

Année 2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Léna JELSCH

Née le 26 juillet 1997 à Mulhouse (68100)

TITRE

Exploration multimodale de l'association entre épilepsie focale temporale et maladie d'Alzheimer dans une cohorte de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade prodromal.

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Marco PASI, Neurologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Julien BIBERON, Neurologie, PH, CHU – Tours

Docteur Anna-Chloé BALAGEAS, Neurologie, PH, CHU – Tours

Docteur Sofiane BENCHEIKH, Neurologie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée.....	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINO Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie

CORBINEAU Mathilde

HARIVEL OUALLI Ingrid

IMBERT Mélanie

SIZARET Eva

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

A mes maitres, aux membres du jury

Monsieur le Pr Corcia :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury. Pour votre encadrement scientifique, pour votre engagement dans la recherche, je tiens à vous témoigner toute ma gratitude.

Monsieur le Pr Pasi :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Pour la bienveillance que vous témoignez envers tous les internes et votre disponibilité, je vous suis extrêmement reconnaissante.

Monsieur le Pr Cottier :

Merci pour votre collaboration qui m'a permis de perfectionner ce travail. Je vous adresse mon profond respect.

Monsieur le Dr Biberon :

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité et de m'avoir accompagné dans cette recherche. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour le travail que vous avez apporté dans l'étude.

Madame le Dr Balageas :

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Pour vos conseils toujours avisés, votre accompagnement. Merci pour les nombreuses relectures, le temps que vous avez passé pour améliorer la qualité de ce travail.

Monsieur le Dr Bencheikh :

Merci pour votre encadrement tout au long de ce travail ainsi que pour votre enseignement lors de mon stage au CMRR, toujours dans la bonne humeur. Merci pour votre bienveillance, pour les deliveries en garde, et pour toutes les blagues à l'hôpital mais aussi en dehors.

Monsieur le Dr Tassi :

Merci pour l'aide apportée et la réalisation des tests statistiques.

Remerciements

A Mesdames et Messieurs les Docteurs Marie Gaudron, Mariam Annan, Elisabeth Molinier, Arnaud Bretonnière, Clémence Hoche, Séverine Debiais, Coline Duwicquet, Jérémy Belin, Oana Motica, Nadège Limousin, Amel Azzouz, Stéphane Beltran, Anne-Sophie Piegay, Inès Doghri, Céline Obradors, merci pour les connaissances que vous m'avez transmises et la confiance que vous m'avez accordée au cours des différents semestres.

A mes co-internes qui m'ont toujours soutenu mais aussi énormément appris :

Alice et Mélissa en UNV, votre présence et vos sourires m'ont aidé à surmonter le début de l'internat et ont même rendu la rédaction de courriers agréable.

Cynthia et Antoine à Orléans, merci pour les bons moments passés ensemble.

Alexandre en HDJ, merci pour les après-midis à papoter. Ta conscience professionnelle reste pour moi un exemple à suivre.

David en neurologie générale, merci pour tout le travail accompli sans jamais râler. Travailler avec toi a réellement été un plaisir.

Clémence au CMRR, merci pour ta bonne humeur communicative, pour tes nombreux tiramisus.

Mary en psychiatrie, merci pour le covoiturage et pour tous les ragots échangés pendant ces trajets.

A ceux qui m'ont précédé et qui m'ont tant appris : Auriane, Solenne, Pauline et Guillaume.

A ceux qui m'ont accompagné mais avec qui je n'ai pas eu l'occasion de partager de stage : Margaux, Valentin, Klara, Tasnym, Romain, Carla et Elliott.

Merci pour les DES inoubliables.

A l'équipe soignante de neurologie, de jour comme de nuit, pour le travail qu'elle accomplit et pour le soutien réconfortant qu'elle m'a apporté.

A mes parents Eric et Corinne, merci pour votre soutien de tous les instants, pour vos encouragements et le réconfort apportés dans les moments de doute. Merci de m'avoir apporté autant d'amour.

A ma sœur adorée Morgane, merci pour ta présence au quotidien dans ma vie, je suis tellement fière de toi et de ce que tu accomplis chaque jour.

Au reste de la famille : Christiane, Marcel, Philippe, Christelle, Perrine, Albane, Tanguy et Marc qui m'ont accompagné et soutenu. A Georges et Marie-Claire, qui j'espère sont fiers de là-haut.

A Frédéric, merci pour ton amour, ton soutien, tes bons conseils. Je suis heureuse de te savoir à mes côtés.

A mes amis de Tours : Julia, Clémence et Marie-Noé. Vous aurez rendu la vie tourangelle bien agréable.

A mes amis de toujours :

Laurine, merci pour ton soutien sans faille, tes encouragements téléphoniques même transatlantiques.

Léa, merci pour ta bonne humeur, ton goût de la fête, toutes les aventures vécues ensemble.

Laura, merci pour ta gentillesse à tout épreuve, ta bienveillance, tu es une amie en or massif.

Othilie, merci pour ton humour, ta joie de vivre, tous les fous rires en cours de maths.

Merci pour toutes ces années d'adolescence passées ensemble, et pour votre amitié qui perdure encore aujourd'hui. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A mes amis de Strasbourg :

Lauriane, merci pour ton amitié, pour nos expéditions dans l'Ouest, à pieds ou à vélo, à braver la mer, la pluie, ou les inondations. J'ai hâte de vivre notre prochaine aventure.

Pauline, merci pour toutes les sessions papotages, même après des mois te retrouver me donne toujours l'impression de t'avoir quitté il y a 5 min.

Charlotte, mon binôme de l'externat, merci pour tous tes bons plans et tous ces moments partagés.

Julia, merci pour toutes les sessions de révisions avec vue cathédrale, et surtout pour les pizzas maison.

Laura, Camille, Shérazade, Alia, Emma, Judith merci pour votre amitié, sur les plages corses ou sur les pistes de ski.

Résumé

Introduction

Les patients présentant une maladie d'Alzheimer (MA) constituent une population à risque d'épilepsie : l'amyloïdogénèse et la tauopathie semblent abaisser le seuil d'hyperexcitabilité neuronale rendant les patients plus susceptibles de présenter des crises épileptiques focales temporales. Si cette épilepsie est non diagnostiquée et donc non traitée, celle-ci peut majorer le déclin cognitif ainsi que l'atrophie au niveau des foyers épileptogènes. Notre objectif principal était de décrire une cohorte de patients atteints de MA au stade prodromal afin d'étudier les anomalies électroencéphalographiques, l'atrophie cérébrale et les différents symptômes évocateurs d'épilepsie temporale présents dans cette population.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude transversale et observationnelle, avec un recrutement prospectif, monocentrique au CHU de Tours sur une durée de 18 mois, de janvier 2023 à juin 2024. Les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique, d'une IRM cérébrale avec mesures volumétriques, et d'un enregistrement vidéo-EEG de 24h. Ils ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire regroupant les symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale.

Résultats

Dix-sept patients ont été inclus dans l'étude. 35,3% des patients ayant répondu au questionnaire ont rapporté des symptômes dont le plus fréquent était la confusion transitoire. 92,9% des IRM cérébrales réalisées ont montré une atrophie statistiquement significative par rapport aux normes pour l'âge, avec une prédominance de l'atteinte au niveau hippocampique. 28,6% des enregistrements par vidéo-EEG de 24h ont montré des anomalies épileptiformes, la plus fréquente était les pointes temporales prédominantes à gauche.

Conclusion

Les symptômes suggérant un phénomène épileptique temporal sont très fréquents chez les patients atteints de MA au stade prodromal. Ils restent peu spécifiques, attestant de la difficulté diagnostique de cette pathologie dans cette population. La quasi-totalité de ces patients présentent une atrophie cérébrale prédominant en région temporale interne, en lien avec la physiopathologie de l'affection. Un quart des patients présente des anomalies épileptiformes temporales gauches, sans qu'il n'y ait eu de crises épileptiques enregistrées dans notre cohorte.

Abstract

Introduction

Patients with Alzheimer's disease (AD) are at increased risk of epilepsy: amyloidogenesis and tauopathy seem to lower the threshold for neuronal hyperexcitability, making these patients more susceptible to focal temporal seizures. If this epilepsy is undiagnosed and therefore untreated, it can exacerbate cognitive decline and atrophy in epileptogenic regions. Our primary objective was to describe a cohort of patients with prodromal AD to study electroencephalographic abnormalities, brain atrophy, and various symptoms suggestive of temporal epilepsy in this population.

Materials and Methods

We conducted a cross-sectional and observational study with prospective recruitment at the University Hospital of Tours over 18 months, from January 2023 to June 2024. Patients underwent clinical evaluation, brain MRI with volumetric measurements, and 24-hour video-EEG recording. They were interviewed using a questionnaire grouping symptoms indicative of focal temporal epilepsy.

Results

Seventeen patients were included in the study. 35.3% of the patients who responded to the questionnaire reported symptoms, with the most frequent being transient confusion (26.7% of the reported symptoms). 92.9% of the brain MRIs showed statistically significant atrophy compared to age norms, with a predominance of hippocampal involvement. 28.6% of the 24-hour video-EEG recordings showed abnormalities, the most frequent being temporal spikes with a left predominance.

Conclusion

Symptoms suggesting a temporal epileptic phenomenon are very frequent in patients with prodromal AD. They remain nonspecific, highlighting the diagnostic challenge of this pathology in this population. Almost all these patients present with brain atrophy predominantly in the internal temporal region, linked to the pathophysiology of the condition. A quarter of the patients exhibit left temporal epileptiform abnormalities, without any recorded epileptic seizures in our cohort.

Mots-Clés

Maladie d'Alzheimer prodromale, épilepsie focale temporale, anomalies épileptiformes, vidéo-électroencéphalogramme de 24h, IRM avec analyse volumétrique

Keywords :

Prodromal Alzheimer's disease, focal temporal epilepsy, epileptiform activity, long-term electroencephalography, MRI automated volumetric analysis

Abréviations

MA : maladie d'Alzheimer

LCS : liquide cébrospinal

EEG : électroencéphalogramme

IRM : imagerie par résonance magnétique

SB : substance blanche

SG : substance grise

BNP : bilan neuropsychologique

Table des matières

Introduction	16
I. Maladie d'Alzheimer	16
II. Epilepsie	20
III. Lien entre maladie d'Alzheimer et épilepsie	22
IV. Objectif de l'étude	25
Matériels et Méthodes	26
I. Type d'étude	26
II. Population.....	26
III. Données cliniques et biologiques.....	27
IV. Vidéo-électroencéphalogramme.....	28
V. IRM cérébrale.....	28
VI. Analyses statistiques.....	29
Résultats	30
I. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques	30
II. Questionnaire des signes cliniques évocateurs d'épilepsie focale temporale	33
III. Enregistrement par vidéo-électroencéphalogramme de 24h	35
IV. IRM cérébrale avec mesures volumétriques	36
V. Etude de corrélation descriptive	39
Discussion.....	42
Bibliographie	50
Annexes.....	53

Introduction

I. Maladie d'Alzheimer

1. Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence dans le monde. En 2018, la fédération Alzheimer's Disease International a estimé la prévalence de la maladie à 50 millions de personnes à travers le monde. Ce chiffre devrait tripler d'ici 2050. En France, environ 1,3 million de personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer en 2020 selon l'Inserm.

2. Physiopathologie

Dans la maladie d'Alzheimer, il existe principalement deux types de lésions dans le cortex cérébral. D'un part, l'amyloïdopathie constituée par l'accumulation de peptide bêta-amyloïde A β 1-42 formant des plaques amyloïdes au niveau extracellulaire. D'autre part, la tauopathie correspondant à une accumulation de protéine Tau hyperphosphorylée formant des enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires (1).

Ces protéines présentant une conformation anormale se propagent de proche en proche suivant des trajectoires différentes. Concernant l'amyloïdopathie, elle commence au niveau du néocortex (stade I de Thal) puis s'étend à la zone entorhinale et à l'hippocampe (stade II, III). Elle atteint ensuite les structures sous-corticales, le tronc cérébral et enfin le cervelet (stade IV, V). A l'inverse, la dégénérescence neurofibrillaire cible d'abord la région entorhinale (stades I et II de Braak), puis s'étend progressivement à la région de l'hippocampe (stades III et IV) puis à la région néocorticale (stades V et VI) (1).

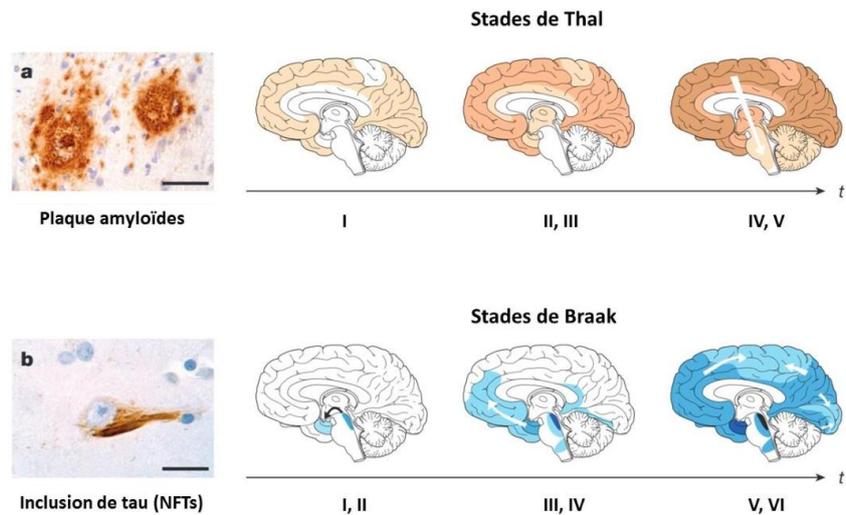


Fig. 1. Evolution spatio-temporelle des lésions amyloïde et tau (2).

L'accumulation de ces protéines pathogènes entraîne une activation microgliale, une inflammation, des lésions mitochondriales, un stress oxydatif, des déficits en neurotransmetteurs (en particulier l'acétylcholine), responsables d'un dysfonctionnement synaptique et finalement de la mort neuronale, entraînant une atrophie cérébrale progressive (3). Ces phénomènes pathologiques progressent de manière insidieuse et débutent plus de dix ans avant l'apparition des symptômes cliniques (3,4).

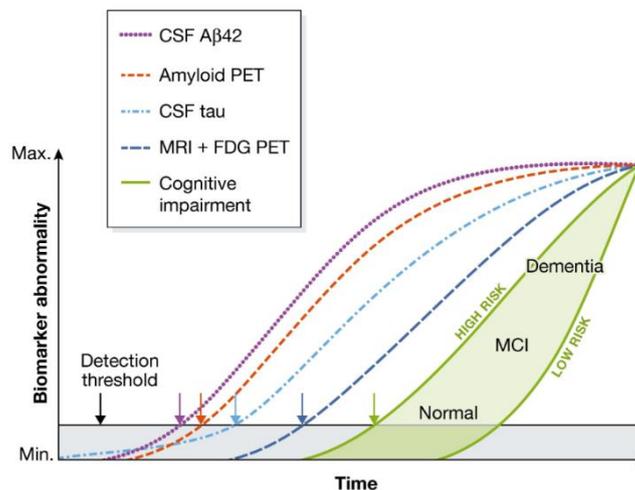


Fig. 2. Evolution des biomarqueurs, de l'imagerie et de la clinique en fonction du temps, dans la maladie d'Alzheimer (5).

3. Les stades d'évolution

En fonction du degré de dégradation cognitive, la maladie d'Alzheimer est divisée en 3 stades d'évolution : le stade pré-clinique, le stade prodromal et le stade de troubles neurocognitifs avec perte d'autonomie, qui peut être décrit comme léger, modéré ou sévère.

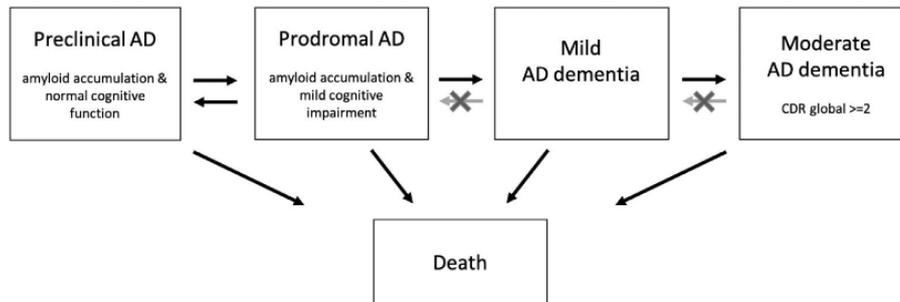


Fig. 3. Les stades d'évolution dans la maladie d'Alzheimer. Les flèches indiquent la progression ou la possibilité de réversion entre les stades. Abréviations : AD, Alzheimer's disease (6).

4. Critères diagnostiques

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est clinico-biologique. Il nécessite la présence d'un phénotype clinique compatible et de biomarqueurs de la pathologie de la maladie d'Alzheimer, amyloïde et tau (7).

a. Phénotype clinique

Les phénotypes cliniques couramment associés à la maladie d'Alzheimer sont : le syndrome amnésique avec trouble du stockage (majoritaire), la variante de l'atrophie corticale postérieure et la variante logopénique de l'aphasie primaire progressive (8). On inclut dans ce groupe de phénotypes également le variant dysexécutif, bien que plus rare que les précédents. L'ensemble de ces phénotypes peuvent ou non interférer avec l'indépendance dans les activités quotidiennes en fonction du stade d'évolution de la pathologie.

Chez les personnes présentant un phénotype clinique compatible, la positivité des biomarqueurs amyloïdes et tau permet de poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

b. Critères diagnostiques

En 2018, le National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) a établi des recommandations diagnostiques pour la maladie d'Alzheimer, en décrivant la classification AT(N) (9). Plus récemment en 2024, le Alzheimer's Association Workgroup a établi de nouvelles recommandations, en complétant la classification AT(N) pour former la classification AT₁T₂NISV (7). Ces classifications reconnaissent trois principaux types de biomarqueurs permettant de retenir le diagnostic :

- Les biomarqueurs spécifiques du processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer :
 - A : le dosage de l'Aβ42 ou ratio Aβ42/40 dans LCS et la TEP amyloïde
 - T₁ : le dosage de la P-Tau dans le LCS
 - T₂ : le dosage de la T-Tau dans le LCS et la TEP-TAU

- Les biomarqueurs non spécifiques de neurodégénérescence :
 - N : le dosage des neurofilaments à chaîne légère dans le LCS ou dans le plasma ; l'atrophie à l'IRM cérébrale ; l'hypométabolisme sur la TEP-FDG cérébrale

c. IRM cérébrale

L'imagerie structurelle permet d'éliminer les diagnostics différentiels et de mettre en évidence un pattern d'atrophie cérébrale. La progression de l'atrophie suit la progression de la pathologie tau selon la classification de Braak décrite précédemment. Par rapport aux témoins, les volumes hippocampiques des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont réduits de 26 à 27 % et les volumes du cortex entorhinal de 38 à 40% (10). Les patients atteints de MCI présentent des niveaux intermédiaires d'atrophie du lobe temporal médian (11).

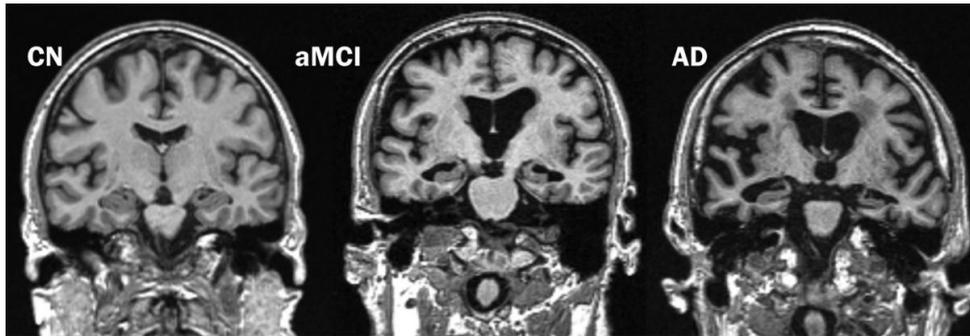


Fig. 4. Progression de l'atrophie entre un sujet âgé sans troubles cognitifs (CN), un patient atteint de MCI type amnésique (aMCI) et un patient atteint de maladie d'Alzheimer au stade de troubles neurocognitifs sévères (AD). (12)

II. Epilepsie

1. Les crises focales temporales

Environ 60 % des patients épileptiques souffrent d'une épilepsie focale, dont l'une des formes les plus fréquentes est l'épilepsie du lobe temporal (13). Elle trouve son origine dans une ou plusieurs localisations anatomiques du lobe temporal et peut s'étendre aux tissus cérébraux adjacents.

Selon la classification des syndromes épileptiques (14), l'épilepsie du lobe temporal est divisée en deux groupes principaux : le premier et le plus courant est l'épilepsie mésiale, dans laquelle la crise trouve son origine dans les structures temporales médianes telles que l'hippocampe, le cortex entorhinal, l'amygdale et le gyrus parahippocampique. Le second type est l'épilepsie latérale ou néocorticale, dans laquelle la crise affecte le néocortex temporal.

L'épilepsie temporale se caractérise par des crises focales récurrentes qui peuvent avoir lieu avec ou sans altération de la conscience.

a. Crises focales sans altération de la conscience ou auras épileptiques

Il en existe plusieurs types. Les crises dites viscéro-sensorielles ou dysautonomiques proviennent des régions du cortex insulaire et de l'amygdale.

Crises viscéro-sensorielles ou dysautonomiques	
Sensation de chaleur épigastrique ascendante	Vomissements
Bouffées vasomotrices	Urgences urinaires
Pâleur	Piloérection
Cyanose	Altérations pupillaires
Altération de la fréquence cardiaque	...

Fig. 5. Principaux symptômes des crises épileptiques de type viscéro-sensorielles.

Les crises dites psycho-cognitives sont caractéristiques de l'épilepsie temporale mésiale et touchent des fonctions neuropsychologiques telles que la mémoire, le souvenir ou les expériences vécues, les émotions. Dans ces crises, on peut retrouver des phénomènes dysmnésiques (13).

Crises psycho-cognitives	
Phénomènes dysmnésiques :	Altération de la perception de la réalité :
• Sensation de déjà-vu/déjà-vécu	• Distorsion de l'appréciation du temps
• Sensation de familiarité	• Déréalisation/dépersonnalisation
• Pressentiment	• Héautoscopie/métamorphopsie
Altérations affectives (peur, tristesse, colère, plaisir)	Illusions/hallucinations auditives, visuelles, vestibulaires ou olfactives

Fig. 6. Principaux symptômes des crises épileptiques de type psycho-cognitives.

b. Crises focales avec altération de la conscience

Dans 70 % des cas, l'aura évolue vers une altération de contact associée à une symptomatologie neurologique variable, suivie d'une période de confusion post-ictale. Au cours de la crise, entre 40 et 80 % des patients atteints d'épilepsie temporale présentent des automatismes stéréotypés, en particulier des automatismes oraux, alimentaires ou manuels. On peut retrouver également des altérations des fonctions langagières (aphasie ictale) et des automatismes verbaux selon la latéralisation de la décharge (13).

2. Intérêt de l'enregistrement EEG dans l'épilepsie

L'électroencéphalogramme (EEG) permet d'étudier et de différencier les principaux types d'ondes cérébrales et de mettre en évidence d'éventuelles anomalies épileptiformes: crise épileptique ou anomalies type pointes, pointes-ondes, polypointes, polypointes-ondes en intercritique.

Pendant l'enregistrement, certaines manœuvres sont effectuées pour favoriser la survenue de crises ou d'anomalies épileptiformes intercritiques. Les études EEG peuvent inclure des enregistrements effectués pendant la veille et le sommeil. En effet, de nombreuses études ont indiqué une augmentation du taux de pointes pendant le sommeil chez la majorité des patients atteints d'épilepsie focale, majoritairement pendant les stades 2 et 3 de la phase de sommeil non paradoxal (15).

Dans l'épilepsie temporale mésiale, les anomalies sont principalement observées dans les électrodes temporales antérieures. Dans l'épilepsie temporale latérale, elles se situent préférentiellement au niveau des électrodes moyennes ou postéro-temporales (13). Cependant la localisation de la décharge critique sur l'enregistrement EEG n'a pas une valeur absolument spécifique et souvent moins de valeur que la sémiologie clinique du fait de la mauvaise résolution spatiale de l'EEG.

III. Lien entre maladie d'Alzheimer et épilepsie

La prévalence de l'épilepsie dans le monde est estimée à environ 1% dans la population générale. Dans le cadre neurodégénératif une méta-analyse regroupant 10 études a montré une prévalence de l'épilepsie bien plus importante chez les patients atteints de troubles neurocognitifs sévères, entre 4 et 5% (16). Le diagnostic de maladie d'Alzheimer multiplie par 6 le risque de développer une épilepsie (17). Ainsi 10 à 22% des patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent des crises d'épilepsie (18). Les patients présentant une maladie d'Alzheimer constituent donc une population à risque d'épilepsie. Les mécanismes de l'hyperexcitabilité dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer restent largement inconnus.

Chez des modèles expérimentaux de souris surexprimant des allèles mutants de l'APP, il a été confirmé que l'accumulation de fragments A β anormaux entraîne l'apparition d'une épilepsie (19). D'autre part, on a identifié au moins deux mécanismes de feedback positif qui renforcent la libération d'A β par les crises et donc l'apparition des crises elles-mêmes formant ainsi un cercle vicieux (20,21). Ces mécanismes pré- et postsynaptiques fournissent une base moléculaire pour le modèle d'un cercle vicieux incontrôlé au niveau du réseau neuronal, capable d'accélérer la progression de la pathologie de la maladie d'Alzheimer.

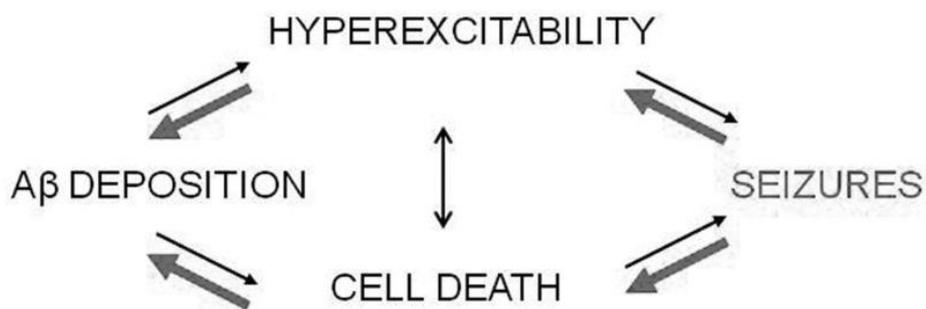


Fig. 7. Modèle du cercle vicieux : potentialisation des effets cytopathiques des crises d'épilepsie dans la maladie d'Alzheimer. (19)

D'autres recherches sur modèle murin ont révélé que les formes solubles de tau, avant la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires, sont capables d'augmenter le tonus glutamatergique et d'induire une réorganisation du réseau neuronal, augmentant l'activité épileptiforme interictale et les crises électrocliniques dans les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer (22,23). Chez l'homme, la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires à l'autopsie est associée à l'hyperexcitabilité neuronale et au risque d'épilepsie (22). De même, les patients atteints de copathologie maladie d'Alzheimer et épilepsie présentent des proportions de tau plus élevées dans le LCS que les patients atteints de maladie d'Alzheimer sans épilepsie associée (23). En outre, l'analyse immunohistochimique des tissus de certains patients atteints d'épilepsie secondaire à une dysplasie corticale focale révèle une agrégation de tau, similaire à celle observée dans la maladie d'Alzheimer (24).

Ainsi, par des mécanismes encore peu connus, l'amyloïdogénèse et la tauopathie semblent abaisser le seuil d'hyperexcitabilité neuronale rendant les patients plus susceptibles de présenter des crises épileptiques.

Hors, comme évoqué précédemment, ces processus physiopathologiques de dégénérescence commencent bien avant les premières difficultés cognitives. Les crises d'épilepsie chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer peuvent apparaître tôt dans l'évolution de la maladie, parfois dès le stade pré-clinique. Dans une étude réalisée sur 53 patients MCI amnésique épileptiques ou avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer posé et un diagnostic d'épilepsie (25), l'apparition des crises était très proche du début du déclin cognitif. L'apparition des crises a précédé ou coïncidé avec le diagnostic de MCI amnésique ou de maladie d'Alzheimer chez 83% (39 sur 47) des patients.

Certaines études menées sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont rapporté que le déclin cognitif était plus précoce et rapide chez les personnes qui souffrent de crises par rapport à celles qui n'en souffrent pas (25). La durée de l'épilepsie semble être un facteur important dans la progression des troubles cognitifs (26).

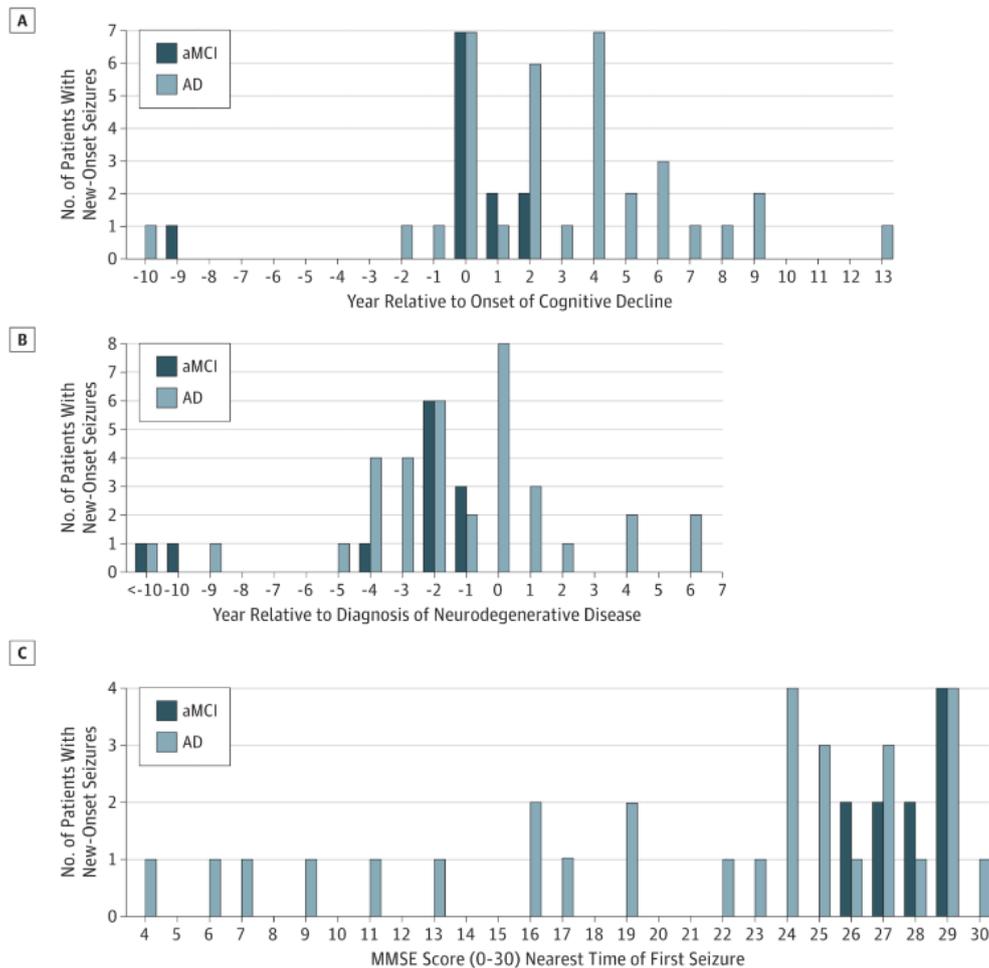


Fig. 8. Apparition des crises épileptiques par rapport à l'évolution de l'atteinte cognitive :

A : Nombre de patients ayant présenté des crises épileptiques de novo par rapport à l'année du début du déclin cognitif.

B : Nombre de patients ayant présenté des crises épileptiques de novo par rapport à l'année du diagnostic de maladie neurodégénérative.

C : Nombre de patients ayant présenté des crises épileptiques de novo en fonction du score MMSE au moment de la première crise. (25)

On sait également que la répétition de crises épileptiques favorise l'atrophie au niveau des foyers épileptogènes. Une étude a constaté que les patients avaient à la fois un volume de substance grise significativement diminué et des hypersignaux de substance blanche significativement plus importants que les témoins (27). L'atrophie cérébrale mise en évidence prédominait dans des régions focales, principalement les lobes temporaux.

IV. Objectif de l'étude

Ainsi la population atteinte de maladie d'Alzheimer au stade prodromal constitue une population à risque d'épilepsie focale temporale. La prévalence connue de ce risque est faible (environ 4%) mais elle peut être sous-estimée, la symptomatologie des crises pouvant être frustrée à type de fluctuation des troubles mnésiques. Si elle est non diagnostiquée et donc non traitée, celle-ci peut favoriser le déclin cognitif.

Cette étude constitue une exploration multimodale descriptive d'une cohorte de patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade prodromal. Elle vise à décrire les anomalies électroencéphalographiques, la topographie de l'atrophie cérébrale et la présence des différents symptômes évocateurs d'épilepsie temporale dans cette population à surrisque de présenter une épilepsie focale temporale.

Dans un second temps, ce travail permettra également d'étudier la corrélation entre les profils cognitifs des patients sur le bilan neuropsychologique, la présence de signes cliniques évocateurs d'épilepsie focale temporale à l'interrogatoire, la mesure volumétrique à l'IRM cérébrale et la présence d'anomalies en vidéo-EEG prolongée dans cette même population à risque d'épilepsie.

Matériels et Méthodes

I. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude transversale et observationnelle, avec un recrutement prospectif, monocentrique au CHU de Tours sur une durée de 18 mois, de janvier 2023 à juin 2024.

L'IRM et l'enregistrement vidéo-EEG étant réalisés dans le cadre du soin courant, cette étude sort du champ d'application de la loi Jardé. Les patients ont été informés oralement lors d'une consultation de l'utilisation de leurs données médicales pour une étude scientifique. Aucun patient inclus n'a signalé son opposition. Cette étude a été enregistrée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (n° 2023_137).

II. Population

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient les patients âgés entre 45 et 85 ans, autonomes (score ADL à 6/6, score IADL à 14/14), suivis au CMRR du CHU de Tours, avec un diagnostic retenu de maladie d'Alzheimer au stade prodromal selon les critères du National Institute on Aging and Alzheimer's Association de 2018 (9) et présentant un phénotype amnésique.

2. Critères d'exclusion

Ont été exclus secondairement :

- Les patients pour qui l'IRM n'était pas réalisable (refus du patient ou contre-indication).
- Les patients ayant des antécédents de crises épileptiques connus.
- Les patients ayant des antécédents de néoplasie.
- Toute situation pouvant favoriser les crises d'épilepsie : consommation alcoolique chronique ou prise de toxiques, traitements abaisseurs du seuil épileptogène, diabète, insuffisance rénale (DFG < 30 ml/min).
- Les patients présentant une imagerie retrouvant une lésion focale autre que de l'atrophie susceptible de déclencher des crises épileptiques.

III. Données cliniques et biologiques

Des informations démographiques et cliniques ont été recueillies auprès du patient et de ses proches. Celles-ci sont présentées dans la figure 9.

Données démographiques	Données cliniques
<ul style="list-style-type: none">• Âge au moment de l'inclusion• Sexe• Autonomie• Antécédents personnels d'épilepsie, d'AVC ou présence de facteurs de risque cardiovasculaire, de troubles de l'humeur, de troubles du sommeil• Consommation de toxiques• Antécédents familiaux de troubles cognitifs• Traitements antidépresseurs, neuroleptiques ou antalgiques	<ul style="list-style-type: none">• Symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale selon un questionnaire préétabli• Résultats du bilan neuropsychologique le plus récent• Troubles neurovégétatifs• Fluctuations cognitives ou de la vigilance• Symptômes de la lignée frontale• Examen neurologique classique• Evaluation par un MMSE

Fig. 9. Données démographiques et cliniques recueillies au cours de l'étude

Concernant les symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale, un questionnaire regroupant ces symptômes a préalablement été réalisé. Les patients et leurs proches ont ainsi été interrogés à l'aide de ce questionnaire. Il est consultable en annexe.

Les résultats de la ponction lombaire dont les patients ont bénéficié au cours de leur suivi ont également été recueillis. Pour chaque ponction lombaire réalisée, les biomarqueurs de dégénérescence du LCS ont été dosés : protéine tau, phospho-tau, A β 1-42. Le dosage d'A β 1-40 et le calcul du ratio A β 1-42/A β 1-40 ont été réalisés dans les cas douteux. Les normes utilisées par le laboratoire pour considérer le biomarqueur comme pathologique étaient un dosage d'A β 1-42 < 725 ng/l, un ratio A β 1-42/A β 1-40 < 0,050, un dosage de protéine Tau > 410 ng/l et de P-Tau > 59 ng/l. La méthode de réalisation des ponctions lombaires suivait les recommandations de bonnes pratiques de la HAS dont les plus récentes datent de 2019. Un minimum de 2ml de liquide a été prélevé et collecté dans des tubes de polypropylène puis les prélèvements ont été acheminés au laboratoire moins de 2 heures après le recueil du liquide et centrifugés à 2000 tours/minute pendant 10 minutes à 4°C. Les échantillons ont été ensuite aliquotés puis congelés à -80°C. L'analyse des biomarqueurs a été réalisée par technique ELISA automatisée (Lumipulse G600® commercialisé par Fujirebio).

IV. Vidéo-électroencéphalogramme

Les patients ont également bénéficié d'un enregistrement vidéo-EEG de 24h, utilisant un montage avec 23 électrodes de scalp dont 4 électrodes temporo-basales, une voie ECG, une voie de saturation en oxygène, 2 électrodes de myographies. Le logiciel utilisé est l'application Micromed, avec une fréquence d'échantillonnage à 256Hz, un filtre passe haut : 0.530Hz, passe bas : 120 Hz, gain : 100 $\mu\text{V}/\text{cm}$.

Les tracés ont été lus et analysés par le même opérateur, neurologue spécialisé en épileptologie. Les anomalies épileptiformes ont été définies comme des graphoéléments paroxystiques (pointes, polypointes, pointes-ondes ou polypointes-ondes), d'une durée de 20 à 200 ms, avec perturbation de l'activité EEG de fond.

V. IRM cérébrale

La majorité des patients inclus ont bénéficié d'une IRM cérébrale avec mesures volumétriques. Les IRM ont toutes été réalisées dans le même centre, dans le service de neuroradiologie du CHU de Tours, sur la même IRM 3 Tesla Siemens VIDA ; numéro de série : 176324 ; date de mise en service le 01/09/2021.

Il a été réalisé le même protocole pour tous les patients avec séquences axiales diffusion, 3D T1 MPRAGE, axiales T2 flair, SWI, et coronales T2 TSE permettant la réalisation de mesures volumétriques cérébrales détaillées. Les mesures ont été organisées en 27 zones cérébrales : le volume cérébral total, la substance grise, la substance blanche, le liquide cébrospinal, les ventricules totaux, la substance grise et la substance blanche des lobes frontaux, pariétaux, occipitaux et temporaux, les hippocampes totales, droite et gauche, le gyrus cingulaire, l'insula, le corps calleux, le thalamus, le putamen, les noyaux caudés, le pallidum, le cervelet, le mésencéphale, le pont et la medulla oblongata ou moelle allongée. Les mesures volumétriques ont été réalisées par une méthode semi-automatique grâce au logiciel AI-Rad Companion (AIRC) (28). Elles ont été faites par un interne de radiologie ou un médecin sénior de neuroradiologie formé à l'utilisation de ce logiciel.

VI. Analyses statistiques

Nous avons réalisé une exploration multimodale descriptive afin d'étudier les symptômes évocateurs d'épilepsie temporale, les anomalies électroencéphalographiques et l'atrophie cérébrale dans cette population.

Nous avons également réalisé une recherche de corrélation entre la présence de signes cliniques évocateurs d'épilepsie focale temporale selon les réponses au questionnaire, la mesure volumétrique à l'IRM, les profils cliniques au bilan neuropsychologique et la présence d'anomalies en vidéo-EEG prolongée par la réalisation d'une analyse factorielle multiple chez les patients pour lesquels l'ensemble des résultats était disponible.

Résultats

I. Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques

Du 1^{er} janvier 2023 au 30 juin 2024, 19 patients suivis au CMRR du CHU de Tours présentant une maladie d'Alzheimer au stade prodromal ont donné leur consentement pour être inclus dans l'étude. 2 patients ont retiré leur consentement secondairement (arrêt volontaire du suivi) et ont été exclus de l'étude.

Au total, 17 patients ont été inclus sur la période concernée. Parmi ces patients, 12 ont bénéficié de l'ensemble des examens (IRM cérébrale, enregistrement vidéo-EEG de 24h, évaluation clinique) et ont été inclus pour l'analyse factorielle multiple comme décrit sur le diagramme de la figure 10.

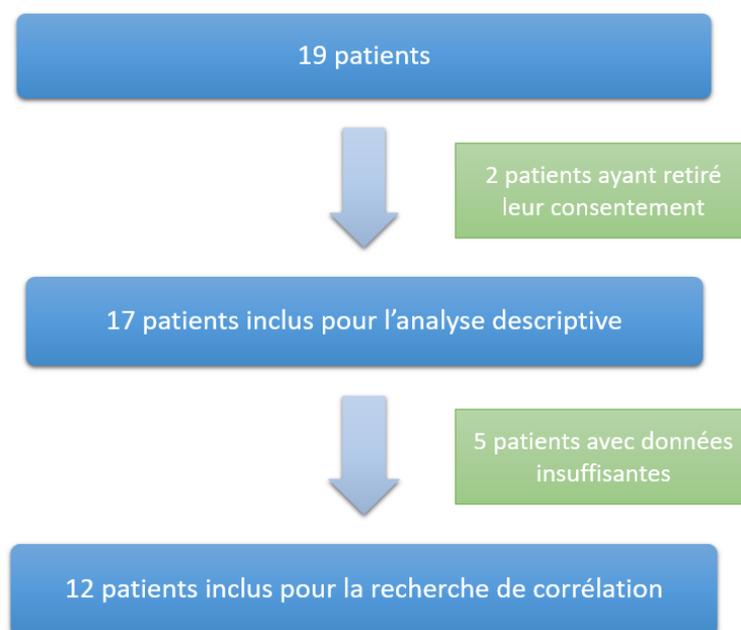


Fig. 10. Diagramme de flux.

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen des patients était de 71,1 ans (48 – 85), et 58,8% étaient des hommes. L'ensemble des patients présentaient une autonomie conservée. Aucun ne présentait d'antécédents d'épilepsie ou d'accident vasculaire cérébral. 12 patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète de type 2, HTA, dyslipidémie et/ou tabagisme actif ou sevré). Les 6 patients avec antécédents de troubles de l'humeur avaient été suivis pour un épisode dépressif caractérisé au cours de leur vie, en rémission au

moment de l'étude. 3 patients présentaient un trouble du sommeil de type syndrome d'apnée obstructive du sommeil appareillée. 1 seul patient présentait une consommation de toxique (tabagisme actif). 4 patients présentaient des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer du premier ou du deuxième degré ; 3 patients avaient des antécédents familiaux de troubles cognitifs non étiquetés du premier ou du deuxième degré ; 1 patiente présentait une forme autosomique dominante de maladie d'Alzheimer avec mutation PSEN1 et de nombreux antécédents familiaux. 1 seul patient prenait un traitement hypnotique par Bromazepam au coucher.

Nombre de patients	17
Age moyen à l'inclusion (min – max)	71,1 (48 – 85)
Sexe M/F	10/7 (58,8 % / 41,2 %)
Autonomie (score IADL moyen)	14
Nombre de patients présentant :	
Antécédents personnels d'épilepsie	0
Antécédents personnels d'AVC	0
Facteur de risque cardiovasculaire	12 (70,6 %)
Antécédents personnels de troubles de l'humeur	6 (35,3 %)
Antécédents personnels de troubles du sommeil	3 (17,6 %)
Consommation de toxiques	1 (5,9 %)
Antécédents familiaux de troubles cognitifs	8 (47,1 %)
Traitements antidépresseurs, neuroleptiques ou antalgiques	1 (5,9 %)
MMSE moyen (min – max)	25,4 (21 – 30)
Score DAPHNE-6 moyen (min – max)	0,5 (0 – 3)
Score MAYO fluctuations moyen (min – max)	0,2 (0 – 1)
Score moyen du questionnaire sur les signes neurovégétatifs (min – max)	0,3 (0 – 2)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.

Le score MMSE moyen était de 25,4. La recherche de symptômes de la lignée frontale a été réalisée par la cotation de l'échelle DAPHNE-6. Elle retrouvait des symptômes pour 6 patients : 1 patient présentait une apathie, 2 patients présentaient une désinhibition, 1 patient présentait une apathie et une désinhibition, 1 patient avait des symptômes d'apathie, de perte d'empathie et de désinhibition. Le score DAPHNE-6 moyen pour la cohorte était de 0,5/6. Les fluctuations de la vigilance ont été recherchées à l'aide du questionnaire Mayo Fluctuations avec 3 patients présentant un score

de 1/4 soit une moyenne de 0,2/4 pour l'ensemble des patients. Concernant les symptômes évocateurs d'atteinte du système nerveux autonome, ils ont été recherchés à l'aide d'un questionnaire sur les signes neurovégétatifs, retrouvant une moyenne de 0,3/20 avec 4 patients présentant des symptômes (2 patients présentaient une sècheresse buccale, 1 patient présentait une dysurie et 1 patient présentait une hypotension orthostatique).

Les profils cognitifs des patients étaient globalement homogènes. Ils présentaient tous un syndrome amnésique avec atteinte du stockage en modalité verbale et/ou visuelle. 13 patients avaient également une atteinte de l'encodage, 14 de la récupération. 7 patients présentaient également une fragilité des fonctions exécutives. 1 patient présentait une fragilité langagière, 1 patient une fragilité des praxies, et 1 patient présentait une fragilité de l'ensemble des fonctions instrumentales langagière, gnosique et praxique.

Aucun patient n'a présenté d'anomalie à l'examen clinique neurologique (pas de syndrome pyramidal, extra-pyramidal, cérébelleux, de déficit neurologique focal ni d'atteinte des paires crâniennes). Sur le plan biologique, les résultats de la ponction lombaire sont présentés dans le tableau 2. Les dosages de protéinorachie, glycorachie et la cellularité étaient tous dans les normes. Notre cohorte présentait un dosage moyen de la protéine Tau à 696,2 ng/l, de la protéine P-Tau à 110,7 ng/l et de la protéine A β 1-42 à 713,6 ng/l.

Patient	TAU (ng/l)	TAU /P-TAU	P-TAU (ng/l)	A β 1-42 (ng/l)	A β 1-40 (ng/l)	A β 1-42 /A β 1-40
1	590	5,8	102	680		
2	505	6,4	79	732	17193	0,043
3	514	6,6	78	321		
4	475	6,4	74	921	16433	0,056
5	636	9,2	69,4	862	27534	0,031
6	996	5,9	170	483		
7	459	7	65	370		
8	827	5,9	140	835	24040	0,035
9	650	6,6	99	846	17551	0,048
10	773	7,8	99	1297	17485	0,074
11	1220	5,9	206	938	30380	0,031
12	494	5,9	83	486		
13	735	5,7	129	399		
14	833	4,9	172	524		
15	548	6,8	80	748	16720	0,045
16	569	7,1	81	485		
17	1011	6,5	156	1204	26760	0,045

Tableau 2. Résultats des ponctions lombaires.

II. Questionnaire des signes cliniques évocateurs d'épilepsie focale temporelle

Les 17 patients de la cohorte ont répondu au questionnaire recherchant des signes cliniques évocateurs d'épilepsie focale temporelle. Parmi ces 17 patients, 6 ont rapporté des symptômes, soit 35,3% des patients. Les différents types de symptômes présentés pour chaque patient sont décrits en figure 11.

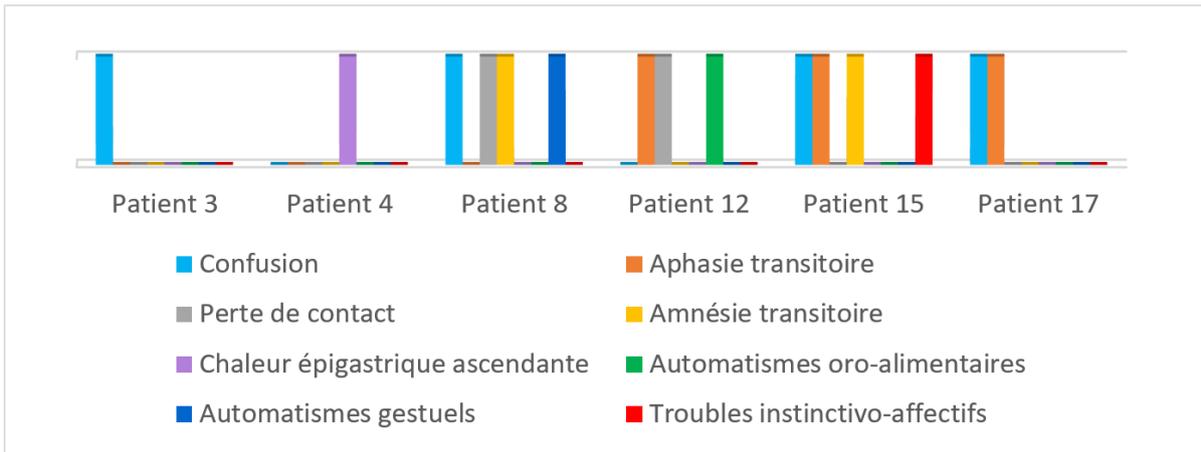


Fig. 11. Type de symptômes présentés pour chaque patient.

Le symptôme le plus fréquemment rencontré était la confusion transitoire avec 4 patients présentant ce signe clinique, puis l'aphasie transitoire avec 3 patients. Une perte de contact et une amnésie transitoire ont été rapportées par 2 patients. Enfin la sensation de chaleur épigastrique ascendante, les automatismes gestuels simples, les automatismes alimentaires et les troubles instinctivo-affectifs n'ont concerné qu'un seul patient pour chacun de ces symptômes.

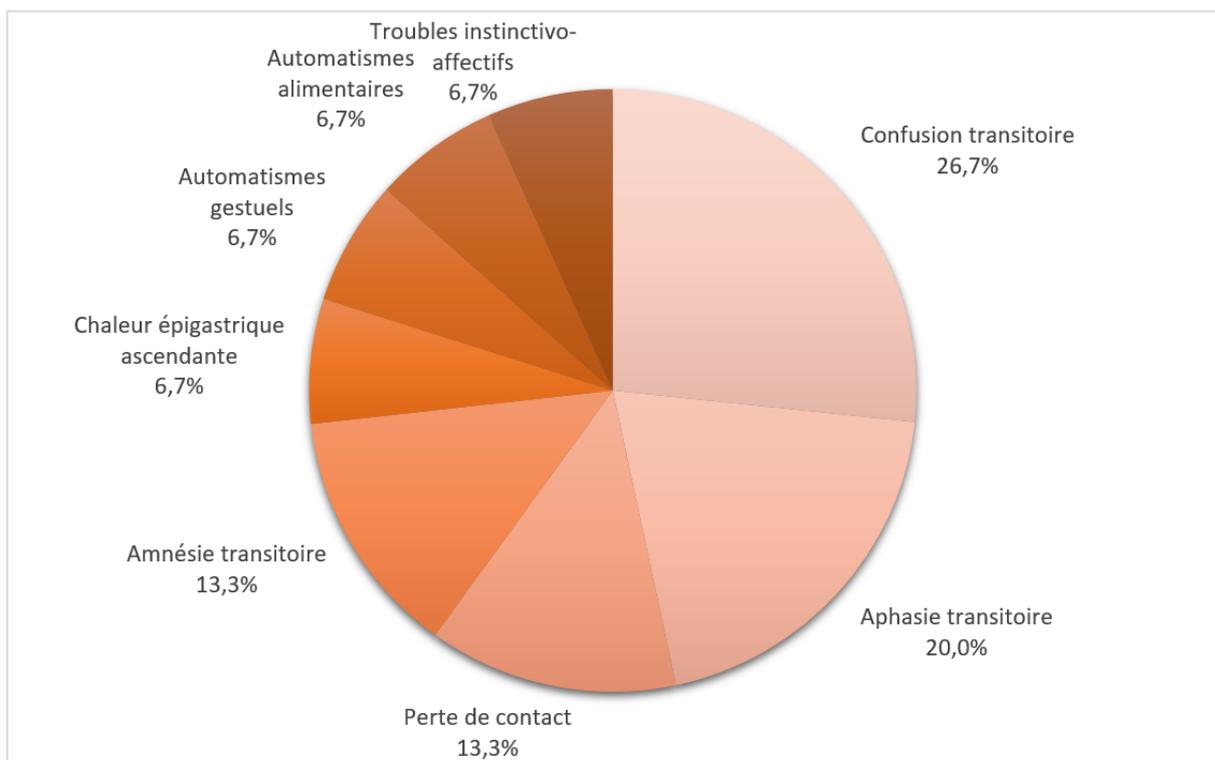


Fig. 12. Fréquence des différents symptômes rapportés par les patients.

Aucun patient n'a rapporté de clonies, d'hallucinations auditives, gustatives ou visuelles, ni de sensation de déjà-vu ou déjà-vécu, d'état de rêve, d'héautoscopie, de métamorphopsie, de vertige ictal. Il n'y a pas eu d'automatismes verbaux ou de signes de dysautonomie rapportés par les patients.

III. Enregistrement par vidéo-électroencéphalogramme de 24h

Sur 17 patients, 14 ont bénéficié d'un enregistrement par vidéo-électroencéphalogramme de 24h. Le rythme de fond était compris entre 8,5 Hz et 11 Hz chez tous les patients, avec une moyenne de 9,7 Hz. Parmi ces 14 patients, 4 enregistrements (soit 28,6%) ont montré des anomalies. Celles-ci sont présentées dans la figure 13.

Ainsi les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont les pointes : 100% des patients présentant un EEG anormal présentaient des pointes, toutes localisées en région temporale dans notre cohorte, avec une prédominance à gauche. Un patient en présentait également en région frontale. En plus des pointes, 50% des patients ayant des anomalies sur leur EEG présentaient également des polypointes en région temporale gauche associées à des pointes-ondes. L'autre moitié des patients présentant des anomalies EEG avaient des ondes lentes en région temporale bilatérale. Un patient présentait des ondes lentes en région frontale.

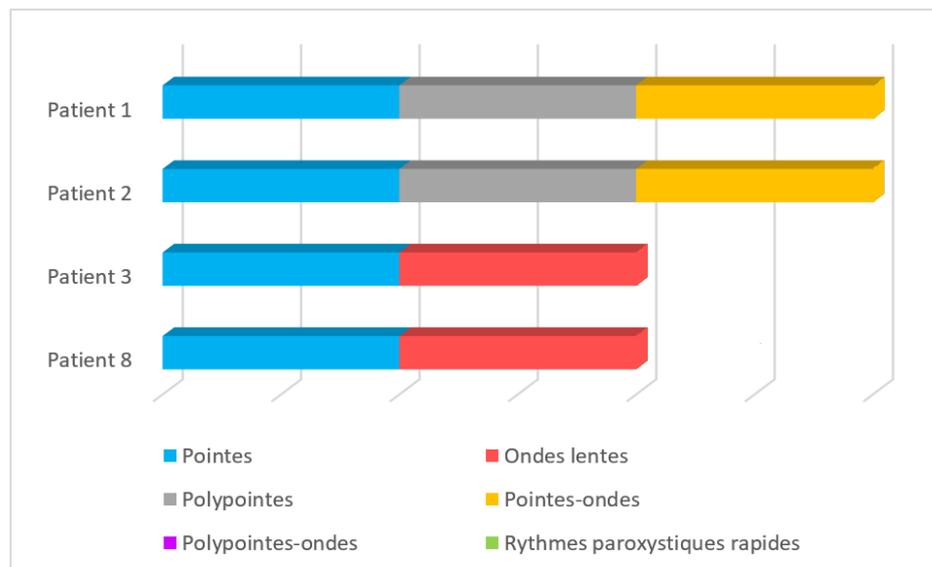


Fig. 13. Anomalies retrouvées sur les enregistrements vidéo-EEG de 24h.

IV. IRM cérébrale avec mesures volumétriques

Sur l'ensemble de notre cohorte, 14 patients ont pu bénéficier d'une IRM cérébrale avec mesures volumétriques. Les patients présentaient un score de Fazekas avec des valeurs comprises entre 0 et 2. Le score Scheltens moyen était de 2, avec des valeurs comprises entre 1 et 4. Sur l'ensemble de ces IRM, 13 (92,9%) sont revenues pathologiques avec au moins une zone cérébrale présentant une atrophie statistiquement significative par rapport aux normes pour l'âge.

1. Hippocampes, gyrus cingulaire et insula

6 patients (42,9%) présentaient une atrophie des hippocampes, avec une prédominance à gauche (5 patients soit 35,7%) par rapport à la droite (4 patients soit 28,6%). 2 patients (14,3%) présentaient une atrophie du gyrus cingulaire, 3 patients (21,4%) une atrophie de l'insula.

Patient	Hippocampes totales (%)	Hippocampe gauche (%)	Hippocampe droite (%)	Gyrus cingulaire (%)	Insula (%)
1	0,47	0,23	0,24	0,89	0,74
2	0,47	0,24	0,23	0,92	0,81
3	0,42	0,21	0,21	1,01	0,66
4	0,45	0,23	0,22	1,08	0,73
6	0,34	0,17	0,17	0,92	0,79
7	0,34	0,17	0,17	1,07	0,7
8	0,4	0,19	0,22	1,04	0,77
10	0,46	0,25	0,21	1,02	0,67
11	0,37	0,17	0,2	0,97	0,66
12	0,56	0,3	0,26	0,78	0,54
14	0,37	0,19	0,18	0,77	0,73
15	0,35	0,16	0,18	1,02	0,71
16	0,46	0,24	0,22	0,98	0,74
17	0,36	0,17	0,19	0,95	0,52

Tableau 3. Mesures volumétriques cérébrales exprimées en pourcentage du volume intracrânien total. Les valeurs présentant une atrophie statistiquement significative par rapport aux normes pour l'âge sont indiquées en couleur.

2. Lobes cérébraux frontaux, pariétaux, occipitaux, et temporaux

Les lobes cérébraux les plus souvent atrophiés étaient les lobes frontaux avec 10 patients (71,4%) qui présentaient une atrophie soit de la substance grise soit de la substance blanche. On retrouvait une atrophie pariétale chez 5 patients (35,7%), une atrophie occipitale chez 2 patients (14,3%). 3 patients (21,4%) présentaient une diminution de volume des lobes temporaux.

On note que pour l'ensemble des lobes cérébraux, ce ne sont pas les mêmes patients qui ont une atteinte de la substance grise par rapport à ceux qui ont une atteinte de la substance blanche.

Patient	Lobes frontaux SG (%)	Lobes frontaux SB (%)	Lobes pariétaux SG (%)	Lobes pariétaux SB (%)	Lobes occipitaux SG (%)	Lobes occipitaux SB (%)	Lobes temporaux SG (%)	Lobes temporaux SB (%)
1	11,01	11,51	6,60	7,30	3,55	2,68	7,20	4,71
2	10,76	10,15	7,25	7,28	3,81	2,60	7,55	4,47
3	12,57	10,75	7,62	6,33	4,00	1,95	8,43	4,28
4	11,68	7,87	7,88	6,17	3,62	2,37	8,57	3,86
6	12,75	8,26	8,45	5,85	3,38	2,11	7,60	4,05
7	13,18	7,66	9,32	4,49	4,02	1,61	8,64	3,33
8	11,21	9,58	7,70	6,06	3,28	2,02	7,65	3,91
10	11,18	7,74	6,94	5,55	3,04	2,13	7,87	3,93
11	12,29	9,43	8,14	5,77	3,74	1,86	7,94	3,60
12	7,95	9,58	6,43	6,81	3,15	2,89	5,84	4,99
14	11,61	10,44	6,98	6,25	3,67	2,63	7,52	4,54
15	11,56	10,15	7,42	6,38	3,56	1,77	7,66	3,91
16	12,57	8,44	7,92	4,97	3,79	1,79	8,95	3,93
17	10,33	9,36	7,14	6,84	2,89	2,44	7,13	4,09

Tableau 4. Mesures volumétriques cérébrales exprimées en pourcentage du volume intracrânien total. Les valeurs présentant une atrophie statistiquement significative par rapport aux normes pour l'âge sont indiquées en couleur. (Abréviations : SG = substance grise ; SB = substance blanche)

3. Substance grise, substance blanche et système ventriculaire

4 patients soit 28,6% des patients ayant bénéficié de cette mesure volumétrique présentaient une diminution du volume cérébral total, 3 patients (21,4%) une diminution de la substance grise totale. 2 patients (14,3%) présentaient une atrophie de la substance blanche. 3 patients (21,4%) avaient une augmentation significative du LCS. 3 patients (21,4%) avaient également une augmentation de volume des ventricules totaux, témoignant de la présence d'une atrophie sous-corticale.

Patient	Volume cérébral total (ml)	Substance grise (%)	Substance blanche (%)	LCS (%)	Ventricules totaux (%)
1	1014	39	34,1	26,9	2,93
2	1054,2	40,8	32,8	26,4	3,1
3	1093,3	44,3	30,6	25,2	2,9
4	957,7	41,9	26,4	31,7	3,16
6	939,7	41,3	28,2	30,5	4,07
7	917,5	46,6	23,4	29,9	5,51
8	900	41,3	28,6	30,2	2,73
10	846,2	37,8	26,3	35,9	6,28
11	1058,2	42,4	27,3	30,3	2,62
12	840,5	34,3	33,4	32,3	7,87
14	1075	39,8	31,1	29,1	2,5
15	881,8	40,3	29,1	30,6	2,33
16	1196,6	44	26,3	29,8	29,8
17	879,8	36,4	29,6	34	3,26

Tableau 5. Mesures volumétriques cérébrales exprimées en pourcentage du volume intracrânien total. Les valeurs présentant une atrophie ou une augmentation de volume statistiquement significative par rapport aux normes pour l'âge sont indiquées en couleur.

4. Synthèse

Les hippocampes sont la région cérébrale la plus fréquemment atrophiée dans notre cohorte avec une atteinte semblant prédominante à gauche. Ensuite par ordre de fréquence, les lobes cérébraux les plus atrophiés sont les lobes frontaux, puis pariétaux et enfin temporaux. Ainsi les lobes temporaux dans leur globalité semblent peu souvent atrophiés. L'ensemble de ces résultats sont présentés en figure 14.

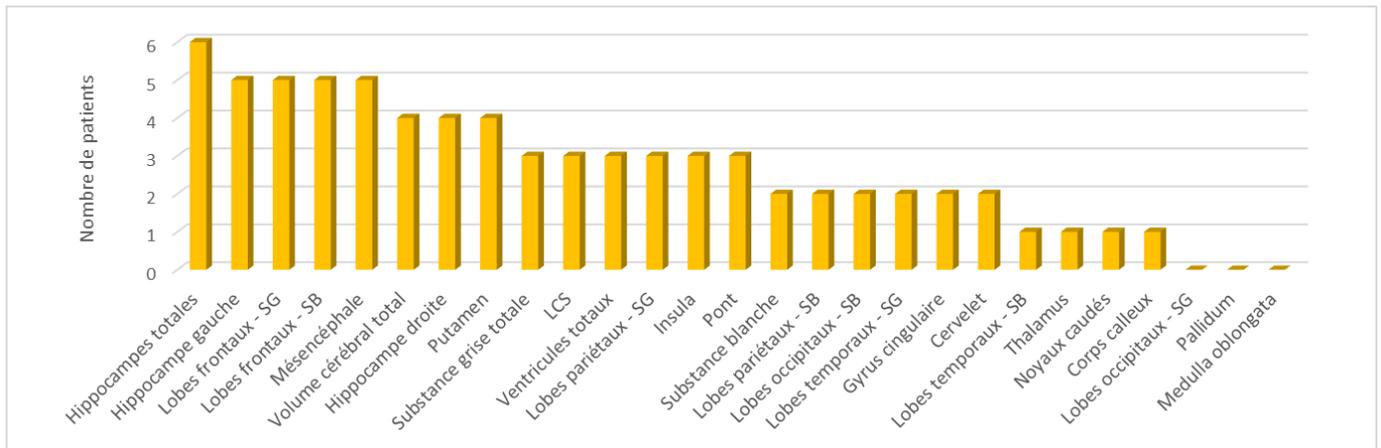


Fig. 14. Nombre de patients présentant une atrophie pour chacune des zones cérébrales mesurées.

V. Etude de corrélation descriptive

Parmi les 17 patients inclus dans notre étude, 12 patients ont pu être inclus dans la recherche de corrélation, l'ensemble des résultats du bilan neuropsychologique, de l'IRM cérébrale, de l'enregistrement vidéo-EEG et du questionnaire étant disponible. Pour cela nous avons réalisé une analyse factorielle multiple. Toute cette analyse est purement descriptive.

Le principe de cette analyse est de construire de nouvelles variables appelées dimensions qui maximisent la variance des données. Dans la suite de l'analyse, on ne prend en compte que les deux premières dimensions construites, le reste de la variance présente sur les dimensions suivantes est considéré comme du bruit de fond.

La figure 15 présente la contribution moyenne de chaque groupe de variables aux dimensions construites. Ainsi, l'âge, le sexe, les résultats du bilan neuropsychologique, les réponses au questionnaire, les volumes mesurés à l'IRM cérébrale et les antécédents sont les groupes de variables qui contribuent le plus à la construction des deux dimensions d'intérêt. Ce sont ces données qui sont les plus responsables de la variabilité entre les patients. En revanche, on note que l'EEG explique très peu les différences entre les individus.

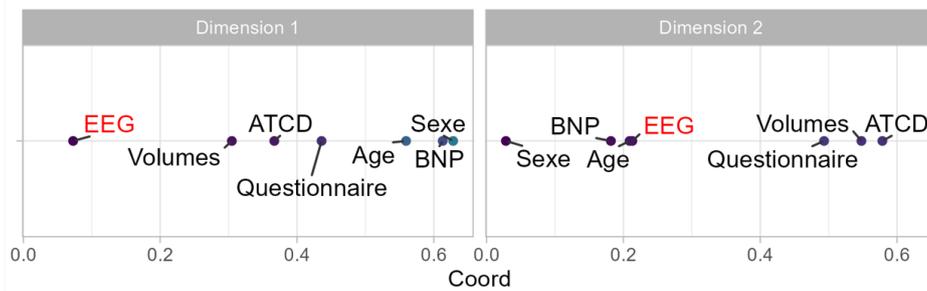


Fig. 15. Pourcentage de contribution moyenne de chaque groupe de variables à la construction des dimensions.

La figure 16 montre la contribution individuelle de chaque variable au modèle. Le code couleur allant de 0 à 1 (valeur appelée Cos) indique si la variable a beaucoup contribué à la construction de la dimension étudiée. A noter que les variables pour lesquelles les valeurs étaient les mêmes pour tous les patients n'apparaissent pas dans l'analyse puisqu'il n'y a pas de variabilité entre les individus pour de telles variables.

Ainsi on peut constater que pour la première dimension les variables représentant l'atteinte des fonctions exécutives sur le bilan neuropsychologique, l'atrophie de la substance grise frontale et le sexe féminin ont une valeur Cos proche de 1. Elles sont donc corrélées entre elles sur cette dimension. Dans notre échantillon, on peut donc dire que l'atteinte des fonctions exécutives est corrélée à l'atrophie de la substance grise frontale et au sexe féminin. On ne retrouve pas de corrélation particulière sur la deuxième dimension (valeurs de Cos trop faibles).

Notre analyse ne met pas en évidence de corrélations entre les enregistrements vidéo-EEG, les autres mesures volumétriques à l'IRM et la présence de symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporelle rapportés par les patients et leur entourage.

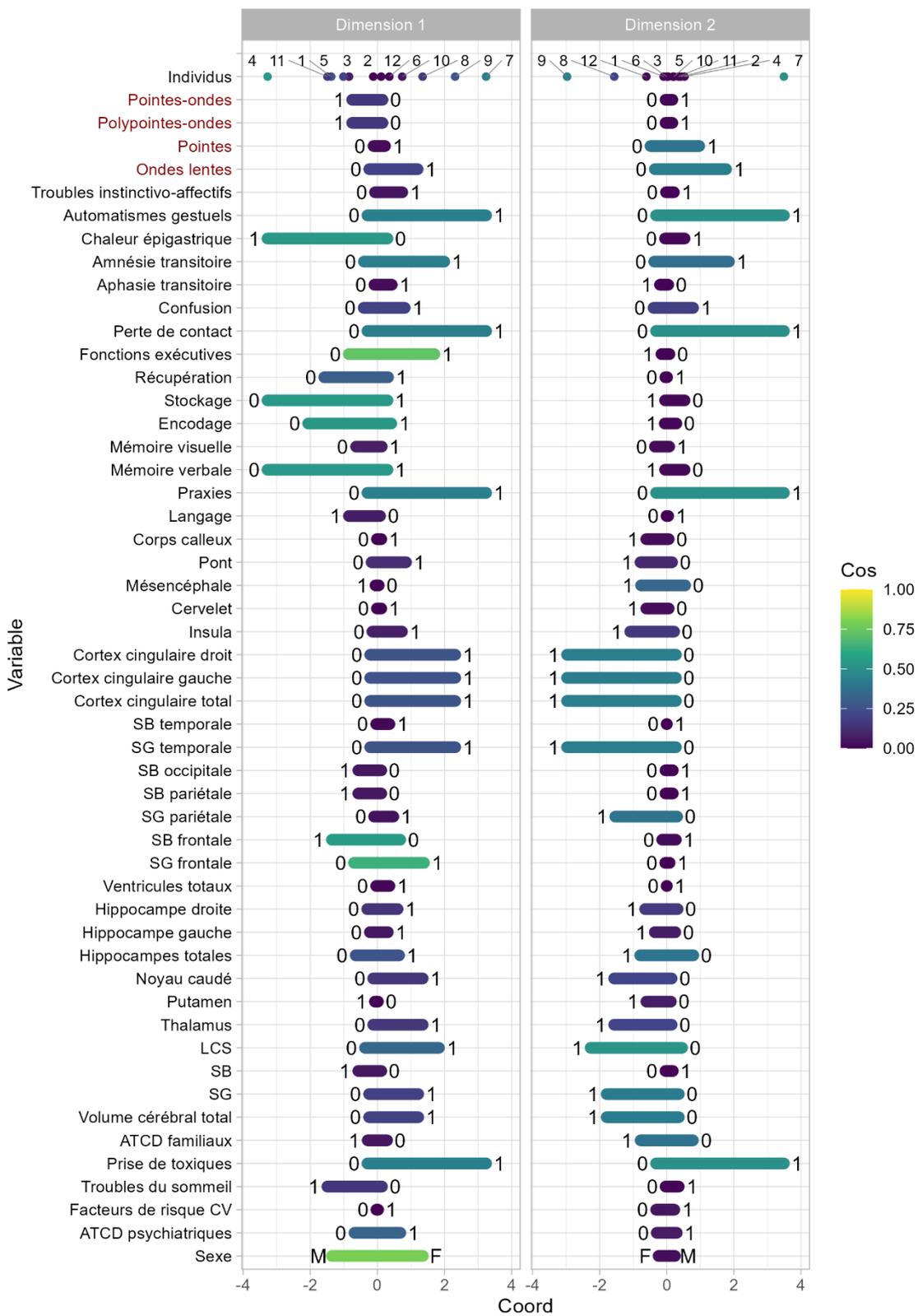


Fig.16. Analyse multifactorielle globale représentant la contribution individuelle de chaque variable au modèle final.

Discussion

Dans notre cohorte, près d'un tiers des patients rapportaient des symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale. Le symptôme le plus fréquemment rapporté était la confusion transitoire (un quart des symptômes rapportés), suivi d'aphasie transitoire, de perte de contact et d'amnésie transitoire. Enfin la sensation de chaleur épigastrique ascendante, les automatismes gestuels simples, les automatismes alimentaires et les troubles instinctivo-affectifs n'ont concerné qu'un seul patient pour chacun de ces symptômes.

Dans une étude américaine (29), 453 patients atteints de maladie d'Alzheimer avec MMSE > 16 étaient interrogés quant à la présence de symptômes évocateurs de crise d'épilepsie. 11,5 % des patients avaient donné au moins une réponse positive aux questions relatives aux crises, le détail des questions n'étant pas disponible. A notre connaissance, il n'a pas été réalisé d'étude recherchant la présence de symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale de manière systématique chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade prodromal. En revanche, la littérature comprend des études rétrospectives avec description a posteriori des symptômes épileptiques présentés par cette population lorsque le diagnostic d'épilepsie a été retenu. C'est le cas de la cohorte de Vossel et al. (30,31) qui présente des symptômes similaires à ceux présentés par nos patients. Sur les 12 patients de leur cohorte, les auteurs retrouvaient un quart des patients présentant des phénomènes sensoriels, puis pour 16,7% des patients des troubles instinctivo-affectifs (peur), des symptômes type amnésie transitoire, hallucinations olfactives, sensation de jamais-vu et de déjà-vu, clonies d'un membre. Moins fréquemment (8,3% des patients), ils retrouvaient des symptômes d'aphasie transitoire, de sensation de chaleur épigastrique ascendante et des automatismes gestuels.

Néanmoins, le remplissage de notre questionnaire par les patients et leur entourage peut être responsable d'un biais de mémorisation. En effet, cette méthode peut sous-estimer la présence de ces symptômes par oubli de la part du patient ou de son entourage, d'autant plus qu'il s'agit de symptômes transitoires pouvant être des phénomènes dysmnésiques et donc facilement rattaché à la maladie d'Alzheimer par le patient. Toutefois une des forces de notre étude est que notre cohorte soit constituée de patients au stade prodromal de leur pathologie (MMSE moyen à 25,4). Or à un stade précoce de la maladie, les patients présentent moins d'altérations du jugement et de la mémoire et sont plus susceptibles de mémoriser et de rapporter les symptômes subjectifs liés aux crises focales. On note que ces symptômes restent peu spécifiques, attestant de la difficulté diagnostique de

l'épilepsie focale temporale dans cette population. D'autre part, les symptômes rapportés par les patients semblent peu en lien avec la présence d'anomalies EEG dans notre étude.

En effet, parmi nos enregistrements par vidéo-EEG prolongé, 28,6% ont montré des anomalies épileptiformes. Seul 2 des 4 patients ayant présenté des anomalies épileptiformes à l'EEG avaient rapporté des symptômes. Les anomalies les plus fréquentes étaient les pointes temporales avec une prédominance à gauche, on retrouvait également des polypointes, des pointes-ondes ou des ondes lentes principalement en région temporale. Aucun patient n'a présenté de crise épileptique durant l'enregistrement. Dans leur cohorte, Liedorp et al. (32) ont étudié les EEG de 1674 patients suivis en Centre Mémoire dont 510 patients atteints de maladie d'Alzheimer. Parmi ces derniers, ils ont retrouvé une prévalence de 2% d'anomalies épileptiformes. Dans l'étude de Vossel et al. (30), les enregistrements EEG ont révélé une activité épileptiforme chez 6 % des patients avec MCI ou maladie d'Alzheimer qui n'avaient pas de crises d'épilepsie connues. Le diagnostic d'épilepsie n'a pu être retenu chez aucun des patients de ce groupe.

Cette différence peut s'expliquer par l'utilisation d'EEG standard de 20 min dans ces études. En effet, la majorité des anomalies épileptiformes sont enregistrées au cours du sommeil et l'enregistrement par vidéo-EEG de 24h constitue l'une des forces de notre étude. La majorité des anomalies épileptiformes enregistrées dans notre cohorte ont eu lieu lors des phases de sommeil. Dans une étude utilisant un enregistrement de 24h (33), les auteurs ont retrouvé 25% des patients présentant des anomalies épileptiformes parmi les sujets atteints de maladie d'Alzheimer au stade prodromal. Là aussi la majorité des anomalies étaient présentes dans le sommeil lent léger de phase II. Par ailleurs, dans les trois études, les anomalies épileptiformes étaient localisées principalement au niveau des électrodes temporales (90 %) ou frontales (10 %), en accord avec nos résultats.

La précision diagnostique de l'EEG pour l'épilepsie dans la MA reste faible. En effet, les anomalies épileptiformes interictales peuvent être observées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sans crises cliniques concomitantes manifestes (31,32). Dans leur cohorte, Liedorp et al. (32) ont réalisé un suivi longitudinal des patients ayant montré des anomalies épileptiformes. Ils ont trouvé un risque modéré de développer des crises épileptiques ultérieures (seul 2 des 10 patients suivis atteints de maladie d'Alzheimer de leur étude après 2 ans de suivi). Ainsi, ces anomalies EEG ne sont pas nécessairement synonymes d'épilepsie non diagnostiquée. D'autre part, les faux négatifs sont également fréquents : environ 50 % des EEG interictaux sont normaux chez les patients âgés dont l'épilepsie est connue (34). L'équipe de Cretin et al. (35) a mené une étude rétrospective sur 13 patients atteints de MA au stade prodromal avec un diagnostic retenu d'épilepsie. Parmi ces patients, 30 %

avaient des enregistrements EEG normaux. Dans ce cadre neurodégénératif, l'EEG est donc un outil qu'il convient d'interpréter avec prudence en raison de sa faible sensibilité et spécificité.

Ainsi les anomalies EEG retrouvées dans notre cohorte témoignent de l'hyperexcitabilité des réseaux de neurones notamment dans le lobe temporal, sans pour autant permettre de retenir le diagnostic d'épilepsie chez ces patients.

Concernant le profil cognitif de nos patients, ils présentaient tous un syndrome amnésique avec atteinte du stockage classiquement décrit dans la maladie d'Alzheimer, associé à une atteinte de l'encodage et de la récupération pour la majorité d'entre eux. Près de la moitié des patients présentaient également une fragilité des fonctions exécutives. Parmi les patients ayant présenté des anomalies épileptiformes, un patient présentait une fragilité langagière en plus du syndrome amnésique, une autre patiente présentait une fragilité praxique surajoutée à l'atteinte mnésique. Le patient présentant une atteinte de type MCI et une fragilité diffuse des fonctions exécutives et instrumentales n'a pas présenté d'anomalies sur le tracé EEG.

Dans la littérature, on retrouve une étude de 2019 (36) qui a comparé les données neuropsychologiques de deux groupes de patients : 13 patients atteints de MA prodromale sans décharges épileptiformes ni crises d'épilepsie et 7 patients atteints de MA prodromale avec crises d'épilepsie et décharges interictales. Une altération statistiquement significative des fonctions visuospatiales a été mise en évidence chez les patients avec comorbidité épileptique. Aucune différence n'a pu être démontrée entre les deux groupes concernant les fonctions d'orientation, d'attention, de mémoire, de fluence verbale, de langage. Concernant les scores cognitifs plus globaux, les scores MMSE étaient équivalents entre les deux groupes. En revanche, il y avait une nette tendance à la diminution du score ACE (Addenbrooke Cognitive Examination) dans le groupe avec copathologie épileptique sans que cela ne soit statistiquement significatif. Dans une autre étude de 2024 (33), les auteurs ont comparé des patients atteints de MA (stade prodromal et troubles neurocognitifs sévères confondus) avec et sans anomalies épileptiformes sur l'EEG. Là aussi, les scores au test RBANS (Repeatable Battery of the Assessment of Neuropsychological Status) étaient significativement diminués pour les fonctions visuospatiales et l'attention par rapport aux patients sans anomalies épileptiformes.

Dans ces deux mêmes études, on note une surreprésentation des femmes dans le groupe MA avec épilepsie par rapport au groupe MA sans épilepsie associée (de manière statistiquement significative dans l'étude de 2019, et non significative dans l'étude de 2024). Dans l'étude de Hovarth et al. (36), il

y avait également une nette tendance à une apparition plus précoce des troubles cognitifs chez les patients souffrant de crises d'épilepsie par rapport à ceux qui n'en souffraient pas (66,7 ans versus 68,4 ans), sans que la différence ne soit statistiquement significative.

Dans notre cohorte, on ne retrouve pas ces tendances. En effet, on note que parmi les 4 patients ayant présentés des anomalies épileptiformes, seule une était une femme. D'autre part, il y avait deux patients d'âge inférieur à 65 ans : le patient 14 (48 ans) et le patient 11 (62 ans). Ces deux patients présentaient un profil cognitif de type amnésique classique avec atteinte du stockage sur le bilan neuropsychologique sans autre atteinte. Ils n'ont pas rapporté de symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale et leur EEG était normal. En revanche, ils ont présenté une atrophie marquée sur l'IRM cérébrale. A noter que le patient 14 présentait une forme autosomique dominante de maladie d'Alzheimer par mutation PSEN1. Ces différences par rapport à la littérature disponible en termes de données démographiques et de profils cognitifs peuvent être liées à des variations dues au hasard en raison de la faible taille des cohortes, aussi bien dans notre étude que dans celles retrouvées dans la littérature.

Sur le plan biologique, une étude française de 2021 (37) a comparé les résultats des ponctions lombaires de 27 patients atteints de copathologie MA au stade prodromal et épilepsie avec ceux de 32 patients atteints de MA prodromal sans épilepsie associée. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de biomarqueurs dégénératifs. Les auteurs ont tout de même mis en évidence deux corrélations significatives entre les caractéristiques amyloïdes du LCS et les caractéristiques de l'EEG : une augmentation des taux moyens d'A β 1-42 était significativement corrélée à la présence d'anomalies épileptiformes sur l'enregistrement EEG et une augmentation des taux moyens d'A β 1-40 était significativement corrélée à la présence d'un ralentissement delta sur l'EEG. Ces résultats sont préliminaires et restent à explorer davantage à l'avenir. Dans notre cohorte, on note que les 4 patients ayant présenté des anomalies épileptiformes à l'EEG présentaient des dosages de protéine Tau, P-Tau et A β 1-42 proches de la moyenne du reste du groupe. Seul le patient 8 présentait un taux d'A β 1-42 franchement diminué.

Sur le plan radiologique, 92,9% des IRM de notre cohorte sont revenues pathologiques avec au moins une zone cérébrale présentant une atrophie statistiquement significative par rapport aux normes pour l'âge. Les hippocampes étaient la zone la plus fréquemment atteinte avec 42,9% des patients atteints, avec une prédominance de l'atrophie sur l'hippocampe gauche. Ces résultats sont en accord avec les patterns d'atrophie chez les patients atteints de MA. En effet, d'après les études IRM réalisées, on sait que le volume de l'hippocampe est déjà réduit de 10 à 15 % chez les patients atteints

de MA au stade prodromal (38) et de 15 à 30 % au stade de troubles neurocognitifs modérés de la MA (39). D'autre part dans notre cohorte, il est à noter que les lobes temporaux dans leur globalité sont peu souvent atrophiés avec par ordre de fréquence, une atrophie des lobes frontaux puis pariétaux et enfin temporaux. Or dans la littérature, l'atrophie corticale affecte très tôt le lobe temporal médian, c'est-à-dire le cortex entorhinal et l'hippocampe, puis s'étend rapidement au reste du cortex temporal. L'atrophie suit ensuite une trajectoire temporo-pariéto-frontale, tandis que les zones motrices sont généralement épargnées jusqu'aux stades avancés de la maladie (40).

En revanche dans la littérature, les patients atteints de copathologie Alzheimer et épilepsie semblent présenter une plus grande atrophie des lobes temporaux, pariétaux et frontaux par rapport à ceux n'ayant pas d'épilepsie associée. Dans une étude de 2019 menée sur 20 patients (36), les patients présentant une MA prodromale associée à des crises épileptiques présentaient une atrophie plus marquée au niveau du lobe pariétal et notamment du précunéus par rapport à ceux qui n'avaient pas de crises. Dans une autre étude de 2018 menée sur 12 patients (41), les patients atteints de copathologie Alzheimer et épilepsie présentaient un volume cortical inférieur à ceux atteints de MA sans épilepsie dans le lobule pariétal inférieur droit, dans les gyri frontaux médians, supérieurs et inférieurs, dans les gyri temporaux moyens et parahippocampiques. Ces résultats sont à considérer avec précaution au vu du faible nombre de patients dans ces études.

Dans notre cohorte, les 4 patients présentant des anomalies épileptiformes étaient dans le groupe présentant le moins d'atrophie cérébrale, avec un patient présentant une atrophie de la substance grise pariétale et deux patients une atrophie de la substance grise frontale. Ces résultats sont à interpréter avec tout autant de précaution au vu de la faible taille de notre cohorte et d'autres études plus approfondies sont nécessaires.

Concernant les résultats de l'analyse factorielle multiple, notre objectif était de rechercher d'éventuelles corrélations entre les enregistrements en vidéo-EEG, les mesures volumétriques à l'IRM, les profils cognitifs et la présence de symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale rapportés par les patients et leur entourage. Dans notre échantillon, nous avons mis en évidence une corrélation entre la fragilité des fonctions exécutives et l'atrophie de la substance grise frontale. Les fonctions exécutives étant sous-tendues par le lobe frontal, l'association entre l'atteinte de ces fonctions et une atrophie de la substance grise frontale est cohérente. D'autre part, notre analyse n'a pas permis de mettre en évidence de corrélations avec les anomalies épileptiformes retrouvées sur les enregistrements vidéo-EEG, ni avec la présence de symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale rapportés par les patients et leur entourage.

Ainsi on compte parmi les points forts de notre étude : le schéma prospectif du recueil de données, qui permet d'obtenir des informations plus fiables qu'en rétrospectif, d'autant plus chez des patients présentant une atteinte cognitive débutante ; l'enregistrement EEG de longue durée sur 24h comprenant une étude du sommeil ; l'utilisation d'IRM avec mesures volumétriques, plus précise qu'une IRM classique. En revanche, le recueil monocentrique en CHU est peu représentatif de la population générale. De plus, le faible effectif de patients est responsable d'une faible puissance imposant d'interpréter les résultats de notre étude avec précaution.

Il pourra être intéressant d'effectuer des études complémentaires afin de réaliser un suivi à moyen et long terme des patients présentant des anomalies épileptiformes, et ainsi déterminer les profils de patients qui développeront une épilepsie ultérieurement. La présence de ces anomalies épileptiformes pose également la question de l'intérêt d'un traitement antiépileptique chez ces patients. Une étude menée sur 95 patients atteints de maladie d'Alzheimer et présentant une épilepsie focale (42) a montré une amélioration avec certains traitements dans des domaines cognitifs spécifiques tels que l'attention et la fluidité verbale. Vossel et al. ont réalisé en 2021 un essai clinique sur 34 patients atteints de maladie d'Alzheimer avec MMSE > 18 (43). Les patients ont bénéficié d'un enregistrement EEG nocturne et d'un protocole MEG-EEG d'une heure. Des anomalies épileptiformes ont été détectées chez 38,2 % des patients, principalement dans les régions temporales gauche. Puis ils ont administré 125 mg de lévétiracétam aux patients pendant 4 semaines. Les auteurs ont ensuite comparé les patients présentant des anomalies épileptiformes et ceux n'en présentant pas. Le critère de mesure principal était l'amélioration du score mesurant les fonctions exécutives. Les critères de jugement secondaire comprenaient une étude de tâche d'apprentissage, d'évaluation du Stroop et la sous-échelle cognitive de l'ADAS-Cog ainsi que le niveau d'autonomie par l'échelle ADCS- Activities of Daily Living Inventory. Bien qu'aucune différence significative n'ait été constatée pour le critère de jugement principal, le lévétiracétam a été bien toléré et une amélioration significative des performances de la tâche de dénomination de Stroop et de la tâche de mémoire spatiale a été démontrée dans le groupe de patients atteints de MA et présentant des anomalies épileptiformes. Le lévétiracétam a également amélioré les performances cognitives globales dans ce groupe, mesurées par les scores ADAS-Cog et les scores exécutifs (NIH EXAMINER), mais les résultats n'étaient pas significatifs.

De nombreuses études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt des traitements antiépileptiques dans des populations similaires à celles de notre étude. Un essai randomisé en cross-over mené par Mouhsin Shafi et al. (fin prévue en novembre 2024) est en cours auprès de 85 participants atteints de

la maladie d'Alzheimer au stade précoce afin d'évaluer l'efficacité du lévétiracetam pour réduire l'hyperexcitabilité du réseau neuronal chez ces patients et pour améliorer les fonctions cognitives.

Une autre étude menée par Malone et al. regroupant 65 patients âgés de 60 à 90 ans a été conçue pour déterminer si le lévétiracetam modifie la gravité des symptômes cognitifs et psychocomportementaux (troubles de la mémoire, agitation, dépression, apathie) chez les patients atteints de la MA présentant des anomalies épileptiformes par rapport aux patients atteints de MA ne présentant pas de décharges épileptiformes (fin du recrutement des patients prévue en juin 2025).

Conclusion

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie est une copathologie relativement fréquente qui favorise le déclin cognitif. Les symptômes suggérant un phénomène épileptique temporal sont fréquents chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade prodromal. Ils restent peu spécifiques et semblent peu corrélés aux anomalies retrouvées à l'enregistrement vidéo-EEG dans notre étude, attestant de la difficulté diagnostique de cette pathologie dans cette population. Dans notre cohorte, on retrouve des anomalies épileptiformes prédominant en région temporale gauche chez un quart des patients, ce qui est cohérent avec la littérature actuelle. Néanmoins il n'y a pas eu de crises épileptiques enregistrées parmi nos patients : la présence de ces anomalies épileptiformes ne permet pas de retenir le diagnostic d'épilepsie et doit être interprétée avec précaution. Dans notre cohorte, la quasi-totalité des patients présentaient une atrophie cérébrale prédominant en région temporale interne, en lien avec la physiopathologie de la MA. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le profil cognitif, le profil d'atrophie cérébrale, les symptômes rapportés par les patients et les anomalies EEG dans notre étude, mais cela peut être dû au faible nombre de patients et des études complémentaires sont nécessaires. D'autre part, des études complémentaires seraient intéressantes afin d'évaluer le risque de survenue ultérieure d'une épilepsie chez nos patients ayant présenté des anomalies épileptiformes, et d'évaluer l'intérêt d'un traitement antiépileptique dans ces situations.

Bibliographie

1. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. oct 2017;139:153-67.
2. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 5 sept 2013;501(7465):45-51.
3. De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*. 11 févr 2016;164(4):603-15.
4. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 24 avr 2021;397(10284):1577-90.
5. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. juin 2016;8(6):595-608.
6. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(7):888-98.
7. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. août 2024;20(8):5143-69.
8. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. juin 2021;20(6):484-96.
9. 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. *Alzheimer's & Dementia*. 1 avr 2018;14(4):535-62.
10. Du AT, Schuff N, Kramer JH, Ganzer S, Zhu XP, Jagust WJ, et al. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology*. 10 févr 2004;62(3):422-7.
11. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hänninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*. 1 mars 2004;25(3):303-10.
12. Vemuri P, Jack CR. Role of structural MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 31 août 2010;2(4):23.
13. Querol Pascual MR. Temporal Lobe Epilepsy: Clinical Semiology and Neurophysiological Studies. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. déc 2007;28(6):416-23.
14. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. août 1989;30(4):389-99.
15. Gigli GL, Valente M. Sleep and EEG interictal epileptiform abnormalities in partial epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. sept 2000;111:S60-4.
16. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):962-72.
17. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology*. mars 1996;46(3):727-30.
18. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges: Epilepsy in the elderly. *Acta Neurologica Scandinavica*. oct 2011;124(4):223-37.
19. Noebels JL. A Perfect Storm: Converging Paths of Epilepsy and Alzheimer's Dementia Intersect in the Hippocampal Formation. *Epilepsia*. janv 2011;52(Suppl 1):39-46.
20. Lesné S, Ali C, Gabriel C, Croci N, MacKenzie ET, Glabe CG, et al. NMDA receptor activation inhibits alpha-secretase and promotes neuronal amyloid-beta production. *J Neurosci*. 12 oct 2005;25(41):9367-77.
21. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron*. 22 déc 2005;48(6):913-22.

22. Paudel YN, Angelopoulou E, Jones NC, O'Brien TJ, Kwan P, Piperi C, et al. Tau Related Pathways as a Connecting Link between Epilepsy and Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci*. 16 oct 2019;10(10):4199-212.
23. Altuna M, Olmedo-Saura G, Carmona-Iragui M, Fortea J. Mechanisms Involved in Epileptogenesis in Alzheimer's Disease and Their Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 13 avr 2022;23(8):4307.
24. Sen A, Thom M, Martinian L, Harding B, Cross JH, Nikolic M, et al. Pathological tau tangles localize to focal cortical dysplasia in older patients. *Epilepsia*. août 2007;48(8):1447-54.
25. Rabinovici GD, Lee SE, Naasan G, Hegde M, Cornes SB, Henry ML, et al. Seizures and Epileptiform Activity in the Early Stages of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 1 sept 2013;70(9):1158-66.
26. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychol Rev*. déc 2007;17(4):445-54.
27. Hanby MF, Al-Bachari S, Makin F, Vidyasagar R, Parkes LM, Emsley HCA. Structural and physiological MRI correlates of occult cerebrovascular disease in late-onset epilepsy. *Neuroimage Clin*. 20 août 2015;9:128-33.
28. Rahmani F, Jindal S, Raji CA, Wang W, Nazeri A, Perez-Carrillo GG, et al. Validity Assessment of an Automated Brain Morphometry Tool for Patients with De Novo Memory Symptoms. *AJNR Am J Neuroradiol*. mars 2023;44(3):261-7.
29. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol*. août 2009;66(8):992-7.
30. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, et al. Seizures and Epileptiform Activity in the Early Stages of Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*. 1 sept 2013;70(9):1158-66.
31. Cretin B, Philippi N, Bousiges O, Dibitonto L, Sellal F, Martin-Hunyadi C, et al. Do we know how to diagnose epilepsy early in Alzheimer's disease? *Rev Neurol (Paris)*. juin 2017;173(6):374-80.
32. Liedorp M, Stam CJ, Van Der Flier WM, Pijnenburg YAL, Scheltens P. Prevalence and Clinical Significance of Epileptiform EEG Discharges in a Large Memory Clinic Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(5):432-7.
33. Nous A, Seynaeve L, Feys O, Wens V, De Tiège X, Van Mierlo P, et al. Subclinical epileptiform activity in the Alzheimer continuum: association with disease, cognition and detection method. *Alzheimers Res Ther*. 23 janv 2024;16(1):19.
34. Van Cott AC. Epilepsy and EEG in the tElderly. *Epilepsia*. mars 2002;43(s3):94-102.
35. Cretin B, Sellal F, Philippi N, Bousiges O, Di Bitonto L, Martin-Hunyadi C, et al. Epileptic Prodromal Alzheimer's Disease, a Retrospective Study of 13 New Cases: Expanding the Spectrum of Alzheimer's Disease to an Epileptic Variant? *J Alzheimers Dis*. 18 avr 2016;52(3):1125-33.
36. Horvath A, Kiss M, Szucs A, Kamondi A. Precuneus-Dominant Degeneration of Parietal Lobe Is at Risk of Epilepsy in Mild Alzheimer's Disease. *Front Neurol*. 2019;10:878.
37. Cretin B, Bousiges O, Hauteclouque G, Philippi N, Blanc F, Dibitonto L, et al. CSF in Epileptic Prodromal Alzheimer's Disease: No Diagnostic Contribution but a Pathophysiological One. *Front Neurol*. 2021;12:623777.
38. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*. nov 2009;19(11):1055-64.
39. van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F, Ferro JM, Pantoni L, Basile AM, et al. Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2005;76(11):1497-500.
40. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Research Reviews*. sept 2016;30:25-48.
41. Hahm J, Kim KK, Kim DW. Seizure-Related Cortical Volume Alterations in Alzheimer's Disease: A Preliminary Study. *J Epilepsy Res*. juin 2018;8(1):33-40.
42. Cumbo E, Ligorì LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav*. 1 avr 2010;17(4):461-6.

43. Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ, La A, Ah Pook K, Castro M, et al. Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 1 nov 2021;78(11):1345-54.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire sur les symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale.

Les symptômes doivent être transitoires, de durée de quelques secondes, minutes ou plus rarement heures. Cela doit se produire sur plusieurs jours, semaines ou mois et ne pas être isolé.

Symptômes cliniques	Questions
Perte de contact	Notez-vous des moments dans la journée où votre proche semble déconnecté, ne répondant plus aux questions ni aux sollicitations, pendant quelques secondes ou minutes ?
Confusion	Notez-vous des moments dans la journée où votre proche semble désorienté dans le temps et/ou dans l'espace pendant quelques secondes ou minutes ?
Mouvement clonique	Avez-vous objectivé des mouvements transitoires de type secousse musculaire d'un ou plusieurs membres ?
Hallucination olfactive	Vous arrive-t-il de sentir des odeurs agréables ou désagréables, de manière répétée, et transitoire ?
Hallucination auditive	Vous arrive-t-il d'entendre des bruits, bourdonnements, brouhaha, de manière répétée, et transitoire ?
Hallucinations gustatives	Vous arrive-t-il d'avoir la sensation d'un goût métallique dans la bouche ? Ou alors de goût agréable ou désagréable ?
Hallucinations visuelles	Vous arrive-t-il de voir des personnes, des objets ou des animaux, de manière répétée, et transitoire ?
Aphasie transitoire	Notez-vous des moments dans la journée où le flux des idées est désorganisé, le langage incompréhensible, les mots sont plus difficiles à trouver mais de manière transitoire pendant quelques secondes ou minutes ?
Amnésie transitoire	Notez-vous des moments dans la journée où le patient semble plus perdu, avoir plus des difficultés à se souvenir de certaines choses, notamment au réveil ?
Sensation de chaleur ascendante ou chaleur épigastrique ascendante	Ressentez-vous une sensation de chaleur globale ou débutant au niveau épigastrique et ascendante ?
Sensation de déjà-vu et déjà-vécu (ou l'inverse sensation de jamais-vu/vécu)	Avez-vous parfois l'impression d'avoir déjà-vu ou vécu une scène (sensation de familiarité), de manière transitoire et répétée ?
Etat de rêve	Ressentez-vous parfois l'impression d'être replongé dans le passé, de revivre une scène réellement vécue ou même de vivre une scène totalement imaginaire, comme dans un rêve ?
Héautoscopie (dédoublement de soi, sortie de corps) /métamorphose	Notez-vous des épisodes où vous avez l'impression d'un dédoublement de votre corps, ou alors de sortir de votre corps et d'observer la pièce à l'extérieur de votre corps ?
Vertige ictal	Ressentez-vous des vertiges transitoires ?
Automatismes oro-alimentaires	Notez-vous des moments dans la journée où votre proche présente des mouvements à type de mâchonnement, déglutition, salivation, purléchage, mastication ?
Automatismes verbaux	Notez-vous des moments dans la journée où votre proche présente des exclamations brutales, stéréotypées verbales, chantonnement ?
Automatismes gestuels simples	Notez-vous des moments dans la journée où votre proche présente des mouvements à type de frottement de mains, moulinets, manipulation d'objets ?
Troubles instinctivo-affectifs : Peur, anxiété, énervement, tristesse ou joie	Ressentez-vous parfois des accès d'anxiété, de peur, d'énervement, de tristesse et/ou de joie, de manière transitoire et répétée ?
Signes de dysautonomie	Avez-vous déjà ressenti des accès de palpitations, difficultés respiratoires, salivation, déglutition, sueurs, horripilation, pâleur, rougeur, de manière transitoire et répétée ?

Bleu = Question à poser aux proches uniquement

Vert = Question à poser aux proches et au patient

Noir = Question à poser uniquement au patient

Annexe 3. Echelle Désinhibition Apathie Persévérations Hyperoralité Négligence Empathie (DAPHNE-6)

DAPHNE Désinhibition Apathie Persévérations Hyperoralité Négligence Empathie

(Boutoleau-Brettonnière, 2015)

Cut off pour le diagnostic de vf-DFT: Screening > à 4/6 et Diagnostic > à 15/40

	NA	Normal (0)	Trouble très léger (1)	Trouble léger (2)	Trouble modéré (3)	Trouble sévère (4)
1 Désinhibition						
Perte des convenances sociales		Pas de trouble	Le sujet fait des remarques désagréables, blessantes à ses proches : le sujet recherche des contacts avec des gens qu'il ne connaît pas	Le sujet fait des remarques désagréables, gênantes, blessantes aux gens qu'il ne connaît pas	Le sujet n'est plus capable de participer à une activité sociale du fait de conduites inappropriées (impatience aux caisses de supermarché etc.).	Le sujet interrompt les activités des gens qu'il ne connaît pas, a des actions inappropriées telles, qu'il trouble l'ordre social (propos obscènes, déambulation, urination...)
Jovialité inappropriée		Pas de trouble	Le sujet est jovial et rit excessivement mais dans des situations appropriées et peut se taire si on lui dit	Le sujet est jovial et rit excessivement dans des situations appropriées mais sans pouvoir s'arrêter	Le sujet est jovial dans des situations gênantes socialement (en abordant des inconnus...)	Le sujet est jovial et dit des choses inconvenantes et très gênantes (blagues, ricanelement) dans des situations inappropriées (lors de funérailles, devant de jeunes enfants...)
Dépenses inconsidérées		Pas de trouble	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur mais peut être en partie raisonné	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur sans pouvoir être raisonné	Le sujet achète à de multiples reprises des objets qui ne lui servent à rien, des objets onéreux et ne comprend pas que c'est excessif	Le sujet s'est endetté du fait de ses achats multiples, ou du fait de jeux d'argent (casino, grattage etc.)
Désinhibition sexuelle		Pas de trouble	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation mais peut s'arrêter	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et incontrôlés. Il peut joindre le geste à la parole.	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et incontrôlés. Il joint le geste à la parole et est indécent (se déshabille dans des endroits inappropriés...).	Le sujet a des conduites sexuelles inappropriées (masturbation en public, zoophilie, attouchement sur mineurs...)
2 Apathie						
Perte d'initiative, d'intérêt social		Pas de trouble	Le sujet doit être stimulé pour faire des activités inhabituelles mais réussit à les faire.	Le sujet peut faire ses activités habituelles mais s'interrompt dans la réalisation d'une tâche habituelle. Il peut la reprendre si on le stimule	Le sujet s'interrompt dans la réalisation d'une tâche et ne reprend pas quand on le stimule ou n'a plus envie de faire ses activités habituelles	Le sujet n'est intéressé par rien, ne fait rien de la journée malgré les stimulations, il reste assis dans son fauteuil ou couché toute la journée
3 Perte d'empathie						
Emoussement affectif, indifférence		Pas de trouble	Le sujet se plaint d'avoir moins d'affects envers ses proches	Le sujet s'intéresse moins aux récits de ses proches ou aux faits d'actualité connotés émotionnellement. Il exprime moins ses émotions	Le sujet est indifférent vis-à-vis de ses proches au point de ne pas être attentionné ou n'est plus concerné lorsque l'on parle de lui	Le sujet n'exprime ou ne décode plus aucune émotion ; il peut avoir des réactions émotionnelles inappropriées
4 Persévérations						
Idees fixes, comportements stéréotypés (tics, collectionnisme, bruxisme...)		Pas de trouble	Le sujet amasse des objets ou a du mal à jeter ou a une activité de plus en plus routinière	Le sujet collectionne des objets inhabituels, ou ne jette plus rien ou a des activités ritualisées (même trajet...) ou des obsessions (heure...) Mais cela est compatible avec une vie sociale.	Le sujet accumule quantité d'objets ou a très souvent du mal à rester assis... Il a des rituels très fréquents au point de nuire à son entourage	Le sujet a des rituels incessants : grincement de dents, frottement sur corps, (voire blessure par grattage), manipulation de vêtements, agrippement d'objets à sa portée, répétition de mots ou de phrases. Ne tient pas en place
5 Hyperoralité						
Troubles du comportement alimentaire -préférence nouvelle pour les sucreries		Pas de trouble	Le sujet a une préférence nouvelle pour les sucreries alors qu'il n'en mangeait pas avant.	Le sujet a des préférences ou bizarreries alimentaires que l'on peut en partie raisonner.	Le sujet mange ou boit de manière excessive sans que l'on puisse le raisonner (cadenas sur les placards...)	Le sujet mange ou boit tout ce qui est à sa portée, y compris dans les assiettes et les verres des autres ou mange des choses non comestibles.
Boulimie, glotonnerie		Pas de troubles	Le sujet mange plus qu'avant, a pris du poids	Le sujet mange de manière glotonne, voracement, sans cependant se salir	Le sujet mange vite, salement, mange de grosses bouchées au risque de s'étouffer	Le sujet mange salement, avec les mains, ne coupe plus ses aliments, garde les aliments dans la bouche. A pris beaucoup de poids.
6 Négligence						
Négligence de l'hygiène personnelle Négligence vestimentaire		Pas de trouble	Le sujet est moins coquet, moins soigné dans sa tenue.	Le sujet doit être stimulé pour aller se laver ou pour changer de vêtements	Le sujet peut se laver ou changer de vêtements uniquement sous la menace ou par ruse de ses proches	Incurie majeure (ongles sales, cheveux sales, vêtements tachés etc.)

Annexe 4. Questionnaire MAYO fluctuations



INITIAL VISIT PACKET NACC UNIFORM DATA SET (UDS) LBD MODULE

Form B5L: Mayo Fluctuations Scale

ADC name: _____ Subject ID: _____ Form date: ____/____/____

Visit #: _____ Examiner's initials: _____

INSTRUCTIONS: This form is to be completed by a clinician or other trained health professional, based on co-participant response. For additional clarification and examples, see LBD Module Coding Guidebook for Initial Visit Packet, Form B5L. Check only one box per question.

DIRECTIONS: Please mark the answer that best describes the participant within the past 6 months.

1. Is the participant drowsy and lethargic during the day, despite getting enough sleep the night before?	<input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1 Yes <input type="checkbox"/> 9 Unknown
2. Does the participant sleep 2 or more hours during the day (before 7:00 p.m.)?	<input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1 Yes <input type="checkbox"/> 9 Unknown
3. Are there times when the participant's flow of ideas is disorganized, unclear, or not logical?	<input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1 Yes <input type="checkbox"/> 9 Unknown
4. Does the participant tend to stare into space for long periods of time?	<input type="checkbox"/> 0 No <input type="checkbox"/> 1 Yes <input type="checkbox"/> 9 Unknown

Annexe 5. Questionnaire sur les symptômes neurovégétatifs.

Projet DIU MA2 Maladie à corps de Lewy Neurovégétatif et Neurosensoriel
Frédéric Blanc

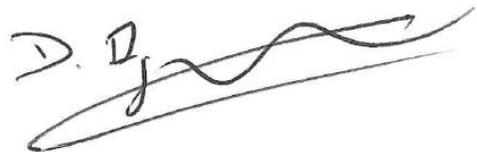
- **Phénomènes neurovégétatifs :**
- ✓ **Hypotension orthostatique :**
 - Pression artérielle allongée après 5 minutes de repos : _____ / _____ mm Hg
 - Fréquence cardiaque : _____ bpm
 - Pression artérielle debout après 1 minute : _____ / _____ mm Hg
 - Fréquence cardiaque : _____ bpm
 - Pression artérielle debout après 3 minutes : _____ / _____ mm Hg
 - Fréquence cardiaque : _____ bpm
 - ✓ **Présence d'une sécheresse :** Buccale : Oui Non
Oculaire : Oui Non
Nasale : Oui Non
 - ✓ **Hypersalivation :** 0 = salivation normale
1 = hypersalivation occasionnelle
2 = hypersalivation journalière ou permanente
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
 - ✓ **Lacrimation :** 0 = lacrimation normale
1 = larmoiement occasionnel
2 = larmoiement journalier ou permanent
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
pour cet item il ne sera pas tenu compte des rhinorrhées saisonnières
 - ✓ **Rhinorrhée :** 0 = Normal
1 = rhinorrhée occasionnelle
2 = rhinorrhée journalière ou permanente
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
 - ✓ **Photophobie :** 0 = sensibilité normale à la lumière
1 = photophobie occasionnelle ou avec seulement certains types de lumière
2 = photophobie permanente ou avec tous types de lumières
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
 - ✓ **Constipation :** 0 = pas de changement du transit intestinal habituel
1 = Constipation occasionnelle mais ne nécessitant pas de traitement
2 = Constipation fréquente nécessitant l'utilisation de laxatifs
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
 - ✓ **Troubles sexuels :** 0 = pas de problèmes
1 = Légèrement modifiés comparés à l'état antérieur
2 = Sévèrement modifiés par rapport à l'état antérieur
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
- : Baisse de la libido
 - : Augmentation de la libido
 - : Troubles de l'érection
- ✓ **Troubles urinaires :** 0 = pas de problèmes
1 = Légèrement modifiés comparés à l'état antérieur
2 = Sévèrement modifiés par rapport à l'état antérieur
- Pollakiurie Oui Non
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
 - Fuite urinaire Oui Non
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
 - Vessie rétentiviste Oui Non
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
 - Résidu post-mictionnel Oui Non
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
 - Autre Oui Non
Si oui, préciser _____ depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
- ✓ **Troubles du goût :** 0 = pas de problèmes
1 = Troubles du goût occasionnels
2 = Troubles du goût journaliers ou permanents
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)
- ✓ **Troubles de l'odorat :** 0 = pas de problèmes
1 = Troubles de l'odorat occasionnels
2 = Troubles de l'odorat journaliers ou permanents
Si oui, depuis _____ (nombre de mois ou d'années)

Vu, le Directeur de Thèse

Dr. Bencheikh 

Dr. Balaguer 

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le 26/08/2024**



JELSCH Léna

60 pages – 5 tableaux – 16 figures – 5 annexes

Résumé :

Introduction : Les patients présentant une maladie d'Alzheimer (MA) constituent une population à risque d'épilepsie : l'amyloïdogénèse et la tauopathie semblent abaisser le seuil d'hyperexcitabilité neuronale rendant les patients plus susceptibles de présenter des crises épileptiques focales temporales. Si cette épilepsie est non diagnostiquée et donc non traitée, celle-ci peut majorer le déclin cognitif ainsi que l'atrophie au niveau des foyers épileptogènes. Notre objectif principal était de décrire une cohorte de patients atteints de MA au stade prodromal afin d'étudier les anomalies électroencéphalographiques, l'atrophie cérébrale et les différents symptômes évocateurs d'épilepsie temporale présents dans cette population.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude transversale et observationnelle, avec un recrutement prospectif, monocentrique au CHU de Tours sur une durée de 18 mois, de janvier 2023 à juin 2024. Les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique, d'une IRM cérébrale avec mesures volumétriques, et d'un enregistrement vidéo-EEG de 24h. Ils ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire regroupant les symptômes évocateurs d'épilepsie focale temporale.

Résultats : Dix-sept patients ont été inclus dans l'étude. 35,3% des patients ayant répondu au questionnaire ont rapporté des symptômes dont le plus fréquent était la confusion transitoire. 92,9% des IRM cérébrales réalisées ont montré une atrophie statistiquement significative par rapport aux normes pour l'âge, avec une prédominance de l'atteinte au niveau hippocampique. 28,6% des enregistrements par vidéo-EEG de 24h ont montré des anomalies, la plus fréquente était les pointes temporales avec une prédominance à gauche.

Conclusion : Les symptômes suggérant un phénomène épileptique temporel sont très fréquents chez les patients atteints de MA au stade prodromal. Ils restent peu spécifiques, attestant de la difficulté diagnostique de cette pathologie dans cette population. La quasi-totalité de ces patients présentent une atrophie cérébrale prédominant en région temporale interne, en lien avec la physiopathologie de l'affection. Un quart des patients présente des anomalies épileptiformes temporales gauches, sans qu'il n'y ait eu de crises épileptiques enregistrées dans notre cohorte.

Mots clés :

Maladie d'Alzheimer prodromale, épilepsie focale temporale, anomalies épileptiformes interictales, vidéo-électroencéphalogramme de 24h, IRM avec analyse volumétrique

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA
Directeur de thèse : Docteur Anna-Chloé BALAGEAS
Docteur Sofiane BENCHEIKH
Membres du Jury : Professeur Marco PASI
Docteur Julien BIBERON
Date de soutenance : 23 septembre 2024