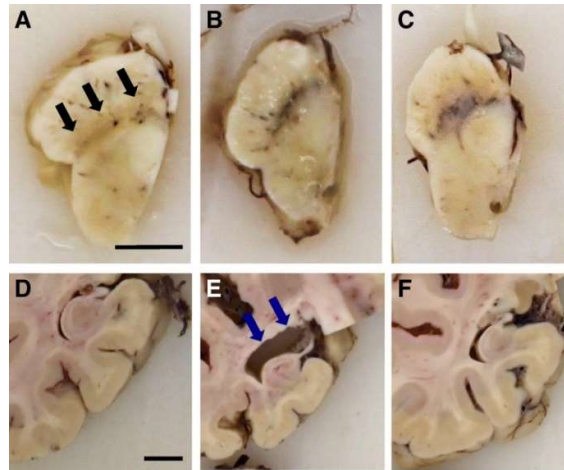
Au final, tous ces mécanismes provoquent une dysfonction des neurones dopaminergiques contenant les corps de Lewy. Leur présence va stimuler l'activation et l'expansion clonale des lymphocytes T chargés d'éliminer les neurones anormaux. L'alpha synucléine va également stimuler la sécrétion d'interleukine IL17 par les lymphocytes Th17. Cette cytokine pro-inflammatoire est connue pour jouer un rôle central dans les mécanismes de neurodégénération. Notamment par la promotion de la dysfonction de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et de l'inflammation du système nerveux central.

(100,106,107)

3.3.3.4.2.3 Atteinte neuronale macroscopique

La perte des neurones dopaminergiques pigmentés de la substance noire touche essentiellement le néocortex et le système limbique dans la MCL. Elle peut être visible macroscopiquement. Certaines atteintes sont similaires à celle de la MA comme une atrophie corticale généralisée. Néanmoins contrairement à la MA, le lobe temporal médial est relativement bien conservé.

(100)



Photos d'atrophie cérébrale macroscopique liée à la MCL

(100)

3.3.3.5 Sémiologie

3.3.3.5.1 *Phase prodromale*

Il n'y a pas de consensus pour définir la phase prodromale de la MCL en raison de ses manifestations très hétérogènes. En général on observe un ou deux symptômes typiques de la MCL en association avec de légères plaintes cognitives. Tous les symptômes de la MCL peuvent se manifester durant la phase prodromale

Cependant 3 types de présentations semblent être les plus courantes :

- **Troubles cognitifs au premier plan** : Les troubles touchent la mémoire à court terme et la capacité de récupération des informations. L'attention, les fonctions exécutives et les aptitudes visuospatiales peuvent également être impactées. Lorsqu'elles le sont, elles peuvent apparaître avant les atteintes mnésiques. En effet, elles peuvent s'observer 6 ans avant le diagnostic de MCL contre 2 ans pour les troubles mnésiques. Parmi les patients avec une MCI qui évolueront vers une

MCL, on dénombre 27% de MCI amnésiques touchant plusieurs fonctions cognitives contre 6% de MCI amnésiques touchant une seule fonction cognitive.

- **Épisodes récurrents de confusion et de fluctuations des capacités attentionnelles et de l'éveil au premier plan :** Ces épisodes sont rapportés par près de 43% des proches des patients. La confusion s'observe plus souvent dans les phases prodromales de MCL (25%) que lors de celles d'une MA (7%). Aucune des causes habituelles de confusion ne sont retrouvées lors des bilans.
- **Symptômes psychiatriques au premier plan :** La présence d'hallucinations visuelles détaillées et précoces chez des patients présentant un MCI est très spécifique d'une évolution vers une MCL. Cependant, l'absence d'hallucination n'élimine pas la MCL. Seuls 22% des patients ayant déclenchés une MCL par la suite avaient eu des hallucinations visuelles lors de la phase prodromale. Les autres manifestations psychiatriques fréquemment observées durant la phase prodromale sont les épisodes dépressifs récurrents, les délires de persécutions systématisés tel que le syndrome de Capgras ou encore l'anxiété et l'apathie. La présence d'intolérance majeure aux neuroleptiques et la survenue accrue de parasomnie lors de la prise d'antidépresseur peuvent orienter le diagnostic vers celui d'une phase prodromale de MCL.

Les parasomnies (détaillées dans la partie suivantes) sont l'un des premiers symptômes à apparaître. Elles peuvent être présentes jusqu'à une 10^{aines} d'années avant l'apparition des troubles cognitifs et du syndrome parkinsonien.

Un syndrome parkinsonien peut s'observer chez 26% des patients durant cette phase. En cas de forme familiale de MCL, les symptômes moteurs précèdent généralement de longue date les troubles cognitifs. L'association de syndrome parkinsonien et d'hallucination visuelle peut se retrouver dans 13% des cas.

L'atteinte du système nerveux autonome est rapportée par les patients dans 25 à 50% des cas (constipation, incontinence, trouble érectile, hypotension orthostatique...). Lorsque ces manifestations sont isolées, on peut observer dans 34% des cas une évolution vers l'une des 3 synucléopathies au cours des 6 années suivantes. 52% des évolutions se feront vers une MCL.
(100,102,108)

3.3.3.5.2 Phase démentielle

Les premiers symptômes démentiels sont les troubles cognitifs, la plupart du temps, associés avec des hallucinations visuelles. Les symptômes moteurs extrapyramidaux peuvent soit apparaître dans la même temporalité soit très peu de temps après.

A la fin de son évolution, les manifestations cliniques de la MCL et ses atteintes neurodégénératives sont indiscernables de celle de la DP. (99,103)

3.3.3.5.2.1 Troubles cognitifs

Le déclin cognitif est progressif. Les premières atteintes apparaissent généralement après 55 ans. La mémoire à court terme est un des premiers domaines affectés. Contrairement à la MA, où l'encodage par l'hippocampe est la source du problème, dans la MCL l'atteinte de la mémoire à court terme se traduit par des difficultés à récupérer des informations déjà mémorisées. L'indiçage peut améliorer la récupération de l'information.

La mémoire à court terme n'est pas la seule à être atteinte. Les capacités attentionnelles, les fonctions exécutives et les aptitudes visuospatiales sont très régulièrement impactées dès le début de la pathologie.

Les patients rapportent des difficultés à effectuer plusieurs tâches en même temps que ce soit chez eux ou au travail. Ils peuvent également avoir tendance à perdre le fil des discussions et à se perdre régulièrement lors de la conduite. Ce dernier point peut être compensé par le patient par une utilisation plus fréquente d'un GPS.

(99,109)

3.3.3.5.2.2 Fluctuations des capacités cognitives, attentionnelles et de la vigilance

L'attention et la vigilance des patients peut grandement varier au cours d'une même journée. Ces fluctuations sont typiques de la maladie si elles surviennent précocement. Elles font évoquer une confusion mentale chronique.

Elles peuvent être difficiles à distinguer des effets secondaires de certains traitements ou encore des manifestations d'une pathologie infectieuse sous-jacente. Elles se manifestent sous la forme de comportements inconstants, de propos incohérents, de variations de l'attention et d'une véritable atteinte du niveau de conscience.

Le patient peut présenter des épisodes de fatigue, de somnolence voir une véritable léthargie en journée. Les siestes de plus d'une heure sont courantes même si le patient a passé une nuit correcte. De plus, il est généralement difficile à réveiller. Les proches décrivent aussi une tendance à regarder dans le vide et à perdre le fil de ses pensées. Le discours du patient en devient alors peu compréhensible et désorganisé.

(68,99,109)

3.3.3.5.2.3 Troubles moteurs extrapyramidaux

L'apparition d'un syndrome parkinsonien est très courante au cours de la MCL. Environ 85% des patients vont en présenter un au cours de l'évolution de leur pathologie. La triade du syndrome parkinsonien (akinésie/bradykinésie/hypokinésie) n'est pas forcément présente dans sa totalité. On observe généralement un seul de ces symptômes à l'instar d'une DP où les 3 sont obligatoirement présents.

Les troubles moteurs sont dans la majorité des cas symétriques. La bradykinésie et la rigidité plastique sont plus souvent observées par rapport aux tremblements de repos.

(99,109)

3.3.3.5.2.4 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil peuvent être sévères. Ils incluent l'insomnie, les troubles du sommeil paradoxal (cauchemars, agitation nocturne, troubles comportementaux...), la fragmentation du sommeil, le syndrome des jambes sans repos, le syndrome des mouvements périodiques des membres, le syndrome d'apnée obstructive et la somnolence diurne.

Les troubles comportementaux du sommeil paradoxal visibles dans la MCL correspondent à une parasomnie durant laquelle le patient bouge et agit comme dans son rêve. Ils sont encore plus marqués si le patient rêve qu'il est poursuivi ou attaqué. Plus les émotions ressenties dans le rêve sont puissantes et négatives, plus le patient présente des comportements hétéro-agressifs (coup de pieds, de poings...) ou des cris. S'il dort en présence d'une autre personne, il est fort probable que des blessures soient infligées par accident au patient ou à son partenaire.

Ces troubles sont particulièrement fréquents, environ 76% des patients en ont.

(63,98,99,109)

3.3.3.5.2.5 Troubles du système nerveux autonome

Il existe un très grand panel de signes et de symptômes relatifs à l'atteinte du système nerveux autonome. Ils sont associés avec une progression accélérée de la MCL et une espérance de vie diminuée. Ils ont tendance à survenir plus tardivement que les autres symptômes. Ils ont un effet très négatif sur la qualité de vie des patients. Parmi eux on compte :

- **L'hypotension orthostatique.**
- **Les dysfonctions gastro-intestinales :** L'ensemble du tractus digestifs peut être atteint avec des symptômes comme l'hypersialorrhée, la dysphagie, la gastroparésie ou la constipation. La constipation est le symptôme le plus courant. Elle est probablement le résultat d'un ralentissement du transit et de la dyssynergie du plancher pelvien. Le ralentissement du transit se traduit par des sensations de ballonnement, des reflux ainsi que des éructations. L'ensemble de ces symptômes ont un effet sur l'absorption des traitements qu'il est important de prendre en compte.
- **Les troubles urinaires :** Tout comme les troubles digestifs, les troubles urinaires sont très fréquents. Les patients rapportent des urgenturies, des mictions plus fréquentes et des incontinences urinaires.
- **L'hyperhidrose :** Ce symptôme est associé à une forme plus sévère de la pathologie mais il n'est pas vu couramment.

(98,99)

3.3.3.5.2.6 Intolérance aux neuroleptiques

Cette intolérance est le résultat de la perte des neurones dopaminergiques. Les patients atteints de MCL vont alors présenter des effets indésirables accrus lors de l'administration de neuroleptiques. En premier lieu, on observe un syndrome extrapyramidal majeur. Les neuroleptiques engendrent également une majoration des trouble cognitifs avec l'apparition d'un syndrome confusionnel.

(98,99)

3.3.3.5.2.7 Chutes

Les chutes sont très courantes chez les patients atteints de MCL. Leurs origines sont multifactorielles et incluent les symptômes parkinsoniens (perte d'équilibre), la dysautonomie

(syncope causée par l'hypotension orthostatique) et la fragilité intrinsèque des patients. Elles contribuent à une perte d'autonomie importante chez les patients.

(63,98)

3.3.3.6 Symptômes neuropsychiatriques

3.3.3.6.1 Généralité

Les patients atteints de MCL présentent une grande variété de symptômes neuropsychiatriques incluant des hallucinations visuelles, d'autres types hallucinations sensorielles, des délires systématisés, de l'apathie, de l'anxiété, de la dépression ou encore des troubles du comportement hétéro-agressifs.

(98–100,109)

3.3.3.6.2 Epidémiologie

La prévalence des symptômes neuropsychiatriques s'élève à 75% dans la MCL. Les hallucinations visuelles sont présentes chez près de 80% des patients. Les délires systématisés s'observent chez 75% des patients mais ils ne durent pas forcément dans le temps. Les dépressions sévères sont également courantes et se retrouvent dans 30% des cas.

(110)

3.3.3.6.3 Sémiologie

Les hallucinations visuelles complexes et récurrentes sont l'un des marqueurs de la pathologie. Elles surviennent très tôt dans l'évolution de la maladie et sont présentes durant au moins 6 mois. Les patients rapportent voir quotidiennement des personnes, des proches décédés, des animaux ou des enfants de manière très détaillée. Les hallucinations sont décrites comme interagissant avec l'environnement du patient. Elles durent généralement plusieurs minutes. Au début de la pathologie, elles sont uniquement visuelles. Elles sont donc dénuées de son, d'odeur et le patient ne les touche jamais. Elles sont souvent très bien tolérées et elles n'engendrent pas de participation affective notoire. Cependant, pour certains patients, elles peuvent être la source de dysphorie ou de peur.

Elles sont bien distinctes des illusions qui sont habituelles. Elles sont présentes très tôt dans l'évolution de la pathologie mais elles sont aspécifiques. Elles surviennent fréquemment dans les endroits peu éclairés ou au cours de la nuit.

Plus tardivement au cours de l'évolution de la pathologie, des délires peuvent survenir. La plupart du temps, il s'agit de délire de persécution. Plus précisément, des délires d'infidélité, d'intrusion dans le domicile ou de vol. Le dernier survient souvent suite à l'oubli par le patient de l'endroit où il a posé un objet. Avec l'aggravation des troubles cognitifs, le patient peut développer un syndrome de Capgras.

Les dépressions récurrentes de survenue tardive sont également l'une des présentations assez habituelles de la MCL.

(98–100,108,109,111)

3.3.3.6.4 Evolution des manifestations psychotiques

L'évolution des troubles psychiatriques de la MCL suit un continuum. Les premiers symptômes étant des illusions mineures. Puis, les hallucinations visuelles apparaissent. Le patient arrive encore à les identifier en tant que telles. La perte de l'insight vis-à-vis des hallucinations correspond globalement à l'apparition des délires et des autres types d'hallucinations. C'est à ce moment que les hallucinations visuelles, qui étaient jusque-là bien tolérées, deviennent source d'anxiété et d'angoisse pour le patient.

(111)

3.3.3.6.5 Physiopathologie

Les hallucinations et les délires au sein de la MCL auraient des origines physiopathologiques différentes. Ces symptômes sont liés aux atteintes de la neurotransmission cholinergique au niveau du lobes temporal et du néocortex pariétal. Les mécanismes exacts font encore l'objet de recherches.

Contrairement à la MA, où la présence des symptômes psychotiques est liée à l'accumulation des plaques neurofibrillaires, dans la MCL cette relation est inverse. C'est l'étendue et la densité des dépôts des corps de Lewy (qui reflètent l'atteinte des neurones cholinergiques) qui sont associées avec la persistance des hallucinations visuelles. En effet, plus les corps de Lewy sont prévalents, moins il y a de plaques neurofibrillaires au sein des neurones.

Plus le déficit cholinergique est sévère au niveau du lobe temporal, plus le patient présente des hallucinations visuelles persistantes. En effet, ces hallucinations sont liées à la diminution de la

choline acétyltransférase dans cette région. On peut noter qu'une diminution des récepteurs muscariniques M1 s'observe également dans cette région.

La survenue de délires est associée à une augmentation du taux de récepteurs muscarinique au sein de la région de Brodmann 36 (localisée dans le gyrus parahippocampique). Il est théorisé que la suractivation de ces récepteurs jouerait un rôle central dans la genèse des délires dans le cadre de la MCL. La persistance des délires est également associée avec l'étendue des dépôts des corps de Lewy.

(110–112)

3.3.4 Démence Parkinsonienne

3.3.4.1 Généralité

La DP est un trouble neurodégénératif causé par le vieillissement. Cependant, il est parfaitement possible de l'observer chez des patients de moins de 65 ans. C'est une évolution très classique de la MP.

La MP est à l'origine d'un syndrome parkinsonien. Elle en est la cause la plus courante. Près de 80% des patients atteints de la MP vont déclencher une DP au-delà de 15 ans d'évolution de la pathologie et 30% des patients peuvent présenter des troubles cognitifs dès le diagnostic de la MP. On parle de DP lorsque qu'une démence est retrouvée au moins un an après le diagnostic d'une MP.

Comme dit précédemment, la MP et la DP font partie de la famille des synucléopathies. C'est-à-dire que, tout comme la MCL, la MP et la DP sont causées par l'accumulation de corps de Lewy au sein des neurones dopaminergiques. La DP et MCL diffèrent uniquement au niveau de la séquence d'apparition des symptômes parkinsoniens et cognitifs. A la fin de leurs évolutions, leurs présentations sont globalement identiques. Les similarités sur le plan clinique, neuropathologique et neuropsychologique entre la DP et la MCL ont abouti à une théorie. Celle selon laquelle la DP et la MCL sont 2 expressions phénotypiques distinctes d'un même mécanisme neurodégénératif.

C'est en 1817 que James Parkinson décrit pour la première fois des symptômes de la MP dans une courte étude appelée « essai sur la paralysie tremblante ». Il rapportait notamment des

tremblements des extrémités, un ralentissement moteur et des chutes à répétition chez 6 patients. Cette étude est globalement passée inaperçue avant sa redécouverte par Jean Martin Charcot à la fin du XIXe siècle. Ce dernier ajouta la rigidité plastique au tableau clinique et détermina qu'une paralysie n'était pas responsable de la symptomatologie.

Suite à la découverte des corps de Lewy en 1912, le Dr Gonzalo Rodriguez Lafora confirma un an plus tard leur présence au sein des corps neuronaux de patients atteints de la MP.

Le Dr Kenji Kosaka, observa en 1976 la présence des corps de Lewy au sein du néocortex de patients présentant des troubles cognitifs associés à un syndrome parkinsonien. Il proposa alors de rassembler la MCL, la MP et la DP au sein d'un même groupe de pathologie causées par la présence de corps de Lewy.

La DP tout comme la MCL n'a été reconnue par les classifications internationales qu'à partir du DSM-5 et de la CIM-11.

La comorbidité avec la MA est aussi élevée. Plus de 30% des patients atteints de DP présentent aussi une MA.

(68,96–98,102)

3.3.4.2 Epidémiologie

La MP en elle-même a une prévalence de 150 pour 100 000 personnes dans la population générale. Après 65 ans, elle s'élève à 1,5%. C'est une pathologie qui touche généralement les personnes de plus de 60 ans mais dans 10% des cas elle se déclenche avant 40 ans. Le pic de prévalence est vers 85 ans.

En 2005, la prévalence de la DP au sein de la MP était estimée à 24,5%. D'autres études retrouvaient des résultats similaires avec une prévalence comprise entre 20 et 30%. En 2018, une nouvelle étude réalisée sur de plus grandes cohortes au sein de la population anglaise avance que cette prévalence serait plus proche des 9,7%. La prévalence de la DP au cours de la vie entière d'un patient atteint de la MP est très élevée. Elle atteint 83%. Après 10 ans d'évolution de la MP, le risque de développer une DP est de 50%.

L'incidence de la DP au sein de la MP est de 100 pour 1000 personnes par an. Cette incidence est beaucoup plus faible au cours de la première année suivant le diagnostic de la MP.

La prévalence de la DP au sein de l'ensemble des démences est d'environ 3,6%.
(68,96,101,102)

3.3.4.3 Facteurs de risque/protecteurs

Les facteurs de risque de la MP sont :

- L'âge élevé.
- Le sexe masculin.
- L'exposition aux pesticides favorisant l'apparition de mutations.

Pour la DP on retrouve :

- L'âge élevé au moment du diagnostic de la MP.
- La durée d'évolution de la MP.
- L'atypicité des symptômes moteurs de la MP.
- La survenue précoce d'hallucinations.

La plupart des cas de DP sont sporadiques néanmoins il existe de très rare cas de transmission autosomique dominante :

- **Mutation de SNCA** : Pour les mêmes raisons que la MCL.
- **6 Mutations faux sens du gène LRRK2 du chromosome 12**, les plus courantes sont :
 - o Arg1441Gly : Cette mutation est commune au sein de la population basque atteinte de MP.
 - o Gly2019Ser : On la retrouve chez 3 à 6% des cas familiaux de MP en Europe et chez près de 40% des patients nord africains. Elle est très rare dans les populations asiatiques (<0.1%). On peut la retrouver occasionnellement dans les cas sporadiques de la MP, entre 1 et 2%.

(68,99,101,102,113)

3.3.4.4 Physiopathologie

La MCL et la DP étant toutes les deux des synucléopathies, leur physiopathologie est identique. La diffusion des corps de Lewy au sein de la MP et donc de la DP est par contre bien connue. Ils apparaissent d'abord soit au niveau central dans le bulbe olfactif soit en périphérie dans le système nerveux entérique. Ils remontent ensuite le long du tronc cérébral.

On peut cependant retrouver quelques particularités dans la DP, en particulier sur le plan génétique :

- **Gène SNCA** : Les mutations mononucléotidiques de la région 3' du gène de la SNCA sont associés avec développement du phénotype de la DP.
- **Gène GBA** : La présence de variant GBA augmente de 2,4 fois l'incidence de troubles cognitifs chez les patients atteints de DP.

(96,99,100,102,103)

3.3.4.5 Sémiologie

3.3.4.5.1 *Maladie de Parkinson*

Les manifestations cliniques de la MP sont très hétérogènes. Les signes initiaux peuvent être très discrets et la maladie peut mettre plusieurs années avant d'être diagnostiquée. Durant cette phase les patients rapportent des altérations de la prosodie, une anosmie, une micrographie ou encore de nombreuses douleurs. Ces dernières sont essentiellement causées par la rigidité musculaire. On retrouve donc des douleurs pseudo-rhumatismales, musculaires, articulaires, tendineuses voir des douleurs rachidiennes.

La MP est caractérisée par la triade parkinsonienne. Les symptômes présentés sont unilatéraux et asymétrique. Ce point est très important dans la différenciation avec la MCL où ces derniers sont symétriques.

- **Tremblement de repos** : ce sont des tremblements lents. Ils disparaissent avec le mouvement et au cours du sommeil. Ils touchent les extrémités, les lèvres et le menton. Les émotions fortes, l'anxiété et les efforts de concentration (calcul mental) peuvent aggraver les symptômes. 1/3 des patients peuvent ne pas présenter de tremblement lors du diagnostic.
- **Rigidité plastique** : On parle également d'hypertonie car elle est causée par une raide. Elle est caractérisée par une raideur des membres et de la nuque. On observe une résistance à la mobilisation passive et un phénomène de roue dentée quand le membre est mobilisé.
- **Akinésie/Hypokinésie/Bradykinésie** : L'ensemble des mouvements du patients sont ralentis. Cela touche leur initiation (retard au démarrage), leur exécution (lenteur d'exécution) et leur amplitude (réduction de l'amplitude). Des

interruptions des mouvements sont aussi visibles. En clinique cela se manifeste par :

- Des troubles de la posture : Les patients ont tendance à être plus penchés vers l'avant et à s'incliner sur le côté. Le patient, pour éviter de tomber vers l'avant, accélère ses pas. Ils sont courts et rapides, c'est la festination. Ces troubles de la posture augmentent le risque de chute.
- Des troubles de la marche : La marche est lente. Elle se fait à petit pas trainants avec une perte du ballant du bras. On observe également un freezing, c'est-à-dire un blocage à l'initiation de la marche. Le blocage peut avoir lieu lors du mouvement, on parle alors d'enrayage. Le demi-tour est décomposé.
- Des troubles de la parole : Les patients présentent une dysarthrie et une dysphonie. Leur voix est monocorde et monotone. La diminution du volume respiratoire est responsable de la diminution du volume de la voix.
- Des troubles de l'écriture : L'amplitude des lettres et des espaces entre les mots est diminuée, c'est la micrographie.
- Une absence d'expressivité : Le visage est hypomimique. Les mouvements spontanés tels que le clignement de yeux se font plus rares.

Les troubles du sommeil paradoxal sont retrouvés chez près de 48% des patients. Ces derniers peuvent être présents avant l'apparition de la triade parkinsonienne. Ils sont caractérisés par des cauchemars, des rêves particulièrement vivides ou des terreurs nocturnes. Comme dans la MCL, le patient va agir exactement comme dans son rêve. Le sommeil des patients est également fragmenté, agité. Des mouvements périodiques des jambes sont également rapportés.

L'anosmie rapportée par certain patient dès le début de la pathologie résulte de l'atteinte du noyau du nerf olfactif.

La dépression est également couramment observée chez les patients de la MP. Elle n'est pas différente d'une dépression traditionnelle. Dans 45,5% des cas, elle reste assez légère. Parmi les autres symptômes psychiatriques très souvent rencontrés, on note l'anxiété.

Le système nerveux autonomes peut présenter des altérations. Principalement sur le plan du transit (constipation) et sur le plan urinaire (incontinence, impériosité) mais il peut y avoir aussi de l'hypotension orthostatique.

(68,96,114,115)

3.3.4.5.2 Phase prodromale de la démence Parkinsonienne

Les troubles cognitifs peuvent survenir chez les patients Parkinsoniens même en l'absence de syndrome démentiel. Environ 20 à 25% d'entre eux présentent des signes de MCI. Avant même le diagnostic de MP, on estime que 15 à 20% des patients ont un MCI de type non amnésique. Il n'y a pas de consensus pour définir la phase prodromale et les symptômes ont tendance à fluctuer dans le temps. On peut observer des troubles des fonctions exécutives (27,7%), des aptitudes visuo-spatiales (40,3%), des troubles attentionnels (12,6%) et des troubles de la mémoire à court terme (15%) en particulier au niveau du rappel non indicé. Les capacités d'apprentissage sont également altérées de même que des capacités d'évocation des souvenirs. Il y a parfois un véritable ralentissement intellectuel

Sur le plan psycho-comportemental, les patients peuvent présenter de l'apathie, de l'anxiété, une tristesse de l'humeur, des hallucinations, des idées délirantes et une somnolence diurne excessive.

(102,115,116)

3.3.4.5.3 Démence Parkinsonienne

Les symptômes de la démence parkinsonienne sont très similaires à ceux de la MCL une fois que la maladie est bien installée. Elles diffèrent sur la temporalité d'apparition des symptômes. Dans la DP, ce sont les symptômes moteurs typiques de la MP qui sont bien entendu les premiers à apparaître. Les autres symptômes cognitifs et psychotiques (détaillés dans la partie MCL) apparaissent dans un second temps.

La sensibilité aux neuroleptiques est moins importante dans le cadre de la DP mais elle est présente.

Sur le plan des atteintes cognitives on relève des dysfonctions des capacités visuo-spatiales chez plus de 80% des patients, des troubles attentionnels chez 53,4%, des troubles mnésiques chez 67,4% et un syndrome dysexécutif chez 70% d'entre eux.

(99,100,102,116)

3.3.4.6 Symptômes psychotiques

3.3.4.6.1 Généralité

Les symptômes psychotiques surviennent généralement une dizaine d'années après le début de la DP. Ils s'aggravent progressivement avec l'évolution de la pathologie. Il faut noter qu'une partie des symptômes psychotiques (notamment les idées délirantes) peuvent être un effet secondaire des traitements de la MP. En effet, environ 30% des symptômes psychotiques rapportés sont en réalité causés par les traitements dopaminergiques.

(68,114,117)

3.3.4.6.2 Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque de symptômes psychotiques chez les patients atteints de DP on retient :

- Les antécédents familiaux de démence.
- Le sexe féminin.
- Les troubles du sommeil paradoxal.
- L'âge avancé.
- La mutation de GBA.
- La durée d'évolution de la MP.
- L'anosognosie des troubles.
- Les déficits sensoriels (faible acuité visuelle).
- Les traitements dopaminergiques.

(68,114,117)

3.3.4.6.3 Epidémiologie

Des symptômes psychotiques sont observables chez 20 à 40% des patients atteints de la DP. La prévalence des hallucinations visuelle s'élève entre 22 et 38% et celle des hallucinations auditives entre 0 et 22%.

(114)

3.3.4.6.4 *Sémiologie*

On retrouve comme pour la MCL des hallucinations visuelles, des idées délirantes, d'autres types d'hallucinations sensorielles et d'illusions.

La plupart des patients ne présentent que des hallucinations visuelles. Elles sont similaires à celle présentées dans la MCL. Elles apparaissent au début de l'évolution de la DP comme des mouvements en périphérie du regard. Elles peuvent être décrites par le patient comme de véritables rêves éveillés ou comme une intrusion de la vie nocturne dans la vie éveillée du patient.

Les idées délirantes sont moins fréquentes que dans la MCL. Ce sont essentiellement des idées délirantes d'infidélité du conjoint, de jalousie ou de vol. Il n'est pas impossible de rencontrer des délires à thématique somatique, mégalomane, mystique et de persécution mais cela est plus rare. Le syndrome de Capgras peut être occasionnellement observé. La survenue d'idées délirantes survient surtout chez les patients ayant été diagnostiqués jeunes.

(68,99,114,115,117)

3.3.4.6.5 *Physiopathologie*

La physiopathologie des troubles psychotiques de la DP est multifactorielle. Le déficit de multiples neurotransmetteurs est au centre de la clinique. En particulier celui de la dopamine.

Dans un premier temps les traitements dopaminergiques sont considérés comme un des éléments clefs de l'apparition des symptômes psychotiques. Et ce, car tous les traitements utilisés dans la MP sont connus pour favoriser la genèse des symptômes psychotiques à plus ou moins long terme. Il est supposé que ces traitements augmentent la sensibilité des récepteurs dopaminergiques de la voie nigro-striée suite à la stimulation prolongée. Cela engendrerait une dysfonction des structures limbiques chargées d'attribuer une réponse émotionnelle et hédonique aux stimuli sensoriels. Ainsi, on aurait de mauvaises réponses émotionnelles à divers stimuli externes engendrant l'apparition des symptômes. Cependant les traitements dopaminergiques ne sont pas suffisants ou nécessaires à l'apparition de symptômes psychotiques.

La symptomatologie même de la MP favorise l'apparition des symptômes psychotiques :

- **Les troubles de la vision** : Ils ont été reliés à la perte neuronale au niveau du ganglion de la rétine. On constate à ce niveau un affinement de la couche cellulaire ainsi qu'un déficit dopaminergique. Cette perte neuronale est associée à l'apparition des hallucinations visuelles.
- **Les troubles du sommeil paradoxal et la fragmentation du sommeil** : Ils favorisent la survenue des hallucinations visuelles par l'intrusion d'image onirique dans la vie éveillée.

Les déficits cholinergique et sérotoninergique sont aussi importants dans le mécanisme d'apparition des symptômes.

- **Le déficit sérotoninergique** : Il est à l'origine d'une affinité augmentée des récepteurs sérotoninergiques au niveau post synaptique, en particulier le récepteur 2A. L'augmentation du taux de fixation sur ce récepteur favorise la survenue de symptômes psychotiques.
- **Le déficit cholinergique** : Au niveau du noyau basal de Meynert est associé à l'apparition des troubles psychotiques.

(114,117)

3.3.5 Dégénérescence lobaire fronto-temporale

3.3.5.1 Généralité

La DLFT, anciennement appelée maladie de Pick puis démence fronto-temporale (DFT), est une pathologie hétérogène qui regroupe tout un ensemble de troubles neurodégénératifs. Elle est caractérisée par une dégénérescence focale et progressive du lobe frontal et du lobe temporal antérieur. Cela se traduit par des atteintes progressives du langage, du comportement, des fonctions motrices et exécutives. Le tout est associé à un déclin cognitif. Les prodromes psychiatriques et les symptômes neuropsychiatriques sont très courants dans cette pathologie. De ce fait, la DLFT peut être prise pour de nombreuses pathologies psychiatriques dont elle mime la symptomatologie.

C'est une forme de démence classique. Elle représente le 3^e type de démence, tout âge confondu, après la MA et les synucléopathies (MCL et DP). Elle est particulièrement fréquente chez les patients de moins de 65 ans où elle est la 2^e cause de démence.

La DLFT a été décrite pour la première fois en 1892 par un neurologue tchèque, Arnold Pick. Le patient du Dr Pick présentait une atteinte progressive des capacités langagières associée à un syndrome démentiel précoce et à une atrophie du lobe temporal. L'analyse histologique de ce patient a été réalisée en 1911 par Alois Alzheimer. Il mit alors en évidence la présence d'inclusions cytoplasmiques argyrophiles au sein des neurones. En 1923, Gans utilisa le terme « d'atrophie de Pick » pour parler des patients présentant des atrophies du lobe frontal et temporal. En 1926, Onari et Spatz, approfondirent les descriptions d'Alzheimer en identifiant les corps de Pick (inclusions cytoplasmiques) et les cellules de Pick (neurones anormaux). Leurs travaux permirent d'individualiser la pathologie qui prit alors le nom de maladie de Pick. En 1957, Delay, Brion et Escourolle, 3 chercheurs français, posèrent les bases de la première description clinique et anatomopathologique de la DLFT. Leur description souligna l'importance des troubles du comportement chez les patients. En 1974, Tissot, Richard et Constandinidis divisèrent les présentations cliniques de la maladie de Pick en 3 (2 langagières et 1 comportementale). Ils mirent également en évidence que seule l'une de ces présentations avait des corps de Pick. Ils suggérèrent les caractéristiques histologiques n'étaient donc pas l'élément qui définissait la pathologie mais que c'était la localisation des lésions. En 1982, Mesulam fut le premier à utiliser le terme d'aphasie primitive évolutive (APE) pour parler des variants langagiers de la maladie de Pick. Il divisa l'APE en 2 sous catégories, fluente et non fluente. En 2004, Gorno Tempini et al décrivirent une 3^e sorte de variant langagier, le variant logopénique.

En 1994, les premiers critères diagnostiques de la pathologie furent définis au sein des critères de Manchester et de Lund. La maladie de Pick prit alors le nom de DFT. Cependant ces critères ne prenaient en compte que le variant comportemental. Ils furent donc révisés en 1998 pour inclure l'APE et ses 2 variants fluents et non fluents. C'est alors que la DFT adopta définitivement le nom de DLFT.

Les critères en usage de nos jours datent du dernier consensus de 2011. Ils ont été repris suite aux diverses avancées technologiques et à la découverte du 3^e variants langagiers.

(118–120)

3.3.5.2 Epidémiologie

La DLFT est une forme de démence assez fréquente. Cependant à cause des difficultés diagnostics, sa prévalence et son incidence sont très probablement sous-estimées.

Chez les patients de moins de 65 ans, on retrouve une prévalence allant de 3 à 26%. Tout âge confondu elle s'étalerait de 2 à 20 pour 100 000 personnes par an.

L'âge de début moyen est situé entre 45 et 64 ans avec une prévalence de 60% des cas. Avant cet âge, la prévalence est de 10% et au-delà de 30%.

Son incidence est estimée entre 1,61 et 4,1 cas par 100 000 personnes par an.

L'incidence et la prévalence augmentent jusqu'à 70/80 ans, où elles atteignent un plateau voir diminuent. Les patients atteints de DLFT ont en effet, une espérance de vie inférieure à ceux atteints de la MA. Elle est en moyenne de 6 à 12 ans après le diagnostic. Elle peut descendre jusqu'à 3 ans en cas de variants comportemental associé à une maladie des neurones moteurs.

Les variants comportementaux sont les variants plus fréquent. Ils représentent près de 60% des cas. Il ne semble pas avoir de différence de proportion entre les hommes et les femmes tous variants confondus. Cependant, une prédominance masculine a été rapportée chez les variants comportementaux et une prédominance féminine chez les variants logopéniques.

(118–121)

3.3.5.3 Facteurs de risque/protecteurs

Parmi les facteurs de risque on note plusieurs éléments :

- **La neuro-inflammation et la dysrégulation des médiateurs inflammatoires :**
En particulier pour les variants comportementaux.
- **Les maladies auto-immunes :** Les dysthyroïdies auto-immunes sont 2 fois plus fréquentes chez les patients atteints de DLFT par rapport à la population générale.
- **Les troubles des apprentissages chez le patient ou chez ses ascendants au premier degré :** Pour les variants langagiers.
- **Les antécédents familiaux de démences.**
- **Les mutations de MAPT.**

Il a été évoqué que la latéralité pourrait être un facteur de risque au vu du nombre plus élevé de gaucher chez les patients présentant des variants langagiers.

(118)

3.3.5.4 Physiopathologie

De nombreux mécanismes sont impliqués dans l'apparition de la DLFT. La ou les causes encore sont inconnues à l'heure actuelle. On sait néanmoins que son processus neurodégénératif engendre une perte neuronale, une gliose et des atteintes microvasculaires au niveau des lobes frontaux et temporaux.

Les divers phénotypes de la DLFT et des troubles du spectre de la DLFT sont caractérisés par le type de dépôts de protéines anormales que l'on retrouve. Les protéines les plus couramment impliquées sont les suivantes :

- **La protéine microtubulaire Tau**
- **La protéine TDP43 (TAR DNA binding Protein)**
- **La protéine FUS (FUsed in Sarcoma)**

Les premières atteintes de la DLFT surviennent au niveau du cortex cingulaire antérieur, de la partie frontale du cortex insulaire, du cortex orbitofrontal et au niveau de la zone de transition entre le cortex cingulaire et le lobe frontal.

Des études récentes ont montré que la neuroinflammation peut contribuer à la physiopathologie sous-jacente de la DLFT. Ainsi, on peut constater une dysrégulation précoce des médiateurs de l'inflammation chez les patients atteints d'un variant comportemental.

(118–120)

3.3.5.4.1 DLFT-Tau

Entre 36 et 50% des cas de DLFT seraient causés par un dépôt de protéines Tau. 30% des DLFT correspondent à la « maladie de Pick ». Cela correspond à 5% de tous les cas de démence. Ils rassemblent essentiellement des variants comportementaux de la DLFT même si on peut avoir des variants langagiers (23% de variants non fluents et 9% de variants sémantiques). Le

reste des cas rassemble d'autres pathologies qui appartiennent au spectre de la DLFT comme la paralysie suranucléaire (PSN) et la dégénérescence cortico-basale (DCB).

La neuropathologie typique de la maladie de Pick est définie par la présence de neurones ballonnés, les cellules de Pick. Au cœur de ces cellules, on observe de larges inclusions sphériques cytoplasmiques argyrophiles, les corps de Pick. Ils sont constitués majoritairement de protéine Tau 3R même si l'on peut rencontrer des Tau 4R.

Il existe de nombreuses études pointant le rôle de la protéine Tau dans la régulation du métabolisme de l'ARN. Elle jouerait un rôle important, au sein du noyau :

- **Régulation de la biogénèse des ribosomes** : Tau s'associe avec une 50^{aines} de protéines ribosomales facilitant leur assemblage et leurs fonctions. Cela explique que les ribosomes sont retrouvés dans des régions riches en protéine Tau.
- **Transcription et épissage des ARN messagers** : D'une part, elle aide la formation de ribosomes fonctionnels et d'autre part Tau s'associe à de nombreuses protéines de liaison à l'ARN qui régulent son métabolisme.
- **Transport vésiculaire nucléocytoplasmique** : Tau facilite l'assemblage des granules de transport de l'ARN en se liant à ce dernier.

L'accumulation de protéines Tau pathologiques induit alors plusieurs mécanismes anormaux :

- La déstabilisation de la structure ribosomale et le placement anormaux des ribosomes au sein du noyau.
- La répression de la transcription de l'ARN messager via la perte de fonction des ribosomes et par stimulation de facteurs de stress transcriptionnel comme la phosphorylation du facteur eIF2 alpha.
- L'altération du transport de l'ARN en formant des granules de transport anormales.

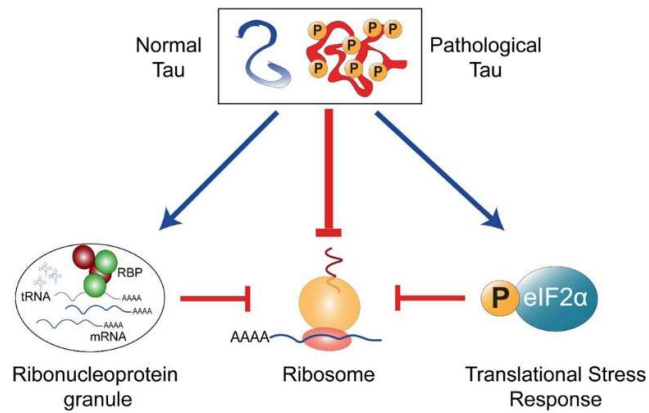
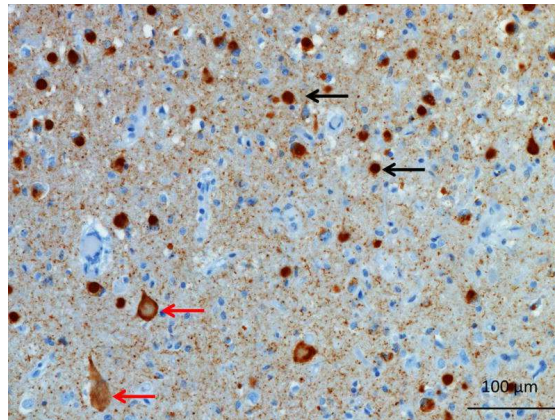


Schéma des conséquences possibles de l'accumulation de Tau pathologiques

(122)

On retrouve une atrophie sévère des régions ventrales des lobes frontaux et temporaux ainsi que des gyrus cingulaires et insulaires antérieurs. Les lobes pariétaux sont globalement préservés.

Ce type de DLFT survient en grande majorité de manière sporadique. Cependant, on retrouve parfois une association avec des mutations du gène MAPT : L315R, S320F, Q336H et G389R. (118–120,122)



Coupe histologique du gyrus frontal d'un patient atteint de DLFT-Tau 3R

Flèches noires : Corps de Pick

Flèches rouges : Cellule de Pick

(119)

3.3.5.4.2 DLFT-TDP

C'est en 2006 que la protéine TDP43 a été reconnue comme l'un des facteurs clés de la survenue de la DLFT. Elle est responsable de près de 50% des cas de DLFT. Cette protéine de 43 kDa et de 414 acides aminés appartient à la famille hétérogène des ribonucléoprotéines nucléaires. Elle

joue un rôle dans la stabilisation, la transcription, l'épissage et le transport de l'ARN messager. Son rôle exact est encore incertain mais il semble être associé à la survie de la cellule. TDP43 est localisée majoritairement au sein du noyau du neurone mais elle a la capacité de se mouvoir entre le noyau et le cytoplasme.

Dans le cas de la DLFT et des pathologies de son spectre, la TDP43 devient pathologique et s'agrège au sein du cytoplasme. Dans sa forme pathologique, TDP43 est tronquée à son extrémité C terminale.

Les mécanismes aboutissant à son agrégation sont encore inconnus. Mais il se pourrait qu'elle puisse être induite par des altérations, en particulier une oxydation, au niveau de son domaine de liaison à l'ARN, RRM1. Suite à cette altération, RRM1 prend une conformation anormale qui aboutit à sa perte de fonction. Il est supposé que ce changement de conformation provoquerait aussi celui de TDP43 ainsi que son oligomérisation et son accumulation. Elle serait donc à l'origine de la pathologie.

Lors du processus de neurodégénération TDP43 subit de nombreuses modifications post transcriptionnelles telle que l'ubiquitination, la phosphorylation et acétylation qui vont encore plus altérer sa structure et sa fonction.

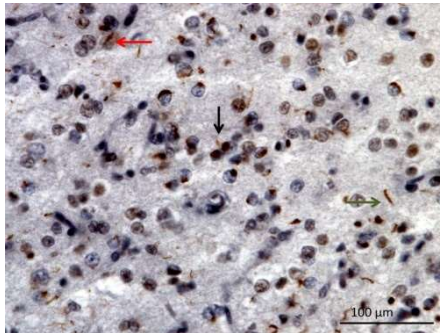
La neuro-inflammation pourrait être un des facteurs centraux dans la DLFT liée à TDP43. En effet :

- De nombreux gènes associés aux DLFT-TDP sont directement impliqués dans les mécanismes immunologiques et inflammatoires.
- TDP43 joue un rôle dans les cascades inflammatoires.
- Des gènes liés aux DLFT-TDP sont retrouvés dans le cadre de maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques.
- TDP43 est impliquée dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques.

En 2011, la dernière classification de la DLFT a permis de diviser en 4 catégories les neuropathologies liées à TDP-43 :

- **DLFT TDP Type A** : Elle rassemble 50% des cas de variants non fluents et une toute petite portion des variants comportementaux. Elle est caractérisée par une abondance de neurones ballonnés ou d'inclusion cytoplasmique en croissant. Elle

comporte également des neurites dystrophiques raccourcis et de rares inclusions intranucléaires lentiformes.



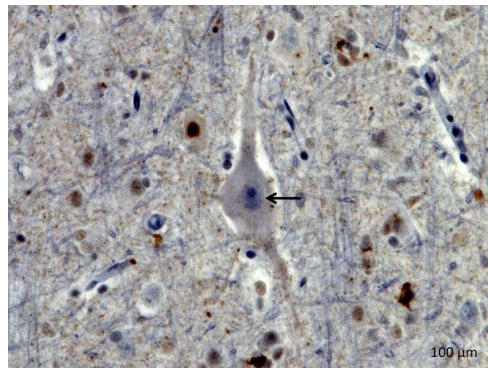
Coupe histologique du gyrus orbitofrontal d'un patient DLFT TDP type A

Flèche noire : Neurite dystrophique raccourci

Flèche rouge : Inclusion intranucléaire lentiforme

(119)

- **DLFT TDP type B** : Elle rassemble 25% des variants comportementaux. Elle présente bien moins d'inclusions cytoplasmiques et de neurites dystrophiques que le type A. Au contraire, elle présente de nombreuses inclusions au sein des neurones moteurs inférieurs.

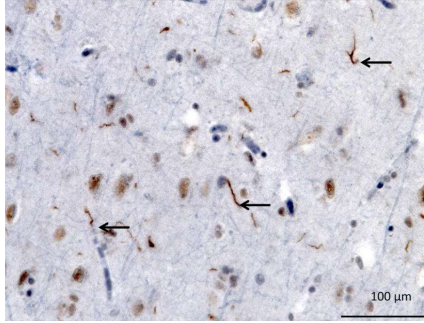


Coupe histologique du gyrus précentral d'un patient DLFT TDP Type B

Flèche noire : inclusions cytoplasmiques modérées

(119)

- **DLFT TDP Type C** : Elle rassemble près de 90% des variants sémantiques. Sur le plan histologique, on retrouve des neurites dystrophiques longs et tortueux ainsi que de rares inclusions cytoplasmiques. Les inclusions intranucléaires sont très rarement observées.



Coupe histologique du cortex insulaire d'un patient DLFT TDP type C

Flèche noire : Neurite dystrophique long et tortueux

(119)

- **DLFT TDP Type D** : Elle est surtout associée à la sclérose latérale amyotrophique qui est une des pathologies incluses dans les maladies du neurone moteur (MNM) et donc dans les troubles du spectre de la DLFT. Elle est uniquement retrouvée en cas de mutation du gène VCP. On retrouve cette fois ci, de nombreuses inclusions intranucléaires lentiformes.

(118–120,123)

3.3.5.4.3 DLFT-FUS

En 2009, une mutation du gène FUS a été identifiée comme étant liée à certaines formes familiales des MNM. Par la suite, des inclusions cytoplasmiques de la protéine FUS ont été mises en évidence lors d'analyse post-mortem de patients. Au vu des similarités entre les maladies du neurone moteur et la DLFT, des recherches ont été menées pour savoir si FUS pouvait être impliquée dans la physiopathologie de la DLFT. C'est ainsi qu'il a été découvert que près de 10% des patients atteints de DLFT avaient des dépôts de protéine FUS. La DLFT-FUS est responsable de variantes comportementales sporadiques de survenue précoce.

Tout comme la protéine TDP43, la fonction de la protéine FUS n'est pas complètement comprise. Ce qui est sûr, c'est qu'elle joue un rôle dans la liaison de l'ARN à l'ADN. La protéine FUS fait partie de la famille des protéines FET parmi laquelle on retrouve d'autre protéine de liaison ARN/ADN comme la protéine EWS ou la TAF15. Ces 2 autres protéines ont également été retrouvées dans des inclusions cytoplasmiques de patients atteints de DLFT. C'est pour cela que certains scientifiques parlent plus de DLFT-FET plus que de DLFT-FUS

(118–120)

3.3.5.4.4 Génétique

Dans 40% des cas, on retrouve des antécédents de démence chez les membres de la famille du patient. Pourtant seul 10% des cas de DLFT sont reconnus comme à transmission autosomique dominante. La mutation des gènes C9orf72, MAPT et GRN rassemblent à eux 3, 60% de ces cas.

Les mutations du gène C9orf72 au niveau du chromosome 9 (9p21.2) sont les plus courantes. Elles n'ont été découvertes qu'en 2011. Elles rassemblent 25% des cas de transmission familiale de DLFT dans le monde. Elles sont encore plus fréquentes en Europe où plus de 50% de cas de DLFT familiales peuvent leur être attribués. En Asie, elles sont au contraire assez rares. Leur prévalence est comprise entre 13 et 50%. La cause la plus commune de ces mutations est la répétition de l'hexanucléotide GGGGCC dans la région 72 non codante du chromosome 9. Elles sont aussi responsables de rares cas sporadiques.

Les mutations de MAPT au niveau du chromosome 17 (17q21.1) sont relativement rares. Elles ne sont responsables que de 5% des cas de transmission familiale. Leur prévalence est comprise entre 5 et 20% des cas. Par contre, il s'agit des premières mutations identifiées chez les patients atteints de DLFT. A l'heure actuelle on en dénombre une 50^{aines} associées avec la DLFT.

Les mutations du gène GRN du chromosome 17 (17q21.32) rassemblent 20% des patients avec une histoire familiale de DLFT. Leur prévalence est de 5 à 20% des cas. Elles sont plus fréquemment rencontrées dans le sud de l'Europe, en particulier en Espagne et en Italie. Le gène GRN code la progranuline. Son rôle n'est pas totalement compris. On sait qu'elle est impliquée dans le cycle cellulaire et dans la régulation de l'inflammation. Son implication dans la DLFT soutient la théorie de l'haploinsuffisance.

Au niveau des mutations plus rarement rencontrées, on peut citer celles du gène de TDP43, TARDBP du chromosome 1 (1p36.22), du gène FUS du chromosome 16 (16p11.2). Voir encore plus rarement, les mutations du gène VCP ou du gène CHMP2B.

(118–120)

3.3.5.5 Sémiologie

Les présentations de la DLFT se subdivisent en 2 types de variantes principales :

- **La variante comportementale ou frontale :** Forme la plus courante. Elle rassemble un peu plus de la moitié des cas de DLFT. C'est elle qui est définie par le terme de DFT.
- **La variante langagière, temporelle ou APE :** Elle même divisée en 3 sous catégories :
 - La variante sémantique ou démence sémantique (DS).
 - La variante non fluente ou aphasie non fluente progressive (ANFP).
 - La variante logopénique ou aphasie logopénique (AL).

Ces présentations forment l'essentielle des DLFT mais il existe d'autres troubles qui sont inclus au sein du spectre de la DLFT : les MNM, la PSP et la DCB. Nous ne détaillerons pas ces troubles plus en détail au sein de cette thèse.

(118,119,121,124,125)

3.3.5.5.1 *Démence fronto-temporale*

La variante comportementale ou DFT est une forme caractérisée par la survenue assez précoce de symptômes comportementaux, affectifs, émotionnels et exécutifs.

La grande majorité des DFT sont des formes de survenues sporadiques mais environ 20% d'entre elles sont héréditaires.

Les patients étant généralement anosognosiques, ce sont leurs proches qui constatent les changements et qui les amènent à consulter. Pour environ 40% des patients, il faut compter plus d'un an entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de DFT. Au cours de ce laps de temps, les patients voient, dans plus de 60% des cas, au moins 3 professionnels de santé différents. Les premiers diagnostics évoqués, chez au moins 20% des patients, sont de natures psychiatriques (dépression, psychose...).

La DFT regroupe tout un ensemble de manifestations :

- **La désinhibition** : On la retrouve chez 73 à 98% des patients. Elle est causée par une atteinte du cortex orbito-frontal
 - Comportements socialement inadaptés : Ils peuvent être variés. Allant de l'absence de respect de l'espace interpersonnel, des règles sociétales à une familiarité inappropriée avec les inconnus et des contacts physiques trop fréquents et inadaptés.
 - Comportements impulsifs : Les patients peuvent se mettre aux jeux d'argent, à faire des dépenses inconsidérées, à prendre des décisions sans réfléchir aux conséquences.
 - Perte des convenances sociales : Elles se traduit par une perte du sentiment de gêne et de la notion d'interdit. Les patients peuvent adopter alors un langage trop familier voir vulgaire. Ils peuvent faire des blagues, des réflexions, des propositions inadaptées, se dévêtir ou uriner en public... Il est possible dans certains cas que le patient présente une hypersexualité. Mais en général les patients atteints de DFT ont une baisse de leur libido.
 - Comportements criminels : L'apparition de comportements criminels chez des personnes sans casier judiciaire est constatée chez 37 à 54% des patients atteints de DFT. Ces derniers peuvent se mettre à voler, à ne plus respecter le code de la route ou encore à devenir bien plus agressifs et violents. La perte des convenances sociales et l'impulsivité sont habituellement à l'origine de ces comportements criminels.
- **L'apathie** : On la retrouve chez 60 à 90% des patients. Elle serait causée par une atrophie des lobes médiaux préfrontaux et du cortex cingulaire antérieur. Les symptômes lui correspondant incluent le repli sur soi (social, familial et professionnel), la perte de prise d'initiative, la perte d'intérêt pour son travail, ses hobbies et les autres, l'aboulie, l'apragmatisme, le ralentissement psychomoteur, la clinophilie et l'incurie. Elle peut être divisé en 3 sous catégories :
 - Apathie affective : Elle est décrite comme l'indifférence à tout ce qui entoure le patient. Elle est souvent décrite par les proches du patient comme un manque d'empathie.
 - Apathie motrice ou comportementale : Elle correspond à une certaine langueur. Le patient n'a plus envie de se déplacer. Lorsqu'il est obligé, ses mouvements sont globalement ralentis.

- Apathie cognitive : Elle se traduit par une véritable fatigue cognitive, le patient n'arrive pas spontanément à faire des tâches nécessitant un effort de réflexion.
- **Le manque d'empathie** : Ce symptôme est très banal. Il est lié à l'atrophie du lobe temporal droit et/ou de l'aire sub-calleuse.
 - Manque de sympathie et tendance à l'égoïsme : Les patients font preuve de grandes difficultés à repérer et reconnaître les stimuli émotionnels. En particulier quand il s'agit d'émotions négatives. Cela génère une absence de réponse émotionnelle et d'intérêt envers les autres et leurs besoins. Les patients deviennent plus introvertis. Ils sont décrits comme froids, égoïstes et insensibles.
 - Anosodiaphorie frontale : Il s'agit de l'absence d'intérêt et de réaction du patient au diagnostic de démence. Les patients se désintéressent complètement des conséquences que peut avoir la maladie sur eux ou sur les autres.
- **Les comportements compulsifs, obsessionnels, stéréotypés ou ritualisés** : Ils sont très courants. Environ 65% des patients en ont.
 - Troubles moteurs : Ils sont associés à l'atrophie du cortex cingulaire antérieur droit et du cortex prémoteur gauche. Les stéréotypies s'observent chez 95% des patients alors que les comportements compulsifs sont bien plus rares, touchant 5 à 15% des patients.
 - *Répétitions motrices simples* : Elles peuvent être diverses comme des tapotements, clappements, frottements, saisissements ou encore des bruits de bouches (succion et claquements de lèvres) voir du bruxisme. L'atrophie striatale est associée à ces phénomènes.
 - *Comportements complexes* : Les patients peuvent se mettre à avoir des comportements répétitifs très ritualisés tels que du comptage, des déplacements spécifiques dans la maison ou en ville. Cela peut prendre également l'aspect de collectionnisme ou de loisirs pratiqués de manière compulsive (jeu d'argent, mots fléchés...). Suivant le type de comportement, on observe divers types d'atrophie cérébrale. Les compulsions sont plus liées avec une atrophie asymétrique des lobes temporaux. Alors que les obsessions sont associées avec une atteinte du globus pallidus, du putamen gauche et de la zone latéro-temporale.
 - Stéréotypies langagières : Le langage peut être atteint avec l'apparition de répétitions de mots ou de tournures de phrase. On note des persévérations et des écholalies. On a une diminution globale de la fluence verbale.

- **Les troubles du comportements alimentaires :** Ceux-ci sont également très fréquents et mènent à de fortes prises de poids. Ils sont associés avec une atteinte du cortex orbitofrontal, insulaire droit et du striatum.
 - Hyperoralité : Elle s'observe chez 61 à 83% des patients. Elle inclut les comportements boulimiques et hyperphagiques ainsi que la tendance à la glotonnerie. Même la sensation de satiété ne parvient pas à limiter les comportements. On peut observer occasionnellement des comportements de mise à la bouche d'objets non comestibles.
 - Préférence pour les produits sucrés : Les habitudes alimentaires du patient sont modifiées. Il a tendance à manger des produits plus riches en sucre et en carbohydrates.

Les patients atteints de DFT présentent dans 41% des cas, une atteinte de leurs fonctions exécutives qui se traduit par une rigidité mentale et une inflexibilité. Les troubles de l'attention et une certaine désorganisation s'observent occasionnellement.

Leurs capacités visuo-spaciales sont globalement préservées au début de la pathologie. De même, les troubles mnésiques sont plutôt modérés. Ils passent au second plan par rapport aux manifestations comportementales. Cependant, ils existent de nombreux patients chez qui la mémoire et les capacités visuo-spaciales sont altérées. Il n'existe pas de tableau neuropsychologique typique de la DFT.

Il est possible que la sensibilité des patients puisse différer des personnes saines. En effet, certains patients ont une tolérance accrue à la douleur. L'incontinence est également un symptôme possible. Elle s'observe surtout lors des stades plus évolués de la pathologie.

Les présentations cliniques de la DFT sont très changeantes d'un patient à l'autre. De nombreux facteurs peuvent les impacter comme l'âge, les facteurs génétiques, la localisation et le degré de l'atrophie cérébrale, la génétique... Certaines études décrivent néanmoins deux profils de la DFT. Il est important de retenir que ces profils ne sont pas exclusifs et que leurs symptomatologies peuvent s'entremêler :

- **Le profil apathique ou forme « pseudo-dépressive » :** Chez ce type de patient, on observe une dégénérescence frontale dorsolatérale plus prononcée. Ce profil est caractérisé par une perte d'envie et de motivation au premier plan. On rapporte

aussi un repli sur soi franc, un manque d'empathie et une tolérance accrue à la douleur.

- **Le profil désinhibé ou « pseudo-psychopathique »** : Cette fois ci, on observe une dégénérescence orbito-médiale accrue. Ces patients présentent au premier plan une désinhibition, des troubles du comportement alimentaire ainsi que des comportements stéréotypés et répétitifs.

De rares patients présentent une forme particulière de la DFT appelé le syndrome de Klüver-Bucy qui associe une labilité émotionnelle, une hypersexualité, une hyperoralité et une agnosie visuelle.

Les conséquences des symptômes de la DFT sont majeures et touchent tous les domaines de la vie du patient. Le handicap fonctionnel est plus sévère dans la DFT par rapport à l'APE. La DFT est responsable de :

- **Dégradation des relations sociales** (amicales et familiales) du patient pouvant mener à des conflits, des séparations ou à des divorces.
- **Diminution des performances professionnelles** pouvant aboutir à la perte d'emploi et à la diminution des revenus.
- **Problèmes financiers** liés à des mauvais placements, des dépenses excessives ou des jeux d'argents.
- **Problèmes judiciaires** liés aux divers comportements criminels que peuvent adopter le patient.

(118–121,125,126)

3.3.5.5.2 *Aphasie primitive évolutive*

L'APE, comme dit précédemment, regroupe les 3 variants langagiers de la DLFT. Elle est caractérisée principalement, au cours des 2 premières années d'évolution, par des atteintes des fonctions langagières. Ce n'est qu'après cette période qu'on peut commencer à observer des troubles du comportement tels que décrit dans la DFT.

Les 3 variants présentent des troubles de la fluences verbales, de la syntaxe, des manques du mot et des troubles de la compréhension des mots.

Même si la DLFT est la cause principale d'APE, le variant langagier de la MA possède une présentation clinique très similaire. En cas d'atteinte des capacités visuo-spatiales ou de la mémoire épisodique, il faut s'orienter principalement vers une MA.

(119,120)

3.3.5.5.2.1 Démence sémantique

Entre 20 à 25% des patients atteints de DLFT ont une DS. Ces patients présentent une aphasie sémantique et une agnosie associative qui sont définies par :

- **Des troubles de la compréhension des mots** : Surtout ceux dont le patient n'a pas l'habitude. C'est généralement un des premiers symptômes à apparaître.
- **Une anomie** : Elle touche plus les noms que les verbes et les pronoms. Cette perte de la connaissance sémantique apparaît dans un second temps. Le manque du mot ne s'améliore pas avec l'indiciage.
- **Une dyslexie et une dysgraphie de surface.**

Les autres domaines du langage sont préservés.

Ces symptômes sont liés à une atteinte précoce du lobe temporal gauche. Au cours de l'évolution de la pathologie, l'atteinte s'étend au lobe temporal droit et au lobe orbitofrontal. Cela engendre l'apparition des symptômes comportementaux cités dans la partie sur la DFT. On peut noter cependant que l'atteinte franche du lobe temporelle gauche est associée à l'apparition de comportements compulsifs et stéréotypés basés sur des caractéristiques visuelles (puzzle, collection de perle, pièce, peinture, jardinage...).

(118–120,124)

3.3.5.5.2.2 Aphasie non fluente progressive

L'ANFP est fortement associée à la MA. La DLFT n'est donc pas la cause principale de cette présentation. Elle est principalement caractérisée par une diminution franche de la fluence verbale allant jusqu'au mutisme dans les formes les plus évoluées. Elle est associée à des troubles de la prononciation (apraxie), à des agrammatismes, des paraphasies sémantiques, une certaine anomie et une altération de la prosodie.

La compréhension des phrases complexes est altérée alors que celle des phrases simples est plutôt préservée. L'écriture est atteinte de manière très variable. Certains patients conservent des aptitudes normales alors que d'autres auront une nette dysgraphie.

Avec l'évolution de la pathologie, les patients deviennent de plus en plus repliés sur eux même. Ils deviennent mutiques et très peu mobiles. Tardivement, les troubles comportementaux peuvent également apparaître avec la progression de la DLFT.

L'APP est liée à une atteinte précoce de l'aire de Broca dans le gyrus frontal inférieur gauche et le l'aire insulaire antérieur.

(118–120,124)

3.3.5.5.2.3 Aphasie logopénique

L'AL est le 3^e variant identifié de l'APE. Il est comme L'ANFP, très fortement lié à la présence de la MA. Il est en réalité assez rare qu'il soit causé uniquement par la DLFT mais cela est possible.

Les patients atteints d'une AL ont une logopénie comme le nom du variant l'indique. C'est-à-dire que la fluence est très ralentie et que le discours est constitué de phrases correctes mais très simple sur le plan de la syntaxe. Il existe un manque du mot important avec de grandes difficultés à comprendre ce qui est demandé. La répétition est ainsi particulièrement altérée.

Lorsque la DLFT est à l'origine de l'AL, les troubles du comportement apparaissent au fil de l'évolution de la pathologie.

Sur le plan neurologique, elle est associée à une atrophie au niveau du gyrus angulaire, au niveau du 1/3 postérieur du gyrus temporal moyen et du sulcus temporal supérieur.

(119,124)

3.3.5.6 Symptômes psychotiques

La DLFT peut assez fréquemment être prise pour une pathologie psychiatrique à cause de ses diverses manifestations comportementales. En effet, environs 95,5% des patients présentent des

symptômes pouvant correspondre à des symptômes négatifs tels que l'apathie, l'émoussement des affects, l'apragmatisme ou le retrait social.

Les symptômes psychotiques positifs quant à eux sont assez rares mais ils sont observables dans toutes les formes de DLFT avec une prévalence estimée à 14%. Ils sont observés habituellement chez les patients ayant une forme précoce de DFLT (1/3 de patients de moins de 30 ans). Les symptômes peuvent être des délires ou des hallucinations. Ils tendent à être plus fréquents au sein des variants comportementaux. La prévalence y est estimée à 14% pour les délires et 20% pour les hallucinations, contre 6 à 9% pour les délires et 6% pour les hallucinations chez les variants langagiers.

Les délires de la DLFT sont généralement précoces et persistants. Ils peuvent survenir au cours de la première année d'évolution et perdurer entre 2 et 7 ans. Parmi eux, on retrouve environ 20,6% d'idées délirantes paranoïdes mais les thématiques peuvent être très riches et diverses. De manière globale, la survenue de délires est associée avec une détérioration des facultés cognitives des patients.

Les patients porteurs du gène C9orf72, responsable de la majeure partie des formes génétiques de DLFT, présentent plus fréquemment des symptômes psychotiques. En effet, ce gène est aussi associé avec la survenue de schizophrénie et du trouble bipolaire.

(120,121,127,128)

3.3.6 Démences vasculaires

3.3.6.1 Généralité

Les DV forment un groupe hétérogène de pathologies neurocognitives causées par une atteinte cérébro-vasculaire. Les sténoses, les hémorragies et les thromboses cérébrales sont les atteintes les plus couramment retrouvées. Il faut qu'il y ait une preuve de ces lésions dans les 3 à 6 mois avant l'apparition des symptômes pour rentrer dans les critères de la DV.

Contrairement aux autres types de démences, les DV ne sont pas causées par une accumulation de protéines anormales au sein des neurones mais par une mort cellulaire provoquée par une hypoxie cérébrale.

Pour parler de DV, il faut que la pathogénèse des troubles cognitifs soit uniquement attribuable à une atteinte cérébro-vasculaire. En effet, les lésions vasculaires cérébrales sont fréquemment retrouvées associées à d'autres pathologies neurodégénératives. Elles agissent alors comme adjuvant, révélant ou majorant un syndrome démentiel pré-existant. Dans ce cas, on utilisera le terme de démence mixte. De ce fait, les maladies cérébro-vasculaires sont considérées comme la 2^e causes de démence. Elles seraient responsables de près de 20% d'entre elles.

La notion de DV a grandement évolué au cours du temps. Avant le XVIII^e siècle, la seule cause reconnue des « apoplexies » étaient les hémorragies cérébrales. Ce n'est qu'avec la démocratisation des autopsies humaines que les thromboses et sténoses cérébrales ont pu être identifiées et associées aux pathologies cérébrales.

En 1672, le neurologue anglais Thomas Willis fit la toute première description de ce que nous identifions actuellement comme une DV chez un patient atteint de déclin cognitif et d'hémiplégie. Mais, il faudra attendre plusieurs siècles pour que l'atteinte vasculaire soit reliée aux démences.

C'est le psychiatre allemand Emil Kraepelin qui, en 1910, évoqua l'artériosclérose comme étant la cause principale des syndromes démentiels. Il se basa sur les travaux d'Alzheimer, de Klippel et de Binswanger. Ainsi, pendant de nombreuses années, cette idée est restée le paradigme admis par la communauté scientifique. En 1974, Tomlinson et ses collègues furent les premiers à le remettre en cause. Ils proposèrent que la DV puisse être le résultat de multiples lésions ischémiques cérébrales chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. Ils nommèrent ce phénomène la démence multi-infarctus. Le développement des imageries cérébrales permis de mettre en évidence en 1987 que des lésions vasculaires diffuses au sein de la matière blanche était une cause très fréquente de déclin cognitif chez ce type de patient contrairement à la démence multi-infarctus. Ces lésions prirent le nom de leucoaraiose. Les pathologies vasculaires furent donc considérées comme la cause principale des syndromes démentiels jusqu'à la fin des années 1980.

C'est la découverte du peptide BA et de son précurseur APP qui mis en pause les recherches sur le lien entre les atteintes cérébro-vasculaires et le déclin cognitif. C'est à partir des années 1990 qu'il y a eu un regain d'intérêt pour ce dernier. La rédaction des premiers critères diagnostics de la DV basés sur ceux de la MA ont lieu en 1993. Néanmoins, la définition qu'ils donnaient de la DV fut jugée comme trop restrictive. Hachinski proposa donc la même année,

le terme de troubles cognitifs vasculaires, les VCI, pour mieux refléter la grande variété des symptomatologies présentées. Ce terme est actuellement reconnu par l'ensemble de la communauté scientifique. Il caractérise l'ensemble des troubles cognitifs, quel que soit leur sévérité, dus à une atteinte vasculaire. La DV correspond à la forme la plus grave de VCI.

Au cours des années 2000, le terme de DV a été remplacé dans le DSM-5 par celui de trouble neurocognitif vasculaire. De nombreuses études se sont alors mises à pointer le fait qu'une grande proportion des syndromes démentiels étaient en réalité des démences mixtes.

(129–133)

3.3.6.2 Epidémiologie

Comme dit précédemment, Les maladies cérébro-vasculaires seraient responsables de près de 15 à 20% des cas de démence en Europe et aux USA. Ce pourcentage serait encore plus élevé en Asie et dans les pays en voie de développement où l'on estime qu'il pourrait atteindre 30%. En tout, entre 55 millions et 60 millions de personnes seraient atteintes dans le monde. Le tableau est généralement plus complexe car ces maladies sont rarement la cause unique de la démence. La prévalence de la démence mixte MA/DV serait de 20 à 27% alors que celle des DV seules serait de 12%. Parmi les patients atteints, les hommes sont fréquemment plus affectés que les femmes.

L'incidence en population générale est estimée entre 2,5 et 3,8 pour 1000 cas par an. Au sein des cas de démence son incidence est estimée à 14,6 pour 1000 cas par an.

La prévalence en population générale serait de 1,5%. Elle augmente avec l'âge jusqu'à 90 ans. Chez les 65-74 ans elle serait de 0,6%. Elle est plus élevée chez les plus de 85 ans où elle atteindrait 4,8%.

Les lésions cérébro-vasculaires augmentent de 3,5 à 47 fois le risque de développer une démence. En moyenne, 1 patient sur 10 développe une démence au cours de la première année post AVC. Ce risque varie grandement suivant les études. De 7% après un premier AVC en population générale jusqu'à 40% après des AVC récurrents en population hospitalière. L'incidence à 1 an des démences après un accident ischémique transitoire (AIT) serait de 5%, alors que celle après d'un AVC serait de 34%.

Suivant la sévérité de l'AVC, la prévalence des DV passe de 8% pour un AVC léger à 33% en cas d'AVC sévère.

(129–132,134–136)

3.3.6.3 Facteurs de risque/protecteurs

Les facteurs de risque de la DV se superposent à ceux des AVC :

- **Non modifiables :**

○ Age élevé

○ Génétique :

▪ *Maladies génétiques monogéniques* : Détaillée plus précisément dans la partie physiopathologie. Elles ont toutes en commun de pouvoir provoquer des AVC chez les personnes atteintes :

- CADASIL ou Cérébral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy.
- CARASIL ou Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy ou Syndrome de Maeda.
- Angiopathie cérébrale amyloïde.
- HERNS ou Hereditary Endotheliopathy Retinopathy Nephropathy and Stroke.
- Telangiectasies hémorragiques héréditaires ou syndrome d'Osler Weber Rendu.
- Hyperhomocytéinémie.
- Maladie de Fabry.
- MELAS ou Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Seizure.
- Moya-Moya.
- Dépranocytose.

▪ *Variant ApoE4* : Le lien n'est pas encore très clair et fait toujours l'objet de recherche. On sait que l'ApoE4 est un facteur de risque connu de l'artériosclérose car il prédispose à l'accumulation de BA au niveau des vaisseaux cérébraux.

- **Modifiables :**
 - Mode de vie :
 - Surpoids et obésité.
 - Alimentation riche en graisse et en cholestérol.
 - Faible niveau d'éducation.
 - Inactivité physique.
 - Tabagisme : Il augmente le déclin cognitif mais la spécificité de la relation avec les DV reste encore peu claire.
 - Facteurs physiologiques :
 - Dyslipidémie : En particulier si elle débute vers 40-50 ans.
 - Syndrome métabolique.
 - Neuro-inflammation.
 - Pathologies :
 - HTA : En particulier si elle se déclenche vers 40-50 ans.
 - Diabète : Encore plus pour les formes insulino-resistantes.
 - AVC/AIT : Les formes hémorragiques semblent avoir un risque accru par rapport aux formes ischémiques au même niveau de sévérité.
 - Pathologies cardiovasculaires :
 - Fibrillation atriale.
 - Coronaropathie et artériopathie.
 - Insuffisance rénale chronique.
 - Dépression.

De même, les facteurs protecteurs sont directement en miroir des facteurs de risque modifiables du mode de vie et des physiologiques. Cependant, Ils ne sont pas totalement spécifiques des DV :

- Haut niveau d'éducation.
- Stimulation cognitive régulière.
- Vie sociale active.
- Activité physique régulière.
- Régime méditerranéen.

(129,132,135,136)

3.3.6.4 Physiopathologie

La pathogénèse des DV suit généralement le schéma suivant, des facteurs de risque cardiovasculaires engendrent une pathologie cérébro-vasculaire qui, lorsqu'elle n'est pas contrôlée, va être responsable de lésions cérébrales. Ce sont elles qui sont à l'origine du déclin cognitif. Néanmoins, à cause de leur grande variété (infarctus, sclérose, hémorragie...) et du fait que plusieurs types de lésions peuvent coexister, il n'y a pas de consensus retenant un seul mécanisme physiopathologique.

Au cœur de chacune de ces physiopathologies, on retrouve le rôle central des vaisseaux sanguins dans le bon fonctionnement du cerveau. Le cerveau a besoin d'un apport continu et régulé de sang pour répondre à ses besoins énergétiques. Cette énergie est utilisée en grande partie par les neurones pour faire fonctionner leurs pompes ioniques. Elles assurent les échanges ioniques qui sont à l'origine de la transmission synaptique. C'est pour cela que l'on retrouve une vascularisation plus importante au niveau de la matière grise, plus riche en synapses.

(130,132,133,135–137)

3.3.6.4.1 *Vascularisation cérébrale*

La vascularisation cérébrale est assurée par des artères issues du polygone de Willis. Ce polygone constitue un réseau anastomotique d'artères originaires des artères carotides et du tronc basilaire. Il est localisé à la base du cerveau.

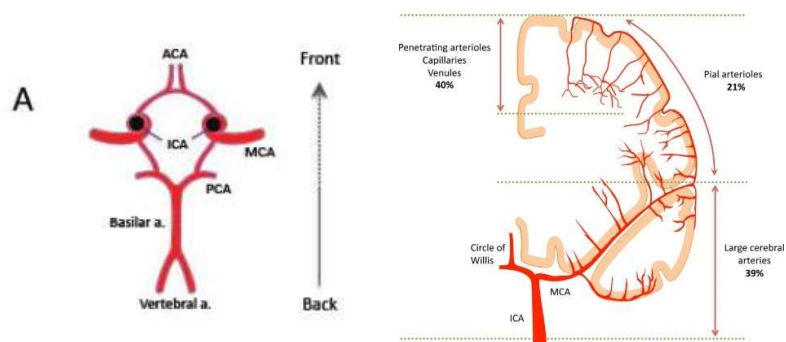


Schéma de l'anatomie de la vascularisation cérébrale

ACA : Artères cérébrales antérieures

ICA : artères carotide interne

PCA : Artère cérébrales postérieures

MCA : Artères cérébrales postérieures

(133,138)

De ce polygone, émergent plusieurs artères, dont les plus importantes sont :

- **Les artères cérébrales antérieures droites et gauches reliées par l'artère communicante antérieure** : Elles sont issues des carotides internes. Elles cheminent au-dessus des nerfs optiques. Elles circulent ensuite dans la fissure longitudinale du cerveau et parcourent la face médiale des hémisphères. Elles vascularisent la partie médiale et une petite partie de la face latérale des hémisphères.
- **Les artères cérébrales moyennes droites et gauches ou artères sylviennes** : Elles sont issues des carotides internes. Elles circulent au sein des sillons de Sylvius avant de rejoindre le cortex. Elles vascularisent le reste de la face latérale des hémisphères (une partie du lobe frontal, du lobe pariétal et du lobe temporal). Ce sont les artères les plus étendues.
- **Les artères cérébrales postérieures droites et gauches reliées aux carotides par les 2 artères communicantes postérieures** : Elles sont issues du tronc basilaire. Elles contournent le pédoncule cérébral avant d'atteindre la face médiale du lobe temporal. Elles vascularisent le lobe occipital, le reste du cortex temporal (surtout le cortex visuel) et le cervelet

La vascularisation va ensuite différer suivant le type de territoire irrigué :

- **Territoire superficiel ou cortical** : Les artères cérébrales s'anastomosent lorsqu'elles parcourent le parenchyme cérébral. Puis, elles se ramifient en artères piales ou leptoméningées. Au niveau des sillons cérébraux, les artères piales divisent en artères pénétrantes qui vascularisent le cortex. Les artères pénétrantes donnent par la suite de longues artéριοles puis des capillaires pour vasculariser la matière blanche.
- **Territoire profond** : Il est vascularisé par des artères directement issues du polygone de Willis, les artères perforantes. Ce sont des artères terminales qui assurent la vascularisation des noyaux gris centraux et de la capsule interne.

Cette différence de vascularisation entre le territoire profond et le territoire superficiel fait que les conséquences d'une lésion vasculaire seront très différentes suivant l'artère touchée.

- L'atteinte d'une artère piale ou d'une artère pénétrante peut être compensée par les anastomoses. Cela n'est pas possible pour une artère perforante. On aura alors, lors d'atteinte des artères perforantes, des lésions cérébrales plus sévères.
- Les artérioles ne possèdent pas non plus de réseaux anastomotiques qui pourrait compenser leurs atteintes. Leurs territoires d'irrigation sont donc, comme pour ceux des artères perforantes, plus à risque d'hypoxie en cas d'atteinte vasculaire.

(133,136)

3.3.6.4.2 Unité neuro-glio-vasculaire et barrière hémato-encéphalique

3.3.6.4.2.1 Unité neuro-glio-vasculaire

L'interaction entre les cellules vasculaires et les cellules cérébrales est la clef du bon fonctionnement du cerveau et du maintien de son homeostasie . Cela se traduit par une structure cellulaire permettant une communication bidirectionnelle entre le réseau vasculaire et les cellules cérébrales. C'est l'unité neuro-glio-vasculaire (UNGV). Il faut noter que le neurone ne va pas interagir directement avec les vaisseaux mais qu'il passe par l'intermédiaire des astrocytes.

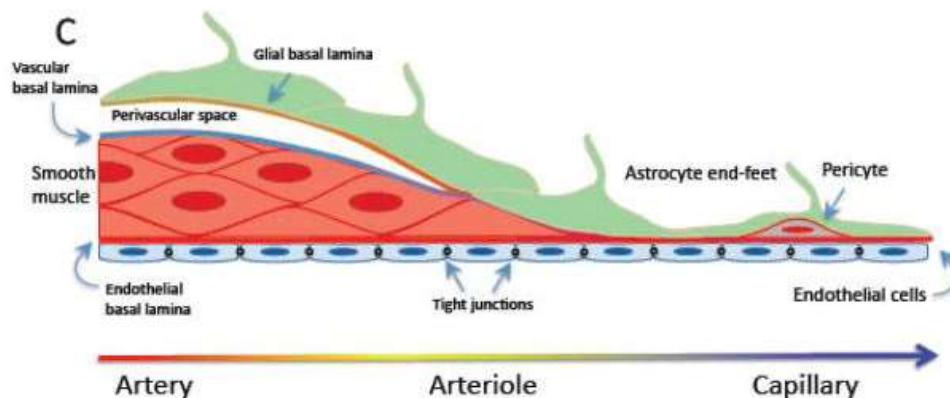


Schéma de l'anatomie des parois artérielles intracérébrales

(133)

Les artères piales sont constituées de plusieurs couches de cellules musculaires lisses qui entourent une seule couche de cellules endothéliales. Elles se trouvent dans l'espace sous arachnoïdien dans lequel circule le LCR. Ces différentes structures sont séparées par des lames basales.

Lorsque les artères piales se ramifient au niveau des sillons cérébraux, elles diminuent au fur et à mesure de diamètre. Cette diminution est due à la perte progressive de couches de cellules musculaires lisses. Elles sont alors remplacées par des pieds astrocytaires. Les astrocytes servent de pont entre les vaisseaux et les neurones car ils sont directement reliés aux axones des neurones. A niveau des capillaires, les cellules musculaires lisses ont disparu. La contractibilité des vaisseaux est alors assurée par un nouveau type de cellule, les péricytes. Les cellules endothéliales capillaires sont entourées aux 2/3 par les pieds astrocytaires. Le reste des cellules endothéliales est entouré par les péricytes qui sont également recouverts de pieds astrocytaires.

A l'intérieur des sillons cérébraux, l'espace entourant les artères pénétrantes est appelé espace périvasculaire ou espace de Virchow-Robin. Il contient le LCR ainsi que de nombreuses autres types de cellule telles que des macrophages périvasculaires, des fibroblastes, etc... Cet espace diminue progressivement jusqu'à complètement disparaître lorsque les artérioles deviennent des capillaires.

C'est l'association des cellules endothéliales, des péricytes, des astrocytes, des neurones et de la glie environnante qui constitue ce qu'on appelle l'UNGV.

(131,133,136–138)

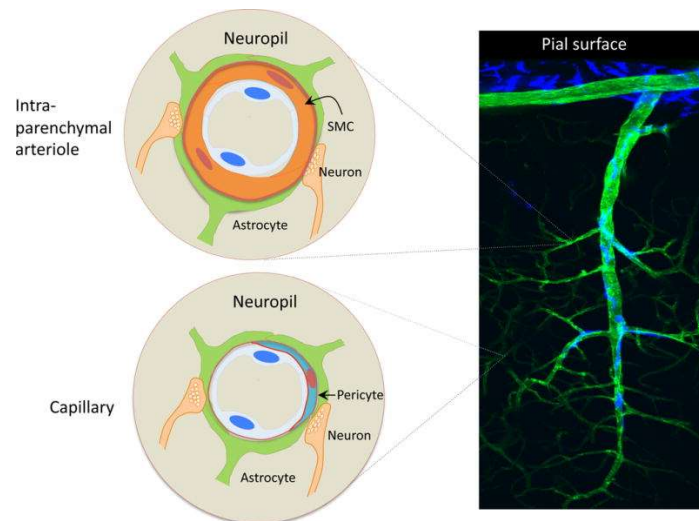


Schéma de l'interaction entre les cellules cérébrales et les cellules vasculaire

Unité neuro-glio-vasculaire

SMC : Cellule musculaire lisse

(138)

3.3.6.4.2.2 Barrière hémato-encéphalique

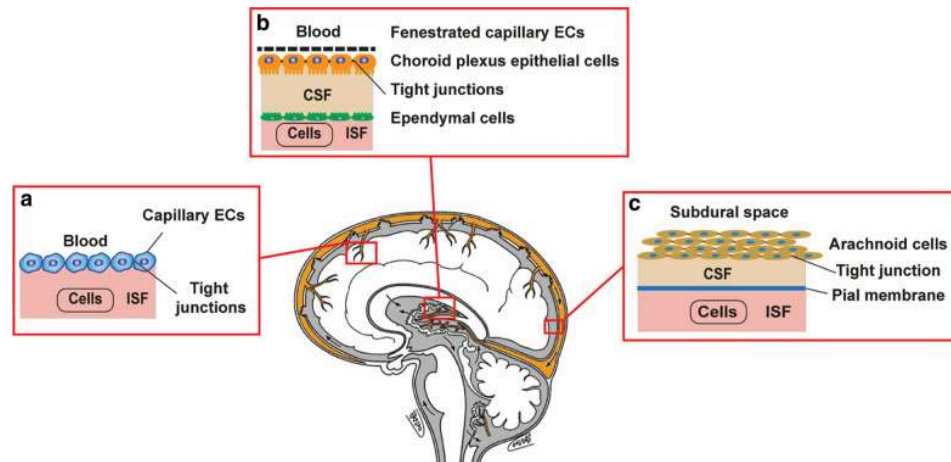


Schéma des 3 barrières biologiques entre le cerveau et les vaisseaux

(139)

Il existe plusieurs barrières entre le cerveau et les vaisseaux qui permettent la régulation de leurs échanges moléculaires et le maintien de la stabilité de l'environnement cérébral :

- **Les barrières entre les vaisseaux et le LCR** : Elles sont au nombre de 2. Elles sont totalement imperméables :
 - La barrière arachnoïde ou méningée : Elle sépare le LCR sous arachnoïdien et les vaisseaux. Elle est constituée de l'épithélium arachnoïde.
 - La barrière sang-cerveaux : Elle sépare le sang et le LCR des ventricules cérébraux. Elle est constituée de l'épithélium du plexus choroïde.
- **La BHE** : C'est la clef des échanges entre les vaisseaux et le cerveau. Elle est perméable. Elle permet de maintenir l'homéostasie cérébrale et de protéger le parenchyme de potentiels composants toxiques issus du sang.

Les diverses cellules et la membrane basale qui composent l'UNGV permettent de former la BHE :

- **Les cellules endothéliales** : Elles sont reliées entre elles par un double maillage de jonctions serrées et adhérentes. Ces jonctions sont primordiales à la perméabilité de la BHE en limitant le passage des ions et des grosses molécules hydrophiles :
 - Les jonctions serrées : Elles sont composées de molécules transmembranaires comme les claudines, les occludines et les molécules d'adhésion ou JAMS

« junctional adhesion molecule ». Elles ont toutes la capacité d'adhérer à la protéine cytoplasmique zonula occludens 1 ou ZO-1.

- Les jonctions adhérentes : Elles sont formées d'un complexe cadhérine-caténine et de leurs protéines associées.

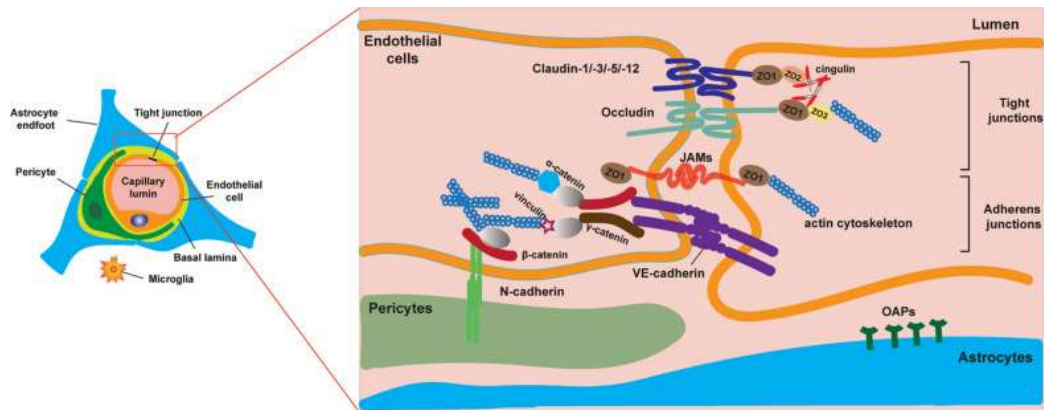


Schéma de la barrière hémato-encéphalique

(139)

- **La lame basale** : Elle constitue premièrement une barrière physique. Mais elle permet aussi de stabiliser la BHE en sécrétant de facteurs solubles qui régulent la localisation de des occludines endothéliales.
- **Les péricytes** : En plus de leurs fonctions contractiles qui contribuent à la régulation du débit sanguin, les péricytes jouent plusieurs rôles au niveau de la BHE :
 - Ils possèdent des capacités de phagocytoses : Elles assurent l'élimination de métabolites toxiques.
 - Ils expriment de nombreux récepteurs des médiateurs vasculaires : Ils régulent ainsi la perméabilité vasculaire et l'infiltration de cellules immunitaires au sein du parenchyme cérébral.
 - Ils sont étroitement liés aux cellules endothéliales : Notamment grâce aux cadhérines. Cette proximité permet des échanges moléculaires entre les 2 cellules. Les cellules endothéliales seraient de ce fait, plus résistante à l'apoptose et permettraient le maintien de l'intégrité de la BHE et des parois vasculaires. Cet aspect de leur fonction est important sur le plan clinique vis-à-vis des démences.

- **Les astrocytes** : Ils ont de très nombreuses fonctions physiologiques et biochimiques. Sur le plan de la BHE, les astrocytes périvasculaires jouent un rôle décisif au niveau du maintien de son intégrité et de la régulation du débit sanguin. Ils sécrètent des facteurs de croissance à proximité des cellules endothéliales. Cela permet de modifier la perméabilité vasculaire en stimulant l'expression des protéines de jonctions des cellules endothéliales. Ces facteurs favorisent donc la formation des jonctions serrées et l'expression de ZO-1.

(133,137–139)

3.3.6.4.3 Mécanisme de contrôle neurovasculaire et couplage neurovasculaire

Le débit sanguin intracérébral est hautement régulé pour permettre de répondre aux besoins énergétiques du cerveau. Il dépend de la vasodilatation et de la vasoconstriction des artères. La première augmente le débit alors que la seconde le ralentit. Cette régulation permet de maintenir la tension artérielle intracérébrale au sein d'un intervalle prédéfini.

Il existe un lien étroit entre l'activité cérébrale et le débit sanguin. C'est ce qu'on appelle le couplage neurovasculaire. Plus l'activité cérébrale est importante, plus le débit sanguin est important. De plus, les régions cérébrales ne demandant pas toutes le même niveau d'énergie en même temps, le débit est en conséquence, adapté à leur besoin. Par exemple, le débit cérébral est moins important au sein de la substance blanche par rapport à celui des régions corticales.

Le débit sanguin peut également être augmenté pour faciliter l'élimination de substances neurotoxiques produites par l'activité cérébrale comme le lactate, le dioxyde de carbone, le peptide BA ou Tau. Il augmente également pour permettre la régulation de la température intracérébrale.

Ce contrôle des apports sanguins dépend de l'action coordonnée des neurones, des astrocytes et des cellules vasculaires en réponse à des stimuli chimiques ou mécaniques :

- **Les neurones** : Ils régulent le débit vasculaire en fonction de plusieurs paramètres :
 - L'augmentation l'activité cérébrale : Elle génère une majoration du glutamate synaptique et de l'ATP intraneuronal. Le glutamate active ses récepteurs post

synaptiques et l'ATP active ses récepteurs astrocytaires. L'activation de ces récepteurs aboutit à une augmentation de calcium Ca^{2+} intracellulaire qui :

- *Au niveau neuronal* : Il engendre une production de molécules vasodilatatrices telles que le monoxyde d'azote et la prostanoïde.
 - *Au niveau astrocytaire* :
 - Il engendre une production de molécules vasodilatatrices comme la prostaglandine E2, l'acide arachidonique et les acides époxyeicoatrienoïques.
 - Il engendre l'activation de leurs canaux potassium et donc sa libération en extracellulaire. Le potassium est lui aussi vasodilatateur.
- Les stimuli vasomoteurs : Ils provoquent de manière indépendante à l'activité cérébrale, la libération par les interneurons GABA (surtout au niveau du néocortex) de molécules vasoactives :
- *La vasodilatation* : Elle active les récepteurs muscariniques des interneurons qui sécrètent alors de la somatostatine et le neuropeptide Y pour provoquer la vasoconstriction.
 - *La vasoconstriction* : Elle active les récepteurs nicotiniques et sérotoninergiques des interneurons qui sécrètent du monoxyde d'azote et le peptide vasoactif intestinal pour provoquer la vasodilatation.
- Les stimuli somatosensoriels issus du thalamus : Ils peuvent provoquer la sécrétion de prostanoïdes vasodilatatrices par les neurones pyramidaux. Pour éviter qu'un débit trop important ne soit délivré en réponse à ces stimuli, les neurones des ganglions de la base possèdent des axones sérotoninergiques, noradrénergiques et cholinergiques qui se projettent au niveau cortical. Ils ont pour fonction de moduler la réponse vasomotrice aux stimuli somatosensoriels. Ils stimulent, par leur projections noradrénergiques la vasoconstriction et par leurs projections cholinergiques, la vasodilatation. Sur ce dernier point, ils sont à l'origine de :
- La sécrétion de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales et les interneurons GABA.
 - La production de prostanoïde par les neurones pyramidaux.
 - La sécrétion de peptide vasoactif intestinal par les interneurons GABA.

- **Les astrocytes** : Ils sécrètent des molécules vasomotrices sous l'impulsion de divers stimuli :
 - L'augmentation de l'activité neuronale : Elle provoque la vasodilatation comme citée précédemment.
 - La diminution du taux d'oxygène et de glucose dans les artérioles : Elle provoque une augmentation de la glycolyse anaérobie et donc du lactate au sein des astrocytes. Le lactate est libéré en extracellulaire et va bloquer les transporteurs de la prostaglandine E2. Elle s'accumule alors autour des vaisseaux et provoque la vasodilatation.
 - La concentration extracellulaire de potassium : Malgré son rôle vasodilatateur, elle bloque les canaux Ca^{2+} des astrocytes lorsque sa concentration extracellulaire est trop importante. Elle diminue donc le taux de Ca^{2+} astrocytaires et engendre la vasoconstriction.

- **Cellules endothéliales** : Elles jouent un rôle majeur dans le contrôle vasomoteur via la libération de puissantes molécules vasodilatatrices telles que le monoxyde d'azote, l'endothéline ou la prostanoïde... Ces médiateurs sont libérés en réponse à l'hyperpolarisation de la cellule endothéliale. Deux types de canaux potassium endothéliaux sont impliqués dans cette hyperpolarisation en réponse à l'augmentation de l'activité cérébrale :
 - Le premier est activé par le Ca^{2+} , son rôle est très restreint.
 - Le 2^e, le plus important, est activé par l'augmentation du taux de potassium dans l'environnement endothélial.

La libération de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales a un rôle vasodilatateur mais va également permettre de stimuler la glycolyse aérobie des astrocytes.

Les cellules musculaires lisses et les péricytes vont ensuite se contracter ou se relâcher en réponse aux médiateurs libérés par les cellules de l'unité neuro-glio-vasculaire.

(131,133,136,138,140–142)

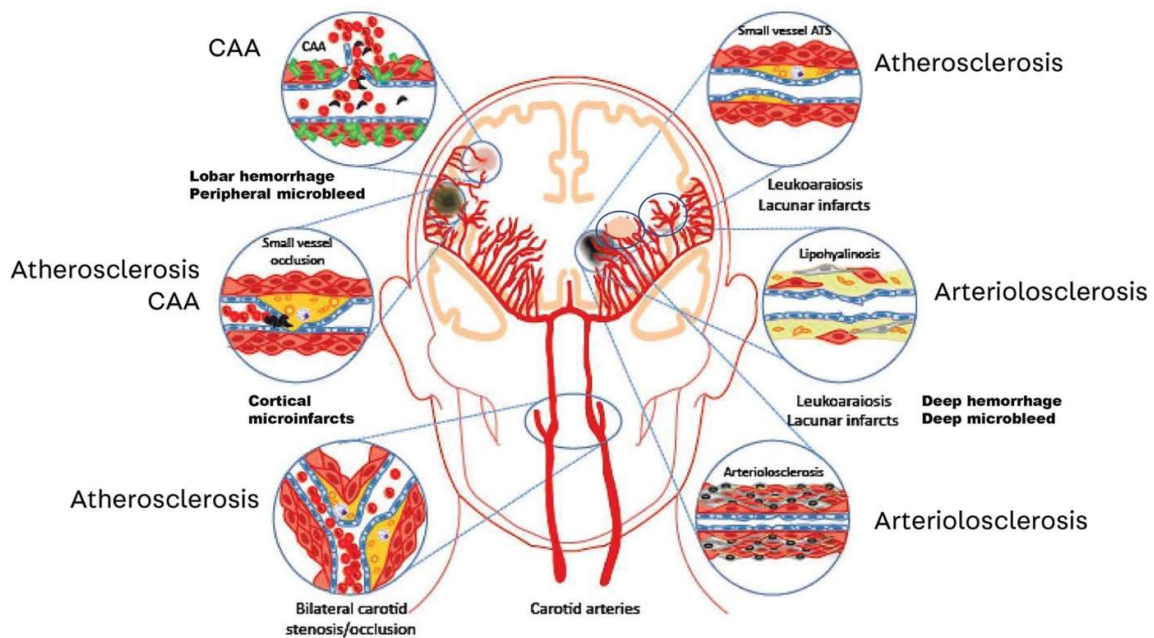
3.3.6.4.4 Pathogénèse des démences vasculaires

La pathogénèse des DV implique divers mécanismes qui sont caractérisés par la dysfonction et la dégénération de l'unité neuro-glio-vasculaire. La pierre angulaire de ces mécanismes est l'hypoperfusion cérébrale. Cependant, il est difficile de déterminer si cette hypoperfusion est la cause ou la conséquence d'une diminution des besoins métaboliques.

(130,132–134,136)

3.3.6.4.4.1 Maladies cérébro-vasculaires à l'origine des démences vasculaires

Les pathologies vasculaires connues comme étant à l'origine de DV sont soit des pathologies systémiques affectant la perfusion cérébrale globale ou des atteintes directes des vaisseaux cérébraux. Dans ce dernier cas, elles touchent principalement les artérioles et les veinules.



Principales maladies cérébro-vasculaires pouvant causer une DV

CAA : Angiopathie amyloïde cérébrale

ATS : athérosclérose

(132)

Les pathologies les plus couramment rencontrées sont les suivantes :

- **La maladie des petits vaisseaux cérébraux ou Small Vessel Disease (SVD) :**

C'est un terme regroupant tout un ensemble de pathologies qui ont en commun une atteinte des petits vaisseaux cérébraux au sein de la matière blanche hémisphérique. Ces pathologies sont très courantes chez les personnes de plus de 90 ans. En effet on estime que près de 50% d'entre eux en sont atteints. La SVD inclue notamment :

- L'athérosclérose : C'est une pathologie affectant la paroi musculaire lisse des vaisseaux. Elle est caractérisée par un durcissement de la paroi des grosses artères nourricières. Ce durcissement est causé par l'isolement de dépôts lipidiques (plaque d'athérome) par une chape de fibre de collagène. Les facteurs de risques principaux de cette pathologie sont le tabagisme et la dyslipidémie
- L'artériosclérose : Il s'agit également d'une pathologie caractérisée par un durcissement de la paroi des vaisseaux. Elle touche essentiellement les artérioles corticales et les petites artères pénétrantes. Elle est causée par des dépôts de substance hyaline et lipidique (lipohyalinose). Elle se termine par une nécrose fibrinoïde des dépôts. C'est la désorganisation de la paroi par la nécrose fibrinoïde qui est à l'origine de l'artériosclérose. Ses facteurs de risque principaux sont l'HTA et le diabète.
- L'angiopathie amyloïde cérébrale : Elle correspond à l'ensemble des angiopathies causées par des dépôts de protéines BA au sein de la paroi des vaisseaux. Elle touche surtout les artères piales, les artères corticales et les capillaires. Les artères pénétrantes sont assez bien préservées. Son mécanisme est détaillé dans la partie sur la MA.
- Les infarctus sous corticaux ou anciennement infarctus lacunaires et micro-infarctus : Ce sont des nécroses secondaires à une hypoxie cérébrale. Les infarctus sous corticaux se traduisent par une cavité au sein de la matière blanche de diamètre compris entre 5 et 15mm. Les micro-infarctus sont inférieurs à 3mm de diamètre. Ces derniers sont retrouvés chez près de 62% des patients avec une DV. L'athérosclérose, l'artériosclérose et l'angiopathie amyloïde cérébrale augmente le risque d'infarctus. Les facteurs de risque les plus courants sont l'HTA, le diabète, la dyslipidémie et le tabagisme.

- Les microhémorragies : Ce sont des hémorragies cérébrales de toute petites tailles (inférieure à 5mm de diamètre) issue de l'extravasation de petites artérioles. Elles sont limitées à l'espace péri-vasculaire et elles ne causent pas d'atteintes du parenchyme cérébral. On les retrouve chez 17% des patients atteints de DV. La cause principale de ces microhémorragies corticales est l'angiopathie amyloïde cérébrale.

Toutes ces pathologies peuvent exister de manière indépendante l'une de l'autre mais aussi être présentes en même temps. Elles occasionnent systématiquement des lésions de la matière blanche. La matière blanche contenant majoritairement les axones des neurones, ces lésions prennent la forme d'une perte axonale, d'axone vacuolisé ou démyelinisé. Elles portent le nom de leucopathie vasculaire ou de leukoariose. Le degré de leukoariose est corrélé à l'atteinte cognitive.

- **Les accidents vasculaires cérébraux** : Ils correspondent aux infarctus et aux hémorragies cérébrales de grande taille. Les infarctus doivent faire plus de 15mm de diamètre. Ces derniers sont fréquemment causés par une athérosclérose ou par une pathologie cardiaque (arrêts cardiaques, arythmie, insuffisance cardiaque ou hypotension). Ils sont appelés infarctus stratégiques lorsqu'ils surviennent dans des zones cérébrales jouant un rôle important dans les fonctions cognitives (lobe frontal, thalamus ...). 30% des patients ayant eu un AVC vont avoir des troubles cognitifs dans les 3 ans et 50% dans les 10 ans.

Lorsque le vaisseau sténosé est une artère nourricière comme une artère carotide, même si l'occlusion n'est pas complète, on observe une ischémie cérébrale chronique pouvant aboutir à un déclin cognitif.

(130–133,136)

3.3.6.4.4.2 Mécanismes cellulaires, moléculaire et neuro-inflammation

Les facteurs de risques cardiovasculaires sont donc à l'origine de pathologies provoquant des dommages au niveau des cellules endothéliales. Ces atteintes vont causer la dysfonction de l'UNGV, l'augmentation de la perméabilité de la BHE ainsi que des thromboses micro-vasculaires. Tout cela aboutit à la dégénération des neurones, de leurs axones et à la leucopathie

vasculaire. Plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires sont impliqués dans ces phénomènes. Parmi eux, la neuro-inflammation joue un rôle primordial.

Les lésions endothéliales activent le système immunitaire qui va activer la microglie et le recrutement des lymphocytes et des macrophages. Ces derniers participent aux remaniements des vaisseaux. Car, lorsqu'ils meurent par apoptose, ils restent coincés dans la paroi des vaisseaux et deviennent un des facteurs de la formation de l'artériosclérose ou de l'athérosclérose. Ils aggravent ainsi le rétrécissement vasculaire et l'hypoxie cérébrale.

Les atteintes des cellules endothéliales contribuent également à une augmentation de la perméabilité de la BHE via la disjonction de ses jonctions serrées. Cela cause l'extravasation de protéines plasmatiques, comme le fibrinogène, au sein du parenchyme cérébral. Le fibrinogène va à son tour provoquer la libération d'espèces réactives de l'oxygène, de metalloprotéinase, de cytokines pro-inflammatoires par les astrocytes et la microglie activée.

- **Les metalloprotéinases** : Elles sont à l'origine de dommage de la matrice extracellulaire qui engendre une majoration de la disjonction de la BHE et du remodelage vasculaire.
- **Les cytokines pro-inflammatoires** : Elles participent aux recrutements des cellules immunitaires et à la formation de l'inflammasome. L'inflammasome va inhiber l'effet protecteur des astrocytes contre le stress oxydatif. Ce dernier peut stimuler l'inflammation mais il peut aussi majorer les lésions endothéliales et générer la sécrétion par ces dernières de facteurs de croissance et de prostanoïdes. Ces facteurs accélèrent l'extravasation de protéines dans le parenchyme cérébral en augmentant la perméabilité de la BHE. Les cytokines pro-inflammatoires stimulent également la coagulation ce qui participe à la formation des thrombus et donc à l'aggravation de l'hypoxie cérébrale.
- **Les espèces réactives de l'oxygène** : Elles récupèrent le monoxyde d'azote et bloquent sa sécrétion par les cellules endothéliales. Cela aggrave la vasoconstriction des vaisseaux et l'hypoxie cérébrale qui est responsable de la mort neuronale.

Les cellules endothéliales défectueuses ont également la capacité de sécréter des molécules toxiques bloquant la différenciation des oligodendrocytes et altérant ainsi la myélinisation.

(131,133,134,136)

3.3.6.4.5 Génétique

Certaines formes de DV seraient liées à l'hérédité. On estime qu'elles pourraient être hérissables dans 16% des cas de DV liées à des AVC et dans 50% de DV liées à des lésions de la matière blanche. En effet, quelques rares mutations ont été clairement associées à la survenue de DV. Cependant, les facteurs génétiques de la DV n'ont pas été beaucoup étudiés.

La forme la plus courante est le syndrome CADASIL. C'est une mutation autosomique dominante du gène NOTCH 3 localisé au niveau du chromosome 19q12. Ce dernier code pour un récepteur transmembranaire des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Ce syndrome est caractérisé par la survenue d'une artériopathie associée à des infarctus sous corticaux et à une leucoencéphalopathie. Les patients affectés sont généralement jeunes et n'ont pas d'antécédent d'HTA.

D'autres pathologies hérissitaires donnant divers vasculopathies cérébrales sont aussi associées à la survenue de DV. Parmi elle on retrouve :

- **Le syndrome CARASIL** : Il donne une atteinte cérébrale similaire au CADASIL. C'est une pathologie autosomique récessive liée à la mutation du gène HTRA1 du chromosome 10q codant un inhibiteur du TGF bêta. Ce syndrome peut être de survenue tardive et il est accompagné d'alopecie et de discopathies dégénératives. On l'observe essentiellement au sein des populations japonaises et chinoises.
- **Les diverses formes d'angiopathies cérébrale amyloïde hérissitaires** : Elles sont causées par des mutations ou des duplications autosomiques dominantes du gène APP du chromosome 21. Elles sont à l'origines de multiples hémorragies cérébrales. Les patients atteints présentent généralement une MA associées.
- **Le syndrome HERN** : Il se traduit par l'association simultanée d'une atteinte des cellules endothéliales, d'une rétinopathie, d'une néphropathie et d'AVC. Il est supposé être lié à une délétion autosomique dominante du gène TREX1 sur le chromosome 3p21.
- **Les mutations COL41 et COL42** : Les gènes COL4A1 et COL4A2 codent le collagène 4. Ce dernier est un élément important de la structure de la paroi des vaisseaux. Ces mutations favorisent la désorganisation de la paroi des vaisseaux et la survenue d'hémorragies sous corticales.

D'autres pathologies héréditaires peuvent dans de rares cas favoriser la survenue de DV. Elles sont citées dans la partie facteur de risque mais ne seront pas plus détaillées.

Le variant ApoE 4 est un facteur de risque connu des pathologies cardiovasculaires, de la MA, de l'athérosclérose et des angiopathies amyloïdes. Il est également avec le variant ApoE 2, un facteur de risque de survenue d'hémorragies lobaires. Néanmoins, aucun lien très clair entre ce variant et la DV n'a encore été établi mais sa présence aggrave les troubles cognitifs séquellaires des personnes ayant eu un AVC.

(130,133,135,136)

3.3.6.5 Sémiologie

3.3.6.5.1 Troubles cognitifs vasculaires

Le terme trouble cognitif vasculaire ou VCI regroupe l'ensemble des troubles cognitifs causés par une atteinte cérébro-vasculaire. Cela s'étend donc des VCI légers à sa forme la plus sévère, la DV.

Le déclin cognitif des patients souffrant de VCI est plus lent que pour la MA. Cette vitesse dépend inévitablement de l'état de santé cérébral pré-datant les lésions vasculaires et de la nature de la lésion. Les patients présentant déjà des signes de MCI et des facteurs de risque cardiovasculaires auront un déclin cognitif plus prononcé. Il en va de même pour les patients ayant une VCI liée à un AVC ischémique.

Les VCI légers sont variés. Ils peuvent entrer dans la catégorie des MCI amnésiques et non amnésiques. On peut constater la présence très fréquente de trouble des fonctions exécutives chez les patients atteints de VCI légers. Notamment des déficits précoces touchant la flexibilité mentale et la récupération des informations verbales. Les atteintes typiques des fonctions exécutives sont caractérisées par des troubles de l'attention, de la concentration, un déficit du processus de récupération des informations ainsi que des troubles comportementaux comme une irritabilité. Un syndrome parkinsonien, la plupart du temps symétrique, peut être également observé.

De plus contrairement aux formes les plus sévères, les VCI légers peuvent avoir une certaine réversibilité en lien avec le processus de guérison de la pathologie cérébro-vasculaire. Ainsi,

certains patients ayant présentés un VCI léger peuvent récupérer des capacités cognitives normales.

(131,135,143)

3.3.6.5.2 *Démences vasculaires*

Les DV correspondent à la forme la plus sévère des VCI. Elles sont définies comme un déficit cliniquement significatif d'au moins une fonction cognitive suite à une atteinte cérébro-vasculaire. Ce déficit doit avoir un impact sévère sur la qualité de vie du patient tel qu'elle est évaluée par les échelles Activities of daily living (ADLs) et Instrumental activities of daily living (IADLs).

Elles peuvent être divisée en 4 sous types principaux :

- **Démence post AVC** : C'est un syndrome démentiel se déclenchant au minimum dans les 6 mois après la survenue d'un AVC. Les patients peuvent avoir essentiellement des troubles du langage ou des troubles mnésiques suivant la région cérébrale atteinte. Les troubles cognitifs sont francs, lorsque les structures suivantes sont touchées : le gyrus angulaire gauche, les ganglions de la base gauche, la matière blanche entourant ces ganglions mais aussi certaines régions corticales et sous corticales.
- **Démence vasculaire ischémique sous corticale** : Elle est causée par la survenue de lésion ischémiques au niveau sous cortical. Les troubles cognitifs sont essentiellement des troubles des fonctions exécutives.
- **Démence multi-infarctus** : Elle est causée par la survenue de nombreux infarctus de grande taille au niveau du cortex cérébral. Les signes cognitifs que l'on peut observer chez les patients sont en lien avec l'atteinte corticale comme une apraxie, une aphasie, des atteintes du champ visuel et des négligences.
- **Démence mixte** : C'est l'association d'une DV et d'un autre type de trouble neurodégénératif. C'est la forme la plus courante de DV. La littérature rapporte jusqu'à 73% de démence mixte au sein des DV. La démence la plus fréquemment retrouvée est la MA. La symptomatologie est alors très similaire à celui d'une MA.

Le profil des troubles cognitifs est varié. Il dépend des caractéristiques de l'atteinte ischémique cérébrale tel que la localisation, le volume, le nombre et la sévérité des lésions. Il est aussi

important de noter qu'il n'y a pas toujours de relation clinico-pathologique entre le degré de déclin cognitif et la sévérité des lésions cérébrales.

L'absence de trouble mnésique peut parfaitement être observé chez un patient atteint de DV. Cependant, on a tendance à retrouver chez une grande partie des patients, des atteintes des fonctions exécutives et un ralentissement de la vitesse de traitement des informations. Cela concerne essentiellement les patients avec des lésions du lobe frontal et des atteintes de la matière blanche. Il est alors courant d'avoir au premier plan des déficits attentionnels, des difficultés de traitement des informations, des difficultés à réaliser des activités complexes et des troubles du comportement et de la pensée. En cas de lésion corticale, les symptômes dépendront de sa localisation comme expliqué ci-dessus.

(130,132,135,136,144,145)

3.3.6.6 Symptômes psychotiques

Les symptômes psychotiques font partie des symptômes psychiatriques assez fréquemment rencontrés chez les patients souffrant de DV. Cela est encore plus vrai chez les patients ayant eu un AVC ischémique. En effet, ces derniers ont une espérance de vie plus élevée que les patients qui ont eu un AVC hémorragique. On estime que près de 20% à 30% des patients qui ont eu un AVC vont déclencher un épisode délirant dans les suites.

Cependant, ces symptômes ne sont pas les plus courants. Ce titre revient aux troubles du comportement de type agitation psychomotrice, irritabilité et agressivité.

La prévalence globale des symptômes psychotiques est de 15% toutes DV confondues. La prévalence des délires est de 22,3% et celle des hallucinations de 11,6%. Le délire le plus fréquemment rapporté chez les patients est le délire de persécution. Du point de vue des hallucinations, on dénombre plus d'hallucinations visuelles que d'hallucinations auditives. Les symptômes tendent à être plus sévères chez patients souffrant de démence mixte.

(3,4,136,145,146)

4. Bilan Diagnostique

4.1 Bilan diagnostique et difficultés

4.1.1 Bilan initial et psychoses secondaires

De nombreuses pathologies peuvent avoir une primo-manifestation psychotique ou avoir une évolution ponctuée par des symptômes psychotiques. Il est donc nécessaire d'éliminer les étiologies différentielles avant d'affirmer une origine psychiatrique des troubles. On fait ainsi la distinction entre les psychoses tardives primaires et secondaires. Les psychoses secondaires correspondent à toutes les psychoses dont l'étiologie n'est pas psychiatrique. Elles sont à l'origine de 60% des psychoses. La difficulté de diagnostic relève du fait qu'aucun symptôme ou signe psychotique n'est spécifique d'une étiologie. Néanmoins, il faut rappeler qu'il n'y a aucun lien pathognomonique entre la psychose et le grand âge.

Les causes de psychoses secondaires sont nombreuses :

- **Les abus de substances toxiques, les effets indésirables de traitement ou la polymédication** : La sensibilité aux substances actives augmente avec l'âge. C'est la première étiologie à éliminer. Les symptômes psychotiques se manifestent très rapidement, entre quelques jours à quelques mois.
- **Les troubles neuro-dégénératifs** : On dénombre environ 40% de symptômes psychotiques, dont certains peuvent apparaître des mois et des années avant le reste de la symptomatologie.
- **Les états confusionnels** : On retrouve 42,7% de symptômes psychotiques avec 25,6% de délires, 27% d'hallucinations visuelles, 12,4% d'hallucinations acoustico-verbales et 2,7% d'hallucinations cénesthésiques. Ils apparaissent généralement dans les jours ou les semaines qui suivent la confusion.
- **Les pathologies neurologiques** : De nombreuses pathologies neurologiques sont connues pour avoir des séquelles psychiatriques :
 - Les TC.
 - Les maladies cérébrovasculaires (AVC, hémorragie cérébrale...).
 - Les tumeurs cérébrales ou métastases cérébrales.
 - L'épilepsie.

- **Les maladies auto-immunes.**
- **Les maladies infectieuses (VIH, VHB, VHC, borréliose, syphilis...).**
- **L'hypo et l'hyperthyroïdie.**
- **Le DT de type 1 et 2.**
- **Les carences vitaminiques (vitamine D, B12, B9).**
- **L'anémie.**
- **La maladie de Wilson.**
- **Les antécédents d'abus et de négligence :** Les personnes ayant subi ce genre d'évènement peuvent montrer une tendance à la paranoïa qui n'est pas du tout pathologique.

Certaines caractéristiques peuvent néanmoins nous orienter dans le diagnostic :

- **La temporalité :**
 - Les psychoses secondaires tendent à se déclencher à des âges qui ne sont pas typiques des pathologies psychiatriques. Les troubles psychotiques tardifs sont relativement rares et la grande majorité des troubles psychotiques se déclenchent chez des jeunes adultes.
 - La survenue d'une maladie, d'un changement de traitement, de la prise de toxique juste avant l'apparition des premiers symptômes psychotiques oriente vers une étiologie secondaire en priorité.
- **Le type d'hallucination :** La présence d'hallucinations visuelles non accompagnées d'hallucinations acoustico-verbales est plus typique d'une étiologie secondaire.
- **L'absence d'antécédent psychiatriques personnels ou familiaux :** Si le patient n'en a aucun il faut s'orienter en 1^{er} sur une cause secondaire.
- **La présence d'anomalies à l'examen somatique :** Dans ce cas les étiologies secondaires sont priorisées.
- **La présence d'une altération de l'état de conscience, d'un syndrome confusionnel et/ou d'une désorientation temporo-spatiale.**

Devant des personnes de plus de 60 ans présentant un premier accès psychotique, il est donc nécessaire de faire une anamnèse complète avec le patient et ses proches. Le bilan initial doit comporter :

- **Un examen physique complet.**
- **Un BNP.**

- **Un bilan neurologique.**
- **Un bilan biologique complet :** Numération formule sanguine, fonction hépatique, fonction rénale, bilan lipidique, ionogramme complet, bilan thyroïdien, bilan de coagulation avec le facteur V, vitamine D, B12 et B9, dosage du cuivre et de la céruléoplasmine, toxicologie urinaire, marqueurs infectieux, bilan des maladies auto-immunes (anticorps antinucléaires).
- **Des imageries cérébrales :** TDM, IRM, EEG et les imageries cérébrales isotopiques (TEMP et TEP). La réalisation d'imageries régulières n'est pas recommandée en raison de leur faible intérêt diagnostique ou clinique.

(2,3,63)

4.1.2 Bilan neuropsychologique

4.1.2.1 Généralité

L'évaluation des capacités cognitives est faite grâce au BNP. C'est une approche clinique systématique. Il permet de caractériser le profil des fonctions cognitives du patient et d'évaluer si elles sont en adéquation avec son âge, son sexe, son niveau d'éducation, son niveau socio-économique et culturel. Il peut également orienter le diagnostic étiologique.

Il n'y a aucun gold standard définissant quel type de test cognitifs a privilégié au cours de l'évaluation (questionnaires, dessins, images, liste de mots et de phrases). Il est important par contre que toutes les fonctions cognitives principales soient évaluées :

- **Fonctions exécutives et comportementales.**
- **Capacités attentionnelles.**
- **Perceptions sensorielles (gnosie).**
- **Capacités langagières (phasie).**
- **Capacités motrices et visuo-spaciales (praxie motrice et constructive).**
- **Capacités mnésiques (mnésie).**

Les symptômes neuropsychiatriques (dépression, trouble bipolaire...) et les troubles du sommeil non traités (SAOS...) sont à prendre en compte dans l'évaluation car ils peuvent également altérer ponctuellement les fonctions cognitives du patient. Les troubles du langage, de l'attention et du comportement prédatant les troubles cognitifs peuvent aussi impacter la réalisation du bilan.

(68,78,147,148)

4.1.2.2 Anamnèse

Le premier temps du bilan est consacré à la reprise de l'histoire des troubles avec le patient et les membres de son entourage. Quand cela est possible, l'entretien avec les proches peut être fait en privé pour leur permettre de verbaliser l'entièreté des informations sans crainte de l'impact qu'elles pourraient avoir sur le patient.

Il faut bien entendu adapter l'entretien à la situation médicale (diagnostic initial, stade de la pathologie), au contexte socio-culturel et à la plainte du patient.

Au cours de l'entretien, on reprend l'histoire de vie du patient en incluant ses centres d'intérêt, son éducation, sa vie familiale, son mode de vie, ses antécédents personnels et familiaux. On reconstitue ensuite l'histoire clinique :

- **Les premiers symptômes** : En explorant tous les domaines cognitifs, leur modalité d'apparition et leur évolution.
- **Les symptômes somatiques, neurologiques, psychiatriques et les changements comportementaux associés.**
- **Le parcours de soins, les suivis et les traitements mis en place.**
- **L'impact des troubles sur le mode de vie du patient et de ses proches** : Les limitations fonctionnelles sociales et professionnelles sont évaluées. L'autonomie des patients peut faire l'objet de questionnaire spécifique (ADLs et IADLs). Ainsi, on peut caractériser si le patient présente une incapacité ou un handicap lié à ses troubles.

La comparaison de l'entretien du patient et de ses proches permet d'obtenir des informations sur le niveau d'insight du patient. On évalue brièvement à ce moment l'orientation temporo-spatiale du patient.

(68,147)

4.1.2.3 L'attention et la vigilance

L'attention sert à fixer et à garder une information dans le champ de la conscience. Elle est une capacité fondamentale dans le processus d'apprentissage. L'attention en elle-même est un terme vague qui regroupe plusieurs sous catégories :

- **L'attention soutenue** : Capacité à maintenir son attention sur la durée. Elle peut être qualifiée de vigilance. Elle est mise en œuvre dans les situations où le flux d'informations est continu.
- **L'attention sélective ou focalisée** : Capacité à se focaliser sur les informations importantes et nécessaires pour la réalisation d'une tâche. Elle permet de traiter les informations en fonction de leur pertinence en écartant mentalement les éléments les moins à propos.
- **L'attention divisée ou partagée** : Capacité à porter son attention sur plusieurs stimuli ou tâches en même temps. Elle est le reflet des capacités de flexibilité mentale du patient. L'attention divisée est primordiale dans de nombreuses activités du quotidien non routinières.
- **La vitesse de traitement** : C'est la capacité d'évaluation et d'utilisation d'information dans un laps de temps restreint. Elle est mise en œuvre lors de tâche nécessitant d'agir rapidement. Elle est très importante car elle interagit avec de nombreuses autres fonctions cognitives telles que le raisonnement et la mémoire de travail. Lorsqu'elle est efficiente, elle permet d'alléger la quantité d'information que doit gérer la mémoire de travail. Cet allègement diminue la charge cognitive et améliore les capacités de raisonnement.

L'attention soutenue s'évalue avec des exercices d'énumérations, de comptages, de calculs ou d'épellations. Les tâches classiques d'interférence tels que le Stroop et les flankers permettent d'apprécier les capacités d'attention sélective. Les exercices de doubles tâches évaluent quant à eux l'attention divisée.

Par rapport à vitesse de traitement de nombreux tests existent. Nous pouvons citer le test de substitution de symbole numérique et le Trail Making Test.

(68,148,149)

4.1.2.4 La Gnosie

L'agnosie correspond à un défaut de reconnaissance et d'identification lié à un trouble de la perception sensorielle. Tous les sens peuvent être touchés et de nombreuses pathologies peuvent en être à l'origine (traumatisme, malformations congénitales, pathologie neurologique).

On évalue la réaction de patient en réponse à des stimuli externes dans les diverses modalités sensorielles. Cette appréciation est très importante car la présence d'agnosie peut cacher ou mimer des troubles cognitifs.

(68,148)

4.1.2.5 La Mémoire

La mémoire est la fonction cognitive la plus complexe. Elle se subdivise en de nombreux sous-domaines qui doivent tous être évalués. Ces domaines interagissent entre eux.

- **Mémoire à court terme :**
 - Mémoire à court terme à proprement parler : C'est la capacité de retenir des informations de manière très brève.
 - Mémoire de travail : C'est la capacité d'utiliser et de manipuler les informations stockées dans la mémoire à court terme.
- **Mémoire à long terme :**
 - Mémoire procédurale : Ce sont les informations qui correspondent au « savoir-faire », aux habilités motrices. Aucun processus conscient n'est mis en place pour récupérer ces informations.
 - Mémoire déclarative : Elle interagit directement avec la mémoire de travail pour encoder, retenir et récupérer les informations. Elle implique les processus de recherche consciente de souvenir.
 - *Mémoire épisodique* : Elle regroupe les informations relatives aux expériences et à l'histoire de vie du patient. Elles s'intègrent dans un contexte.
 - *Mémoire sémantique* : Ce sont les informations qui correspondent aux connaissances apprises par le patient. Aucun contexte n'est nécessaire pour les retenir.
 - Mémoire prospective : C'est la mémoire des intentions. C'est la capacité de se souvenir de faire une tâche préméditée. Elle va associer une action soit à un événement futur soit à une temporalité précise.

La mémorisation se fait en 3 étapes :

- **Le processus d'encodage** : C'est le fait de récupérer l'information de la mémoire de travail et de la traiter pour qu'elles soient stockées dans la mémoire à long terme. De

multiples stratégies existent pour traiter ces informations et elles diffèrent d'un patient à l'autre (apprentissage visuel, auditif, répétition...).

- **Le processus de stockage** : Comme son nom l'indique, c'est la capacité de conserver les informations mémorisées.
- **Le processus de récupération** : C'est la capacité de récupérer les informations stockées dans la mémoire.

Lorsque le patient est capable de répondre spontanément à une question par rapport à une information qu'il vient de mémoriser, on parle de rappel immédiat. Il reflète le bon encodage de l'information. Le rappel différé se fait à distance de la mémorisation. Il illustre les capacités de stockage et de récupération de l'information. Lorsque la récupération est difficile le rappel indicé peut aider le patient qui met alors en place d'autre stratégie de récupération de l'information.

Les troubles de la mémoire peuvent toucher les informations anciennes, on parle alors d'amnésie rétrograde. Lorsque ce sont les capacités d'acquisition de nouvelles informations qui est touchée, on se trouve face à une amnésie antérograde.

L'anamnèse permet d'évaluer la mémoire rétrograde, la mémoire épisodique et sémantique. La mémoire antérograde peut être analysée grâce à de nombreux tests tels que le Mini Mental State (MMSE), le Montréal Cognitive Assessment (MoCA), le test des 5 mots de Dubois, le test d'Isaac, la figure de Rey....

Les empan à l'endroit visuels (reproduction d'une séquence spatiale) et verbaux (répétition d'une série de chiffre ou de mots) permettent d'explorer la mémoire à court terme. Pour la mémoire de travail ce sont les empan à l'envers verbaux et visuels qui sont utilisés.

(68,147,148)

4.1.2.6 Les fonctions exécutives et comportementales

Les fonctions exécutives et comportementales regroupent les capacités de raisonnement et d'adaptation à son environnement et aux situations nouvelles. Elles regroupent tous les processus de contrôle des autres fonctions cognitives. Parmi eux on compte, la capacité de formulation d'un objectif, d'anticipation, de planification, d'organisation, d'inhibition des autres possibilités, de surveillance du bon déroulement du plan ainsi que la capacité

d'adaptation et de correction face aux changements pour mieux atteindre son objectif (flexibilité).

Ces fonctions sont primordiales pour le bon fonctionnement et la bonne intégration du sujet dans sa vie familiale, sociale et professionnelle. En cas d'altération de ses fonctions on observe divers symptômes

- **Désinhibition** : Elle correspond à la perte des convenances sociale. Ses symptômes sont détaillés dans la partie sur la DLFT.
- **Adynamie** : C'est la traduction d'une absence d'initiative et d'une perte de la spontanéité sur le plan moteur et de l'expression. Le patient est hypomimique, il ne bouge et ne parle que très peu. Dans sa forme la plus importante le patient peut présenter un mutisme akinétique.
- **Trouble des comportements alimentaires** : Le patient peut augmenter de manière très importante les quantités d'aliments ingérés, devenir très sélectifs sur ses aliments voir il peut se mettre à ingérer des produits non comestibles.
- **Emoussement des affects ou réaction émotionnelle inadaptées.**
- **Trouble des comportements sexuels** : Le patients peut présenter une véritable désinhibition sur le plan sexuel avec des comportements inadaptés ou au contraire se présenter un désintérêt total.
- **Trouble des comportements mictionnels** : On peut observer des mictions dans des lieux publics et/ou inadaptés.
- **Incurie et perte d'hygiène du logement.**
- **Présentation inappropriée** : Les vêtements du patient sont inadaptés à son environnement, au contexte. Aucune harmonie n'est perceptible entre les différents vêtements choisis, le patient a tendance à être négligé.
- **Stérotypie idéique et comportementale** : Le patient adopte des comportements très routiniers voir ritualisés.
- **Altération du jugement et perte de l'autocritique** : Le patient n'a aucune conscience des conséquences de ses actions. Il ne présente aucun remord ni aucune critique vis-à-vis de ses comportements. Il a tendance à prendre des décisions inadéquates par rapport à la situation et au contexte (changement de poste, erreur de gestion ...).

Ces symptômes peuvent être expliqués par d'autre type d'atteinte cognitive comme des atteintes mnésiques touchant la mémoire de travail ou la mémoire prospective, des troubles de l'attention

mais également des troubles du langage. Si aucun de ces troubles n'est relié aux symptômes, on peut évoquer alors des atteintes des fonctions exécutives.

Elles peuvent être évaluées par divers tests à comme la Batterie Rapide d'Efficiace Frontale (BREF), le Wisconsin Card Sorting Test (WCST), les demandes d'opinions, les consignes conflictuelles, le Go/No Go, les exercices d'alternance, les exercices d'imitation et d'utilisation d'objet en l'absence de consigne.

(68,148)

4.1.2.7 Les Praxies motrices

Les praxies motrices correspondent aux différents éléments qui définissent un mouvement volontaire et orienté vers une action. Elles excluent les réflexes et les automatismes ainsi que les mouvements unitaires.

Elles regardent la conceptualisation du mouvement, sa programmation et sa réalisation. Il faut qu'elles prennent en compte la dextérité, la coordination, la précision du mouvement, la mobilité fine, le temps de réaction, et les capacités d'adaptation du mouvement. On parle d'apraxie en cas de trouble de la réalisation du geste. Il existe une 30^{aines} d'apraxie différentes. Les plus importantes sont les suivantes :

- **L'apraxie idéomotrice** : Elle correspond à une incapacité à réaliser un geste symbolique (signe de croix, salut militaire...), un geste d'utilisation (brossage de dent), un geste expressif (exprimer la joie, le froid...) et à reproduire un geste sans signification ou à s'exprimer par le geste (pantomime). Les gestes spontanés ne sont pas affectés. On parle de dissociation automatico-volontaire. L'apraxie idéomotrice est liée à une atteinte de la conceptualisation des gestes intentionnels.
- **L'apraxie motrice ou myelokinétique** : Le patient n'arrive pas à faire des mouvements fins, rapides, successifs ou de manière synchrone. Elle résulte d'une altération de la séquence du geste.
- **L'apraxie dynamique, motrice efférente** : Elle se rencontre lorsque le patient n'arrive pas à faire des mouvements dans un certain ordre. Elle est la conséquence d'un trouble de la programmation des séquences du mouvement.
- **L'apraxie idéatoire** : C'est l'incapacité de faire des gestes composés de plusieurs mouvements. L'utilisation d'objet ou d'outils devient impossible. Elle est la

conséquence d'une incapacité à se représenter mentalement le geste. Le patient peut réaliser chaque mouvement du geste de manière indépendante mais pris ensemble ils aboutissent à une image mentale incohérente.

- **L'apraxie de la marche** : C'est l'incapacité de placer correctement ses membres inférieurs pour permettre une marche normale. On observe alors des troubles de la marche de type parkinsoniens.
- **L'apraxie de l'habillement** : Les patients n'arrivent pas à s'habiller correctement. L'agencement, le placement et l'orientation des vêtements sur le corps n'est pas possible.
- **L'apraxie buccofaciale** : C'est l'incapacité de réaliser des mouvements mobilisant les muscles bucco-faciaux tels que le sifflement, le tirage de langue ou le gonflage de joue. Les gestes automatiques ne sont pas concernés mais tout mouvement volontaire de la bouche est impossible.
- **L'apraxie réflexive** : C'est l'incapacité à reproduire des gestes abstraits bimanuels.
- **L'apraxie graphique** : C'est un trouble de l'écriture lié à une incapacité de former des lettres ou à se servir d'un stylo. Les capacités d'épellation sont préservées.
- **L'apraxie frontale** : Ce sont des difficultés dans la réalisation des mouvements du quotidien et dans l'utilisation d'objet. Le patient n'utilisera pas le bon outil ou se saura pas s'en servir correctement.

L'évaluation des apraxies passe par la reproduction de gestes symboliques, abstraits, d'utilisation, de pantomimes, de séquences de mouvements et par l'utilisation de divers objets. Les gestes mobilisent diverses parties du corps. Il s'agit principalement des mains (gestes uni ou bimanuels) mais la marche et la musculature bucco-faciales sont également évaluées.

(68,148,150)

4.1.2.8 Les fonctions visuo-spatiales et visuo-motrices

Ces fonctions se divisent en 2 catégories :

- **Les praxies constructives** : C'est la capacité de production ou de reproduction de dessin d'objets ou d'images. En cas d'apraxie constructive, on se retrouve face à une atteinte du rapport entre le geste et l'espace.
- **L'orientation topographique** : C'est la capacité d'identifier son environnement et de s'y repérer. Les difficultés d'orientation topographiques peuvent avoir des origines

variées comme l'agnosie topographique (incapacité à reconnaître visuellement les repères de son environnement) ou les troubles mnésique (oubli des trajets).

Les exercices de reproduction d'image ou de figures géométriques tels que la figure de Rey, le test de l'horloge, ainsi que les images que l'on peut retrouver au sein du MoCA ou du MMSE sont des tests évaluant l'apraxie constructive.

L'orientation topographique s'apprécie en questionnant le patient sur sa localisation, en lui demandant de décrire un trajet ou un lieu connu et en lui demandant de reconnaître des images de lieux célèbres.

(68,148)

4.1.2.9 Le langage

Les capacités langagières incluent les capacités de perception, de compréhension et de production d'un discours. Elle prend également en compte les capacités de récupération de la mémoire sémantique pour identifier les éléments de son environnement et pour répondre à des instructions verbales. Une altération de ces capacités est appelée une aphasie. Il existe plusieurs types d'aphasie suivant le type de capacités altérées.

Lors d'un BNP, 8 domaines différents sont pris en compte dans l'évaluation du langage :

- **Le débit d'expression spontanée (fluence du discours) et la cohérence (trouble de conduite du discours) :** La perte de cohérence du patient ne concerne que ses capacités d'organisation de sa pensée.
- **Les troubles de la syntaxe :** On en repère 2 types principaux qui sont révélés lors de la description d'image ou de la création de phrase à partir de mots prédéfinis :
 - o Agrammatisme : Omission de mot ou simplification de phrase.
 - o Dysyntaxie : Usage incorrect de mots que ce soit au niveau de leur genre, de leur accord ou de leur nombre.
- **Le manque du mot :** Le patient pour palier à ce manque du mot tend à utiliser des périphrases ou des circonvolutions. La description d'image permet de les mettre en évidence.

- **Les paraphrasies** : Il en existe 3 sous types :
 - Paraphrasies sémantiques : Substitution, omission, déplacement ou répétition d'un phonème au sein d'un mot (table remplacée par tacle).
 - Paraphrasies phonémiques : Remplacement d'un mot par un autre ayant un lien avec le mot original (canapé remplacé par banc). Les répétitions de mot et de phrases sont très utiles pour les repérer.
 - Paraphrasies verbales : Remplacement d'un mot par un mot n'ayant aucun lien (chaussure remplacée par banquette) ou par un mot inventé (chaussette remplacée par chourure). Dans ce dernier cas on parle de néologisme.
- **La compréhension des mots** : On l'explore en demandant au patient de nous montrer quelque chose de précis au sein d'une image.
- **La compréhension de phrases élémentaires et complexes** : La réalisation d'ordre simple permet d'explorer la compréhension des phrases simples. Dans le cas des phrases complexes on demandera au patient d'identifier une image, une représentation, une action.
- **Les atteintes de la boucle audio-phonatoire** : Elles sont mises en évidence lors de la répétition de phrases de longueur croissante.
- **Les paraphrasies** : Elles rassemblent les troubles de l'expression écrite.

Les troubles de la prosodie (intonation) et les dysarthries (atteintes des organes bucco-phonatoires ou de leur contrôle) sont pris en compte dans l'évaluation globale.

Les outils permettant l'évaluation du langage regroupent des exercices de lecture, d'écriture, d'épellation de mots réels ou inventés, d'identification d'image et d'action, de répétition de mots et de phrases.

(68,148)

4.2 Troubles neurocognitifs

Ce diagnostic est évoqué en priorité si le patient présente une désorientation temporo-spatiale fluctuante ou une altération de la vigilance.

(2)

4.2.1 MCI

4.2.1.1 Bilans cognitifs

Les tests de dépistages des troubles neurocognitifs sont l'outil principal permettant de poser le diagnostic de MCI. Le MoCA doit avoir un score inférieur à 24-25 pour que l'on évoque un MCI. Le MMSE n'est pas recommandé dans la pratique clinique car il présente certaines limitations en regard des facteurs culturels, éducationnels et linguistiques. S'il est utilisé, le seuil de détection reconnu est 27-28 lorsque les patients ont un niveau Bac +.

Pour affiner l'évaluation, c'est le BNP qui est la clef de voute du diagnostic. En fonction des résultats aux tests de dépistage et du BNP, il est possible de catégoriser le MCI :

- **MCI amnésique** : Altération de la mémoire épisodique.
- **MCI non amnésique** : Altération des fonctions cognitives mais préservation de la mémoire épisodiques.

(70,72,78)

4.2.1.2 Atteinte fonctionnelle

Il est également important d'évaluer l'atteinte fonctionnelle du trouble sur la vie quotidienne du patient avec ce dernier et ses proches. Les échelles ADL et IADL sont les échelles évaluant ce retentissement. Une altération de IADL est consistante avec la présence d'un MCI. Les résultats de ADL devraient être préservé même en présence d'un MCI.

(78)

4.2.1.3 Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique se fait en recoupant l'histoire de la maladie, les antécédents médicaux (facteur de risque cardiovasculaire), les traitements récemment introduit et la symptomatologie présentée en parallèle des troubles cognitifs (troubles psychiatriques). Lorsque les causes réversibles sont écartées, le clinicien peut s'orienter vers les bilans des troubles neurodégénératifs qui sont détaillés ci-dessous.

Les bilans d'imageries cérébrales donnent des résultats très hétérogènes étant donné qu'il existe un continuum entre MCI et trouble démentiel quand ces derniers sont à l'origine de la pathologie.

(72,78)

4.2.2 Démences

Le diagnostic des démences repose sur la définition citée plus tôt et dans l'élimination des diagnostics différentiels suivant :

- **La confusion mentale** : Il faut faire attention car il est possible que le patient atteint de démence présente un état confusionnel (initial ou au cours de son évolution). C'est la persistance de troubles à distance de l'état confusionnel qui permettent de faire la différence.
- **Les pathologies psychiatriques pouvant altérer les capacités mnésiques** : La dépression, l'anxiété chronique ou les troubles du sommeil.
- **La prise de traitement retentissant sur la mémoire** : Les benzodiazépines, les antidépresseurs, ou les hypnotiques.
- **Les causes de démences secondaires** :
 - Hypothyroïdie.
 - Carence en vitamine B12 et/ou vitamine B9.
 - Hydrocéphalie à pression normale.
 - Hématome sous dural chronique.
 - Lésions vasculaires des petites artères causées par l'HTA et/ou le DT.
 - Les encéphalopathie subaiguës (maladie de Creutzfeld-Jakob, encéphalite inflammatoire ou auto-immune) en cas d'évolution rapide sur moins d'un an.

L'atteinte des fonctions cognitives est évaluée par les tests cognitifs. Initialement des tests rapides peuvent être réalisés en cabinet pour orienter les patients et détecter une probable démence. Le MMSE détermine une démence probable pour un score inférieur à 24. Le Codex lui montre des signes de démence si le test de l'horloge et des 3 mots sont échoués. La détermination plus fine des atteintes est faite grâce à la réalisation d'un BNP.

(63,68,80)

4.2.2.1 Maladie d'Alzheimer

4.2.2.1.1 Critères diagnostics

Le diagnostic de la MA dans sa forme classique repose sur la présence de signes positifs (profils des troubles cognitifs, neuro-imagerie, imagerie métabolique, génétique moléculaire et dosage des biomarqueurs) et négatifs (élimination des diagnostics différentiels). Ils sont définis par les critères NINCDS-ADRDA. Le premier rapport a été publié en 1984 et a été révisé à nouveau en 2011 suite à l'avancée des connaissances sur la pathologie.

On peut diviser les patients en 3 catégories :

- MA possible.
- MA probable.
- MA certaine.

Les 2 premières catégories sont celles qui sont utilisées en pratique clinique. La dernière n'est utilisée que dans le cadre de la recherche. Le diagnostic de certitude n'est posé qu'avec des résultats anatomopathologiques obtenus lors d'un examen post-mortem d'une personne suspectée de MA probable.

(63,68,80)

4.2.2.1.1.1 Maladie d'Alzheimer probable

On parle d'une MA probable si, en plus d'un syndrome démentiel établi cliniquement, on retrouve :

- Une apparition plus ou moins progressive de la symptomatologie sur plusieurs mois à plusieurs années.
- Une anamnèse pointant un déclin cognitif correspondant à la description de la forme typique ou d'une forme atypique. Elle doit être obtenue soit par observation clinique directe, soit par l'intermédiaire de comptes rendus médicaux. L'hétéro-anamnèse est une étape primordiale pour obtenir une vision la plus complète et la plus précise possible.

Son diagnostic est renforcé par plusieurs éléments que l'on retrouve à la fois à l'entretien mais aussi lors de la réalisation des examens complémentaires :

- La perturbation des activités quotidiennes.
- Des antécédents familiaux de MA.

- La présence de gènes connus comme facteurs de risque de MA tels que APP, PSEN1 et PSEN2. Le variant APOEε4 n'est pas suffisamment spécifique pour permettre de renforcer le diagnostic lorsqu'il est présent.
- La normalité de certains examens habituels : Analyse du LCR, EEG.
- La découverte d'atrophie cérébrale d'apparition progressive aux imageries

Il est possible que certaines caractéristiques atypiques puissent également être incluses dans une MA probable. Par exemple, on peut observer des périodes de plateau au cours de l'évolution de la maladie (périodes au cours desquelles le déclin cognitif se stabilise), des symptômes psychiatriques, des anomalies neurologiques (hypertonie, myoclonie, trouble de la marche), des crises comitiales voir un scanner cérébral normal. Il faut que toutes les autres étiologies aient bien été éliminées pour que ces éléments soient compatibles avec une MA probable.

Par contre la présence d'un début brutal, d'un déficit neurologique focal, de crises convulsives ou de troubles de la marche en stade précoce n'est jamais retrouvée dans la MA.

(63,80)

4.2.2.1.1.2 Maladie d'Alzheimer possible

La MA possible correspond aux patients ayant des critères cliniques d'une démence autre que la MA mais qui présentent soit des biomarqueurs compatibles, soit des critères neuropathologiques de MA. Cette forme s'explique par la diversité de présentation et d'évolution que peut avoir la MA.

On peut également parler de MA possible lorsque qu'une autre pathologie systémique et/ou cérébrale pouvant provoquer une démence est présente. En effet, le processus physiopathologique de la MA n'élimine pas la possibilité de la coexistence de diverses comorbidités. Mais il faut considérer que celles-ci ne sont pas la cause de la démence actuelle.

(63,80)

4.2.2.1.1.3 Symptomatologie psychotique

Les critères diagnostiques de Jeste et Finkel ont été développés au sein du DSM-IV et validés par divers essais cliniques. Ils ont été pour la première fois publiés en 2000. Ils permettent de poser le diagnostic de troubles psychotiques liés à la MA.

Ils reposent sur la confirmation de 2 points précis :

- **L'élimination des diagnostics différentiels** : Troubles psychiatriques pré-datant la MA et psychoses secondaires.
- **Une évolution de la clinique depuis au moins un mois causant un handicap chez le patient ou pour son entourage.**

Les critères de Lyketsos, Breitner et Rabin développés en 2001 permettent une autre approche en classant les patients atteints de MA et présentant des symptômes psychiatriques en 3 catégories :

- Les patients avec un seul symptôme psychiatrique et qui ne sont peu ou pas affectés dans leur quotidien.
- Les patients avec des symptômes psychiatriques complexes principalement thymiques.
- Les patients avec des symptômes psychiatriques complexes principalement psychotiques.

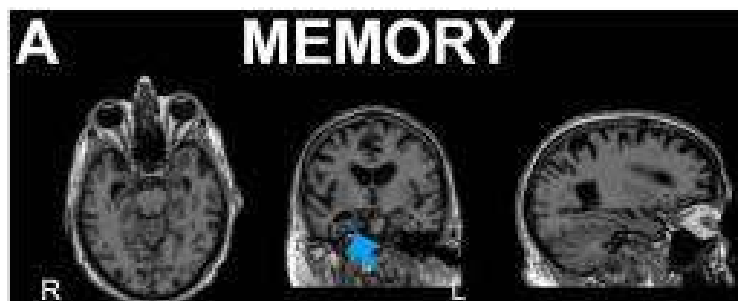
Ils reposent également sur le fait que les symptômes ne doivent pas précéder la MA. Ils ajoutent comme critère nécessaire un délai maximum de 2 ans entre le début des troubles cognitifs et celui des symptômes psychiatriques.

Aucun de ses 2 critères diagnostics ne font de distinction entre les délires et les hallucinations dans la définition des symptômes psychotiques.

(67,151)

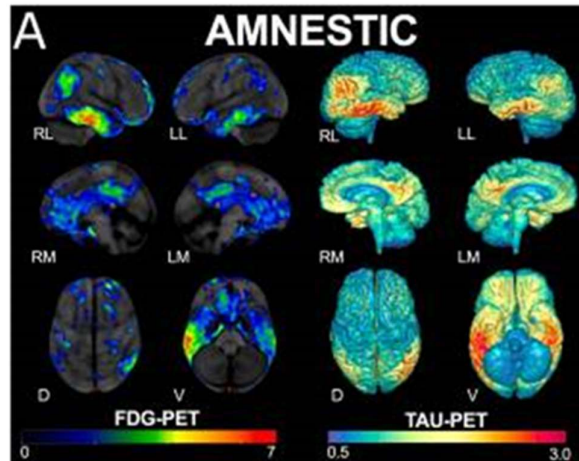
4.2.2.1.2 Imagerie

4.2.2.1.2.1 Forme classique



IRM cérébrale d'un patient atteint d'une MA de présentation classique
Flèche bleue : atrophie hippocampique

(152)



FDG PET et Tau PET d'un patient présentant une forme classique de la MA

(152)

La réalisation d'une IRM comportant les séquences T1, T2, T2*, FLAIR et des coupes coronale, est un examen indispensable au diagnostic d'une MA. Elle est généralement le 1^{er} examen réalisé. Elle permet d'éliminer une partie des étiologies différentielles et d'évaluer le niveau d'atrophie cérébrale. A l'IRM, l'atrophie cérébrale est visualisable au niveau des zones correspondant aux symptômes cliniques :

- **L'atrophie hippocampique** : C'est un symptôme classique et précoce de la MA. Sa mesure reste néanmoins assez subjective car elle est d'une part dépendante de l'expérience du clinicien et elle peut également être observée dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que la DLFT.
- **L'atrophie corticale** : Elle débute au niveau du lobe médio-temporal avant de s'étendre au niveau latéro-temporal et dans le cortex pariétal. Elle reste toujours plus marquée au niveau médio-temporal.
- **Le cortex cingulaire postérieur et le précunéus sont également marqués par l'atrophie cérébrale.**

En cas de contre-indication à la réalisation d'une IRM cérébrale, il est possible de réaliser un scanner cérébral sans injection de contraste

Dans les cas où le diagnostic est plus difficile ou lorsque la présentation paraît atypique, d'autres imageries peuvent être utilisées en pratique courante :

- **Scintigraphie cérébrale de perfusion** : Elle met en évidence une hypoperfusion au niveau des régions temporo-pariétales et du cortex cingulaire postérieur.

- **FDG-TEP** : On retrouve un hypométabolisme dans les mêmes régions que celles mises en évidence par la scintigraphie de perfusion.

(63,68,71,91,152–154)

4.2.2.1.2.2 Formes atypiques

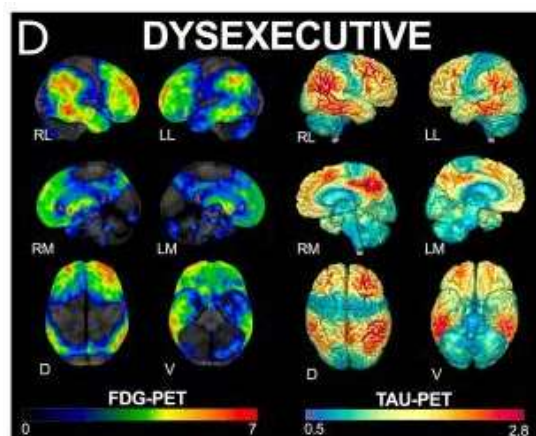
Les manifestations atypiques de la MA se reflètent également sur les imageries cérébrales. Cela n'empêche pas que les signes radiologiques habituels puissent être observés (atrophie des hippocampes et atrophie corticale). Dans cette partie nous nous focaliseront uniquement sur les formes atypiques pouvant être prises une pathologie psychiatrique. C'est-à-dire les 2 variantes frontales de la MA.



IRM cérébrale d'un patient présentant une forme dysexécutive de la MA

Flèche bleue : atrophie fronto-pariétale

(152)

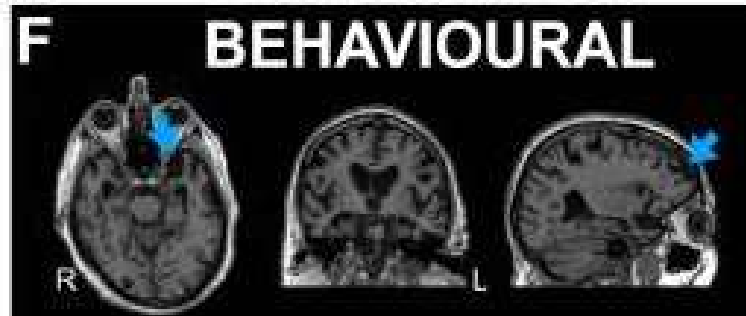


FDG PET et Tau PET d'un patient présentant une forme dysexécutive de la MA

(152)

Chez les patients présentant une forme dysexécutive on retrouve à l'IRM cérébrale une atrophie corticale pariéto-frontale, avec une relative préservation des lobes médio-temporaux. Elle peut

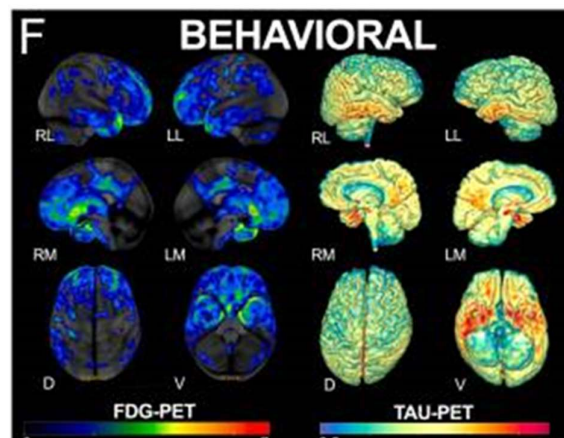
se présenter uniquement sous la forme d'une légère atrophie pariétale sans atteinte frontale ou hippocampique. Au FDG-PET on observe un hypométabolisme au niveau frontal et pariétal. Il est plus marqué au niveau frontal. Les régions les plus touchées sont les précunéus latéro-pariétal, dorso-latéral préfrontal et le cortex cingulaire postérieur.



IRM cérébrale d'un patient présentant une forme comportementale de la MA

Flèche bleue : Atrophie temporale plus prononcée qu'en frontal

(152)



FDG PET et Tau PET d'un patient présentant une forme comportementale de la MA

(152)

Dans le cas de la forme comportementale, on se retrouve face à 2 situations :

- Une présentation très similaire à la forme typique de la MA avec une atteinte frontale plus importante en particulier au niveau de la région dorsale du lobe frontal
- Une présentation à l'IRM et au FDG TEP montrant une atrophie et un hypométabolisme temporo-frontal avec une atteinte temporale plus prononcée. En parallèle on observe l'atrophie de petites régions sur la gauche du cortex orbito-frontal, du gyrus frontal supérieur et de la région frontale.

(91,152,155)

4.2.2.1.2.3 Symptomatologie psychotique

Les patients atteints de la MA et présentant des symptômes psychotiques ont certaines particularités au niveau de leurs imageries cérébrales. Elles mettent en évidence une perte synaptique au niveau de plusieurs régions néocorticales. Plus particulièrement au niveau du lobe frontal et du lobe médio-temporal. Ce déficit est corrélé l'accélération du déclin cognitif observé chez les patients atteints de troubles psychotiques. Il se retrouve également lors des examens post-mortem.

- **A l'IRM** : Une hypodensité de la matière grise est observée au niveau des gyrus frontal et pariétal. Elle correspond à une diminution de son volume global.
- **Au FDG-TEP** : La perte du volume de matière grise est également visible. Il met surtout en évidence un hypométabolisme bilatéral au niveau des cortex frontal et pariétal. On observe également une hypovascularisation corticale au niveau de la région dorso-latérale du lobe frontal mais également au niveau du cortex pariétal. Enfin, une fixation plus importante (de 55 à 110%) du ligand aux récepteur D2/D3 (raclopride) au niveau du striatum ventral est visible et indique une augmentation du nombre de récepteur.

(67,92,93)

4.2.2.2 Maladie à corps de Lewy

4.2.2.2.1 *Critères diagnostics*

4.2.2.2.1.1 Atteinte cognitive primaire

La MCL a fait l'objet de plusieurs consensus depuis 1996 pour définir ses critères diagnostics. Les critères en usage à ce jour reposent sur les recommandations de la conférence de 2017. De nombreux changements ont été effectués par rapport aux dernières recommandations de 2004 pour permettre d'augmenter la sensibilité du diagnostic. En effet, dans la pratique clinique la MCL reste aujourd'hui encore sous diagnostiquée et peut être prise pour une MA. Seul 1/3 des MCL sont correctement diagnostiquées du vivant du patient.

Pour poser le diagnostic de MCL il faut obligatoirement observer certaines manifestations dites « essentielles » :

- **La présence d'un syndrome démentiel.**

- **La présence d'un trouble mnésique** : Soit il est présent au premier plan de la clinique, soit il est persistant dans le temps. Il n'est pas toujours présent aux premiers stades de la pathologie mais il apparaît au fur et à mesure de l'évolution.
- **La présence d'atteinte des fonctions exécutives, attentionnelles et des capacités visuo-spatiales** : Cela peut être la manifestation principale du trouble.

Les dernières recommandations font une distinction claire entre les marqueurs cliniques et les biomarqueurs. Chaque marqueur est divisé en plusieurs catégories suivant sa spécificité diagnostique et le niveau de preuve clinique qu'il possède :

- **Marqueurs cliniques** :
 - Signes cliniques cardinaux : Ils apparaissent assez tôt et persistent tout au long de la pathologie :
 - Fluctuations cognitives associées à des altérations significatives de la vigilance.
 - Hallucinations visuelles récurrentes, détaillées et complexes.
 - Trouble du comportement du sommeil paradoxal.
 - Syndrome extrapyramidal comportant au moins un des signes de la triade parkinsonienne (bradykinésie, tremblement de repos, rigidité plastique).
 - Signes cliniques évoquant une MCL :
 - Intolérance aux neuroleptiques.
 - Instabilité posturale.
 - Chutes à répétition.
 - Syncope ou tout autre type de perte de conscience transitoire.
 - Trouble du système nerveux autonome.
 - Hypersomnie.
 - Idées délirantes systématisées.
 - Hallucinations sensorielles autres que visuelles.
 - Apathie, anxiété et/ou dépression.
- **Biomarqueurs** :
 - Biomarqueurs indicateurs :
 - Hypofixation des marqueurs des transporteurs dopaminergiques au niveau des ganglions de la base au DAT scanner ou au PET scanner.

- Hypofixation de ¹²³iodine à la scintigraphie myocardique ¹²³I-MIBG.
- Confirmation à la polysomnographie de trouble du comportement du sommeil paradoxal sans atonie.
- Biomarqueurs de soutien :
 - Préservation globale des structures du lobe temporal médian au TDM cervico-thoracique et/ou à l'IRM.
 - Hypoperfusion globale à la scintigraphie cérébrale ou au FDG-PET scanner avec hypoactivité du lobe occipital avec préservation du cortex cingulaire postérieur au FDG-PET.
 - Prédominance postérieure d'ondes lentes à l'EEG avec présence de d'ondes pointues transitoires au niveau des lobes temporaux.

Suite à ces modifications, les patients suspectés d'être atteints par une DLC sont classés en 2 catégories :

- **La maladie à corps de Lewy probable :** Cette MCL ne doit pas être diagnostiquée sur la base unique des biomarqueurs. On parle de MCL probable lorsque l'on observe :
 - La présence d'au moins deux signes cliniques cardinaux avec ou sans biomarqueurs indicateurs.
 - La présence d'un seul signe clinique cardinal, obligatoirement associé avec au moins un biomarqueur indicateur.
- **La maladie à corps de Lewy possible :** Elle se base sur :
 - La présence d'un signe clinique cardinal sans biomarqueur indicateur.
 - La présence d'au moins un biomarqueur indicateur sans signes cliniques cardinaux.

Le diagnostic de MCL est moins probable dans 3 situations :

- En cas de pathologie somatique ou cérébro-vasculaire comorbide dont les manifestations expliquent une partie ou la totalité du tableau clinique.
- En cas de signe neurologiques focaux retrouvables en clinique ou sur les imageries cérébrales.
- Au cas où le tableau parkinsonien survient uniquement au stade de démence sévère.

(99,100,102,108,109,156)

4.2.2.2.1.2 Atteinte psychiatrique primaire

Il n'existe pas de critères diagnostics pour les formes psychiatriques primaire de la MCL surtout parce que leurs proportions sont inconnues. Habituellement, on se réfère aux critères diagnostics cités ci-dessus. Cependant, certaines caractéristiques peuvent orienter les investigations dans la recherche d'une MCL :

- **Symptômes cliniques essentiels** : Les symptômes principaux peuvent prendre l'aspect d'un épisode psychotique tardif. Dans ce cas les symptômes principaux présentés peuvent être :
 - Des hallucinations visuelles récurrentes détaillées avec plus ou moins d'hallucination dans les autres modalités sensorielles.
 - Des délires de persécution systématisé incluant le syndrome de Capgras.
- **Caractéristiques associées** :
 - D'autres symptômes psychiatriques peuvent être présents comme l'apathie, l'anxiété ou la dépression.
 - La sévérité des symptômes peut être sévère et nécessiter une prise en charge hospitalière.

Certains symptômes clefs de la MCL peuvent être interprétés par le prisme de la psychiatrie et majorer le risque d'erreur de diagnostic. Il est donc important d'y prêter une attention particulière :

- La bradykinésie peut être prise pour un ralentissement psychomoteur. La présence de tremblement de repos ou de rigidité plastique sont les signes qui doivent nous orienter.
- Le syndrome parkinsonien est aggravé par la prise de neuroleptique et doit nous rappeler l'intolérance aux neuroleptiques de la MCL.
- Les troubles du sommeil paradoxal peuvent être induit par certains traitements antidépresseurs. Il faut donc s'assurer que ceux-ci étaient présents avant l'introduction des thérapeutiques.
- Les troubles cognitifs peuvent être légers au début de la pathologie et leur fluctuation font qu'ils peuvent passer inaperçus

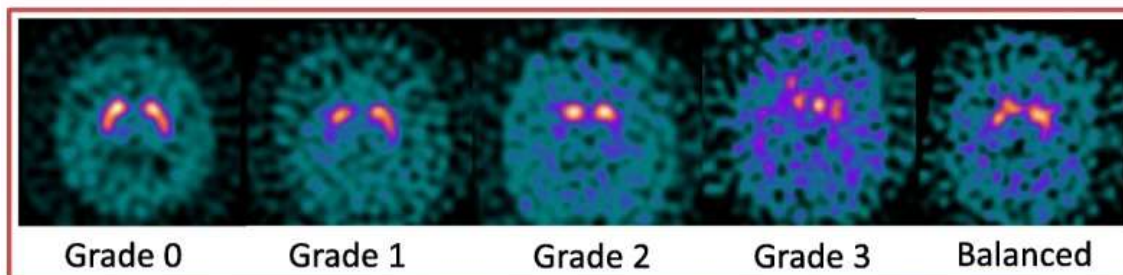
Ainsi lorsque les symptômes essentiels sont présents et que les autres symptômes (syndrome parkinsonien/troubles cognitifs/troubles du sommeil) ne peuvent pas être attribués à la pathologie psychiatrique ou à un effet indésirable d'un traitement il faut rechercher la MCL via les biomarqueurs. (108)

4.2.2.2.2 Imageries

4.2.2.2.2.1 Biomarqueurs indicateurs

4.2.2.2.2.1.1 *DAT scanner ou FP-CIT SPET scanner*

A ¹²³I-FP-CIT SPECT



DAT scanner

Grade 0 : Personne saine, fixation au niveau des noyaux de la base

Grade 1 : hypofixation unilatérale au niveau du putamen

Grade 2 : hypofixation bilatérale au niveau du putamen

Grade 3 : Quasi absence de fixation au niveau du putamen

Balanced : hypofixation bilatérale au niveau du putamen et des noyaux caudés (typique MCL)

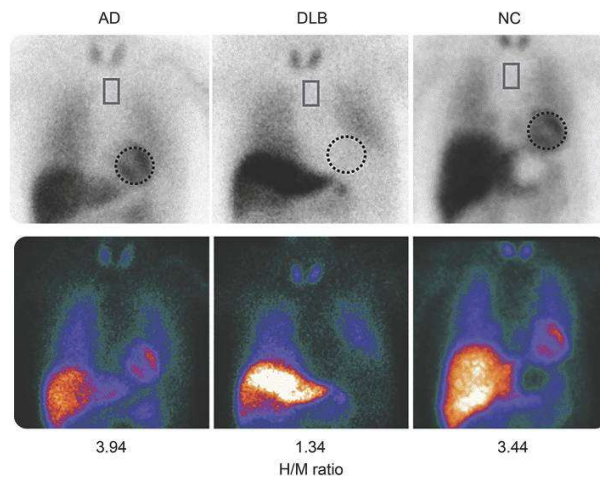
(100)

Le DAT scanner est l'autre nom du FP-CIT SPET scanner. L'objectif de ce scanner est de visualiser in vivo la perte des DAT en utilisant leur marqueur le ¹²³FP-CIT. Cet examen a démontré une bonne précision dans le diagnostic de la MCL probable avec une sensibilité de 77,7% et une spécificité de 90,4%. Par contre en cas de MCL possible la sensibilité diminue à 38,2%. De plus, un DAT scanner anormal n'exclue pas le diagnostic de DLFT. En effet, la spécificité du DAT scanner dans le cadre de la distinction de la DLFT et de la MCL n'est que de 70%.

Chez des personnes saines, le ¹²³FP-CIT aura tendance à se fixer au niveau des noyaux caudés et du putamen où les DAT sont les plus concentrés. Chez les patients souffrant de MCL il y a une hypofixation au niveau de ces régions, on peut même observer une absence de fixation au niveau du putamen

(100,156,157)

4.2.2.2.1.2 La Scintigraphie myocardique ^{123}I -MIBG



Scintigraphie cardiaque ^{123}I -MIBG

AD : patient atteint de la MA

DLB : patient atteint de la MCL

NC : patient sain contrôle

(109)

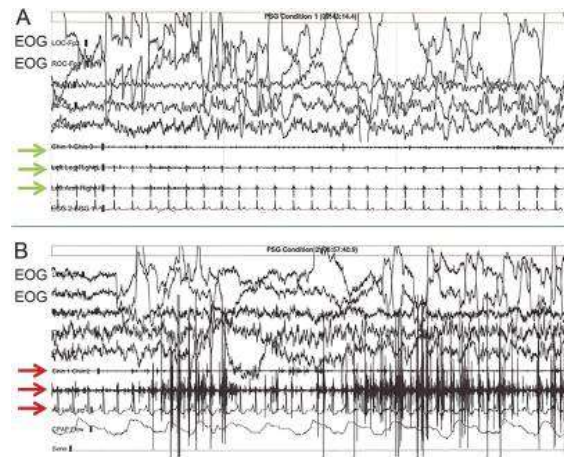
La scintigraphie myocardique ^{123}I -MIBG se sert du ^{123}I Iodine-MIBG. C'est un marqueur radioactif du Meta-iodobenzylguanidine (MIBG). Le MIBG est un analogue physiologique de la noradrénaline. Il est utilisé pour déterminer la position, l'intégrité et la fonctionnalité des neurones noradrénergiques. Ainsi, la scintigraphie cardiaque ^{123}I -MIBG permet d'évaluer les atteintes des nerfs sympathiques cardiaques. La dénervation des neurones noradrénergiques sympathiques post ganglionnaires est un signe classique de la MCL. Cependant d'autres pathologies peuvent générer une dénervation similaire comme la neuropathie diabétique, la MP ou certaines pathologies cardiaques (infarctus par exemple). La prise de labetalol, de reserpine, d'antidépresseurs tricycliques et de médicaments sympathomimétiques peuvent également provoquer une diminution de la fixation du marqueur. L'interprétation de cet examen doit donc se faire une fois que toutes les causes ont été écartées.

Pour différencier une MCL probable d'une MA probable, la sensibilité de la scintigraphie myocardique ^{123}I -MIBG est de 69% et sa spécificité est de 94% en cas de démence modérée.

Chez les patients atteints de MCL on observe une hypofixation cardiaque du ^{123}I -MIBG qui traduit la diminution de l'activité sympathique cardiaque et donc la dénervation.

(109,156,158)

4.2.2.2.1.3 Polysomnographie



Polysomnographie

A : patient sain

B : patient présentant un trouble du comportement du sommeil paradoxal

EOG : électro-oculogramme

Flèches : électromyogramme

(109)

La polysomnographie permet de confirmer la présence de trouble du comportement du sommeil paradoxal qui est un des signes typiques de la MCL. Elle met en évidence une absence d'atonie lors de la phase de sommeil paradoxal.

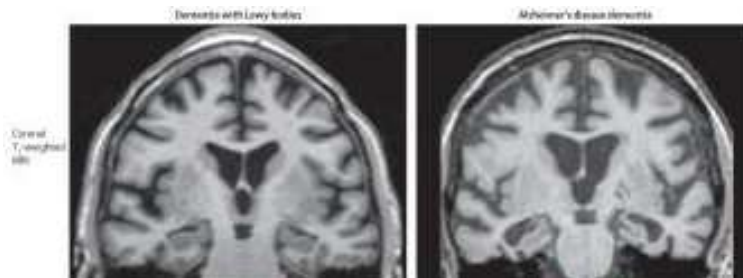
La polysomnographie a une très haute spécificité diagnostic de 98% pour l'ensemble des synucléopathie et a une sensibilité de 84% pour la MCL.

Les phases de sommeil paradoxal sont caractérisées par la présence d'ondes d'haute amplitude qui dévient brusquement de la ligne de base au niveau de l'électro-oculogramme. En temps normal, l'électromyogramme montre une atonie complète au cours de cette phase. Chez les patients présentant un trouble du comportement du sommeil paradoxal, l'électromyogramme indique une activité musculaire qui signe une absence d'atonie.

(100,109)

4.2.2.2.2 Biomarqueurs de soutien

4.2.2.2.2.1 *IRM cérébrale*



IRM cérébrale

Gauche : patient atteint de MCL

Droite : patient atteint de MA

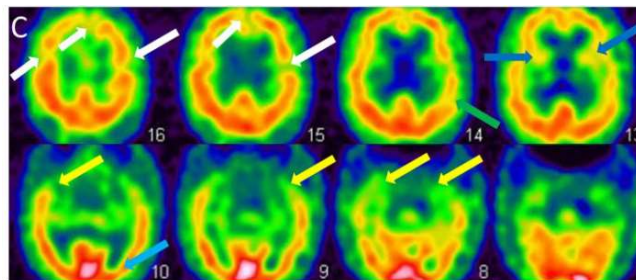
(102)

L'IRM cérébrale a assez peu de valeur diagnostique dans le cadre de la MCL. Son utilité principale réside dans l'élimination des diagnostics différentiels.

Lors de sa réalisation, elle met en évidence une atrophie diffuse de l'ensemble de la matière grise. Par rapport à des patients atteints de la MA, l'atrophie de la MCL est moins prononcée au niveau du lobe temporo-médial et plus accrue au niveau du putamen et de la substance innominée. Le volume hippocampique est également préservé.

(100,102,109,156,157)

4.2.2.2.2.2 *Scintigraphie cérébrale de perfusion ou SPET de perfusion*



Scintigraphie cérébrale de perfusion d'une patiente de 74 ans atteinte de MCL

Hypoperfusion diffuse au niveau frontal (flèches blanches), insulaire (flèches bleues foncées), pariétal (flèches vertes), temporal (flèche jaune) et occipital (flèches bleues claires).

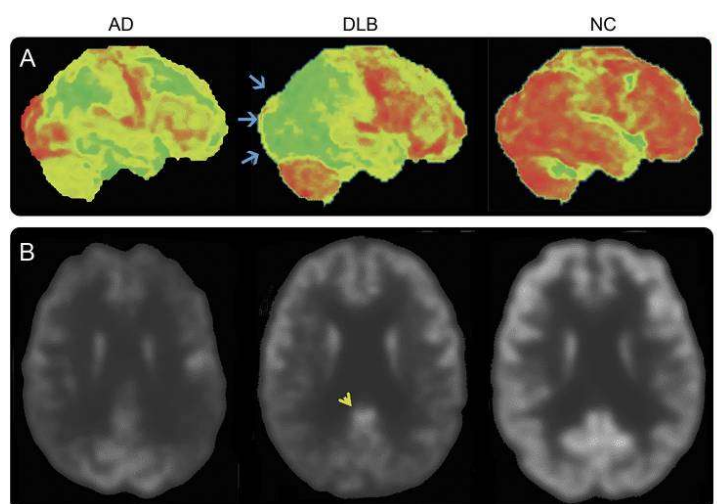
(156)

Les patients atteints de la MCL vont présenter une hypoperfusion corticale globale à la scintigraphie cérébrale. La sensibilité de cet examen est estimée entre 50 et 74% et sa spécificité entre 73 et 82%.

Plusieurs études ont mis en avant une hypoperfusion plus marquée au niveau du lobe occipital chez les patients souffrant de la MCL par rapport à ceux atteints de la MA. Mais ce dernier point fait l'objet de débat au sein de la communauté scientifique.

(102,156,157)

4.2.2.2.2.3 FDG-PET



FDG PET dans la MA(AD), la MCL (DLB) et chez une personne saine contrôle (NC)

Flèche jaune : cortex cingulaire au métabolisme relativement préservé

Flèches bleues : hypométabolisme occipital

(109)

Le FDG-PET est un examen qui semble avoir une meilleure sensibilité et spécificité que la scintigraphie cérébrale de perfusion pour le diagnostic de la MCL. Mais le contexte clinique est primordial pour permettre une interprétation la plus juste de l'examen.

Il met en évidence un hypométabolisme symétrique des 2 hémisphères cérébraux. Selon certaines études, la présence d'un hypométabolisme occipital, dans la lignée des atteints du cortex visuel de la MCL, pourrait permettre un diagnostic différentiel assez précis entre MCL et MA. Elle est associée à une sensibilité de 43 à 50%.

Dans la MCL on observe également une préservation relative du métabolisme du cortex cingulaire moyen et postérieur associé à un hypométabolisme du cunéus et du précunéus. On parle du signe du cortex cingulaire. Il est associé à une sensibilité diagnostic entre la MCL et la MA de 62 à 86%.

L'association de du signe du cortex cingulaire et de l'hypométabolisme occipital a une meilleure sensibilité et spécificité que chaque signe pris seul. Elles sont estimées respectivement à 77% et 80% pour le diagnostic différentiel entre MA et MCL.

(99,100,109,156)

4.2.2.2.2.4 EEG

Le tracé normal de l'EEG, qui est habituellement constitué d'onde alpha (8 à 12Hz), est ralenti dans le cadre de la MCL. On observe alors une majorité d'ondes lentes dont la fréquence est comprise dans la zone des ondes pré-alpha/thêta rapide (entre 7 et 8Hz) en particulier au niveau du lobe postérieur et temporal. Cette fréquence peut rester stable ou présenter des incursions pseudopériodiques d'onde delta (0,5 à 4Hz), alpha et thêta (4 à 7Hz). La présence d'onde alpha est plus courante au niveau du lobe temporal.

La fréquence a tendance à varier de 1,5Hz en moyenne chez une personnes atteinte de MCL. Cette caractéristique est assez typique de la MCL.

(100,108,109)

4.2.2.3 Démence Parkinsonienne

4.2.2.3.1 Critères diagnostics

4.2.2.3.1.1 Démence Parkinsonienne

Les critères diagnostics de la DP ont été défini au cours d'un consensus en 2007. Ces critères requièrent une atteinte de plusieurs domaines cognitifs. Ils prennent également en compte les autres symptômes comme les symptômes psychiatriques.

Ces critères reposent uniquement sur des marqueurs cliniques et temporels

- **Marqueurs cliniques :**

- Signes cliniques cardinaux : Les deux signes doivent être présents simultanément :
 - *Un diagnostic avéré de MP d'après les critères du Queen Square Brain Bank :*
 - Une bradykinésie associée avec au moins un des symptômes suivants :
 - Rigidité plastique.
 - Tremblement lent de repos (4 à 6Hz).
 - Instabilité posturale non causée par une atteinte visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive.
 - L'absence de critères d'exclusion :
 - Antécédents d'AVC répétés corrélés avec la progression des symptômes parkinsoniens.
 - Présence d'une paralysie supranucléaire progressive.
 - Présence d'un syndrome cérébelleux.
 - Démence sévère précoce.
 - Au moins 3 critères suggestifs d'une MP parmi les suivants :
 - Manifestation unilatérale ou asymétrique.
 - Tremblement de repos.
 - Aggravation progressive des manifestations.
 - Très bonne réponse au L-dopa.
 - Dyskinésies biphasiques, de milieu ou de pic de dose au L-dopa.
 - Réponse au L-dopa pendant au moins 5 ans.
 - Evolution de la pathologie sur au moins 10 ans.
 - Hyposmie.
 - Hallucinations visuelles.
 - *Un syndrome démentiel de progression lente et insidieuse qui ne prédate pas la MP :*
 - Touchant plusieurs domaines cognitifs.

- Représentant un déclin par rapport à l'état antérieur.
- Impactant sévèrement la qualité de vie du patient.
- Signes cliniques associés :
 - *Symptômes cognitifs* :
 - Fluctuation des capacités attentionnelles et de la vigilance.
 - Trouble des fonctions exécutives souvent associé avec un ralentissement du cours de la pensée (bradypsychie).
 - Trouble des capacités visuo-spatiales.
 - Trouble mnésique : Atteinte du rappel spontané des événements récents (amélioré par l'indiciage).
 - *Symptômes comportementaux* :
 - Apathie.
 - Dépression.
 - Anxiété.
 - Hallucinations visuelles récurrentes souvent complexes.
 - Délires.
 - Somnolence diurne.
- **Marqueur temporel** : Il est essentiel pour le diagnostic différentiel entre DP et MCL. Il correspond à l'apparition de la symptomatologie au moins après 1 an d'évolution d'une MP.

Certains éléments rendent le diagnostic d'une DP incertaine :

- Coexistence d'autres anomalies pouvant être à l'origine de trouble cognitif.
- Incertitude de l'intervalle de temps entre la survenue des symptômes parkinsoniens et des symptômes cognitifs.

Et d'autres, s'ils sont présents la rendent très peu probable :

- Apparition des symptômes uniquement dans le cadre d'un syndrome confusionnel.
- Un diagnostic de dépression caractérisée sévère selon le DSM-5.
- Des signes cliniques évoquant une DV probable.

L'ensemble de ces critères permettent le diagnostic de deux types de DP :

- **La DP probable** :
 - Marqueurs cliniques essentiels : Ils sont tous les 2 présents.

- Marqueurs cliniques associés :
 - Au moins 2 des 4 symptômes cognitifs.
 - Au moins 1 des symptômes comportementaux est présent. L'absence de ces symptômes n'exclue pas le diagnostic complètement.
- Absence d'élément rendant le diagnostic incertain ou peu probable.
- **La DP possible :**
 - Marqueurs cliniques essentiels : Ils sont tous présents.
 - Marqueurs cliniques associés :
 - Profil cognitif atypique dans un ou plusieurs domaines : aphasie, absence d'amélioration de la mémoire au rappel indicé ou préservation des capacités attentionnelles
 - Les symptômes comportementaux peuvent être présents ou absents
 - Ou alors il existe un élément ou plus rendant le diagnostic incertain.
 - Absence d'élément rendant le diagnostic peu probable.

(99,102,117)

4.2.2.3.1.2 Symptômes psychotiques

Plusieurs critères sont reconnus comme permettant diagnostiquer une psychose causée par la DP. Ce sont les critères NINDS/NIMH :

- **Présence d'au moins un des symptômes suivants :**
 - Illusion.
 - Sentiment erroné d'une présence dans la pièce.
 - Hallucinations.
 - Délires.
- **Survenue des symptômes après le diagnostic clinique de DP.**
- **Evolution de la symptomatologie pendant au moins 1 mois.**
- **Exclusion des diagnostics différentiels :**
 - MCL.
 - Troubles psychiatriques anciens.

(117)

4.2.2.3.2 *Imageries*

Les imageries ne sont pas forcément nécessaires pour poser le diagnostic de DP mais elles sont particulièrement utiles pour éliminer les diagnostics différentiels. Les imageries cérébrales pouvant être réalisées en pratique courante sont les suivantes :

- **IRM cérébrale** : Atrophie des lobes médio-temporaux, temporaux et frontaux. La sévérité des atteintes cognitives est corrélée à l'atrophie médio-temporale.
- **DAT scan** : Hypofixation des marqueurs des DAT au niveau des noyaux caudés et du putamen.
- **Scintigraphie cérébrale de perfusion** : Hypoperfusion corticale globale.
- **FDG-PET** : Hypométabolisme du cortex visuel.

(102,157)

4.2.2.4 **Dégénérescence lobaire fronto-temporale**

4.2.2.4.1 *Critères diagnostics*

La DLFT avait fait l'objet d'un certain désintérêt de la communauté scientifique entre les années 30 et 70. Ce n'est qu'en 1994, avec la collaboration de 2 groupes de chercheurs anglais et suédois que les tous premiers critères diagnostics de la forme comportementale de la DLFT ont pu être défini au sein des critères de Lund et Manchester. Les critères de l'APE ne furent définis que 4 ans plus tard lors de la révision de ces critères dans ce qui est connu comme les critères de Neary.

Les critères diagnostics ont été actualisés une dernière fois en 2011 suite aux avancés scientifiques et à une proposition de Rascovsky et al. Ce sont toujours les critères utilisés de nos jours. Ces critères sont divisés suivant le type de variant et le degré de certitude diagnostic.

On retrouve les catégories suivantes :

- **DFT** :
 - DFT possible.
 - DFT probable.
 - DFT certaine.
- **APE** :
 - DS :
 - DS supportée par la clinique.
 - DS supportée par l'imagerie.

- DS certaine.
- ANFP :
 - ANFP supportée par la clinique.
 - ANFP supportée par l'imagerie.
 - ANFP certaine.
- AL :
 - AL supportée par la clinique.
 - AL supportée par l'imagerie.
 - AL certaine.

Tout comme les autres types de troubles neurodégénératifs, il faut avant tout la preuve de la présence d'une démence. Le diagnostic de certitude ne peut être posé que lorsque la clinique et les imageries sont supportées par des preuves anatomopathologiques.

(119–121,125,159)

4.2.2.4.1.1 Démence fronto-temporale

Avant de poser le diagnostic de DFT, il faut qu'aucun critère d'exclusion ne soit présent. Ils sont au nombre de 2 :

- Symptômes correspondants à un autre trouble neurodégénératif, à une autre pathologie somatique ou psychiatrique.
- Présence des biomarqueurs de la MA ou d'autre trouble neurodégénératif.

Le 2^e critère n'est pas incompatible avec le diagnostic de DFT possible par contre il est obligatoire de l'éliminer pour poser celui de DFT probable.

(119,125)

4.2.2.4.1.1.1 Démence fronto-temporale possible

La DFT possible est un diagnostic qui repose sur l'analyse des diverses manifestations cliniques du patient. Elle met en avant les troubles comportementaux précoces qui sont primordiaux pour le diagnostic.

Le diagnostic de DFT possible repose sur la présence d'au moins 3 symptômes comportementaux ou cognitifs suivant :

- **Détérioration progressive du comportement ou des fonctions cognitives :**
Confirmée par l'examen clinique et/ou ou l'histoire de la maladie.
- **Signes de désinhibition comportementale précoces :** Au moins un des symptômes suivants doit être présent :
 - Comportements socialement inadaptés.
 - Perte des convenances sociales.
 - Comportements impulsifs.
- **Signes d'apathie ou d'inertie précoces :** Au moins un des symptômes suivants doit être présent :
 - Apathie.
 - Inertie.
- **Signes de perte d'empathie ou de sympathie précoces :** Au moins un des symptômes suivants doit être présent :
 - Absence de réponse aux émotions et besoins des autres.
 - Tendances à l'introversion, froideur émotionnelle et retrait social.
- **Comportements répétitifs, obsessionnels, stéréotypés précoces :** Au moins un des symptômes suivants doit être présents :
 - Mouvements simples.
 - Mouvements complexes ou ritualisés.
 - Langage stéréotypé.
- **Signes de modification du comportement alimentaire et hyperoralité :** Au moins un des symptômes suivants doit être présent :
 - Changement des préférences alimentaires.
 - Hyperphagie, majoration des consommations d'alcool ou de tabac.
 - Exploration orale de produits non comestibles.
- **Profil neuropsychologique :** Tous les symptômes suivants doivent être présents :
 - Altération des fonctions exécutives.
 - Préservation relative de la mémoire épisodique.
 - Préservation relative des capacités visuo-spatiales.

(118,119,121,125)

4.2.2.4.1.1.2 *Démence fronto-temporale probable*

On parle de DFT probable lorsque le patient coche les critères de la DFT possible mais en plus il possède des résultats d'imagerie compatibles avec le diagnostic de DFT.

Il est donc nécessaire que tous les éléments suivants soient présents :

- **Correspond aux critères de la DFT possible**
- **Signes de perte d'autonomie** : confirmés par les proches ou mis en évidence par les questionnaires ADL et/ou IADL
- **Imagerie compatible avec une DFT** : au moins une des imageries suivantes doit être réalisée
 - o Atrophie frontale ou temporale antérieure à l'IRM cérébrale ou au TDM cérébral
 - o Hypoperfusion/hypométabolisme frontal ou temporal antérieur au FDG PET ou à la scintigraphie cérébrale de perfusion

(118,119,121,125)

4.2.2.4.1.1.3 *Démence fronto-temporale certaine*

Le diagnostic de DFT certaine est assez rarement posé en pratique clinique. Pour poser ce diagnostic, il est nécessaire que le 1^{er} critère soit présent avec un des 2 autres :

- **Correspond aux critères de la DFT possible ou de la DFT probable**
- **Confirmation anatomopathologique suite à une biopsie ou à une autopsie**
- **Présence d'une mutation génétique causale**

(118,119,121,125)

4.2.2.4.1.2 Aphasie primitive évolutive

Les premiers critères de l'APE datent des critères de Neary en 1998. Avec les avancées scientifiques et la découverte du variant logopénique ceux-ci ont été entièrement repris en 2011.

Chaque variants de l'APE possèdent des critères qui sont divisés en 3 sous catégories :

- Diagnostic clinique.
- Diagnostic clinique soutenu par les imageries.
- Diagnostic certain soutenu par l'anatomopathologie.

Un des éléments qui a été repris au travers de ces critères correspond aux critères d'exclusion et d'inclusion. Ces derniers sont encore basés sur la définition de Mesulam en 1982. Ils exigent pour parler d'APE que les 3 éléments suivant soient présents :

- **Symptôme principal** : Trouble du langage.
- **Le trouble du langage cause un handicap fonctionnel au quotidien.**
- **L'aphasie doit être le symptôme principal au phase précoce de la pathologie.**

Au contraire pour exclure l'APE, il suffit qu'un des critères suivant soit présent :

- La symptomatologie peut être expliquée par une autre pathologie qu'elle soit psychiatrique ou somatique.
- Les symptômes principaux aux phases précoces inclus des troubles du comportement ou une atteinte de la mémoire épisodique ou visuelle et une altération des capacités visuo-spatiale.

(118,160)

4.2.2.4.1.2.1 Démence sémantique

4.2.2.4.1.2.1.1 Diagnostic clinique

La DS est le variant qui a la présentation clinique la plus consistante. Ainsi ses critères diagnostics sont les suivants :

- **Symptômes principaux** : Les 2 symptômes suivant doivent être systématiquement observés :
 - Manque du mot.
 - Trouble de la compréhension des mots.
- **Symptômes complémentaires** : Au moins un des symptômes suivants doit être retrouvé à la clinique :
 - Difficulté à nommer des objets : En particulier les objets non familiers.
 - Dyslexie ou dysgraphie de surface.
 - Capacité de répétition conservée.
 - Capacité de production de parole conservée : Grammaire correcte et capacité motrice intacte.

(118,119,160)

4.2.2.4.1.2.1.2 *Diagnostic clinique soutenu par les imageries*

Pour parler de diagnostic clinique soutenu par les imageries, il faut obligatoirement avoir :

- **Un diagnostic clinique de DS.**
- **Des imageries retrouvant :**
 - o Une atrophie prédominant au niveau du lobe temporal postérieur à l'IRM cérébral.
 - o Une hypoperfusion ou un hypométabolisme au niveau temporal postérieur à la scintigraphie cérébrale de perfusion ou au FDG-PET.

(118,119,160)

4.2.2.4.1.2.1.3 *Démence sémantique certaine*

Le diagnostic de DS certaine repose sur la preuve histopathologique du diagnostic. Il faut donc avec le diagnostic clinique de DS 1 des éléments suivants :

- **La découverte en anatomopathologie de dépôt de protéine spécifique et d'atteinte spécifique de la DLFT (DLFT-Tau, DLFT-TDP ou DLFT-FuS).**
- **La présence d'une mutation spécifique de la pathologie.**

Même si tous les dépôts de protéine peuvent être retrouvé, il est beaucoup plus courant d'observer de DLFT-TDP.

(118,119,160)

4.2.2.4.1.2.2 *Aphasie non fluente progressive*

4.2.2.4.1.2.2.1 *Diagnostic clinique*

Dans le cadre des critères de l'ANFP, l'agrammatisme et les atteintes de la fluence verbale sont au cœur du diagnostic. Il faut avoir :

- **Symptômes principaux :** Ils doivent être tous les 2 présents :
 - o Trouble de la syntaxe : Agrammatisme et dysyntaxie.
 - o Apraxie de langage : Altération de la fluence. Elle est non spontanée, marquée par des arrêts, des erreurs phonologiques et des distorsions.
- **Symptômes complémentaires :** Au moins 2 de ses symptômes doivent être observés :
 - o Trouble de la compréhension de phrase complexe.
 - o Compréhension des mots conservée.
 - o Reconnaissance des objets conservée. (118,119,160)

4.2.2.4.1.2.2.2 *Diagnostic clinique soutenu par les imageries*

Sur le plan du diagnostic soutenu par les imageries, il est nécessaire de retrouver systématiquement les 2 éléments suivants :

- **Un diagnostic clinique.**
- **Un des résultats d'imagerie suivant :**
 - o Une atrophie prédominant au niveau fronto-insulaire postérieur gauche à l'IRM cérébral.
 - o Une hypoperfusion ou un hypométabolisme au niveau fronto-insulaire postérieur gauche à la scintigraphie cérébrale de perfusion ou au FDG-PET.

(118,119,160)

4.2.2.4.1.2.2.3 *Aphasie non fluente progressive certaine*

Comme précédemment le diagnostic de certitude repose sur la confirmation anatomopathologique. Il faut donc avoir au moins 1 des 3 critères suivant en plus du diagnostic clinique de ANFP :

- **La découverte en anatomopathologie de dépôt de protéine spécifique et d'atteinte spécifique de la DLFT (DLFT-Tau, DLFT-TDP ou DLFT-FuS).**
- **La présence d'une mutation spécifique de la pathologie.**

Pour l'ANFP c'est essentiellement le DLFT-Tau qui est retrouvé et plus rarement le DLFT-TDP.

(118,119,160)

4.2.2.4.1.2.3 *Aphasie logopénique*

4.2.2.4.1.2.3.1 *Diagnostic clinique*

Ce variant est le plus récemment décrit. Ses critères diagnostics cliniques sont les suivants :

- **Symptômes principaux :** Ils doivent être obligatoirement retrouvés :
 - o Manque du mot.
 - o Altération des capacités de répétition.
- **Symptômes complémentaires :** il faut au moins 3 des symptômes suivants :
 - o Erreurs phonologiques : Dans le langage spontané et lorsque le patient doit nommer des objets.

- Compréhension des mots et reconnaissance des objets conservées.
- Pas d'atteinte motrice du langage.
- Pas d'agrammatisme franc.

(118,160)

4.2.2.4.1.2.3.2 *Diagnostic clinique soutenu par les imageries*

Le diagnostic soutenu par les imageries repose sur les critères suivants :

- **Un diagnostic clinique d'AL.**
- **Au moins une des imageries suivantes :**
 - Atrophie prédominant au niveau péri-sylvien postérieur gauche ou au niveau pariétal postérieur gauche à l'IRM cérébral.
 - Hypoperfusion ou hypométabolisme au niveau péri-sylvien postérieur gauche ou au niveau pariétal postérieur gauche à la scintigraphie cérébrale de perfusion ou au FDG-PET.

(118,160)

4.2.2.4.1.2.3.3 *Diagnostic certain*

Pour poser le diagnostic certain d'une AL, il faut comme pour les autres variants de l'APE, retrouver une preuve anatomopathologique. Et donc avoir au moins 1 des critères suivant en plus du diagnostic clinique :

- **La découverte en anatomopathologie de dépôt de protéine spécifique et d'atteinte spécifique de la DLFT (DLFT-Tau, DLFT-TDP ou DLFT-FuS).**
- **La présence d'une mutation spécifique de la pathologie.**

Il est important de rappeler à nouveau que la MA est la cause principale des AL il est donc très rare de pouvoir poser ce diagnostic de certitude.

(118,160)

4.2.2.4.2 *Imageries*

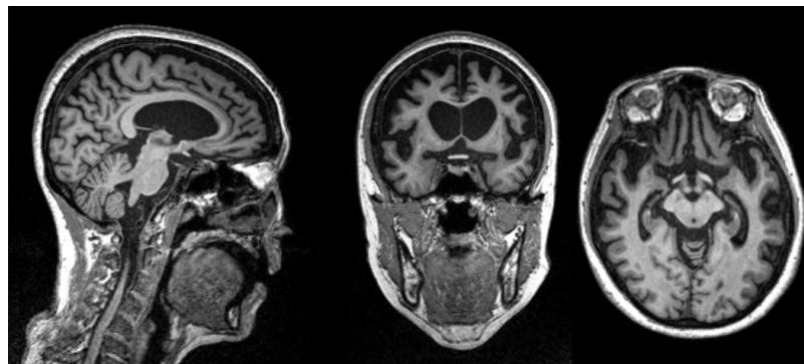
4.2.2.4.2.1 IRM cérébrale

L'IRM cérébrale est l'imagerie qui permet le mieux de repérer l'atrophie cérébrale. Celle-ci peut également être visualisée grâce au scanner cérébrale mais par son manque de précision cette imagerie n'est pas retenue dans les critères diagnostics.

Dans l'ensemble des variants de la DLFT, elle permet de mettre en évidence une atrophie frontale ou temporale ainsi qu'une atrophie de la région fronto-insulaire. Cependant, sa présence ou son absence ne permet pas d'infirmier une DLFT. En effet, d'autres pathologies neurodégénératives peuvent présenter une répartition similaire de l'atrophie, à l'image des variant comportementaux de la MA.

Chaque variant va avoir une répartition assez distincte de l'atrophie cérébrale :

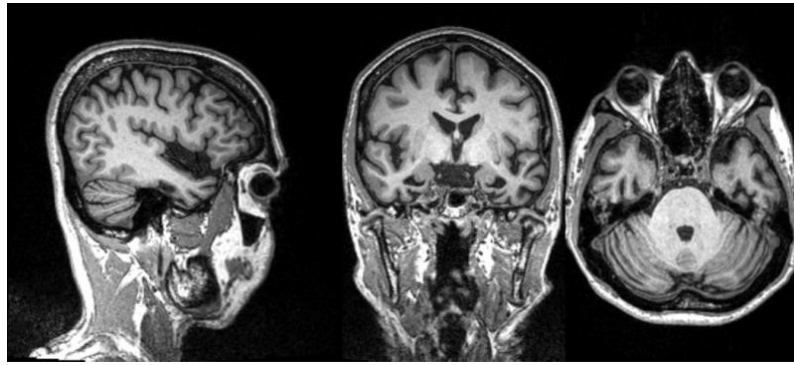
- **DFT** : On retrouve typiquement une atrophie frontale et/ou temporale. Elle peut être symétrique ou asymétrique.



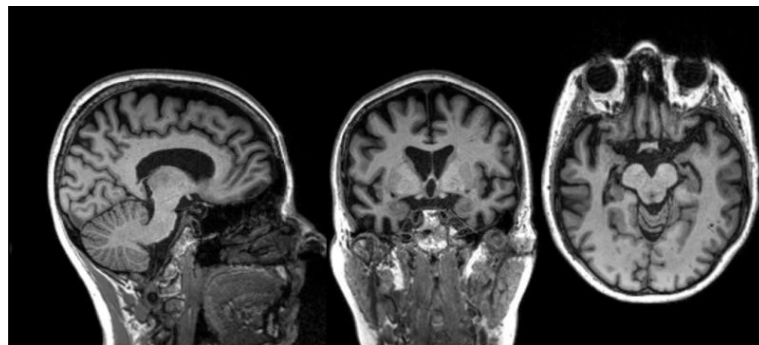
IRM cérébrale d'un patient atteint de DFT

(119)

- **DS** : On observe une atrophie cérébrale située principalement au niveau du lobe temporal antérieur en particulier dans ses parties ventrales et latérales. L'atrophie est généralement plus prononcée du côté gauche.

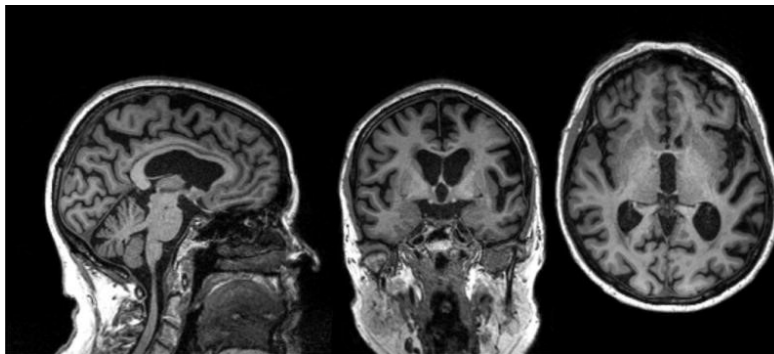


IRM cérébrale d'un patient atteint de DS
Atrophie cérébrale prédominant au lobe temporal antérieur gauche
 (119)



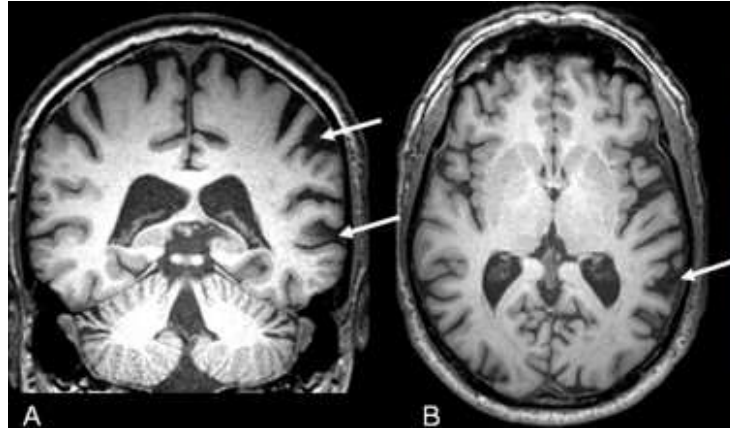
IRM cérébrale d'un patient atteint de DS
Atrophie cérébrale prédominant au niveau du lobe temporal antérieur droit
 (119)

- **ANFP** : L'atrophie cérébrale est située principalement au niveau de la zone fronto-insulaire postérieure gauche. Cela correspond au gyrus frontal inférieur gauche, au cortex insulaire, au cortex prémoteur ainsi qu'au aires motrices supplémentaires.



IRM cérébrale d'un patient atteint d'ANFP
 (119)

- **AL** : L'atrophie touche essentiellement la jonction temporo-pariétale gauche. Elle inclue à la zone postérieure du lobe tempore, au cortex supramarginal et au gyrus angulaire.



IRM cérébrale de patient atteint d'AL

Flèches blanches : zone d'atrophie

(161)

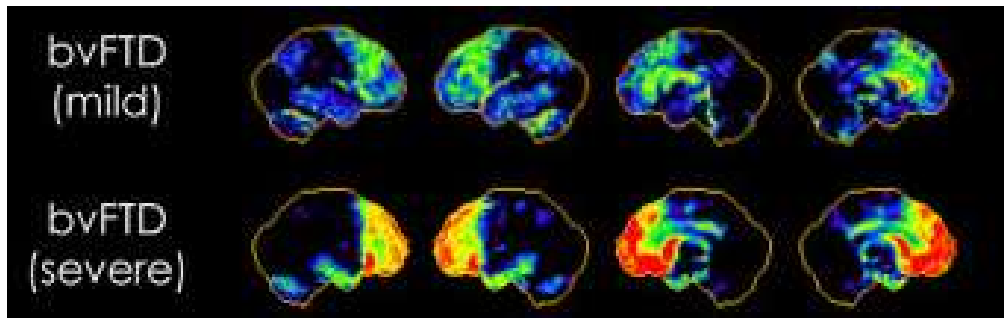
(118,120,121,160,161)

4.2.2.4.2.2 FDG-PET scanner

Le FDG-PET scanner est très souvent utilisé en pratique clinique pour le diagnostic de la DLFT. En particulier, lorsque l'atrophie cérébrale ne correspond pas à la répartition typique d'une DLFT. Il permet de mettre en évidence un hypométabolisme au sein des régions où l'on retrouve habituellement l'atrophie. Par contre, l'utilisation du FDG-PET ne permet pas de poser un diagnostic de certitude. Les résultats ne sont ni 100% sensibles, ni 100% spécifique de la DLFT.

Ainsi, comme pour l'IRM cérébrale, les variants de la DLFT présentent chacun une répartition différente de l'hypométabolisme :

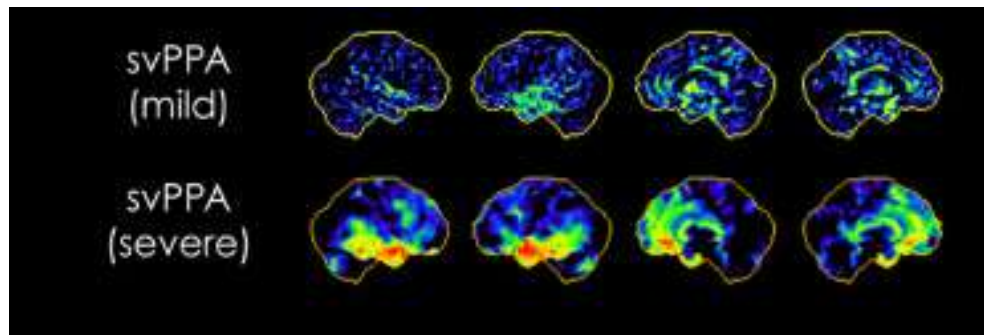
- **DFT** : Hypométabolisme au niveau des lobes frontal et/ou temporal.



FDG-PET de patients atteints de forme modérée (supérieure) et sévère (inférieure) de DFT

(162)

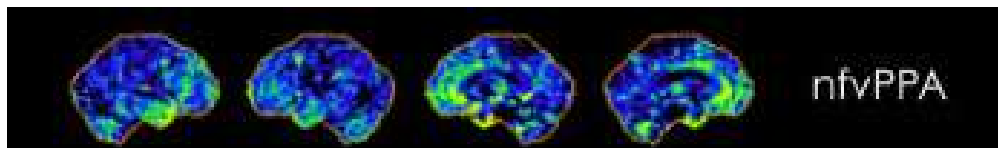
- **DS** : Hypométabolisme au niveau du lobe temporal antérieur surtout dans les zones ventrales et latérales.



FDG-PET de patients atteints de forme modérée (supérieure) et sévère (inférieure) de DS

(162)

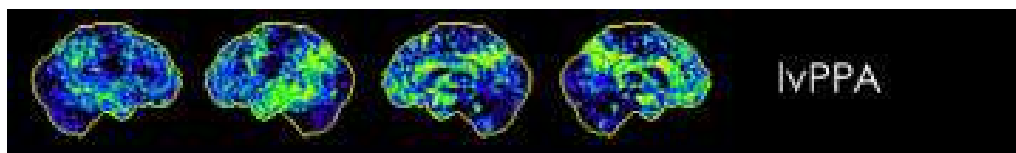
- **ANFP** : Hypométabolisme de la zone fronto-insulaire postérieure gauche.



FDG-PET d'un patient atteint d'ANFP

(162)

- **AL** : Hypométabolisme de la jonction temporo-pariétale gauche.



FDG-PET d'un patient atteint d'AL

(162)

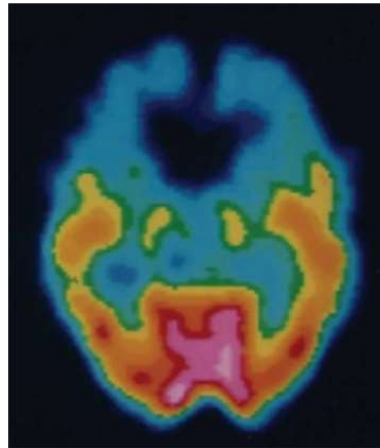
(118,119,121,162)

4.2.2.4.2.3 Scintigraphie cérébrale de perfusion

La scintigraphie cérébrale de perfusion est utilisée tout comme le FDG-PET. Cependant elle semble présenter une utilité inférieure à celle du FDG-PET. Elle permet d'aider au diagnostic en mettant en évidence les zones d'hypoperfusion. Ces dernières sont superposables aux zones d'hypométabolisme du FDG-PET.

On observe donc pour chaque variant :

- **DFT** : Hypoperfusion au niveau des lobes frontal et/ou temporal.

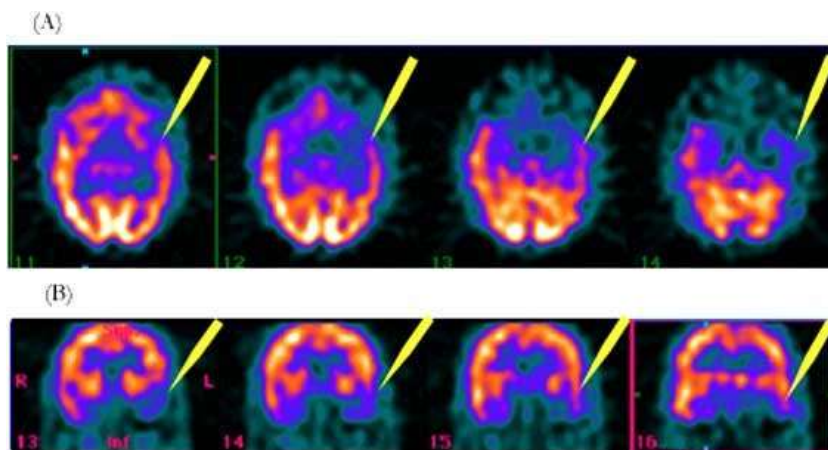


Scintigraphie cérébrale de perfusion d'un patient atteint de DFT

Hypoperfusion bifrontale et bitemporale

(163)

- **DS** : Hypoperfusion au niveau du lobe temporal antérieur en particulier en ventral et latéral.



Scintigraphie cérébrale de perfusion d'un patient atteint de DS

Flèches jaunes : zone d'hypoperfusion

(164)

- **ANFP** : Hypoperfusion de la zone fronto-insulaire postérieure gauche.
- **AL** : Hypoperfusion de la jonction temporo-pariétale gauche.

(118,119,121,163,164)

4.2.2.5 Démences vasculaires

4.2.2.5.1 Critères diagnostics

Depuis la rédaction des tous premières critères diagnostic de Hachinski ou échelle ischémique de Hachinski en 1974, de nombreux critères diagnostics ont été rédigés pour caractériser les DV.

Les critères de 1993 du National Institute of Neurological Disorder and Stroke et de l'Association Internationale pour la Recherche en Neurosciences ou NINDS-AIREN furent les critères les plus utilisés dans les études cliniques par la suite. Ces critères ont été les premiers à aborder la notion de VCI. Cependant, ils présentaient des limitations diagnostics car ils nécessitaient la présence de troubles mnésiques pour définir un VCI.

C'est pour cela qu'en 2014, les critères de l'International Society of Vascular and Behavioural Cognitive Disorder ou VASCOG et ceux du DSM-5 ont décidé que l'atteinte de n'importe quelle fonction cognitive pouvait être le trouble cognitif principal d'un VCI. Le DSM-5 proposa également la division des VCI en 2 catégories, les VCI léger et sévère. Le VCI sévère étant l'équivalent de la DV.

Les derniers critères publiés à l'heure actuelle sont les critères du Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study ou VICCCS de 2017 avant d'être révisé en 2018.

Dans la 2^e version du VICCCS, après une évaluation clinique et neuropsychologiques suivant le protocole du National Institute of Neurological Disorder and Canadian Stroke Network, les VCI sont définies par l'atteinte d'au moins une fonction cognitive suite à une atteinte vasculaire. Les fonctions cognitives primordiales à évaluer sont les fonctions exécutives, attentionnelles, mnésiques, langagières et visuospatiales.

Au sein du VICCCS-2, les VCI sont divisées en 2 catégories :

- **VCI légère** : Atteinte d'au moins une fonction cognitive suite à une atteinte vasculaire associée à aucune ou à de légères atteintes sur les échelles ADLs et IADLs. Elles sont indépendantes des séquelles motrices ou sensitives de l'atteinte vasculaire.

- **VCI sévère ou Démences vasculaires** : Déficits sévères cliniquement significatifs d'une ou de plusieurs fonctions cognitives suite à une atteinte vasculaire, engendrant des atteintes sévères sur les échelles ADLs et IADLs. Ils sont également indépendants des séquelles motrices et sensitives de l'atteinte vasculaire.

Elles sont subdivisées en 4 sous types suivant le type d'atteinte vasculaire. Seul le 1^{er} type inclus un paramètre temporel dans ses critères diagnostics :

- Démence post AVC :
 - La présence de troubles cognitifs légers avant l'AVC est possible.
 - Le patient doit présenter un déclin cognitif immédiat après l'AVC ou dans un délai de 6 mois post AVC.
 - Le déclin cognitif ne doit pas être résolutif.
 - La présence d'autres lésions vasculaires et d'autres troubles neurodégénératifs participant à la symptomatologie n'élimine pas le diagnostic.
- Démence vasculaire ischémique sous corticale : Déclin cognitif associé à la présence de signe de la SVD qui se manifeste principalement sous la forme d'infarctus sous corticaux ou de leucopathie vasculaire.
- Démence multi-infarctus : Déclin cognitif associé à la survenue de nombreux infarctus de taille importante.
- Démence mixte : Elle inclue tous les phénotypes de déclin cognitif combinant la symptomatologie de la VCI et celle d'un autre trouble neurodégénératif. Elle se divise donc elle-même en 4 sous types :
 - *VCI-MA* : Association entre la MA et la VCI sévère.
 - *VCI-DLFT* : Association entre la DLFT et la VCI sévère.
 - *VCI-MCL* : Association entre la MCL et la VCI sévère.
 - *VCI-DP* : Association entre la DP et la VCI sévère.

La VICCCS-2 subdivise également les VCI en 3 autres catégories en fonctions du type d'imagerie utilisé :

- **VCI possible** : On parle de VCI possible si le diagnostic est uniquement clinique et que ni une IRM cérébrale ni un scanner cérébral n'a pu être réalisé.

- **VCI probable** : On parle de VCI probable si, en plus des signes cliniques, les atteintes vasculaires n'ont pu être évaluées qu'avec un scanner cérébral. Les signes mesurés sont les suivants :
 - Présence d'atrophie cérébrale :
 - Mesure de la taille des ventricules.
 - Recherche d'atrophie médio-temporale indiquant une atrophie hippocampique.
 - Présence d'atteinte de la matière blanche : Hypodensité diffuse indiquant une suivant l'échelle de l'Age Related White Matter Change.
 - Présence d'infarctus cérébraux : Détermination de leur nombre et de leur taille :
 - *Présence de discrète hypodensité pouvant correspondre à une hémorragie ancienne ou à un infarctus.*
 - *Taille* :
 - Petite : Diamètre compris entre 3 et 10mm.
 - Large : Diamètre supérieur à 1cm.
 - Présence d'hémorragie aiguë : Présence d'hyperintensité systématisée dont on détermine la taille, la localisation et le nombre.

- **VCI certaine** : On parle de VCI certaine si le diagnostic clinique est soutenu par la présence de signes essentiels à l'IRM cérébrale :
 - Présence d'atrophie cérébrale :
 - Estimation de l'atrophie cérébrale et de la taille des ventricules suivant l'échelle de la Cardiovascular Health study.
 - Estimation de l'atrophie du lobe temporo-médiale suivant l'échelle de Scheltens.
 - Présence d'atteinte de la matière blanche :
 - Hyperdensité estimée avec l'échelle de l'Age Related White Matter Change de préférence.

- Autre échelle possible celle de la Cardiovascular Health Study White Matter hyperintensity.
- Présence d'infarctus cérébraux :
 - *Nombre et taille à chaque localisation :*
 - Large : diamètre supérieur à 1cm.
 - Petit : diamètre compris entre 3 et 10mm.
 - *Localisations :*
 - Supratentorielle.
 - Hémisphérique.
 - Cortical (peut inclure le sous cortical).
 - Matière blanche exclusivement sous corticale.
 - Matière grise exclusivement sous corticale.
 - Infratentorielle.
- Présence d'hémorragie cérébrale :
 - *Nombre et taille à chaque localisation :*
 - Large : Diamètre supérieur à 1cm.
 - Micro-hémorragie : Diamètre inférieur à 1cm.
 - *Localisations :* Identiques à celle des infarctus.

(132,136,143,165–169)

4.2.2.5.2 *Imageries*

Les imageries les plus couramment utilisées pour poser le diagnostic de DV sont l'IRM et le scanner cérébrale. Mais c'est l'IRM qui est la mieux adaptée pour observer et quantifier les lésions vasculaires. Le PET scan peut être utilisé pour éliminer d'autres maladies neurodégénératives ou pour mettre en évidence la présence d'une forme mixte de la pathologie.

(132,136)

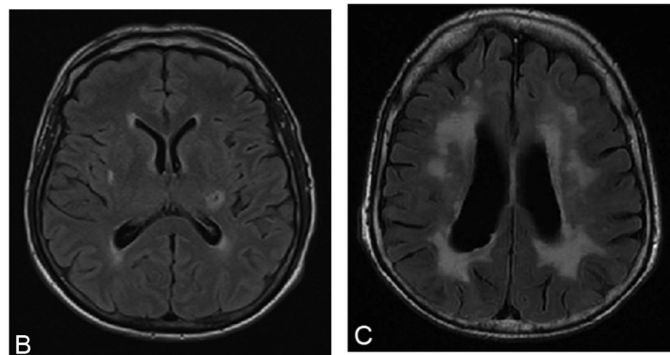
4.2.2.5.2.1 IRM cérébrale

L'IRM sans injection de contraste est l'imagerie de référence. Il est encore difficile d'obtenir des images directes des plus petits vaisseaux mais l'IRM arrive à mettre en évidence les lésions parenchymateuses liées à l'atteinte de ces vaisseaux.

Les diverses séquences d'IRM nous renseignent sur la nature de la lésion et sur celle des atteintes cognitives associées

- **Séquence T1** : Elle permet d'analyser l'anatomie cérébrale :
 - Un amincissement du corps calleux sur les coupes sagittales est associé à une ischémie de la matière blanche.
 - Dans les formes pures de DV, on ne retrouve pas d'atrophie hippocampique sur les coupes coronales. Elle est par contre possible dans les formes mixtes associant DV et MA.

- **Séquences T2** : Elles sont les plus utiles pour détecter les atteintes de la matières blanches :
 - Séquence WI ou Weighted Imaging ou pondérée : Les infarctus sous corticaux apparaissent sous la forme d'une hyperintensité de diamètre inférieur à 15mm. Les AVC ischémiques eux ont un diamètre supérieur à 15mm. La leucopathie vasculaire prend l'aspect de plages d'hyperintensité péri-ventriculaire et dans la profondeur de la matière blanche
 - Séquence FLAIR : Les infarctus sous corticaux et les AVC ischémiques forment des lésions avec un centre hypo-intense entouré d'un anneau d'hyperintensité. Cette séquence permet de distinguer les infarctus sous corticaux des dilatations des espaces péri-vasculaires qui se présentent également sous la forme de simple d'hyperintensité souvent linéaire en séquence WI. Elle permet d'observer les AVC ischémiques quelques heures après leur survenue. La leucopathie vasculaire a un aspect similaire à celle de la séquence pondérée.



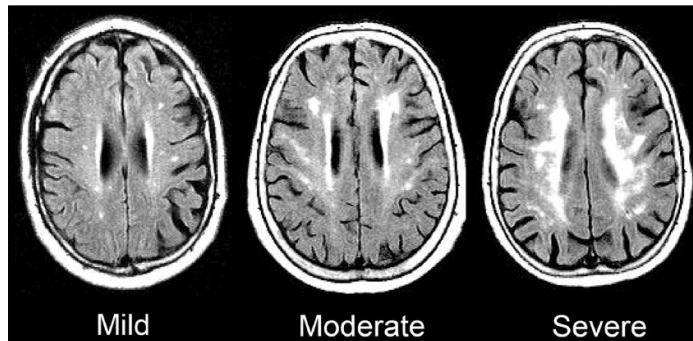
IRM cérébrale séquence T2 FLAIR

B : Infarctus sous cortical

C : Leucopathie vasculaire

(68)

Le degré d'atteinte ischémique de la matière blanche est déterminé par l'échelle de Fazekas. Cette échelle classe les lésions péri-ventriculaires et profondes de la matière blanche en 4 grade de 0 à 3 (absent, léger, modéré et sévère). L'aspect de ces lésions est identique qu'elles soient causées par l'angiopathie cérébrale amyloïde ou par les facteurs de risque cardiovasculaires.

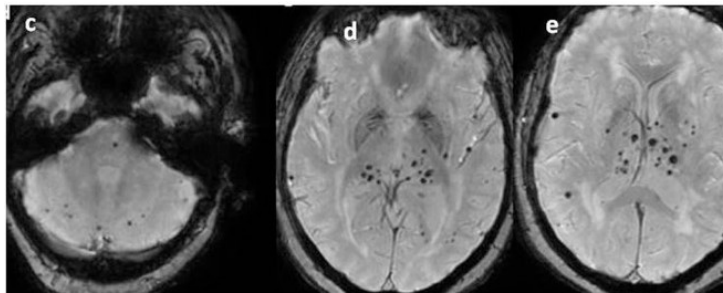


Echelle de Fazekas sur une séquence FLAIR

(132)

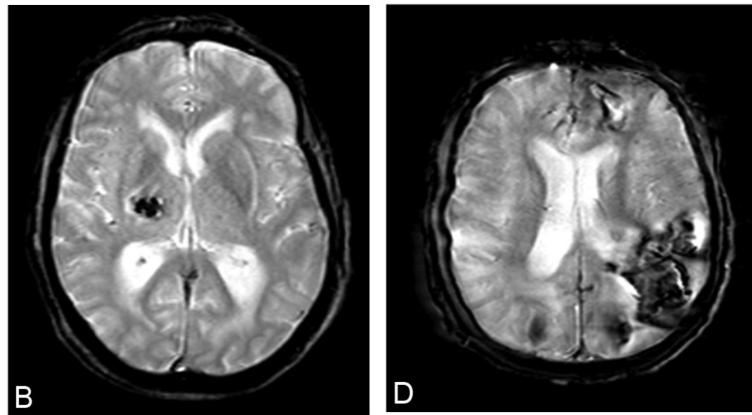
- Séquence T2* : Les micro-hémorragies prennent l'aspect de lésions hypointenses ovalaires de moins de 5mm. Elles peuvent sembler être de taille plus importante à cause de la sensibilité des tissus environnant pour l'hémossidérine, c'est le « blooming effect ». Les hémorragies cérébrales de plus grande taille sont également visualisables via cette séquence. Elles apparaissent comme une hypointensité de taille supérieure à 5mm

Lorsque les micro-hémorragies sont localisée au niveau des structures sous corticales profonde alors l'étiologie la plus probable est l'astériosclérose hypertensive. Lorsqu'elles sont au niveau de la jonction entre la matière blanche et la matière grise, c'est l'angiopathie amyloïde cérébrale qui en est le plus souvent la cause.



IRM cérébrale séquence T2 mettant en évidence des micro-hémorragies*

(130)



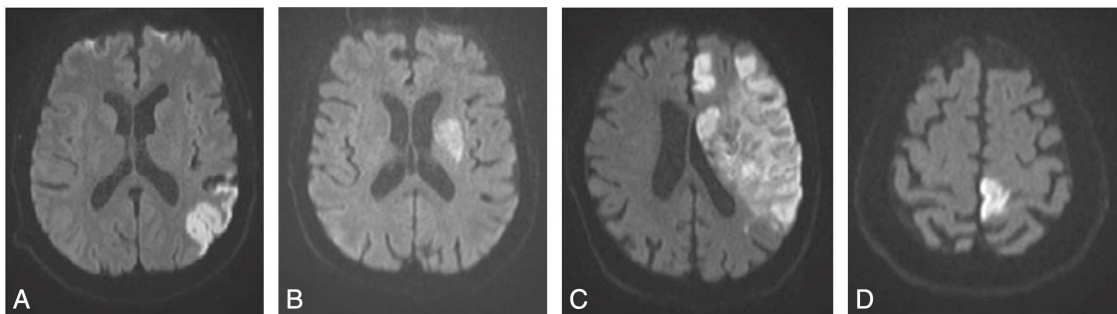
IRM cérébrale séquence T2* mettant en évidence des hémorragies de grande taille

B : hématome sous cortical

D : hématome lobaire

(68)

- Séquence DWI ou diffusion Weighted Imaging ou de diffusion : Elle est très utile pour les lésions ischémiques aiguës. Quelques minutes après sa survenue, les infarctus sous corticaux et les AVC sont visualisables sous la forme d'hyperintensités.



IRM séquence de diffusion

A : infarctus sylvien superficiel

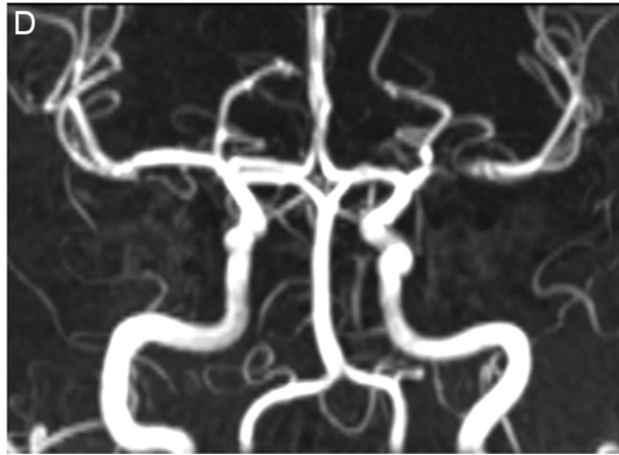
B : infarctus sylvien profond

C : Infarctus sylvien total

D : infarctus cérébral antérieur

(68)

- Séquence time of flight ou 3D-Tof ou Angio-IRM : Elle permet l'analyse précise des vaisseaux cérébraux à la recherche de signe d'athérosclérose ou de thrombose.



Angio-IRM mettant en évidence une sténose de l'artère sylvienne gauche

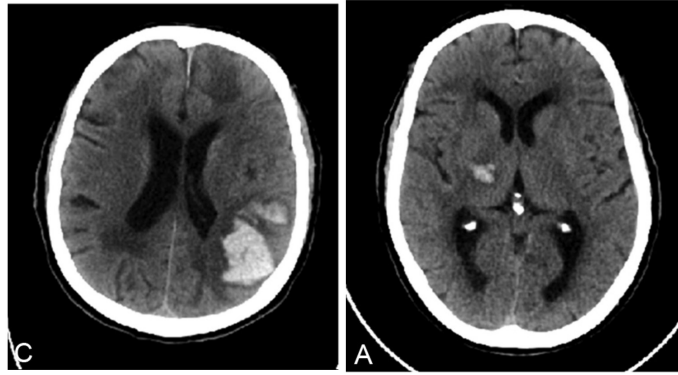
(68)

(68,130,132,136)

4.2.2.5.2.2 TDM cérébrale

La TDM cérébrale est une alternative possible à l'IRM lorsque le patient ne peut pas la passer. Soit parce qu'il présente une contre-indication ou parce qu'il ne peut pas supporter la procédure. Néanmoins, la TDM cérébrale présente une moindre résolution. Elle permet l'évaluation grossière de l'anatomie cérébrale, des lésions et des atrophies parenchymateuses.

Les hémorragies intra-parenchymateuses macroscopiques sont visualisables sous la forme d'hyperdensité. Les micro-hémorragies quant à elles ne sont pas détectables.



TDM cérébrale mettant en évidence des hémorragies intra-parenchymateuses de grande taille

C : Hématome lobaire

A : Hématome sous cortical

(68)

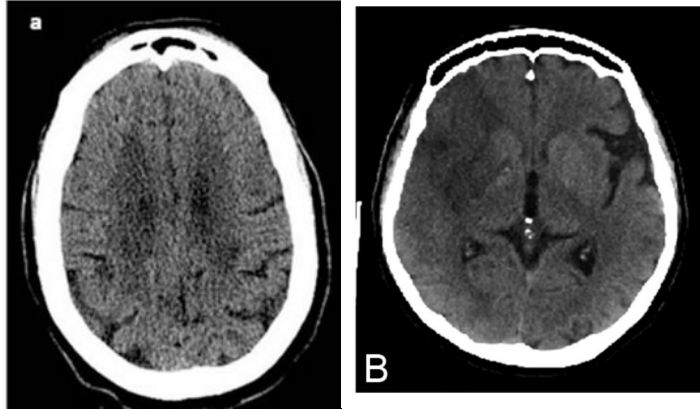
Les lésions de la matière blanche peuvent être repérée sous la forme d'hypodensité. Mais, il est difficile de les distinguer de la matière blanche saine.

En cas d'infarctus cérébral, la TDM est la plupart du temps d'aspect normal. En phase précoce, dans les 6 premières heures, elle peut montrer ce qu'on appelle des signes précoces :

- Une hyperdensité artérielle.
- Un effacement des sillons corticaux.
- Une atténuation du manteau cortical de l'insula et du noyau lenticulaire.

Au-delà de 6h, l'infarctus cérébral peut prendre l'aspect d'une hypodensité systématisée. Cette hypodensité va être de plus en plus visible au fil des jours. Au-delà de plusieurs mois, on va observer des modifications des structures cérébrales aux contact de l'infarctus :

- Dilatation ventriculaire.
- Atrophie du parenchyme cérébral.



TDM cérébrale

a : Hypodensités bilatérales d'une leucoopathie vasculaire

B : Hypodensité systématisé d'un infarctus sylvien avec effacement partiel des sillons corticaux et du noyau lenticulaire

(68,130)

(68,130,132,166)

4.3 Psychoses tardives

Les pathologies psychiatriques sont des diagnostics dits « d'élimination ». C'est-à-dire qu'ils ne peuvent être posés qu'après avoir éliminé tous les diagnostics différentiels.

Ce sont également des diagnostics purement cliniques. Les examens complémentaires servent à exclure les causes secondaires probables mais ils ne pourront jamais poser le diagnostic de trouble psychiatrique.

Chaque pathologie psychiatrique répond des critères précis sémiologiques, d'évolution temporelles et fonctionnelles. Ces critères sont rassemblés au sein de classification. Il en existe de très nombreuses mais les 2 les plus utilisées sont la CIM 11 et la DSM-5. La CIM-11 regroupe l'ensemble des maladies alors que la DSM-5 est spécifique des troubles psychiatriques.

Les psychoses tardives sont lorsqu'elles ont une cause strictement psychiatrique, sont très rares. Elles ne font alors que très rarement l'objet de critères diagnostics spécifique mais elles sont incluses dans des critères plus généraux.

(2,3,27)

4.3.1 Schizophrénie très tardive

4.3.1.1 Critères diagnostics DSM-5 de la schizophrénie traditionnelle

Le diagnostic de schizophrénie pour être posé doit répondre aux critères suivants :

- A. Association de deux des symptômes suivants pendant la majeure partie du temps sur une période d'un mois (ou moins si un traitement efficace est mis en place avant). A minima, il faut que l'un des symptômes soit le a, le b ou le c :
 - a. Idées délirantes (symptôme positif).
 - b. Hallucinations (symptôme positif).
 - c. Désorganisation du discours (symptôme de désorganisation).
 - d. Désorganisation psycho-comportementale ou catatonie (symptôme de désorganisation).
 - e. Symptômes négatifs.
- B. Durant une portion significative du temps depuis l'apparition des symptômes, le patient présente une altération nette de son fonctionnement dans les domaines professionnel, social ou personnels.
- C. Les troubles doivent évoluer depuis au moins 6 mois. Sur cette période, le critère A doit être respecté et elle peut contenir également des phases prodromiques ou des phases de symptômes résiduels dans lesquelles les symptômes peuvent se limiter aux symptômes négatifs ou à une forme atténuée des symptômes du critère A.
- D. Les symptômes ne peuvent pas être associés à des symptômes dépressifs ou maniaques. En cas de symptômes thymiques, ils doivent être présents que sur une portion réduite de la période d'évolution des troubles. Ainsi, il faut éliminer un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristique psychotique.
- E. Les symptômes ne sont pas causés par les effets physiologiques d'une substance psychoactive ou d'une pathologie organique.
- F. En cas d'antécédent de trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication présent depuis l'enfance, le diagnostic de schizophrénie n'est posé que si les idées délirantes et les hallucinations sont présentes avec les autres symptômes et répondent aux critères A.

(27,165)

4.3.1.2 Critère de la schizophrénie à début très tardif

Les critères diagnostics pour la schizophrénie à début très tardif sont similaires à celui de la schizophrénie traditionnelle malgré ses particularités cliniques. Ils reposent donc sur les critères du DSM-5 cités ci-dessus.

(27,165)

4.3.2 Dépression à caractéristique psychotique et syndrome de Cotard

4.3.2.1 Critères diagnostic du DSM-5 d'un épisode dépressif

caractérisé sévère

Les critères diagnostics du DSM-5 pour la dépression caractérisée sont les suivant :

- A. Présence d'au minimum de 5 des symptômes suivant pendant une période continue de 2 semaines. Ils doivent marquer un changement par rapport à l'état antérieur du patient. Ils doivent être présents sur la vaste majorité de la journée et quasiment tous les jours. Parmi ces symptômes il faut obligatoirement une tristesse de l'humeur ou une anhédonie :
 - a. Tristesse de l'humeur rapportée par le patient ou remarquée par son entourage (peut se manifester par une irritabilité chez les enfants et les adolescents).
 - b. Anhédonie pour toutes ou presque toutes les activités.
 - c. Perte ou prise de poids importante (au moins 5% du poids de base) sans régime et/ou augmentation ou perte de l'appétit.
 - d. Insomnie ou hypersomnie.
 - e. Agitation ou ralentissement psychomoteur.
 - f. Asthénie ou perte d'énergie.
 - g. Sentiment de dévalorisation ou culpabilité excessive ou inappropriée.
 - h. Difficulté de maintien de l'attention, de concentration et/ou bradypsychie.
 - i. Idées de morts récurrentes, idées suicidaires ou tentatives de suicide.
- B. Les symptômes sont à l'origine d'une détresse visible cliniquement ou d'une altération du fonctionnement du patient dans le domaine social, professionnel et personnel.
- C. Les symptômes ne sont pas imputables à une pathologie organique ou aux effets physiologiques d'une substance psychoactive.

On parle d'un épisode dépressif sévère lorsque tous les symptômes sont présents de manière simultanée. (27,165)

4.3.2.2 Critère diagnostique du DSM-5 d'une dépression à caractéristiques psychotiques

La dépression à caractéristique psychotique se diagnostique lorsqu'il y a des idées délirantes et/ou des hallucinations en même temps qu'un épisode dépressif caractérisé. Le DSM-5 divise cette dépression en 2 sous catégories :

- **La dépression à caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur** : Dans ce cas les idées délirantes et les hallucinations auront des thèmes en rapport avec l'épisode dépressif.
- **La dépression à caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur** : Le thème des idées délirantes et des hallucinations ne correspond pas à l'humeur dépressive.

(27,165)

4.3.2.3 Critère diagnostique du syndrome de Cotard

Le syndrome de Cotard n'est pas considéré comme un trouble psychiatrique individualisé au sein des classifications internationales. Ils existent plusieurs classifications parlant du syndrome de Cotard mais elles sont considérées comme désuètes.

Il est communément admis que l'on peut parler de syndrome de Cotard lorsque l'on diagnostique une DCP congruente à l'humeur associant les idées délirantes suivantes :

- Idées délirantes d'immortalité.
- Idées délirantes de damnation ou de possession.
- Idées délirantes de négation d'organe.

(27,165,170)

4.3.3 Délires d'identification

Les délires d'identification, du fait de leur rareté, n'ont pas été pris en compte par le DSM-5 ou par les autres classifications. Ils sont généralement inclus dans le trouble délirant persistant à thématique de persécution ou non spécifié.

Les critères du DSM-5 correspondant au diagnostic du trouble délirant persistant sont les suivants :

- A. Présence d'une ou plusieurs idées délirantes évoluant pendant un mois ou plus.
- B. La ou Les idées délirantes ne semblent pas bizarres, c'est-à-dire que le contenu des idées délirantes peut paraître comme vraisemblable même si la conviction délirante est une idée fixe inébranlable. Le diagnostic repose sur l'absence de symptômes négatifs et de désorganisation. Dans le cas où des hallucinations sont présentes, celles-ci sont au second plan du tableau clinique et elles sont en lien avec la thématique délirante.
- C. A l'exception des manifestations liées aux idées délirantes, le fonctionnement global du patient n'est pas altéré et il ne présente pas de bizarrerie comportementale.
- D. Les symptômes délirants ne sont pas associés à une phase dépressive ou maniaque. En cas de symptômes thymiques, ces derniers doivent être brefs par rapport aux idées délirantes.
- E. Les idées délirantes ne doivent pas être causées par une pathologie somatique, un autre trouble psychiatrique ou par un usage de substance psychoactive.

On parle de délire d'identification lorsque les idées délirantes sont centrées autour d'un trouble de la reconnaissance des personnes. La différenciation du type de délire d'identification se fait ensuite suivant le type de présentations cliniques décrites dans la première partie.

(27,44,50,165)

4.3.4 Syndrome d'Ekbom

Le syndrome d'Ekbom comme dit précédemment, n'est pas reconnu par le DSM 5 comme une pathologie à part entière mais comme un sous type du trouble délirant persistant à thématique somatique.

Pour parler du syndrome d'Ekbom les idées délirantes doivent être centrées sur les fonctions et les sensations corporelles et doivent avoir obligatoirement pour thème, une idée délirante d'infestation par un parasite ou un pathogène. Toutes les pathologies somatiques et les effets des substances psychoactives doivent être écartés avant de poser le diagnostic.

(27,55)

4.4 Nouveaux biomarqueurs

4.4.1 **Alzheimer**

4.4.1.1 NIA-AA

4.4.1.1.1 *Généralité*

Jusqu'en 2011, le diagnostic de la MA reposait uniquement sur les critères du NINCDS-ARDA de 1984. Ces critères ne retenaient que le diagnostic post-mortem comme diagnostic de certitude. Les patients n'étant au cours de leur vie que suspectés d'être atteint de la MA. C'est ce que nous avons défini plus tôt comme la MA probable. Au sein de ce diagnostic, on pouvait alors observer 2 types de patients :

- Les patients présentant la symptomatologie typique sans avoir forcément de confirmation neuropathologique.
- Les patients présentant les atteintes neuropathologiques de la MA avec ou sans les symptômes.

Cependant, au fil des recherches, les scientifiques se sont rendus compte que la limite entre la clinique et les atteintes neuropathologiques devenait de plus en plus floue.

En effet, dans de nombreuses situations la définition traditionnelle de la MA est insuffisante pour permettre de poser un diagnostic :

- Les atteintes histopathologiques « typiques » de la MA se rencontrent dans de diverses situations cliniques ne correspondant pas à la symptomatologie d'une MA typique : MCI, phase pré-clinique, variant atypique de la MA, forme précoce ou très tardive.
- 10 à 30% des individus présentant une symptomatologie « typique » de MA n'ont pas d'atteinte cérébrale correspondant à la MA à l'imagerie ou à l'autopsie.
- Plusieurs syndromes démentiels peuvent coexister chez un même patient présentant des manifestations atypiques.

Le NIA-AA est un groupe de travail qui a été chargé en 2011, puis à nouveau en 2018, de définir les nouveaux critères diagnostics de la MA. Il a permis d'établir une nouvelle définition de la MA qui inclue les stades pré-cliniques et les formes atypiques. La MA est alors décrite comme un processus pathologique dont le diagnostic est documenté soit par des examens post mortem soit in vivo par la présence de biomarqueurs spécifiques. Ces biomarqueurs ont été choisis car ils reflètent les atteintes neuropathologiques de la MA. Par contre, ils ne sont pas utilisés en pratique courante car leur accessibilité peut être compliquée et leur utilisation contre-productive.

En 2011, Les biomarqueurs étaient divisés en 2 catégories suivant l'atteinte biologique à laquelle ils correspondent :

- **Les marqueurs du dépôt de protéine BA.**
- **Les marqueurs de neurodégénération** : Regroupant à la fois les marqueurs de la taupathie et ceux non spécifiques de la neurodégénération.

Une des limitations des recommandations de 2011 se retrouve dans ce dernier point. Chez un patient souffrant de MA, la taupathie n'est pas la seule cause de la neurodégénération. On peut retrouver des signes de neurodégénération qui évoque la MA chez des patients n'étant pas atteints de MA, en particulier chez ceux avec de nombreuses comorbidités.

En 2018, les nouvelles recommandations ont donc décidé de séparer les marqueurs de la taupathie et de la neurodégénération. Elles se basent sur 3 catégories de biomarqueurs, c'est l'approche A-T-N :

- **A** : Marqueurs relatifs aux dépôts de protéine BA. Ils permettent de déterminer si la pathologie appartient bien au continuum de la MA. Ce sont les premiers à présenter des anomalies chez les patients porteurs de mutations associées à la MA.
 - Imagerie : BA -PET.
 - Marqueur LCR :
 - CSF AB-42.
 - Ratio AB-42/AB-40.
- **T** : Marqueurs relatifs aux atteintes liées à Tau. Ils permettent de définir la temporalité de la maladie. C'est-à-dire, est ce que le patient présente une MA ou un stade pré-clinique. Mais également, est ce que la MA est à un stade avancé ou débutant.
 - Imagerie : Tau-PET.
 - Marqueur LCR : P-Tau (Tau hyperphosphorylés)181 ou 217. Seule la 181 est disponible dans la pratique clinique.
- **N** : Marqueurs relatifs à la neurodégénération ou à une atteinte neuronale non spécifique. Ils reflètent la sévérité de la pathologie mais ne sont pas spécifiques de la MA. Leur positivité est proportionnelle à celle des marqueurs T montrant que plus la pathologie est évoluée, plus les atteintes cérébrales sont sévères.

- Imageries :
 - IRM : Atrophie hippocampique.
 - FDG-PET : Hypométabolisme.
- Marqueur LCR : T-Tau (Tau totaux, agrégés et non agrégés).

Pour poser le diagnostic de MA, il est nécessaire de confirmer la présence de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires. Les recommandations NIA-AA de 2018 demande que les marqueurs A et T soient positifs pour parler de MA. Si seuls les marqueurs A sont positifs, on parle de changement pathologique de type Alzheimer. Au contraire, si les marqueurs A sont négatifs ont peu exclure la MA. La MA et les changements pathologiques de type Alzheimer ne sont pas 2 entités distinctes mais un continuum au sein d'une même maladie.

Les marqueurs N, une fois associés aux 2 autres marqueurs permettent de mesurer l'évolution de la MA et de prédire la progression du déclin cognitif. Ils sont le miroir de la perte neuronale qui est étroitement associée à la manifestation des symptômes. Ils peuvent mettre en évidence la présence de comorbidités responsables de neurodégénérescence si seuls les marqueurs A et N sont positifs :

- A+T-N- : Changement pathologique lié à la MA
- A+T-N+ : Changement pathologique lié à la MA associés à une autre comorbidité

Biomarker profiles and categories		
AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N>)	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Tableau des Profils et des catégories des biomarqueurs de la MA

(171)

Grâce à l'utilisation de ces nouveaux marqueurs les patients ayant une forme atypique peuvent désormais obtenir un diagnostic plus précoce. Ils permettent également d'obtenir des informations sur la pathogénèse et les facteurs de risques des différents sous types de MA.

(71,80,152,171)

4.4.1.1.2 Marqueurs du LCR

Ils reposent sur une interprétation quantitative et permettent de détecter de manière indirecte les atteintes neuropathologiques de la MA. Ils sont définis par les concentrations des protéines dans le LCR. Cette concentration reflète à la fois la production, la libération et l'élimination des protéines à un instant t.

Les marqueurs du LCR ne correspondent pas à la quantité totale de chacune des protéines car ils ne prennent pas en compte celles contenues dans les cellules nerveuses. L'association des biomarqueurs de Tau et des protéine BA permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité du diagnostic de MA proche de 90%

(80,152,171)

4.4.1.1.2.1 Protéine Béta amyloïde

Il existe deux types de biomarqueur du LCR reflétant les dépôts de protéine BA :

- **Une concentration de protéines AB-42 abaissée** : C'est un biomarqueur associé à la formation de plaques BA. Il ne reflète pas la quantité de plaque sénile. Le taux de protéine AB-42 est diminué systématiquement chez les patients atteints de MA et ce quel que soit sa présentation (symptomatique et asymptomatique).
- **Un ration AB-42/AB-40 inversé** : Il met en évidence un écart de production entre AB-42 qui est normal ou abaissé et AB-40 qui est augmenté. Cela met également en évidence la formation des plaques séniles.

(71,152,171)

4.4.1.1.2.2 Tau

La concentration de Tau hyperphosphorylée est proportionnelle à la taupathie. Son biomarqueur spécifique est la thréonine 181 (P-tau 181). La thréonine 217 (P-tau 217) est un autre biomarqueur montrant une très bonne sensibilité. Néanmoins, contrairement P-Tau 181 il n'est pas encore disponible dans la pratique clinique :

- **P-Tau 181 augmenté** : Il est le reflet de la formation de neurodégénérescences fibrillaires et de ce fait il n'est augmenté que dans la MA.

La concentration totale de Tau ou T-Tau n'est pas comprise dans les marqueurs spécifiques de la MA car elle peut être augmentée dans diverses atteintes cérébrales telles que les TC, les AVC ou encore la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Elle correspond à la sévérité des atteintes neuronales à un instant t (perte du neuropile et atteintes fonctionnelles du neurone). C'est pour cela qu'elle est comprise dans les marqueurs de la neurodégénération.

(71,152,171)

4.4.1.1.3 *Imageries*

Les imageries permettent de mesurer l'étendue des atteintes neuropathologiques accumulées au cours du temps. Le FDG-PET et l'IRM traditionnellement utilisés pour le diagnostic de la MA sont malheureusement très peu spécifiques. Dans ce contexte, 2 nouvelles imageries ont été développées. Tout d'abord le BA-PET à partir de 2004 puis le Tau-PET.

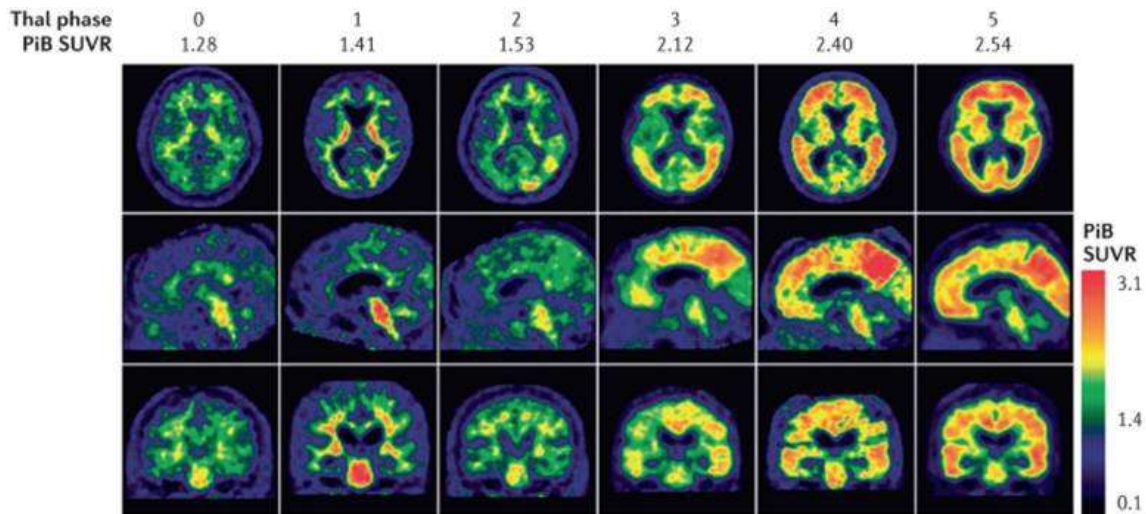
Il peut exister des discordances entre les marqueurs du LCR et les imageries qui peuvent être dû à plusieurs causes :

- Des seuils normal/pathologiques discordant entre les 2 types de marqueur.
- Une relation non linéaire entre le BA-PET et le AB-42.
- La présence d'un plateau pour les valeurs de P-tau malgré le fait que la relation avec Tau-PET est linéaire.

Même si ces discordances peuvent se trouver, sur le long terme elles ne sont plus notables.

(71,80,171)

4.4.1.1.3.1 BA-PET



BA-PET d'un patient atteint d'une MA

(71)

Ce type de scanner est rarement utilisé en clinique bien qu'il soit approuvé. On l'utilise essentiellement dans le cadre de recherche.

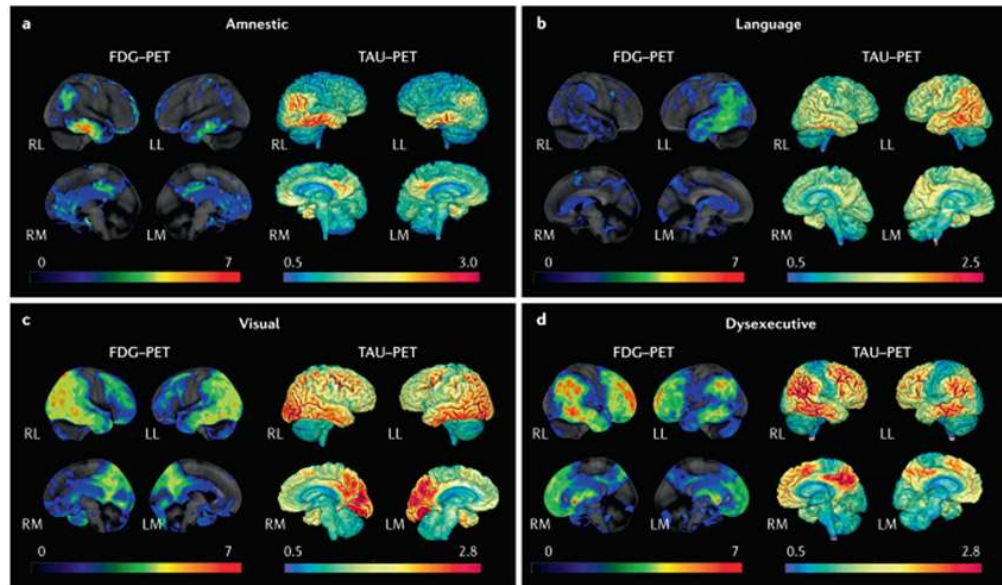
L'utilisation de marqueurs spécifiques des protéines BA pour la réalisation de PET-TDM a permis d'observer directement l'accumulation cérébrale des plaques BA et son évolution au cours du temps. 3 types de traceurs sont utilisés en pratique : le florbetapir, le florbetaben et le flutemetamol

Le marquage du BA-PET ne diffère pas significativement entre les formes traditionnelles et atypiques. C'est la mise en évidence de dépôts amyloïdes au niveau cortical qui est spécifique de la MA. Pour être plus précis, on constate des dépôts diffus au sein du néocortex avec une atteinte précoces du cortex postéro-médial. Les zones médio-temporales, les cortex sensori-moteurs primaires et visuels semblent relativement épargnés.

La mise en évidence de marquage de la matière blanche sous corticale et le long des vaisseaux cérébraux n'est pas du tout spécifique.

(71,152)

4.4.1.1.3.2 Tau-PET



Tau PET de patients atteints de diverses formes de la MA

a : forme classique

b : forme langagière

c : forme visuelle

d : forme dysexécutive

(71)

Le développement du Tau-PET s'est fait dans un second temps après celui du BA-PET. Il met en évidence le niveau d'atteinte cérébrale de la taupathie dont la topographie est fortement superposable au déclin cognitif quelle que soit la présentation clinique.

Les marqueurs utilisés pour ce type de scanner sont considérés comme des marqueurs de première génération. Ils peuvent souffrir de limitations notamment un manque de précision dans le marquage. Plusieurs marqueurs ont été développés mais c'est le flortaucipir qui a montré une certaine fiabilité avec un bon niveau de corrélation entre le marquage in vivo et les atteintes retrouvées dans les examens post-mortem. Il est également bien corrélé avec le stade évolutif de la pathologie.

Le flortaucipir est un traceur spécifique des enchevêtrements neurofibrillaires car il ne se lie que faiblement aux protéines tau 3R et 4R non agrégées. De plus, il ne se lie pas aux peptides BA ou à d'autres molécules/protéines retrouvées dans d'autres types de démences ou pathologies cérébrales.

Contrairement au BA-PET, le Tau-PET montre des atteintes spécifiques aux divers phénotypes de la MA. Les dépôts du marqueur sont relativement bien corrélés aux manifestations cliniques de la maladie. Dans la forme traditionnelle et dans les formes atypiques, on retrouve des zones de fixation du marqueur qui sont superposables aux zones d'hypométabolisme retrouvées au FDG-PET et aux zones d'atrophie retrouvées à l'IRM.

Si aucune fixation n'est mise en évidence alors le diagnostic s'oriente vers une démence autre que la MA.

(71,152,171)

4.4.1.2 IWG-2

En 2007, le groupe de travail international ou International Working Group (IWG) a développé de nouveaux critères diagnostics pour la MA. L'objectif du IWG était de créer un nouvel algorithme diagnostique pour les formes traditionnelles et atypiques et d'améliorer le diagnostic des MA avec comorbidités. Ces critères reposent sur la présence d'un phénotype clinique de la MA et de la présence de biomarqueurs spécifiques.

Ces biomarqueurs doivent être un marqueur physiopathologique mettant en évidence in vivo la présence de la MA. On doit pouvoir les retrouver quel que soit le stade de la pathologie. Il n'est pas nécessaire qu'ils soient corrélés à la sévérité clinique.

(172,173)

4.4.1.2.1 Forme traditionnelle

Le diagnostic peut être posé si l'on retrouve une présentation clinique typique associée à des tests cognitifs évoquant une atteinte hippocampique, mais également l'un des éléments suivants

- **La positivité des biomarqueurs du LCR** : Une concentration d'AB-42 abaissée associée à des concentrations de T-Tau ou P-Tau augmentées.
- **Un fort marquage au BA-PET.**
- **La présence d'une mutation autosomique dominante typique de la MA** : PSEN1, PSEN2 ou APP.

Il est par contre exclu si l'on met en évidence au cours du bilan l'une des caractéristiques suivantes :

- **Une apparition brutale de la symptomatologie.**
- **L'apparition précoce de symptômes neurologiques** : Trouble de la marche, crises d'épilepsie, changement brutal de comportement ou de personnalité.
- **La mise en évidence de signes de focalisation, de symptômes extrapyramidaux, d'hallucination au début de la symptomatologie ou de fluctuations cognitives.**
- **La présence d'une comorbidité neurologique pouvant expliquer la symptomatologie** :
 - o Autre syndrome démentiel.
 - o Dépression sévère.
 - o AVC.
 - o Maladies inflammatoires ou métaboliques actives.
 - o Imagerie cérébrale mettant en évidence de séquelles vasculaires ou infectieuses.

(172,173)

4.4.1.2.2 Formes atypiques

Les formes atypiques sont diagnostiquées si on retrouve une forme clinique correspondant à l'un des variants connus de la MA associés à la présence de l'un des marqueurs cités dans les critères de la forme traditionnelle.

Les critères d'exclusion sont les suivant :

- Une survenue brutale.
- L'apparition précoce de troubles de la mémoire épisodique.
- La présence de dépression sévère, d'AVC ou des maladies inflammatoires et/ou métaboliques actives.

(172,173)

4.4.1.2.3 Maladie d'Alzheimer associée à des comorbidités

Dans le cas de MA associée à des comorbidités, il faut comme précédemment avoir l'association de l'une des manifestation de la MA (typique ou atypique) et des biomarqueurs positifs. Mais il faut avoir aussi la preuve clinique de l'existence d'une autre pathologie :

- Pour les pathologies cérébro-vasculaires, on doit avoir :
 - o Une anamnèse documentée d'AVC ou de signes de focalisation, voir les 2.
 - o Des lésions vasculaires visible à l'IRM cérébrale (leucopathie, lésions lacunaire séquellaire d'un AVC ou d'un AIT ou une hémorragie cérébrale).
- Pour les MCL :
 - o La présence d'un des signes cliniques : syndrome extrapyramidal, hallucinations précoces ou une fluctuation cognitive.
 - o Des anomalies dopaminergiques au PET-TDM.

(172,173)

4.4.1.2.4 Stade préclinique

Dans les critères IWG-2, ce stade regroupe 2 catégories de patient. Les patients asymptomatiques ayant des facteurs de risque de MA et les patients ayant une MA « présymptomatique ». Dans les 2 situations on se retrouve face à des patients n'ayant aucun des phénotypes cliniques de la MA et/ou aucun trouble mnésique évoquant une atrophie hippocampique.

La différence se retrouve dans le fait que les patients avec facteur de risque sont considérés en stade préclinique si on retrouve un des 2 biomarqueurs suivant :

- **Un taux d'AB-42 abaissé, associé à une augmentation du taux de T-tau ou de P-Tau.**
- **Un BA PET montrant une augmentation de la fixation du traceur.**

Alors que pour les patients présymptomatiques, le diagnostic repose sur la présence d'une mutation autosomique dominante jouant un rôle dans la survenue de MA (PSEN1, PSEN2, APP, ...etc).

(172,173)

4.4.2 Maladie à corps de Lewy

La recherche de nouveaux biomarqueurs de la MCL est un domaine très actif à l'heure actuelle. L'essentiels des travaux se concentrent sur le développement d'un biomarqueur du LCR de l'alpha synucléine, à l'image des biomarqueurs des protéines BA et Tau dans la MA.

Néanmoins, nous en sommes encore au stade pré-clinique et aucun biomarqueur n'a été officiellement approuvé.

Une des techniques en cours d'étude est la technique RT-QuIC ou « Real Time Quaking Induced Conversion ». Elle a été développée à l'origine pour détecter les protéines prions anormales. Elle se base sur les similarités que l'on peut rencontrer entre les prions et l'alpha synucléine, notamment sur leur mode diffusion.

Ainsi, elle consiste à ajouter au LCR du patient un fluorophore spécifique de l'alpha synucléine pathologique, la Thioflavine T, et une alpha synucléine recombinée. Si le patient est atteint de la MCL, ses alpha synucléines pathologiques vont provoquer la transformation de l'alpha synucléine recombinée en alpha synucléine pathologique. Le taux de fixation de la Thioflavine T va alors augmenter et la fluorescence émise par cette fixation pourra être mesurée en temps réel par un spectromètre. Ce mécanisme peut prendre plusieurs jours.

Cette technique a démontré une très bonne spécificité (96 à 100%) et une très bonne sensibilité (92 à 93%) pour le diagnostic entre la MA et la MCL.

(100,102,156)

4.4.3 Dégénérescence lobaire fronto-temporale

Il n'existe pas à ce jour de biomarqueurs du LCR, sanguins, urinaires ou génétiques spécifiques de la DLFT. Cependant, depuis les années 2000 et la meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, l'identification de possibles biomarqueurs fait l'objet de très nombreuses études.

Pour le moment, l'essentiel des études se sont concentrées sur les biomarqueurs non spécifique tel que les NfL « Neurofilament Light chain » ou chaînes légères des neurofilaments. Ce sont des composants de la membrane cellulaire permettant d'assurer son élasticité. Au sein des neurones, elles permettent de modifier le diamètre des axones et ainsi de moduler leur réponse aux stimuli. En cas de processus neurodégénératifs, elles sont relarguées dans le LCR. Ce relargage est proportionnel à la progression de la pathologie. De ce fait sur le plan diagnostique, elles permettent uniquement de différencier la DLFT et des pathologies non dégénératives qui miment sa symptomatologie.

Les autres types de biomarqueurs étudiés sont directement liés aux mécanismes physiopathologiques de la DLFT. Notamment :

- **TDP43** : Les biomarqueurs de TDP43 ont une précision médiocre pour le diagnostic différentiel des diverses protéinopathies à TDP43 et des taupathies :
 - Le taux de TDP43 total : Il est augmenté dans le LCR et dans le sang des patients atteints de DLFT par rapport aux patients contrôles. Il semble être encore plus élevé dans le sang que dans le LCR.
 - Le taux de TDP43 phosphorylé : Il est plus élevé dans le sang des patients atteints de DLFT par rapport aux patients contrôles.

- **Tau** : Il n'existe aucun biomarqueur spécifique de Tau pour la DLFT.
 - P-Tau 181 et P-Tau 217 : Leurs concentrations dans le LCR sont augmentées tout comme dans la MA. Néanmoins elles apparaissent généralement plus basses que dans la MA.

- **Neuro-inflammation** : La neuro-inflammation joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de la maladie. Son mécanisme complexe fait l'objet de nombreuses études pour identifier des marqueurs qui pourrait permettre d'affiner le diagnostic de la DLFT. Pour le moment aucun biomarqueur n'a été formellement associée à la DLFT. Divers domaines de la neuro-inflammation sont considérés par les études :
 - L'activation des cellules gliales : Le GFAP « Glial Fibrillary Acidic Protein » ou protéine fibrillaire gliale acide est un marqueur de l'activation des astrocytes. Ce dernier a une concentration augmentée dans le LCR de patients atteint de DLFT. De plus, sa concentration est encore plus élevé chez des patients présentant une mutation GRN.
 - Les cytokines et les chémokines.
 - Le complément.
 - Les voies système de résolution.

(121,174)

4.4.4 Démence vasculaire

Il n'existe aucun biomarqueur spécifique du LCR pour la DV. Le diagnostic de la DV se fait exclusivement grâce aux imageries. Mais les imageries cérébrales ne sont pas spécifiques de la DV. En effet, on peut retrouver une leucopathie vasculaire ou des infarctus sous corticaux chez des patients atteints de DV et chez des patients sains.

(135)

5. Tableaux récapitulatifs des symptomatologies

Symptômes psychotiques

Maladies	Idées délirantes														Prévalence chez les patients		
	De persécution mystique/fantastique	Mégalo-maniaque	Somatique				De référence	D'auto-accusation	D'influence	D'identification				Passionnelle			
			Hypercoïne	De négation d'organe	D'étonné	D'infestation				Syndrôme de Capgras	Syndrôme de Fregoli	Intérmétophose	Pensées fantôme	Signe du miroir		Trouble d'identification	Nuturing Syndrom
Schizophrénie très tardive	++++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	≥90%
Mélancolie délirante	Classique	++++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	100%
	Cotard	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	100%
Délire d'identification	+++	++	++	++	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	100%
Syndrôme d'Ekblom	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	100%
Maladie d'Alzheimer	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	35%
Maladie à corps de Lewy	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	25%
Démence Parkinsonnienne	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	40%
DLFT	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	De 9% (APE) à 14% (DFT)
Démences vasculaires	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	22,30%

Maladies	Hallucinations										Prévalence chez les patients		
	Auditive		Visuelle		Tactiles	Céneshésique	Gustative	Olfactive	Motrice	Intrapsychique			
	Acoustico-verbale	Elémentaire	Complexe	Elémentaire						Visuelle		psycho-verbale	Automatisme mental
Schizophrénie très tardive	++++	+++	++	+++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	75%
Mélancolie délirante	Classique	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	rare
	Cotard	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	rare
Délire d'identification	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	aucune
Syndrôme d'Ekblom	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	100%
Maladie d'Alzheimer	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	23%
Maladie à corps de Lewy	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	78%
Démence Parkinsonnienne	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	jusqu'à 38%
DLFT	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	De 6% (APE) à 20% (DFT)
Démences vasculaires	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	11,60%

Légendes

++++ : Très fréquent. +++ : Fréquent ++ : Moyennement fréquents ± : Peu fréquent.

Le syndrome de désorganisation ne fait pas l'objet d'un tableau car ce dernier est retrouvé presque uniquement que dans le cadre de la schizophrénie.

Symptômes cognitifs

Maladies	Troubles cognitifs																															
	Attention/vigilance			Mémoire			Fonctions exécutives				Praxie		Langage																			
	Attention	Concentration	Vitesse traitement	Gnosie	Court terme	De Travail	Episodique	Désorientation	Temporo-spatiale	Récupération de l'information	Flexibilité mentale	Désinhibition	Troubles alimentaires	Adynamie	Troubles mictionnels	Stéréotypie	Altération jugement	Gestion des émotions	Constructive	Idéatoire	Marche	Graphique	Capacité visuo-spatiale	Fluence verbale	Paraphasie/aphasie	Compréhension	Manque du mot	Syntaxe	Paragraphie	Dysarthrie		
Schizophrénie très tardive	++	++	++++	+	+++	++++	++	++	++	+++	+++	+	++	+++	++	++	+++	+++	++	++	++	+	++	++++	++++	++	++	++	++	++	++	
Mélancoïe délirante	+++	+++	++++		+++	++++				+++	+++		++	+++	++	+++	+++	+++	++	++	++		++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	
Maladie d'Alzheimer	±	++++	++++	++	++++	++++	++	++	++	+++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
																																Classique
Démence à corps de Lewy	++	++	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Démence Parkinsonienne	++	++	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
DLFT	++	++	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Démence vasculaire	+++	+++	+++							+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+											

Légendes

++++ : Très fréquent. +++ : Fréquent ++ : Moyennement fréquents ± : Peu fréquent

Les syndromes d'Ekblom et les délires d'identification n'ont pas été intégrés car trop peu d'informations existent à leur sujet au niveau des symptômes cognitifs. Les DV ont une symptomatologie qui varie suivant la zone cérébrale atteinte, elles ne peuvent pas être définies spécifiquement.

6. Conclusion

Ce travail de thèse nous a permis de rappeler que les troubles psychotiques tardifs sont des symptômes courants ayant des étiologies très variées. Il est primordial de retenir que dans les 2/3 des situations, leur origine est une cause somatique. Si une partie de ces étiologies peut être curables. En dehors de ce contexte, leur survenue est le plus souvent associée à un déclin cognitif et à l'apparition de syndrome démentiel. De ce fait, chez un patient de plus de 60 ans sans antécédents psychiatriques l'étiologie neurodégénérative est à éliminer en premier lieu.

Dans le cadre de ces pathologies, les symptômes psychotiques peuvent précéder l'apparition des troubles cognitifs de plusieurs années. Ils peuvent également prendre le pas sur la symptomatologie cognitive et être ainsi à l'origine de nombreuses erreurs et de retards de diagnostics. Près d'un tiers des patients reçoit un diagnostic psychiatrique avant qu'une origine neurodégénérative ne soit évoquée. L'apparition de troubles psychotiques est associée à une accélération du déclin cognitif et à une évolution péjorative de la pathologie neurodégénérative. Cela aboutit à une majoration de la morbi-mortalité, à des pertes d'autonomies importantes chez le patient et à l'épuisement de ses aidants.

Même s'il n'existe pas de signes pathognomoniques d'une étiologie neurodégénérative, de nombreux signes cliniques, en dehors de l'absence d'antécédents psychiatriques personnels, peuvent nous aider à orienter le diagnostic. Tout d'abord le contexte, comme l'âge de début tardif, les d'antécédents personnels de pathologies neurologiques (MP ou pathologies cérébrovasculaires), l'absence d'antécédents psychiatriques familiaux ou encore la présence d'antécédents familiaux de troubles neurologiques (démences, Parkinson, AVC...). Ensuite, l'atypicité du tableau psychiatrique que ce soit dans sa présentation (délire d'identification, Syndrome de Capgras, prédominance d'hallucinations visuelles ou multimodales), son évolution rapide, sa faible réponse voir son intolérance aux antipsychotiques ou encore l'absence d'inquiétude du patient par rapport à la symptomatologie. Enfin, la présence de signes cliniques associés peuvent nous interpeller. En particulier, des troubles de la vigilance, des troubles du sommeil paradoxal, un syndrome extrapyramidal ou des troubles cognitifs. C'est dans ce contexte, que les témoignages des aidants sont d'une aide précieuse.

Si la différenciation entre l'étiologie psychiatrique et neurodégénérative de symptômes psychotiques peut s'avérer difficile, elle devient de plus en plus accessible. Le progrès des imageries et les recherches sur les nouveaux biomarqueurs permettent une identification plus précoce de la pathologie, la distinction de phénotypes atypiques et la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. On peut espérer ainsi améliorer le pronostic en mettant en place une prévention plus précoce de la dépendance.

De plus, l'étiologie purement psychiatrique des psychoses tardives est un diagnostic d'élimination qui est de plus en plus remis en question. En effet, en dehors de leur extrême rareté, de nombreux facteurs questionnent leur existence en tant que pathologie.

Dans le cas de la schizophrénie très tardive, son individualité est déjà critiquée au sein même des milieux psychiatriques. Ces derniers ne s'accordent pas sur sa nomenclature (schizophrénie tardive/très tardive, paraphrénie ou psychose hallucinatoire chronique) et sur son âge de début (de 50 à 65 ans). Ensuite, la grande fréquence d'anomalies cérébrales et des évolutions démentielles chez les patients atteints font évoquer une possible association entre la schizophrénie très tardive et des troubles neurodégénératifs. Cette association est également retrouvée au sein de la dépression à caractéristique psychotique dont la présence augmente considérablement le risque d'évolution vers un trouble neurodégénératif. De même, en l'absence d'antécédents psychiatriques, des anomalies cérébrales et des troubles neurologiques sont aussi fréquemment retrouvés chez les patients présentant ce type de dépression. Les délires d'identifications quant à eux, ne sont quasiment jamais retrouvés seuls. Si le patient ne souffre d'aucune pathologie psychiatrique préexistante, on retrouve systématiquement une cause neurologique engendrant un dysfonctionnement du processus de reconnaissance des visages. Cet état de fait est confirmé par de multiples études anatomiques et de neuro-imageries. Dans le même ordre d'idée, le syndrome d'Ekbohm est lui aussi la conséquence, dans la majeure partie des cas, d'une pathologie organique souvent neurologique ou d'une maladie psychiatrique ancienne à l'origine d'une carence dopaminergique.

Cependant, peu d'études se sont penchées véritablement sur la question de l'étiologie et de la physiopathologie des troubles psychotiques tardifs. Cette impasse renforce ainsi l'idée que ces troubles auraient une origine essentiellement psychiatrique. Ce qui accroît encore les retards de diagnostic et la mise en place de traitements inappropriés. Il faut donc se questionner en

permanence devant l'apparition d'une psychose tardive pour en rechercher les véritables causes et proposer la prise en charge la plus adaptée.

L'évolution des connaissances et le développement de nouvelles technologies nous permet de plus en plus de comprendre les mécanismes neurologiques complexes qui provoquent ce type de pathologie. De cette façon, ces connaissances pourront peut-être nous donner à l'avenir, la possibilité de trouver des réponses aux problématiques de nos patients et de leurs proches et de développer des traitements spécifiques aux diverses symptomatologies présentées.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 1 avr 2024;23(4):344-81.
2. Kim K, Jeon HJ, Myung W, Suh SW, Seong SJ, Hwang JY, et al. Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *J Pers Med.* 2 mars 2022;12(3):381.
3. Tampi RR, Young J, Hoq R, Resnick K, Tampi DJ. Psychotic disorders in late life: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 16 oct 2019;9:2045125319882798.
4. Schwertner E, Pereira JB, Xu H, Secnik J, Winblad B, Eriksdotter M, et al. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Different Dementia Disorders: A Large-Scale Study of 10,000 Individuals. *J Alzheimers Dis.* 87(3):1307-18.
5. Larousse. psychose - LAROUSSE [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/psychose/15628>
6. Absil M. Les champs sémantiques du terme psychose [Internet]. Centre Franco Basaglia. 2014 [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.psychiatries.be/reconnaissance-et-emancipation/les-champs-semantiques-du-terme-psychose/>
7. Richard C. *Histoires insolites de la psychiatrie.* Editions Ellipses; 2022. 545 p.
8. Quétel C. *Histoire de la folie, de l'antiquité à nos jours.* Tallandier; 2014. 435 p.
9. Corvisier JN. La vieillesse dans le monde antique : aspects démographiques et conséquences sociales. *Cah Études Anciennes.* 28 avr 2018;(LV):17-36.
10. Bourdelais P. *Âge de la vieillesse (L').* Odile Jacob; 1993. 452 p.
11. Laharie M. Comprendre et soigner la maladie mentale au Moyen Age (XIe-XIIIe siècles). *Hist Sci Médicales.* 1993;27(2):137-42.
12. Meyers C. *Les lieux de la folie: D'hier à aujourd'hui dans l'espace européen.* Eres; 2005. 175 p.

13. Ey H, Bernard P, Brisset C. Manuel de psychiatrie. 6e édition. Vol. 1. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 1989. 1140 p.
14. Esquirol. Des maladies mentales : considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. [Volume 2] / par E. Esquirol,... [Internet]. 1838 [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k85089d>
15. Pinel P. Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale, ou La manie ([Reprod.]) / par Ph. Pinel,... [Internet]. 1801 [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k432033>
16. Pedinielli JL, Gimenez G. Les psychoses de l'adulte. Armand Colin; 2009. 88 p.
17. Morel BA (1809 1873) A du texte. Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine.... [Volume 1] / par le D B.A. Morel,... [Internet]. 1857 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k850762>
18. Falret JP. Des maladies mentales et des asiles d'aliénés: leçons cliniques & considérations générales. Baillière; 1864. 888 p.
19. Falret J. Études cliniques sur les maladies mentales et nerveuses / par le Dr Jules Falret,... [Internet]. 1890 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k766146>
20. Magnan V. Leçons cliniques sur les maladies mentales : faites à l'Asile clinique Sainte-Anne (2e édition) / par V. Magnan,... ; recueillies et publ. par le Dr. Marcel Briand,...et le Dr. Legrain,... [Internet]. 1893 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76912b>
21. Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française : sixième session tenue à Bordeaux du 1er au 7 août 1895. Volume I : Rapports [Internet]. Paris : G. Masson; 1896 [cité 12 oct 2023]. 277 p. Disponible sur: http://archive.org/details/BIUSante_110817x1895x01
22. Séglas J. Leçons cliniques sur les maladies mentales et nerveuses : (Salpêtrière, 1887-1894) / Dr J. Séglas ; recueillies et publiées par le Dr Henry Meige [Internet]. 1895 [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76631s>

23. Kraepelin E. Introduction à la psychiatrie clinique / par Emil Kraepelin,... ; traduite sur la 2e édition allemande, par MM. Albert Devaux et Prosper Merklen [Internet]. 1907 [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5504225z/f238.item>
24. Clément. Psychiatrie de la personne âgée. Lavoisier; 2010. 674 p.
25. Holtzman DM, John CM, Goate A. Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century. *Sci Transl Med*. 6 avr 2011;3(77):77sr1.
26. Tribolet S, Shahidi M. Nouveau de précis de sémiologie des troubles psychiques. Paris: Heures de France; 2016. 455 p. (Guides professionnels de santé mentale; vol. 1).
27. Bonnot O, Cottencin O, Lemogne C, Moro MR, Purper-Ouakil D, Tournier M, et al. Référentiels de psychiatrie et d'addictologie. Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie. 2e édition. Tours: Presses universitaire François-Rabelais; 2017. 583 p. (L'officiel ECN; vol. 1).
28. Fouldrin G, Gourevitch R, Bayle F, Thibaut F. Psychoses et délires chroniques non schizophréniques. Cours de psychiatrie du CNUP, Anger. [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <http://psyfontevraud.free.fr/cours/278-delires.htm>
29. Ferretto JL. L'automatisme mental. *J Fr Psychiatr*. 2009;35(4):32-6.
30. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV, Late-Onset the I. Late-Onset Schizophrenia and Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis: An International Consensus. *Am J Psychiatry*. févr 2000;157(2):172-8.
31. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes*. 23 nov 2021;12(12):1850.
32. Stilo SA, Murray RM. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(10):100.
33. Wójciak P, Rybakowski J. Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatr Pol*. 30 avr 2018;52(2):185-97.
34. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev*. déc 2018;28(4):509-33.

35. Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, Cella M, Alem A. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(7):1139-55.
36. Cotard J, Camuset M, Seglas J. *Du délire des négations aux idées d'énormité*. Editions L'Harmattan; 1998. 224 p.
37. Séglas J (1856 1939) *A du texte. Le délire des négations : séméiologie et diagnostic / par le Dr J. Séglas,...* [Internet]. 1897 [cité 7 nov 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k767583>
38. Dubovsky SL, Ghosh BM, Serotte JC, Cranwell V. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. *Psychother Psychosom*. 20 avr 2021;90(3):160-77.
39. Lembke A, Gomez R, Tenakoon L, Keller J, Cohen G, Williams GH, et al. The mineralocorticoid receptor agonist, fludrocortisone, differentially inhibits pituitary-adrenal activity in humans with psychotic major depression. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2013;38(1):115-21.
40. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Mol Psychiatry*. avr 2017;22(4):527-36.
41. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 12 août 2009;201(2):239-43.
42. Oudega ML, van der Werf YD, Dols A, Wattjes MP, Barkhof F, Bouckaert F, et al. Exploring resting state connectivity in patients with psychotic depression. *PLoS ONE*. 17 janv 2019;14(1):e0209908.
43. Domschke K. Clinical and Molecular Genetics of Psychotic Depression. *Schizophr Bull*. juill 2013;39(4):766-75.
44. Cipriani G, Vedovello M, Ulivi M, Lucetti C, Di Fiorino A, Nuti A. Delusional Misidentification Syndromes and Dementia: A Border Zone Between Neurology and Psychiatry. *Am J Alzheimers Dis Dementias®*. 1 nov 2013;28(7):671-8.

45. Tholen MG, Schurz M, Perner J. The role of the IPL in person identification. *Neuropsychologia*. 1 juin 2019;129:164-70.
46. Fiacconi CM, Barkley V, Finger EC, Carson N, Duke D, Rosenbaum RS, et al. Nature and extent of person recognition impairments associated with Capgras syndrome in Lewy body dementia. *Front Hum Neurosci*. 24 sept 2014;8:726.
47. Ellis HD, Young AW, Quayle AH, De Pauw KW. Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion. *Proc Biol Sci*. 22 juill 1997;264(1384):1085-92.
48. Barton JJS, Corrow SL. RECOGNIZING AND IDENTIFYING PEOPLE: A neuropsychological review. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. févr 2016;75:132-50.
49. Bourget D, Whitehurst L. Capgras syndrome: a review of the neurophysiological correlates and presenting clinical features in cases involving physical violence. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. nov 2004;49(11):719-25.
50. Shah K, Jain SB, Wadhwa R. Capgras Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570557/>
51. Langdon R, Connaughton E, Coltheart M. The Fregoli Delusion: A Disorder of Person Identification and Tracking. *Top Cogn Sci*. 2014;6(4):615-31.
52. Young AW, Ellis HD, Szulecka TK, De Pauw KW. Face Processing Impairments and Delusional Misidentification. *Behav Neurol*. NaN/NaN/NaN;3:153-68.
53. Intermetamorphosis. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Intermetamorphosis&oldid=1140208008>
54. Syndrome of subjective doubles. Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Syndrome_of_subjective_doubles&oldid=1180189796

55. Ansari MN, Bragg BN. Delusions of Parasitosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541021/>
56. Reich A, Kwiatkowska D, Pacan P. Delusions of Parasitosis: An Update. *Dermatol Ther.* 13 sept 2019;9(4):631-8.
57. Wong JW, Koo JY. Delusions of Parasitosis. *Indian J Dermatol.* 2013;58(1):49-52.
58. Syndrome d'Ekobom. Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syndrome_d%27Ekobom&oldid=202346688
59. Mumcuoglu KY, Leibovici V, Reuveni I, Bonne O. Delusional Parasitosis: Diagnosis and Treatment. *Isr Med Assoc J IMAJ.* juill 2018;20(7):456-60.
60. Laidler N. Delusions of parasitosis: a brief review of the literature and pathway for diagnosis and treatment. *Dermatol Online J.* 15 janv 2018;24(1):13030/qt1fh739nx.
61. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med.* 26 nov 2014;21(4):835-8.
62. OMS. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé [Internet]. Edition de l'OMS. 20 avenue Appia, 1211 Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 14 mai 2024]. 279 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/206556>
63. Belmin J, Annweiler C, Blain H, Bonin-Guillaume S, Chassagne P, Constans T, et al. *Gériatrie.* 3e édition. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. 251 p. (Les référentiels des collèges; vol. 1).
64. Staffaroni AM, Cobigo Y, Elahi FM, Casaletto KB, Walters SM, Wolf A, et al. A longitudinal characterization of perfusion in the aging brain and associations with cognition and neural structure. *Hum Brain Mapp.* 7 mai 2019;40(12):3522-33.
65. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, et al. One-Year Brain Atrophy Evident in Healthy Aging. *J Neurosci.* 2 déc 2009;29(48):15223-31.

66. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. What is normal in normal aging? Effects of Aging, Amyloid and Alzheimer's Disease on the Cerebral Cortex and the Hippocampus. *Prog Neurobiol.* juin 2014;117:20-40.
67. Ballard C, Kales HC, Lyketsos C, Aarsland D, Creese B, Mills R, et al. Psychosis in Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(12):57.
68. Créange A, Defebvre L, Zuber M, Alamowitch S, Anheim M, Azulay JP, et al. *Neurologie.* 4e édition. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. 561 p. (Les référentiels des collèges; vol. 1).
69. Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* nov 2013;29(4):10.1016/j.cger.2013.07.003.
70. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Dementias®.* 1 déc 2018;33(8):500-7.
71. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primer.* 13 mai 2021;7(1):33.
72. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Contin Lifelong Learn Neurol.* avr 2016;22(2 Dementia):404-18.
73. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1 janv 2018;90(3):126.
74. Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Geriatr Med.* août 2014;30(3):421-42.
75. Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk Factors for the Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Clin Geriatr Med.* nov 2013;29(4):873-93.
76. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic

- procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2006;77(6):714-8.
77. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. févr 2016;12(2):195-202.
 78. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. mars 2014;275(3):214-28.
 79. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 25 sept 2002;288(12):1475-83.
 80. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. mai 2011;7(3):263-9.
 81. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 13 août 2009;63(3):287-303.
 82. Thinakaran G, Koo EH. Amyloid Precursor Protein Trafficking, Processing, and Function. *J Biol Chem*. 31 oct 2008;283(44):29615-9.
 83. Murray PS, Kirkwood CM, Gray MC, Ikonomic MD, Paljug WR, Abrahamson EE, et al. β -Amyloid 42/40 ratio and kalirin expression in Alzheimer disease with psychosis. *Neurobiol Aging*. déc 2012;33(12):2807-16.
 84. Eftekharzadeh B, Daigle JG, Kapinos LE, Coyne A, Schiantarelli J, Carlomagno Y, et al. Tau protein disrupts nucleocytoplasmic transport in Alzheimer's disease. *Neuron*. 5 sept 2018;99(5):925-940.e7.
 85. Kent SA, Spires-Jones TL, Durrant CS. The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2020;140(4):417-47.

86. Lee JH, Wolfe DM, Darji S, McBrayer MK, Colacurcio DJ, Kumar A, et al. β 2-adrenergic agonists rescue lysosome acidification and function in PSEN1 deficiency by reversing defective ER to lysosome delivery of CIC-7. *J Mol Biol.* 3 avr 2020;432(8):2633-50.
87. Shehata M, Abdou K, Choko K, Matsuo M, Nishizono H, Inokuchi K. Autophagy Enhances Memory Erasure through Synaptic Destabilization. *J Neurosci.* 11 avr 2018;38(15):3809-22.
88. Lauritzen I, Pardossi-Piquard R, Bourgeois A, Pagnotta S, Biferi MG, Barkats M, et al. Intraneuronal aggregation of the β -CTF fragment of APP (C99) induces A β -independent lysosomal-autophagic pathology. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;132:257-76.
89. Nixon RA. Amyloid precursor protein and endosomal-lysosomal dysfunction in Alzheimer's disease: inseparable partners in a multifactorial disease. *FASEB J.* juill 2017;31(7):2729-43.
90. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New Insights into Atypical Alzheimer's Disease in the Era of Biomarkers. *Lancet Neurol.* mars 2021;20(3):222-34.
91. Ossenkuppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* sept 2015;138(9):2732-49.
92. Sweet RA, Hamilton RL, Healy MT, Wisniewski SR, Hentleff R, Pollock BG, et al. Alterations of Striatal Dopamine Receptor Binding in Alzheimer Disease Are Associated With Lewy Body Pathology and Antemortem Psychosis. *Arch Neurol.* 1 mars 2001;58(3):466-72.
93. Murray PS, Kumar S, DeMichele-Sweet MAA, Sweet RA. Psychosis in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2014;75(7):542-52.
94. Murray PS, Kirkwood CM, Ikonovic MD, Fish KN, Sweet RA. Tau phosphorylation is exaggerated in Alzheimer disease with psychosis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1 mars 2013;21(3):S80-1.

95. Reeves S, Brown R, Howard R, Grasby P. Increased striatal dopamine (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease. *Neurology*. 10 févr 2009;72(6):528-34.
96. Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annu Rev Pathol*. 24 janv 2023;18:95-121.
97. Koga S, Sekiya H, Kondru N, Ross OA, Dickson DW. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies. *Mol Neurodegener*. 18 déc 2021;16:83.
98. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. févr 2020;19(2):157-69.
99. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Contin Lifelong Learn Neurol*. avr 2016;22(2 Dementia):435-63.
100. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener*. 21 janv 2019;14:5.
101. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A, Barker SAH, Taylor JP, Thomas AJ, et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther*. 15 févr 2018;10:19.
102. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Non-Alzheimer's dementia 2. *Lancet Lond Engl*. 24 oct 2015;386(10004):1683-97.
103. Orme T, Guerreiro R, Bras J. The Genetics of Dementia with Lewy Bodies: Current Understanding and Future Directions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(10):67.
104. Burré J, Sharma M, Südhof TC. Cell Biology and Pathophysiology of α -Synuclein. *Cold Spring Harb Perspect Med*. mars 2018;8(3):a024091.
105. Nemani VM, Lu W, Berge V, Nakamura K, Onoa B, Lee MK, et al. Increased Expression of Alpha-Synuclein Reduces Neurotransmitter Release by Inhibiting Synaptic Vesicle Reclustering After Endocytosis. *Neuron*. 14 janv 2010;65(1):66-79.

106. Gate D, Tapp E, Leventhal O, Shahid M, Nonninger TJ, Yang AC, et al. CD4+ T cells contribute to neurodegeneration in Lewy body dementia. *Science*. 12 nov 2021;374(6569):868-74.
107. Busch DJ, Oliphant PA, Walsh RB, Banks SML, Woods WS, George JM, et al. Acute increase of α -synuclein inhibits synaptic vesicle recycling evoked during intense stimulation. *Mol Biol Cell*. 1 déc 2014;25(24):3926-41.
108. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 28 avr 2020;94(17):743-55.
109. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 4 juill 2017;89(1):88-100.
110. Ballard CG, Jacoby R, Del Ser T, Khan MN, Munoz DG, Holmes C, et al. Neuropathological Substrates of Psychiatric Symptoms in Prospectively Studied Patients With Autopsy-Confirmed Dementia With Lewy Bodies. *Am J Psychiatry*. mai 2004;161(5):843-9.
111. Aarsland D. Epidemiology and Pathophysiology of Dementia-Related Psychosis. *J Clin Psychiatry*. 15 sept 2020;81(5):27625.
112. Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I, et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol*. 2000;48(6):868-76.
113. Lesage S, Leutenegger AL, Brice A. LRRK2, un gène de la famille Roco impliquée dans la maladie de Parkinson. *médecine/sciences*. 1 déc 2005;21(12):1015-7.
114. Zahodne LB, Fernandez HH. A Review of the Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *Drugs Aging*. 2008;25(8):665-82.
115. Bonnet AM. Symptômes de la maladie de Parkinson. *Gérontologie Société*. 2001;24 / 97(2):129-38.

116. Wang Q, Zhang Z, Li L, Wen H, Xu Q. Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Clin Interv Aging*. 12 févr 2014;9:275-81.
117. Han JW, Ahn YD, Kim WS, Shin CM, Jeong SJ, Song YS, et al. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci*. 1 nov 2018;33(47):e300.
118. Bott NT, Radke A, Stephens ML, Kramer JH. Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2014;4(6):439-54.
119. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin*. mai 2017;35(2):339-74.
120. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer's dementia 1. *Lancet Lond Engl*. 24 oct 2015;386(10004):1672-82.
121. Boeve BF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Contin Minneap Minn*. 1 juin 2022;28(3):702-25.
122. Koren S, Galvis-Escobar S, Abisambra JF. Tau-mediated dysregulation of RNA: evidence for a common molecular mechanism of toxicity in frontotemporal dementia and other tauopathies. *Neurobiol Dis*. juill 2020;141:104939.
123. Bright F, Chan G, van Hummel A, Ittner LM, Ke YD. TDP-43 and Inflammation: Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Int J Mol Sci*. 21 juill 2021;22(15):7781.
124. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and Anatomy in Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol*. mars 2004;55(3):335-46.
125. Boutoleau-Brettonnière C, Vercelletto M, Thomas-Antérion C. Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT : comment les explorer ? *Rev Neuropsychol*. 2013;5(2):119-28.

126. Chow TW, Binns MA, Cummings JL, Lam I, Black SE, Miller BL, et al. Apathy Symptom Profile and Behavioral Associations in Frontotemporal Dementia vs. Alzheimer's Disease. *Arch Neurol.* juill 2009;66(7):888-93.
127. Gossink FT, Vijverberg EG, Krudop W, Scheltens P, Stek ML, Pijnenburg YA, et al. Psychosis in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 13 avr 2017;13:1099-106.
128. Omar R, Sampson EL, Loy CT, Mummery CJ, Fox NC, Rossor MN, et al. Delusions in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol.* avr 2009;256(4):600-7.
129. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 2019;39(8):1542-9.
130. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 1 août 2021 [cité 10 avr 2024];30(8). Disponible sur: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(21\)00267-6/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(21)00267-6/fulltext)
131. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke.* sept 2011;42(9):2672-713.
132. Wong EC, Chui HC. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Contin Minneap Minn.* 1 juin 2022;28(3):750-80.
133. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 20 nov 2013;80(4):10.1016/j.neuron.2013.10.008.
134. Wang X-X, Zhang B, Xia R, Jia Q-Y. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia [Internet]. *European Review.* 2020 [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.europeanreview.org/article/23048>
135. Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia. *J Neurol Sci.* 11 nov 2012;322(1-2):2.

136. Iadecola C, Duering M, Hachinski MD V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Coll Cardiol*. 2 juill 2019;73(25):3326-44.
137. Ariel D. S, Sivan G, Ofer P, Ayal BZ, Chaim P. The Blood Brain Barrier and Neuropsychiatric Lupus. *Autoimmun Rev*. juin 2017;16(6):612-9.
138. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 27 sept 2017;96(1):17-42.
139. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 18 nov 2020;17:69.
140. Segal SS. Integration and Modulation of Intercellular Signaling Underlying Blood Flow Control. *J Vasc Res*. 2015;52(2):136-57.
141. Gordon GRJ, Choi HB, Ellis-Davies GCR, MacVicar BA. Brain metabolic state dictates the polarity of astrocyte control over the cerebrovasculature. *Nature*. 11 déc 2008;456(7223):745-9.
142. Cauli B, Tong XK, Rancillac A, Serluca N, Lambolez B, Rossier J, et al. Cortical GABA Interneurons in Neurovascular Coupling: Relays for Subcortical Vasoactive Pathways. *J Neurosci*. 13 oct 2004;24(41):8940-9.
143. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. août 2017;13(8):457-76.
144. Grinberg LT, Heinsen H. Toward a Pathological Definition of Vascular Dementia. *J Neurol Sci*. 15 déc 2010;299(1-2):136-8.
145. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. mai 2016;1862(5):915-25.
146. Jin Y ling, Zhang H, Gao Y zhe, Shu M, Xu Y, Liu X, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with vascular dementia in mainland China. *Transl Neurosci*. 21 août 2015;6(1):157-61.

147. McCollum L, Karlawish J. Cognitive Impairment Evaluation and Management. *Med Clin North Am.* sept 2020;104(5):807-25.
148. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2019;21(3):227-37.
149. Savournin F. 9. L'indice vitesse de traitement (IVT). In: *L'Aide-mémoire du Wisc-IV* [Internet]. Paris: Dunod; 2013 [cité 7 févr 2024]. p. 79-85. (Aide-Mémoire; vol. 2e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/l-aide-memoire-du-wisc-iv--9782100588053-p-79.htm>
150. Apraxie. Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Apraxie&oldid=211158472>
151. Fischer CE, Ismail Z, Youakim JM, Creese B, Kumar S, Nuñez N, et al. Revisiting criteria for psychosis in Alzheimer's disease and related dementias : toward better phenotypic classification and biomarker research. *J Alzheimers Dis JAD.* 4 févr 2020;73(3):1143-56.
152. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New Insights into Atypical Alzheimer's Disease in the Era of Biomarkers. *Lancet Neurol.* mars 2021;20(3):222-34.
153. Chételat G. Multimodal Neuroimaging in Alzheimer's Disease: Early Diagnosis, Physiopathological Mechanisms, and Impact of Lifestyle. *J Alzheimers Dis.* 64(Suppl 1):S199-211.
154. Besson FL, La Joie R, Doeuve L, Gaubert M, Mézenge F, Egret S, et al. Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 22 juill 2015;35(29):10402-11.
155. Townley RA, Graff-Radford J, Mantyh WG, Botha H, Polsinelli AJ, Przybelski SA, et al. Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain Commun.* 27 mai 2020;2(1):fcaa068.
156. Bousiges O, Blanc F. Biomarkers of Dementia with Lewy Bodies: Differential Diagnostic with Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 7 juin 2022;23(12):6371.

157. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 9 avr 2014;6(2):18.
158. Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, et al. Diagnostic Accuracy of 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS ONE.* 20 mars 2015;10(3):e0120540.
159. Brun A, Englund B, Mann D M A, Neary D, Snowden J S. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 1994;57(4):416-8.
160. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 15 mars 2011;76(11):1006-14.
161. Magnin E, Teichmann M, Martinaud O, Moreaud O, Ryff I, Belliard S, et al. Particularités du variant logopénique au sein des aphasies progressives primaires. *Rev Neurol (Paris).* 1 janv 2015;171(1):16-30.
162. Minoshima S, Mosci K, Cross D, Thientunyakit T. Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Types of Dementing Disorders. *Semin Nucl Med.* 1 mai 2021;51(3):230-40.
163. Ward J, Ly M, Raji CA. Brain PET Imaging Frontotemporal Dementia. *PET Clin.* janv 2023;18(1):123-33.
164. Passmore M, Ingles J, Fisk J, Darvesh S. Disconnection of Language and Memory in Semantic Dementia: A Comparative and Theoretical Analysis. *Curr Alzheimer Res.* 1 nov 2005;2:435-48.
165. American psychiatric association. *DSM-5® : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 1 vol. (LVII-1114 p.).
166. Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mars 2018;14(3):280-92.

167. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* juin 2017;13(6):624-33.
168. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Comparability of the Clinical Diagnostic Criteria for Vascular Dementia: A Critical Review. Part I. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* avr 2008;20(2):150-61.
169. Pineda A, Gomez F, Echeverry A. [Comparison of the NINDS-AIREN and VASCOG criteria for the diagnosis of major vascular cognitive impairment in a memory clinic]. *Rev Neurol.* 16 sept 2019;69(6):235-41.
170. Boulesteix B, Clément JP, Lavigne B. Le syndrome de Cotard chez l'adolescent et l'adulte jeune. *Inf Psychiatr.* 2017;93(9):777-85.
171. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* avr 2018;14(4):535-62.
172. Baker KG. Evaluation of DSM-5 and IWG-2 criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Diagnosis.* 1 mars 2016;3(1):9-12.
173. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 1 juin 2014;13(6):614-29.
174. Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, Synofzik M, Otto M, Graff C, et al. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 févr 2021;92(2):204-15.

TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION.....	5
2.	PSYCHOSE TARDIVE	7
2.1	GENERALITE.....	7
2.1.1	Historique	7
2.1.1.1	<i>Antiquité</i>	8
2.1.1.2	<i>Moyen âge et Renaissance</i>	11
2.1.1.3	<i>Lumières</i>	12
2.1.1.4	<i>XIXe/XXe</i>	12
2.1.2	Délire	15
2.1.2.1	<i>Thèmes délirants</i>	15
2.1.2.2	<i>Mécanismes délirants</i>	22
2.1.2.3	<i>Systématisation du délire</i>	23
2.1.2.4	<i>Adhésion aux idées délirantes</i>	24
2.1.2.5	<i>Retentissement émotionnel ou comportemental</i>	24
2.1.3	Hallucination	24
2.1.3.1	<i>Hallucinations psychosensorielles</i>	25
2.1.3.2	<i>Hallucinations intrapsychiques ou psychiques</i>	28
2.1.4	Syndrome de désorganisation	31
2.1.4.1	<i>Désorganisation cognitive</i>	31
2.1.4.2	<i>La désorganisation affective</i>	34
2.1.4.3	<i>La désorganisation comportementale</i>	35
2.1.5	Epidémiologie	36
2.2	SCHIZOPHRENIE TRES TARDIVE	36
2.2.1	Généralité	36
2.2.2	Epidémiologie	37
2.2.3	Physiopathologie et facteurs de risque de la schizophrénie	38
2.2.3.1	<i>Vulnérabilité génétique</i>	38
2.2.3.2	<i>Facteurs environnementaux</i>	39
2.2.3.3	<i>Interaction gènes et environnement</i>	41
2.2.3.1	<i>Neuro-inflammation</i>	43
2.2.4	Symptomatologie de la Schizophrénie traditionnelle	43
2.2.4.1	<i>Symptômes positifs</i>	43
2.2.4.2	<i>Symptômes négatifs</i>	44
2.2.4.3	<i>Symptômes de désorganisation</i>	45
2.2.4.4	<i>Syndromes associés</i>	45
2.2.4.4.1	<i>Altération des fonctions cognitives</i>	45
2.2.4.4.2	<i>Symptômes thymiques</i>	47
2.2.5	Spécificité de la schizophrénie tardive et très tardive	47
2.2.5.1	<i>Symptomatologie</i>	47
2.2.5.2	<i>Facteurs de risque</i>	48
2.2.5.3	<i>Histoire de vie des patients</i>	49
2.3	DEPRESSION A CARACTERISTIQUE PSYCHOTIQUE ET SYNDROME DE COTARD.....	49
2.3.1	Généralité	49
2.3.2	Epidémiologie	50
2.3.3	Physiopathologie	51
2.3.4	Facteurs de risques	53
2.3.5	Symptomatologie	54
2.3.5.1	<i>Dépression à caractéristique psychotique</i>	54
2.3.5.2	<i>Syndrome de Cotard</i>	57
2.3.5.3	<i>Troubles cognitifs associés</i>	58
2.3.6	Conséquences cliniques	59
2.4	DELIRES D'IDENTIFICATION	60

2.4.1	Généralité	60
2.4.2	Physiopathologie	61
2.4.3	Déire des sosies de Capgras	62
2.4.3.1	Généralités et symptomatologie	62
2.4.3.2	Epidémiologie	63
2.4.3.3	Diagnostics différentiels et comorbides	64
2.4.3.4	Physiopathologie	65
2.4.3.5	Conséquences cliniques	65
2.4.4	Syndrome de Fregoli	66
2.4.4.1	Généralité et symptomatologie	66
2.4.4.2	Epidémiologie	66
2.4.4.3	Physiopathologie	67
2.4.5	Intermétamorphose	67
2.4.5.1	Généralité et symptomatologie	67
2.4.5.2	Epidémiologie	68
2.4.5.3	Physiopathologie	68
2.4.6	Le syndrome des doubles subjectifs	68
2.5	SYNDROME D'EKBOB	68
2.5.1	Généralité	68
2.5.2	Epidémiologie	70
2.5.3	Physiopathologie	70
2.5.4	Facteurs de risque et comorbidités	71
2.5.5	Symptomatologie	73
2.5.6	Diagnostics différentiels	74
3.	TROUBLES NEURODEGENERATIFS	77
3.1	VEILLISSEMENT NORMAL	77
3.1.1	Généralité	77
3.1.2	Veillessement cérébral	77
3.1.3	Veillessement psychologique et modification des relations sociales	78
3.1.4	Mémoire et fonctions cognitives	79
3.1.5	Fonctions sensorielles	79
3.1.6	Troubles psychotiques	80
3.2	MCI ET MBI	81
3.2.1	MCI	81
3.2.1.1	Généralité	81
3.2.1.2	Epidémiologie	82
3.2.1.3	Facteurs de risque	82
3.2.1.4	Sous types de MCI	83
3.2.1.5	Symptômes neuropsychiatriques	85
3.2.2	MBI	85
3.3	DEMENCES	86
3.3.1	Généralité	86
3.3.1.1	Epidémiologie	86
3.3.1.2	Symptômes psychotiques	87
3.3.2	Maladie d'Alzheimer	87
3.3.2.1	Généralité	87
3.3.2.2	Epidémiologie	88
3.3.2.3	Facteurs de risque et protecteurs	89
3.3.2.4	Physiopathologie	91
3.3.2.4.1	Cascade amyloïde	92
3.3.2.4.2	Neurodégénérescences neurofibrillaires	96
3.3.2.4.3	Rôle d'APOE et de l'apolipoprotéine	98
3.3.2.4.4	Dysfonction de la protéase	99
3.3.2.5	Sémiologie traditionnelle	100
3.3.2.5.1	Généralité	100
3.3.2.5.2	Phase prodromale	101
3.3.2.5.3	Phase démentielle	101
3.3.2.5.4	Démence sévère	101
3.3.2.6	Présentations atypiques	102

3.3.2.6.1	Généralité	102
3.3.2.6.2	Epidémiologie	103
3.3.2.6.3	Phénotypes	103
3.3.2.6.4	Variantes frontales de la maladie d'Alzheimer	104
3.3.2.6.4.1	Alzheimer dysexécutifs.....	105
3.3.2.6.4.2	Alzheimer comportemental	105
3.3.2.6.5	Neuropathologie.....	106
3.3.2.7	Symptômes psychotiques.....	107
3.3.2.7.1	Généralité	107
3.3.2.7.2	Epidémiologie	107
3.3.2.7.3	Facteurs de risque.....	107
3.3.2.7.4	Sémiologie	108
3.3.2.7.5	Evolution des manifestations psychotiques et du déclin cognitifs	109
3.3.2.7.6	Physiopathologie	109
3.3.2.7.6.1	Génétique.....	110
3.3.2.7.6.2	Neurobiologie.....	110
3.3.3	Maladie à corps de Lewy	112
3.3.3.1	Généralité.....	112
3.3.3.2	Epidémiologie.....	113
3.3.3.3	Facteurs de risque/protecteurs	114
3.3.3.4	Physiopathologie.....	115
3.3.3.4.1	Génétique	115
3.3.3.4.2	Neuropathologie.....	116
3.3.3.4.2.1	Alpha synucléine et formation des corps de Lewy	116
3.3.3.4.2.2	Impact de l'accumulation de corps de Lewy sur les neurones	120
3.3.3.4.2.3	Atteinte neuronale macroscopique.....	121
3.3.3.5	Sémiologie.....	121
3.3.3.5.1	Phase prodromale.....	121
3.3.3.5.2	Phase démentielle	123
3.3.3.5.2.1	Troubles cognitifs	123
3.3.3.5.2.2	Fluctuations des capacités cognitives, attentionnelles et de la vigilance.....	123
3.3.3.5.2.3	Troubles moteurs extrapyramidaux.....	124
3.3.3.5.2.4	Troubles du sommeil	124
3.3.3.5.2.5	Troubles du système nerveux autonome	125
3.3.3.5.2.6	Intolérance aux neuroleptiques	125
3.3.3.5.2.7	Chutes	125
3.3.3.6	Symptômes neuropsychiatriques	126
3.3.3.6.1	Généralité	126
3.3.3.6.2	Epidémiologie	126
3.3.3.6.3	Sémiologie	126
3.3.3.6.4	Evolution des manifestations psychotiques.....	127
3.3.3.6.5	Physiopathologie	127
3.3.4	Démence Parkinsonienne	128
3.3.4.1	Généralité.....	128
3.3.4.2	Epidémiologie.....	129
3.3.4.3	Facteurs de risque/protecteurs	130
3.3.4.4	Physiopathologie.....	130
3.3.4.5	Sémiologie.....	131
3.3.4.5.1	Maladie de Parkinson	131
3.3.4.5.2	Phase prodromale de la démence Parkinsonienne.....	133
3.3.4.5.3	Démence Parkinsonienne	133
3.3.4.6	Symptômes psychotiques.....	134
3.3.4.6.1	Généralité	134
3.3.4.6.2	Facteurs de risque	134
3.3.4.6.3	Epidémiologie	134
3.3.4.6.4	Sémiologie	135
3.3.4.6.5	Physiopathologie	135
3.3.5	Dégénérescence lobaire fronto-temporale	136
3.3.5.1	Généralité.....	136
3.3.5.2	Epidémiologie.....	138
3.3.5.3	Facteurs de risque/protecteurs	138
3.3.5.4	Physiopathologie.....	139
3.3.5.4.1	DLFT-Tau	139

3.3.5.4.2	DLFT-TDP	141
3.3.5.4.3	DLFT-FUS.....	144
3.3.5.4.4	Génétique	145
3.3.5.5	Sémiologie.....	146
3.3.5.5.1	Démence fronto-temporale.....	146
3.3.5.5.2	Aphasie primitive évolutive	150
3.3.5.5.2.1	Démence sémantique	151
3.3.5.5.2.2	Aphasie non fluente progressive	151
3.3.5.5.2.3	Aphasie logopénique.....	152
3.3.5.6	Symptômes psychotiques.....	152
3.3.6	Démences vasculaires.....	153
3.3.6.1	Généralité.....	153
3.3.6.2	Epidémiologie.....	155
3.3.6.3	Facteurs de risque/protecteurs	156
3.3.6.4	Physiopathologie	158
3.3.6.4.1	Vascularisation cérébrale.....	158
3.3.6.4.2	Unité neuro-glio-vasculaire et barrière hémato-encéphalique	160
3.3.6.4.2.1	Unité neuro-glio-vasculaire	160
3.3.6.4.2.2	Barrière hémato-encéphalique.....	162
3.3.6.4.3	Mécanisme de contrôle neurovasculaire et couplage neurovasculaire.....	164
3.3.6.4.4	Pathogénèse des démences vasculaires.....	167
3.3.6.4.4.1	Maladies cérébro-vasculaires à l'origine des démences vasculaires.....	167
3.3.6.4.4.2	Mécanismes cellulaires, moléculaire et neuro-inflammation	169
3.3.6.4.5	Génétique	171
3.3.6.5	Sémiologie.....	172
3.3.6.5.1	Troubles cognitifs vasculaires	172
3.3.6.5.2	Démences vasculaires.....	173
3.3.6.6	Symptômes psychotiques.....	174
4.	BILAN DIAGNOSTIC	175
4.1	BILAN DIAGNOSTIC ET DIFFICULTES	175
4.1.1	Bilan initial et psychoses secondaires.....	175
4.1.2	Bilan neuropsychologique	177
4.1.2.1	Généralité.....	177
4.1.2.2	Anamnèse.....	178
4.1.2.3	L'attention et la vigilance	178
4.1.2.4	La Gnosie	179
4.1.2.5	La Mémoire	180
4.1.2.6	Les fonctions exécutives et comportementales.....	181
4.1.2.7	Les Praxies motrices.....	183
4.1.2.8	Les fonctions visuo-spatiales et visuo-motrices	184
4.1.2.9	Le langage.....	185
4.2	TROUBLES NEUROCOGNITIFS	187
4.2.1	MCI.....	187
4.2.1.1	Bilans cognitifs	187
4.2.1.2	Atteinte fonctionnelle	187
4.2.1.3	Diagnostic étiologique	187
4.2.2	Démences.....	188
4.2.2.1	Maladie d'Alzheimer.....	189
4.2.2.1.1	Critères diagnostics.....	189
4.2.2.1.1.1	Maladie d'Alzheimer probable	189
4.2.2.1.1.2	Maladie d'Alzheimer possible	190
4.2.2.1.1.3	Symptomatologie psychotique.....	190
4.2.2.1.2	Imagerie.....	191
4.2.2.1.2.1	Forme classique.....	191
4.2.2.1.2.2	Formes atypiques	193
4.2.2.1.2.3	Symptomatologie psychotique.....	195
4.2.2.2	Maladie à corps de Lewy.....	195
4.2.2.2.1	Critères diagnostics.....	195
4.2.2.2.1.1	Atteinte cognitive primaire	195
4.2.2.2.1.2	Atteinte psychiatrique primaire	198
4.2.2.2.2	Imageries	199

4.2.2.2.2.1	Biomarqueurs indicateurs	199
4.2.2.2.2.1.1	DAT scanner ou FP-CIT SPET scanner.....	199
4.2.2.2.2.1.2	La Scintigraphie myocardique ¹²³ I-MIBG	200
4.2.2.2.2.1.3	Polysomnographie	201
4.2.2.2.2.2	Biomarqueurs de soutien.....	202
4.2.2.2.2.2.1	IRM cérébrale	202
4.2.2.2.2.2.2	Scintigraphie cérébrale de perfusion ou SPET de perfusion	202
4.2.2.2.2.2.3	FDG-PET	203
4.2.2.2.2.2.4	EEG	204
4.2.2.3	Démence Parkinsonienne.....	204
4.2.2.3.1	Critères diagnostics.....	204
4.2.2.3.1.1	Démence Parkinsonienne.....	204
4.2.2.3.1.2	Symptômes psychotiques.....	207
4.2.2.3.2	Imageries	208
4.2.2.4	Dégénérescence lobaire fronto-temporale	208
4.2.2.4.1	Critères diagnostics.....	208
4.2.2.4.1.1	Démence fronto-temporale	209
4.2.2.4.1.1.1	Démence fronto-temporale possible.....	209
4.2.2.4.1.1.2	Démence fronto-temporale probable	211
4.2.2.4.1.1.3	Démence fronto-temporale certaine	211
4.2.2.4.1.2	Aphasie primitive évolutive.....	211
4.2.2.4.1.2.1	Démence sémantique	212
4.2.2.4.1.2.2	Aphasie non fluente progressive	213
4.2.2.4.1.2.3	Aphasie logopénique	214
4.2.2.4.2	Imageries	216
4.2.2.4.2.1	IRM cérébrale	216
4.2.2.4.2.2	FDG-PET scanner	218
4.2.2.4.2.3	Scintigraphie cérébrale de perfusion.....	220
4.2.2.5	Démences vasculaires	221
4.2.2.5.1	Critères diagnostics.....	221
4.2.2.5.2	Imageries	224
4.2.2.5.2.1	IRM cérébrale	224
4.2.2.5.2.2	TDM cérébrale.....	228
4.3	PSYCHOSES TARDIVES	230
4.3.1	Schizophrénie très tardive	231
4.3.1.1	Critères diagnostics DSM-5 de la schizophrénie traditionnelle	231
4.3.1.2	Critère de la schizophrénie à début très tardif.....	232
4.3.2	Dépression à caractéristique psychotique et syndrome de Cotard	232
4.3.2.1	Critères diagnostic du DSM-5 d'un épisode dépressif caractérisé sévère	232
4.3.2.2	Critère diagnostic du DSM-5 d'une dépression à caractéristiques psychotiques	233
4.3.2.3	Critère diagnostic du syndrome de Cotard	233
4.3.3	Délires d'identification	233
4.3.4	Syndrome d'Ekbom.....	234
4.4	NOUVEAUX BIOMARQUEURS.....	235
4.4.1	Alzheimer	235
4.4.1.1	NIA-AA	235
4.4.1.1.1	Généralité	235
4.4.1.1.2	Marqueurs du LCR	238
4.4.1.1.2.1	Protéine Béta amyloïde	238
4.4.1.1.2.2	Tau.....	239
4.4.1.1.3	Imageries	239
4.4.1.1.3.1	BA-PET	240
4.4.1.1.3.2	Tau-PET.....	241
4.4.1.2	IWG-2.....	242
4.4.1.2.1	Forme traditionnelle	242
4.4.1.2.2	Formes atypiques	243
4.4.1.2.3	Maladie d'Alzheimer associée à des comorbidités	243
4.4.1.2.4	Stade préclinique.....	244
4.4.2	Maladie à corps de Lewy	244
4.4.3	Dégénérescence lobaire fronto-temporale	245
4.4.4	Démence vasculaire.....	247

5.	TABLEAUX RECAPITULATIFS DES SYMPTOMATOLOGIES	249
6.	CONCLUSION	251
7.	BIBLIOGRAPHIE	255

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : OLIVIER Camille

Thèse soutenue le : 3 septembre 2024

Titre de la thèse : Bilans diagnostics entre troubles psychotiques tardifs et troubles neurodégénératifs chez la personne de plus de 60 ans sans antécédent psychiatrique.

Résumé : Les maladies neurologiques et en particulier les troubles neurodégénératifs sont devenus depuis 2021 la cause principale de morbi-mortalité et de handicap dans le monde. Le diagnostic de ces pathologies est un enjeu majeur de santé publique. Cela est encore plus vrai lorsqu'elles adoptent une présentation atypique à l'image de celles des troubles psychotiques. Les symptômes psychotiques sont en effet retrouvés chez de nombreux patients souffrant de démence. Leur présence est à l'origine de nombreuses erreurs et de retards de diagnostics qui impactent négativement le pronostic et la qualité de vie des patients. Or, cet état de fait est fréquemment observé chez les personnes âgées sans antécédents psychiatriques chez qui des symptômes psychotiques sont détectés. En effet, ces derniers sont considérés en premier lieu comme étant atteints d'un trouble psychotique tardif. Ils sont donc orientés en priorité vers les soins psychiatriques. C'est pourquoi, en tant que psychiatre, il est important de pouvoir évoquer les étiologies neurodégénératives et de les distinguer des véritables troubles psychotiques tardifs lorsque nous sommes confrontés à ce type de situation.

Notre travail de thèse se base donc sur une analyse de la littérature nous permettant dans un premier temps de caractériser les divers troubles psychotiques tardifs et neurodégénératifs. Sur cette base, nous abordons ensuite les bilans et les critères diagnostics nécessaires pour les distinguer. Pour approfondir notre réflexion, nous nous sommes penchés également sur les dernières avancées dans le domaine des biomarqueurs. Car, même s'ils ne sont toujours pas accessibles en pratique courante, ils restent des outils précieux dans les situations complexes et ils nous permettent d'obtenir des diagnostics plus précis et plus précoces.

Mots clés : Psychose tardive, Troubles neurodégénératifs, Schizophrénie très tardive, Dépression à caractéristiques psychotiques, Délire d'identification, Syndrome d'Ekblom, Maladie d'Alzheimer, Démence à corps de Lewy, Démence parkinsonienne, Dégénérescence lobaire fronto-temporale, Démence vasculaire, Bilan diagnostic, Critère diagnostic, Nouveaux biomarqueurs