



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014 N°

**SYNDROME DE BENSON :
DU DIAGNOSTIC PRECOCE A LA PRISE EN CHARGE,
EXPERIENCE LYONNAISE ET REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **17 octobre 2014**
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lise-Marlène PUVILLAND

née le 24 février 1986

à Viriat

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie

Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot	Arnaud	Médecine interne
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Richard	Jean-Christophe	gynécologie médicale
Rossetti	Yves	Réanimation ; médecine d'urgence
Rouvière	Olivier	Physiologie
Saoud	Mohamed	Radiologie et imagerie médicale
Schaeffer	Laurent	Psychiatrie d'adultes
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Wattel	Eric	Neurologie
		Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques

Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier	Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

Le Serment 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 respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au président du Jury :

A Monsieur le Professeur Alain VIGHETTO

Je vous remercie d'avoir accepté de superviser et évaluer ce travail. Vous m'avez fait confiance en me proposant ce sujet, et en permettant de parfaire ma formation dans votre service pour les deux prochaines années. Soyez assuré de mon plus grand respect et de ma plus profonde reconnaissance.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Marc BONNEFOY

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vous avez fait en sorte de pouvoir assister à cette soutenance. Votre expérience et vos connaissances seront pour moi d'un grand enseignement.

A Madame le Professeur Caroline TILIKETE

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre connaissance encyclopédique de la neuro-ophtalmologie m'a été précieuse, et je me réjouis d'en apprendre plus prochainement à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Pierre KROLAK SALMON

Je vous remercie d'avoir accepté si rapidement de faire partie de ce jury. Votre expérience apportera beaucoup à ce travail.

A Monsieur le Docteur Bernard CROISILE,

Vous avez accepté de juger ce travail, je vous en remercie profondément. Je sais que ce sujet vous tient particulièrement à cœur, et votre enthousiasme a été communicatif. Je vous remercie pour l'expérience et les connaissances acquises lors de vos consultations.

A tous ceux qui m'ont permis de réaliser ce travail :

A Christel Collombe pour l'aide à la compréhension des subtilités du bilan neuro-psychologique.

A Aline Dorey pour l'aide dans l'identification des patients.

A Marie-Hélène Coste et à toute l'équipe de l'Hôpital de Jour « Benson » pour son accueil.

A Gaëlle pour les dossiers, qui m'ont coûté en Schokobons !

A tous les médecins qui ont jalonné et enrichi mon parcours, depuis mon externat au CHU de Saint Etienne jusque dans les couloirs de l'Hôpital Neurologique : Merci à Aurélie, dont j'espère avoir suivi le modèle depuis son deuxième semestre. Merci à Nadège, dont j'espère avoir suivi le modèle depuis mon deuxième semestre. Merci à Maïté, Hélène Mollion et Isabelle Roulet-Soulinac, pour m'avoir fait aimer le cognitif. Merci à Géraldine, Florian, Ariane, Giulia, Alice et Hélène Gervais-Bernard pour leur indulgence à mes débuts. Merci à Laura, Tae-Hee et Laurent pour les courses dans les couloirs, car « time is brain ». Un grand merci à Philippe, Geneviève, Chantal, Bruno et Stéphane pour m'avoir tant appris et tant redonné confiance. Merci à Souad et Emilie pour avoir tenté de m'inculquer les bases du myélome multiple, mais surtout de la réflexion interniste loin des caricatures. Merci à Sylvain, parce que la confiance n'exclue pas le contrôle. Merci à Pierre-Marie, Adrien, Laure, Laurence, Martin, Colette et Carmelita pour m'avoir offert connaissances, expérience mais également liberté afin de préparer ce travail. Merci à Damien, Thomas, Florent, Stéphanie, Amandine, Teodor, Françoise pour les gardes passées ensemble.

A mes compagnons de couloir, les neuro : Juliette, Laetitia, Olivier, Lia, Pauline, Sabine, Claire ; et puis les « pas neuro » : Cécilia, Isabelle, Brice et Cécile.

Lorraine, Elodie, Bastien, Caroline, Maud, Catherine, Charlotte, Solène : Nous n'avons pas partagé de stage, mais ce parcours n'aurait pas été le même sans vous.

Un grand merci à Chloé et Sébastien, pour la relecture, mais pas que !

A « mes copines de Sainté », Anaïs, Fanny, Elodie, Lydia... Merci d'avoir été là, de m'avoir supportée pendant toutes ces années, d'avoir partagé fou-rires, stress et médisances !

A ma famille, si précieuse :

A mes parents qui n'ont jamais eu d'autre ambition que d'être formidables pour leurs enfants. Merci de votre soutien indéfectible.

A mes frères et sœurs... Merci à Ned pour être cette grande sœur perfect(ionniste), Claira pour savoir être diva ou pas, Brice pour être cet autodidacte lunaire et fantastique, Jack pour être un petit frerot au(x) poil(s) !

A l'ensemble de ma famille un grand merci

Bon courage à Céline et Coline pour la suite

Merci à Andéol. Pour les tableaux, et le reste !

Table des matières

INTRODUCTION.....	17
HISTORIQUE ET PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE.....	18
I.HISTORIQUE.....	18
A.Description initiale.....	18
B.Troubles visuels et maladies dégénératives.....	18
C.Intitulé(s) du syndrome.....	19
II.PRESENTATION CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE.....	19
A.Epidémiologie.....	19
B.Signes cliniques.....	20
i.Signes visuels et pariétaux.....	20
ii.Présentation selon la voie et le côté de l'atteinte.....	25
iii.Autres troubles cognitifs.....	26
iv.Questionnaire ACP de Croisile et Mollion.....	26
C.Atteinte radiologique.....	27
i.Techniques d'imagerie.....	27
ii.Topographie lésionnelle.....	27
D.CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	28
i.Critères de Mendez (2002).....	28
ii.Critères de Tang Wai (2004).....	28
III. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	30
A.Diagnostic pathologique.....	30
B.Diagnostic in vivo.....	31
i.Etude des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer.....	31
ii.Imagerie amyloïde.....	31
C.Topographie lésionnelle.....	32
CAS CLINIQUES.....	33
I.Mme DG, 1953.....	33
A.Terrain.....	33
B.Histoire de la maladie.....	33
C.Bilan diagnostique.....	35
D.Diagnostic et prise en charge.....	36
E.Evolution.....	36
II.Mme BY, 1945.....	39
A.Terrain.....	39
B.Histoire de la maladie.....	39
C.Bilan complémentaire.....	40
D.Diagnostic et prise en charge.....	42
E.Evolution.....	42
MATERIEL ET METHODES.....	46
I.IDENTIFICATION DES SUJETS.....	46
II.RECUEIL DES DONNEES.....	46
A.Caractéristiques épidémiologiques.....	46
B.Plaintes initiales.....	47
C.Parcours médical et délai diagnostique.....	47
D.Présentation clinique initiale.....	47
E.Explorations complémentaires.....	48
F.Diagnostic étiologique.....	49
G.Prise en charge.....	49
H.Evolution.....	49

III.ANALYSE.....	50
RESULTATS.....	51
I.POPULATION.....	51
A.Epidémiologie.....	51
B.Antécédents familiaux.....	51
II.PRESENTATION CLINIQUE.....	52
A.Plainte initiale.....	52
i.Type de plainte.....	52
ii.Exemples	53
iii.Conscience du trouble et retentissement thymique.....	54
iv.Questionnaire ACP de Croisile et Mollion.....	54
B.Signes cliniques à l'examen.....	55
i.Atteinte des processus visuels associatifs.....	55
ii.Autres troubles cognitifs.....	56
iii.Tests lors de la consultation initiale.....	57
iv.Examen neurologique.....	57
III.PARCOURS ET DELAIS DIAGNOSTIQUE.....	58
A.Parcours médical.....	58
i.Consultation antérieures.....	58
ii.Motifs de recours et orientation en consultation spécialisée.....	59
B.Délai diagnostique.....	59
IV. INVESTIGATIONS.....	60
A.Examen ophtalmologique.....	60
B.Bilan neuro-psychologique (BNP).....	61
C.Imagerie.....	63
i.IRM encéphalique et Tomoscintigraphie de perfusion cérébrale.....	63
ii.Topographie lésionnelle	63
D.Marqueurs du processus pathologique.....	64
i.Biomarqueurs du LCR.....	64
ii.Imagerie fonctionnelle.....	65
iii.Génotypage de l'Apolipoprotéine E.....	65
V.DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	65
A.Maladie d'Alzheimer.....	65
B.Syndrome cortico-basal.....	65
C.Bilan étiologique négatif.....	66
VI.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	67
A.Médicamenteuse.....	67
B.Rééducation et remédiation cognitive.....	67
i.Prise en charge en ambulatoire.....	67
ii.Hôpital de jour spécialisé, une spécificité lyonnaise.....	68
C.Sociale.....	69
VII.EVOLUTION.....	70
A.Evolution clinique : postérieure ou globale ?.....	70
i.Evolution des signes « postérieurs » du syndrome de Benson.....	70
ii.Evolution cognitive globale.....	71
B.Déclin cognitif et de l'autonomie	72
C.Facteurs influençant l'évolution.....	73
DISCUSSION.....	75
I.ERRANCES ET DELAI DIAGNOSTIQUE.....	75
A.Constatations et enjeux.....	75
i.Un long délai diagnostique	75
ii.Enjeux.....	75

iii. Une épidémiologie particulière n'appelant pas l'hypothèse dégénérative	75
iv. Une présentation clinique atypique	76
B. Différents intervenants impliqués dans le bilan et les errances diagnostiques.....	76
i. Ophtalmologues en première ligne.....	76
ii. Psychiatres.....	79
iii. Consultation mémoire et difficultés liées au bilan neuropsychologique.....	79
iv. Imagerie.....	85
II. PRISE EN CHARGE.....	86
A. Médicamenteuse : rationnel et constatations.....	86
i. Traitements spécifiques de la MA.....	86
ii. Traitements symptomatiques.....	87
B. Remédiation cognitive.....	87
i. Prise en charge spécifique à Lyon.....	87
ii. Propositions de prise en charge dans la littérature.....	88
C. Prise en charge sociale.....	90
D. Synthèse des recommandations de prise en charge.....	90
III. EVOLUTION.....	91
A. Syndromique ou globale ?	91
B. Vitesse d'évolution et facteurs influençants.....	91
i. Age de début	91
ii. Présentation focale de MA.....	92
iii. Dosage de protéine Tau.....	92
IV. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	92
A. Nature du processus dégénératif.....	92
i. Maladie d'Alzheimer.....	92
ii. Syndrome Cortico-Basal.....	92
iii. Maladie à corps de Lewy disséminés	93
iv. Autres.....	94
B. Présentations focales de MA, hypothèses physiopathologiques.....	95
i. MA classique et troubles visuels.....	95
ii. Discordance topographique entre lésions amyloïdes et DNF, quel responsable ?.....	95
iii. Atteinte corticale, déconnection de réseaux ?.....	95
iv. Quels sont les facteurs à l'origine de cette présentation focale ?.....	96
CONCLUSION.....	97
ANNEXES.....	99
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	104

INTRODUCTION

Les atrophies corticales focales progressives, mode d'expression inhabituel de pathologies neurodégénératives, sont de description récente et de substratum pathologique variable. En 1982, Mesulam décrivait des troubles phasiques progressifs isolés associés à une atrophie des régions péri-sylviennes gauches.¹ En 1988, Benson a rapporté plusieurs cas de troubles des fonctions visuelles associatives associés à une atrophie des régions postérieures du cerveau.² Depuis, ce syndrome de Benson, ou Atrophie Corticale Postérieure (ACP), a été décrit à de nombreuses reprises avec une progression dans la description clinique, radiologique et physiopathologique. Liée à une Maladie d'Alzheimer dans la plupart des cas, l'ACP peut également être due à des lésions d'alpha synucléopathie et de tauopathie, voire de maladie à Prion.

Cette présentation essentiellement visuelle reste cependant rare et méconnue en dehors de praticiens très spécialisés, ce qui résulte en une longue errance diagnostique des patients, en majorité jeunes et conscients de leurs troubles. Si la prise en charge d'une plainte mnésique est bien établie en France via les consultations Mémoire des Centres Mémoire de Ressource et de Recherche, celle de l'ACP reste mal codifiée, sans centre de référence dédié officiel. De nombreux travaux ont été publiés à Lyon sur l'ataxie optique, les atrophies focales et en particulier l'ACP ; une prise en charge spécifique et inédite en hospitalisation de jour y est en outre proposée depuis plusieurs années. Ces spécificités font du CMRR de Lyon un centre réputé pour sa connaissance de l'ACP.

Ce travail a un premier objectif descriptif concernant la présentation clinique, radiologique et biologique de patients atteints d'ACP reçus à Lyon ces sept dernières années. Dans un second temps, nous proposons d'étudier le parcours médical de ces patients et les facteurs susceptibles d'influencer le délai diagnostique. Nous ferons également un état des lieux du bilan et de la prise en charge thérapeutique. Enfin, nous décrirons l'évolution clinique de ces patients en terme de rapidité et de mode de déclin cognitif.

HISTORIQUE ET PRESENTATION DE LA PATHOLOGIE

I. HISTORIQUE

A. Description initiale

Le concept d'Atrophie Corticale Postérieure (ACP) a été introduit par Benson en 1988,² avec la description de cinq patients associant des troubles progressifs des fonctions visuelles associatives à une atrophie corticale prédominant dans les régions postérieures. Les troubles visuels étaient d'ordre visuo-perceptif ou visuospatial, avec notamment des éléments de syndrome de Balint³ ou de Gerstmann. Il était rapporté des troubles phasiques de type aphasie transcorticale sensorielle ; les autres troubles cognitifs étaient inexistantes ou au second plan, sans argument pour démence initialement. La conscience du trouble était longtemps préservée. L'imagerie était remarquable de part l'atteinte focale des cortex pariéto-temporo-occipitaux. En 1990, l'examen anatomo-pathologique à l'issue de l'autopsie de deux de ces patients montrera une hétérogénéité lésionnelle⁴ : gliose sous-corticale dans un cas, lésions typiques de Maladie d'Alzheimer (MA) de topographie inhabituelle occipitale et pariétale postérieure dans le second cas ; un troisième patient évoluera comme une Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

B. Troubles visuels et maladies dégénératives

Des troubles visuels associés à une pathologie dégénérative de type MA avaient déjà été rapportés. Les cas de trois patients présentant des troubles visuels complexes dans le cadre d'une MA avaient été décrits par Cogan.⁵ Sadun avait rapporté une plainte visuelle chez cinq patients atteints d'une MA ; il avait constaté à l'examen des éléments du syndrome de Balint (apraxie oculomotrice et ataxie optique), une altération du champ visuel et de l'acuité visuelle, et une dyschromatopsie.⁶ Ces anomalies avaient été considérées comme la conséquence de la perte de cellules ganglionnaires rétiniennes, et donc de la projection d'informations sur les noyaux gris centraux (colliculus supérieur et corps géniculé latéral), impliqués dans l'oculomotricité, et le cortex pariétal. A l'inverse, l'hypothèse d'une déconnection des voies de projection cortico-corticales et sous-corticales vers le colliculus supérieur a été soumise par Hof, qui a rapporté une série de patients présentant un syndrome de Balint dans le cadre d'une MA ; les lésions avaient une répartition particulière sous la forme d'un shift postérieur de la pathologie, atteignant les aires occipitales mais respectant le cortex frontal.⁷ Mendez a également relevé une plainte visuelle,

essentiellement visuospatiale, chez 43% de patients atteints de MA.⁸ A l'examen, il rapportait une atteinte des fonctions visuelles primaires : anomalies du champ visuel, de latence de potentiels évoqués visuels, pâleur papillaire au fond d'oeil, dyschromatopsie. D'autre part, il existait chez ces patients des anomalies de l'oculomotricité : poursuite saccadique ; troubles des saccades avec anomalies de latence ou de vitesse, hypo/dysmétrie ; anomalies de fixation avec intrusions saccadiques ; anomalies de la recherche visuelle ; ataxie optique.

La démence à corps de Lewy disséminés est par ailleurs bien connue pour son intrication précoce de troubles visuels (comportant des hallucinations) avec des troubles cognitifs et un syndrome extrapyramidal.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob peut également se présenter, sous sa forme postérieure de Heidenham, par des troubles d'ordre visuel.

C. Intitulé(s) du syndrome

Si Benson propose initialement le terme d'Atrophie Corticale Postérieure, d'autres descriptions de ce syndrome existent avec une dénomination différente. Ross a rapporté les cas de quatre patients présentant une atteinte décrite comme bipariétale (troubles visuo-spatiaux précoces, troubles praxiques) ; cette atteinte, pouvant être observée dans le cadre d'une MA, apparaissait cependant disproportionnée par rapport aux autres troubles cognitifs.⁹ Dans son étude sur les formes focales de MA, Alladi rassemblait sous le terme ACP les cas intitulés syndrome bipariétal, troubles occipito-temporaux ou variant visuel.¹⁰ Snowden identifiait des formes de MA dites visuelles ou apraxiques.¹¹ Ainsi, l'intitulé de l'ACP a-t-il été variable, et nous pouvons y regrouper les termes « variant postérieur de MA », « variant visuel de MA », « forme visuelle de MA », « syndrome bipariétal »... Enfin, Renner préfère au terme « atrophie » celui de « dysfonction » corticale postérieure, du fait de l'absence fréquente d'atrophie notable malgré une clinique et une imagerie métabolique concordantes dans son étude.¹²

II. PRESENTATION CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE

A. Epidémiologie

i. Age

Un début présénile d'ACP, inférieur à 65 ans, a été rapporté dans la plupart des cas : 58 ans (51-61 ans)¹³, 60,5 ans +/- 8,9 ans¹⁴, 56 ans (44-61 ans)¹⁵, 61,4 ans +/- 7,2 ans¹⁶, 59,2 ans +/- 5

ans.¹⁷ Un début plus tardif est cependant possible : 61,6 ans (49-84 ans)¹², 59 ans (47-80 ans).¹⁸

Ce début précoce semble plus fréquent dans les formes atypiques ou focales de maladie d'Alzheimer : dans l'étude de Murray, les MA classiques débutaient à 69 ans en moyenne, contre 63 ans pour les présentations avec épargne hippocampique.¹⁹ Une différence de présentation clinique de MA entre les groupes de début tardif (mnésique) et précoce (plutôt dysexécutive et attentionnelle) avait également été notée.²⁰

ii. Fréquence

Elle est difficile à estimer avec précision. D'une part, la présentation déroutante de l'ACP est responsable d'une errance diagnostique, et le syndrome est probablement sous-diagnostiqué. D'autre part, le code utilisé dans les bases de données officielles peut être celui de la pathologie sous-jacente et non du syndrome présenté. Dans l'étude de Snowden, portant sur 523 patients atteints de MA, 5% des patients avaient une présentation visuelle, 3% une présentation apraxique.¹¹ En France en 2012, l'interrogatoire de la Banque Nationale Alzheimer recensait 127 nouveaux cas d'ACP, pour une file active de 263.

B. Signes cliniques

Ils sont caractéristiques d'une origine dégénérative par leur début insidieux et leur aggravation progressive. La différence par rapport à une MA classique repose sur : la disproportion entre les troubles visuels au premier plan et les troubles phasiques ou mnésiques inexistantes ou au second plan ; l'absence d'anosognosie et la plus grande fréquence de syndrome dépressif.¹³

i. Signes visuels et pariétaux

a) Signes visuo-spatiaux

Ils résultent d'un défaut d'intégration des informations visuelles transmises par le cortex visuel primaire au niveau de la **voie dorsale occipito-pariétale, ou voie du « where »**. Il s'agit donc d'un trouble du traitement de la dimension spatiale du stimulus visuel.

- **Syndrome de Balint :**

Les patients décrits par Benson présentaient tout ou partie des éléments du syndrome de Balint,³ traduisant une atteinte bilatérale pariétale et occipitale supérieure, du cunéus et du précunéus²¹ ainsi que du cortex cingulaire postérieur impliqué dans la mémoire de travail visuelle.²²

-La **simultagnosie** est un trouble de l'attention spatiale, résultant en une réduction du champ visuel fonctionnel avec incapacité de visualiser simultanément deux stimuli pourtant situés côte à côte et bien identifiés individuellement. Il s'agit de l'une des atteintes les plus fréquemment rapportées dans l'ACP,¹⁸ trouvant son origine au niveau du cortex occipital latéral s'étendant vers le cunéus droit, le précunéus et la jonction occipito-temporale.²¹ L'exploration de ce trouble peut s'effectuer simplement en consultation ²³ : le compte de cibles ou d'objets montre une exploration erratique de l'espace, un phénomène de revisiting (cible comptée plusieurs fois).²⁴ Un test de barrage de cibles met en évidence de nombreux oublis, traduisant un trouble de l'exploration spatiale qui, si latéralisé, peut aboutir à un tableau d'héminégligence. L'identification d'images entremêlées (épreuve de Poppelreuter) est laborieuse. Le test des lettres de Navon²⁵ est souvent démonstratif, avec des patients identifiant sans difficulté les petites lettres composant une grande lettre qui, elle, ne sera pas visualisée. Enfin, l'analyse de scènes complexes, par exemple la scène du voleur de cookies,²⁶ montre une exploration limitée à des détails qui sont très bien décrits, sans que le patient parvienne à appréhender l'ensemble de la scène.

-L'**ataxie optique** consiste en l'altération des mouvements visuo-guidés, surtout dans le champ visuel périphérique. Il s'agit d'une atteinte spécifique, indépendante d'éventuels troubles visuels ou praxiques, et liée à l'interruption des connections entre des aires prémotrices et visuelles par ailleurs intactes. Le cortex pariétal postérieur a été incriminé,²⁷ notamment le sillon intrapariétal impliqué dans l'intégration d'informations sensorielles et l'initiation d'un mouvement gestuel ou oculaire. L'orientation du mouvement vers une cible visuelle est de fait imprécise, le mouvement est lent et irrégulier, alors que les performances d'un mouvement vers une cible kinesthésique ou corporelle sont bien meilleures. Il peut être également noté une posture anormale de la main par rapport à l'objet à saisir. On peut remarquer un phénomène de magnetic misreaching, ou aimantation du geste dans la direction du regard qui est elle-même erronée. La recherche d'une ataxie optique en consultation se fait en se plaçant derrière le patient, qui doit, en fixant un point central, aller atteindre une cible placée dans le champ visuel périphérique. Les deux hémichamps et les deux mains doivent être testés ; en effet, selon le côté prédominant de l'atteinte, les mouvements peuvent être altérés préférentiellement dans l'hémichamp visuel gauche (« effet champ » lié à une lésion droite) quelle que soit la main effectrice, ou préférentiellement quand effectués par la main droite dans tout le champ visuel (« effet main », lié à une atteinte gauche).²⁷

-L'**apraxie oculo-motrice**, ou paralysie psychique du regard, est l'atteinte supra-nucléaire de l'oculomotricité dirigée vers une cible visuelle : les patients ont des difficultés pour orienter leur regard de manière adéquate dans le champ périphérique. Leur entourage va décrire un regard « dans le vide », ou tourné à l'opposé de la cible d'intérêt. L'exploration visuelle

est anarchique. L'oculomotricité sur consigne verbale est meilleure que l'orientation vers une cible. Il s'agit là aussi d'une atteinte pariétale supérieure et du cunéus, mais également des aires oculomotrices frontales,²⁸ par l'interruption des voies longues de projection cortico-corticales depuis les aires occipito-pariétales.²⁹

Ataxie optique et apraxie oculomotrice résultent d'une interruption de l'interface pariétale visuomotrice. Les informations visuelles doivent en effet être codées en coordonnées spatiales stables malgré les changements de fixation oculaire, afin de déterminer des schémas moteurs et oculomoteurs.

- Héminégligence visuospatiale

Les cas d'héminégligence relèvent d'un trouble latéralisé de l'attention spatiale, le plus fréquemment gauche par atteinte pariétale droite. Il a cependant été souligné que l'héminégligence droite, inhabituelle dans les atteintes focales, notamment vasculaires, est plus fréquente dans l'ACP ; cette constatation s'explique vraisemblablement par le caractère bilatéral asymétrique de l'atteinte dégénérative.³⁰

- Désorientation spatiale

Il existe souvent une désorientation spatiale, terme générique pouvant relever de plusieurs types de difficultés. Dans une MA classique, les troubles mnésiques à eux seuls peuvent expliquer une amnésie topographique. Des troubles perceptifs des caractéristiques spatiales des stimuli (orientation, profondeur et distances, localisation) peuvent altérer la perception de l'environnement par le patient ACP ; des troubles topographiques avec perte ou défaut d'intégration des repères, d'origine temporelle antérieure droite,²⁸ gênent quant à eux l'orientation du patient dans son environnement.

La perception des rapports du corps dans l'espace est également altérée. Ainsi, Nestor²⁹ s'étonnait du nombre de patients ACP souffrant de claustrophobie (notamment en situation d'IRM), ce qu'il a interprété comme une désintégration de la représentation de l'espace extra-corporel.

b) Signes visuo-perceptifs

Ils résultent d'une altération du traitement perceptif et cognitif des informations visuelles amenant à la reconnaissance et l'identification du stimulus visuel, et témoignent d'une atteinte de la **voie dite « ventrale » occipito-temporale ou voie du « what »**.

Les troubles visuo-perceptifs dans l'ACP peuvent relever d'une atteinte précoce des fonctions visuelles et/ou d'une atteinte associative. Ainsi, Metzler⁸ a montré une altération possible des fonctions visuelles élémentaires : acuité visuelle ; perception de l'orientation de lignes, liée à une

atteinte de l'aire V1 ; détection de forme, liée à une atteinte corticale V2).³¹ Une dyschromatopsie est possible. L'atteinte fréquente du champ visuel peut témoigner également d'une atteinte du cortex visuel primaire.^{32,33}

Une **agnosie visuelle** est définie par l'incapacité à identifier un stimulus visuel en l'absence de tout déficit sensoriel élémentaire d'une part, linguistique d'autre part. Différentes étapes du traitement de l'information visuelle ont été décrites ¹⁰⁷ : le traitement des caractéristiques élémentaires de la forme permet l'étape de synthèse de la forme et sa représentation en trois dimensions ou « percept » ; le traitement cognitif permet la reconnaissance du percept, puis l'accès à la représentation sémantique de l'objet, et enfin la dénomination de l'objet après accès au stock phonologique. Les atteintes de ces différentes étapes seront intitulées agnosie de la forme, agnosie intégrative, agnosie associative, agnosie asémantique ou aphasie optique. Dans l'ACP, l'agnosie visuelle a été décrite essentiellement comme aperceptive (regroupant les processus visuels élémentaires et la perception de la forme)^{9,10,34} mais également associative.¹³ L'agnosie visuelle d'objet témoigne d'une atteinte occipito-temporale, et notamment du cortex temporal inférieur.²² Une **prosopagnosie**, trouble sélectif de la reconnaissance et de l'identification des visages familiers, est également fréquemment rapportée, d'origine temporale inférieure droite.²⁸

Des phénomènes visuels positifs ont été décrits : Crutch ³⁵ a rapporté un phénomène d'éblouissement par des surfaces brillantes. Purvin ³⁶ a décrit le cas d'un patient débutant une Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) par une pallinopsie (persistance de l'image après le stimulus visuel) inaugurant un syndrome cortical postérieur. Une patiente atteinte d'ACP sur MA, rapportée par Chan,³⁷ se plaignait initialement de la persistance de la vision d'une couleur pendant plusieurs secondes après le stimulus coloré.

c) Troubles de la lecture

Ils sont très fréquents et composent une des plaintes principales inaugurales,¹⁸ indépendamment d'éventuelles plaintes de langage qui sont souvent au second plan. Leur présentation est généralement pluri-factorielle, périphérique plutôt que centrale. Ils peuvent en effet découler d'une atteinte plutôt temporale, par agnosie visuelle,³⁸ ou plus fréquemment d'une atteinte pariétale ^{18,35} par troubles visuospatiaux et attentionnels. Mendez ³⁸ propose ainsi dans le cadre de l'ACP le terme d'alexie aperceptive, d'origine périphérique, associant une altération de la perception des lettres à des troubles de l'attention spatiale. Yong ³⁹ confirme l'origine pluri-factorielle des troubles de la lecture dans l'ACP, en montrant une atteinte des fonctions visuelles primaires, perceptives (effet de longueur) et spatiales (influence de l'espace entre les lettres).

Un phénomène de **reverse size** (meilleure identification des petites lettres que des grandes

lettres de titre) semble assez caractéristique de l'ACP : il est retrouvé chez 46% des patients de la série de Yong³⁹ et serait en rapport avec une atteinte pariétale supérieure, des régions pariéto-temporales et de l'aire V6. Ce phénomène est lié à la réduction du champ visuel effectif qui, en limitant l'empan perceptif, augmente le besoin de saccades multiples et de shifts de l'attention spatiale. Un phénomène de **visual crowding** (perturbation de la lecture par les lettres voisines) a également été rapporté,^{35,39} avec pour origine les aires visuelles V1 à V4.

Les observations cliniques d'alexie spatiale sont caractéristiques : les patients se perdent dans la page, au retour à la ligne, sont obligés de suivre la ligne avec le doigt, se plaignent que les lignes s'entremêlent ou que les mots disparaissent ; plus tardivement, ils sont incapables de lire une phrase entière, mais peuvent lire un mot ou une lettre çà et là. Ils sont particulièrement gênés par les changements de police ou l'écriture cursive.³⁹

d) Syndrome de Gerstmann

Le tableau clinique peut s'enrichir d'éléments du syndrome de Gerstmann (agraphie, acalculie, agnosie digitale, désorientation droite-gauche),² qui font partie des critères diagnostiques additionnels d'ACP^{13,14} et résultent d'une atteinte du gyrus angulaire gauche.²¹

L'**agraphie** est un trouble observé précocément dans l'évolution d'une atrophie corticale postérieure,¹⁸ classiquement d'origine pariétale gauche.²⁸ Il peut s'agir d'un trouble périphérique (agraphie apraxique), ou d'une atteinte centrale (agraphie linguistique).⁹ Dans le premier cas, le graphisme est altéré jusqu'à n'être parfois plus reconnaissable. Dans le second cas, on notera une dysorthographe. Enfin, on peut observer une **agraphie spatiale**. Ce trouble peut concerner l'orientation de l'écriture, le patient n'arrivant plus à suivre une ligne droite, n'utilisant plus la totalité de la feuille mais « entassant » les lignes dans un coin (parfois même, le patient sort de la feuille et continue à écrire sur la table); dans le mot en lui-même, les intervalles entre les lettres sont hasardeux, on observe des lettres ou jambages itératifs.⁴⁰

e) Troubles praxiques

Des **troubles visuoconstructifs** sont souvent rapportés, d'origine pariétale inférieure gauche.¹⁵ Ils peuvent relever de difficultés praxiques, visuospatiales mais aussi exécutives. Différentes épreuves peuvent être réalisées en consultation pour identifier une apraxie visuoconstructive, comme le test de l'horloge ou la copie de dessins. Un phénomène singulier appelé « **closing in** » peut être observé : les patients sont incapables de copier une figure à côté du modèle mais vont coller au modèle, repassant par dessus les traits.⁴⁰

Les **troubles des praxies gestuelles**, qu'elles soient idéatoires, idéo-motrices ou réflexives, ne sont pas rares dans l'ACP ; ils témoignent d'une atteinte pariétale gauche.^{15,28} L'apraxie réflexive

peut également témoigner de troubles visuospatiaux et de la conscience du corps gênant la perception puis la reproduction de l'attitude de l'examineur. Une **apraxie de l'habillage** est fréquemment rapportée, et peut survenir précocement dans l'évolution de la maladie ; elle serait plutôt d'origine pariétale plutôt droite et témoignerait en partie d'un trouble du schéma corporel.²⁸

ii. Présentation selon la voie et le côté de l'atteinte

Les signes cliniques du syndrome décrit par Benson peuvent s'articuler autour de deux voire trois types d'atteinte. On oppose classiquement l'atteinte de la **voie dorsale occipito-pariétale**, avec prédominance de troubles visuo-spatiaux et pariétaux, à l'atteinte de la **voie ventrale occipito-temporale**, marquée par des troubles visuoperceptifs. Dans l'ACP, mais également dans la MA classique,⁸ on observe une prédominance de l'atteinte dorsale.^{9,14,17,18,21,29,34} Galton³⁴ distingue un troisième type de présentation clinique : l'atteinte des fonctions visuoperceptives primaires traduirait une atteinte plus postérieure, caractérisée en imagerie par un élargissement de la scissure calcarine et un hypométabolisme occipital. Cette atteinte « **postérieure** » ou « occipitale », également retenue par Mendez,¹³ est cependant moins fréquente que les présentations bipariétales et occipito-temporales classiques ; en cause, l'atteinte plus tardive des aires visuelles primaires par des lésions de MA.⁴¹ La traduction clinique peut comporter une baisse d'acuité visuelle, une atteinte du champ visuel, une dyschromatopsie. Malgré cette distinction d'un troisième type d'atteinte, les descriptions cliniques suivantes dans la littérature en resteront pour la plupart à la dichotomie ventral/dorsal, étant donné probablement la faible proportion d'atteinte isolée des fonctions visuelles primaires et leur intrication avec les fonctions visuo-perceptives associatives lors de l'évaluation.

La présentation clinique varie également en fonction du côté de l'atteinte. Ainsi, une atteinte à prédominance gauche résulte en une agnosie visuelle, une alexie, une agraphie, une ataxie optique (main droite), une apraxie gestuelle et un syndrome de Gerstmann. En revanche, une atteinte plutôt droite se traduit par des troubles visuospatiaux (hémignégligence visuelle), des troubles du schéma corporel, une apraxie de l'habillage, une apraxie oculomotrice, une ataxie optique, une agraphie spatiale, une prosopagnosie, une désorientation spatiale.^{13,15,23,28} D'une atteinte bilatérale pourront résulter une simultagnosie dans le cadre d'un syndrome de Balint, une agnosie visuelle d'objet et une dyschromatopsie.²³

iii. Autres troubles cognitifs

Benson rapportait initialement une atteinte de type **aphasie** transcorticale sensorielle, qui comporte classiquement une anomie et des troubles de la compréhension sans altération de la

répétition. D'autres études ont rapporté des troubles (anomie, réduction des fluences) compatibles avec une aphasie de type logopénique,^{42,43} également d'origine pariéto-temporale gauche. Quelle que soit leur nature, des troubles phasiques sont rapportés chez 30% des patients ACP.^{43,44}

Si des **troubles mnésiques** peuvent être observés dans l'ACP, ils doivent par définition être au second plan.^{13,14} Ils sont néanmoins décrits dans 32 à 89% des cas.^{15,16,18,44} D'après Tsai,¹⁷ ils seraient caractérisés par une atteinte plutôt pariétale, se traduisant par une amnésie de récupération. Freedman insiste sur l'atteinte prédominante de la mémoire visuelle et notamment visuospatiale par rapport à la mémoire épisodique verbale,⁴⁵ en lien avec des anomalies cingulaires postérieures.⁴⁶ Quant à la mémoire de travail, son atteinte serait en partie responsable de troubles phasiques (effet de longueur) et de dyscalculie dans l'ACP.⁴²

Contrairement à l'anosognosie observée dans la MA « classique », les patients atteints d'ACP sont **conscients, souvent douloureusement, de leurs difficultés**.^{13,14} Un syndrome anxieux ou dépressif est d'ailleurs souvent rapporté, potentiellement réactionnel à ces difficultés. Il peut parfois précéder l'apparition de troubles visuels objectivables.

iv. Questionnaire ACP de Croisile et Mollion

Devant cette présentation déroutante, un questionnaire rassemblant les plaintes les plus fréquentes et/ou typiques dans le cadre d'une ACP a été établi.⁴⁷ Il comporte 32 questions explorant 12 secteurs (vision, regard, lieux, utilisation d'objets, saisie, fauteuils/chaises/lit, portes, voiture, vêtements, chaussures, lecture, écriture) reflétant les différentes fonctions pré-citées.

Il a été montré que les patients ACP avaient un score à 9/32 au minimum, alors que le score des patients MA ne dépasse pas 8/32, celui des témoins restant inférieur à 7/32. Ce questionnaire permet de différencier la présentation clinique de l'ACP par rapport à la MA. Il permet ainsi d'orienter le diagnostic syndromique.

C. Atteinte radiologique

i. Techniques d'imagerie

Les cas initialement décrits par Benson présentaient en tomодensitométrie et en **IRM** une atrophie corticale à prédominance postérieure (pariéto-occipito-temporale). Depuis, le développement des techniques d'imagerie métabolique (**tomoscintigraphie** cérébrale au Tc^{99m} HMPAO, étudiant le débit sanguin cérébral ; **tomographie par émission de positon** au ¹⁸F-fluorodéoxyglucose, étudiant le métabolisme du glucose) ont permis d'objectiver une atrophie

débutante ou un hypométabolisme précoces.

ii. Topographie lésionnelle

Il a été mis en évidence un gradient antéro-postérieur de l'atteinte, prédominant au niveau des **cortex occipital, pariétal postérieur et supérieur, temporal postérieur, cingulaire postérieur**, avec respect relatif des régions préfrontales et temporales antérieures (hippocampique et polaire) en comparaison avec les cas de MA.^{13,15,17,28,40,44,48-50}

Une telle atrophie pariéto-occipitale est possible dans la MA classique, mais elle est alors associée à des anomalies temporo-mnésiales et témoigne de l'évolution de la maladie. En revanche, une hypoperfusion pariéto-occipitale est précoce, possiblement isolée, et prédominante dans l'ACP par rapport à la MA.^{15,21,29,49}

L'atteinte des aires visuelles primaires, avec élargissement de la scissure calcarine et hypoperfusion occipitale, est possible.³⁴ Elle serait plus fréquente en cas d'hallucinations,⁵¹ et alors associée à des anomalies mésencéphaliques et des noyaux gris centraux. Cette atteinte occipitale est toutefois rarement isolée, et le plus souvent associée à une atteinte des aires visuelles associatives.²⁸

Une asymétrie, plus fréquente que dans la MA classique,¹⁵ est retrouvée dans la majorité des cas, avec une prédilection pour une atteinte droite d'après certains auteurs ;^{29,40,44,52} néanmoins, de nombreux cas d'atteinte gauche ont également été rapportés.^{17,45}

Une atteinte frontale dorso-latérale (mais avec respect du cortex frontal antérieur), au niveau de l'aire oculomotrice frontale, homolatérale à l'atteinte pariétale prédominante, a été démontrée à plusieurs reprises.^{15,21,29}

D. CRITERES DIAGNOSTIQUES

i. Critères de Mendez¹³

Il s'agit du premier set de critères diagnostiques publié, d'après la description princeps de Benson, abordant des éléments de description clinique et de bilan à réaliser. Selon Mendez, les fonctions visuelles primaires doivent cependant être préservées pour pouvoir porter le diagnostic d'ACP, et l'examen clinique neurologique ou ophtalmologique doit être normal.

Eléments centraux du diagnostic	
A	Début insidieux et aggravation progressive
B	Plainte visuelle sans altération des fonctions visuelles primaires
C	Troubles visuels complexes à l'examen : éléments du syndrome de Balint, agnosie visuelle, apraxie de l'habillage, désorientation environnementale
D	Respect relatif de la mémoire et des fluences verbales
E	Respect de la conscience du trouble, avec ou sans dépression

Eléments secondaires du diagnostic	
A	Début à un âge présénile
B	Alexie
C	Eléments du syndrome de Gerstmann
D	Apraxie idéo-motrice
E	Examen neurologique dans les limites de la normale
F	Investigations : Neuropsychologique : troubles visuoperceptifs prédominants
	Imagerie cérébrale : anomalies à prédominance occipito-pariétale avec respect relatif des régions frontales et temporo-mnésiales

ii. Critères de Tang Wai ¹⁴

Alors que les descriptions précédentes considèrent l'atteinte du champ visuel comme un critère d'exclusion, Tang Wai introduit la possibilité d'une atteinte des fonctions visuelles primaires avec un critère « champ visuel ». Les caractéristiques cliniques sont précisées ; on constate notamment que la composante simultagnosique du syndrome de Balint est mise en avant. Il aborde également des questions de diagnostic différentiel : signes cliniques (hallucinations ou syndrome extrapyramidal précoce) évoquant une Maladie à corps de Lewy disséminés (MCL), lésions ischémiques ou tumorales à l'imagerie.

Eléments centraux du diagnostic	
<input type="checkbox"/>	Début insidieux et aggravation progressive
<input type="checkbox"/>	Plainte visuelle sans pathologie oculaire primitive significative
<input type="checkbox"/>	Préservation relative de la mémoire antérograde et de la conscience du trouble précocément dans la maladie
<input type="checkbox"/>	Altération visuelle à l'origine d'une gêne
<input type="checkbox"/>	Pas de lésion ischémique ou tumorale
<input type="checkbox"/>	Pas de syndrome parkinsonien ou d'hallucination précoce

Eléments associés	
<input type="checkbox"/>	Simultagnosie avec ou sans ataxie optique ou apraxie oculomotrice
<input type="checkbox"/>	Apraxie constructive
<input type="checkbox"/>	Atteinte du champ visuel
<input type="checkbox"/>	Désorientation environnementale
<input type="checkbox"/>	Elément(s) du syndrome de Gerstmann

Critères additionnels	
<input type="checkbox"/>	Alexie
<input type="checkbox"/>	Début présénile
<input type="checkbox"/>	Apraxie idéo-motrice ou de l'habillage
<input type="checkbox"/>	Prosopagnosie

Investigations	
<input type="checkbox"/>	Déficit neuropsychologique relatif à une atteinte des régions pariétales et/ou occipitales
<input type="checkbox"/>	Imagerie morphologique : atrophie focale ou asymétrique des régions pariétales et/ou occipitales
<input type="checkbox"/>	Imagerie fonctionnelle : hypoperfusion/métabolisme focal ou asymétrique des régions pariétales et/ou occipitales

III. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

A. Diagnostic pathologique

L'autopsie de deux des cinq patients décrits par Benson a permis de montrer des lésions de gliose sous corticale dans un cas, et des lésions typiques de MA dans le second cas.⁴ Un troisième patient a évolué cliniquement comme une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Berthier a également rapporté un diagnostic pathologique de MA sur biopsie cérébrale dans un cas d'ACP.⁵³

Autopsie ou biopsie, de nombreux case report et séries de patients ont depuis été publiés. La grande majorité des ACP présentent des lésions anatomopathologiques de **maladie d'Alzheimer** : dégénérescence neurofibrillaire constituée de protéine Tau hyperphosphorylée ; plaques amyloïdes composées de peptide amyloïde.^{7,9,22,41,46,54,55} La plus grande série est celle de Renner,¹² avec 16/21 cas d'ACP présentant des lésions de MA. Sur 9 patients rapportés par Tang Wai,¹⁴ 7 étaient de présentation anatomopathologique de MA.

Moins fréquemment, il a été mis en évidence des lésions de **dégénérescence cortico-basale**,^{14,44} de **Maladie à corps de Lewy**,^{12,14,56} de **maladie à prion** (forme postérieure de Heidenheim),^{36,55,57} et de **gliose sous corticale**.^{4,55}

B. Diagnostic in vivo

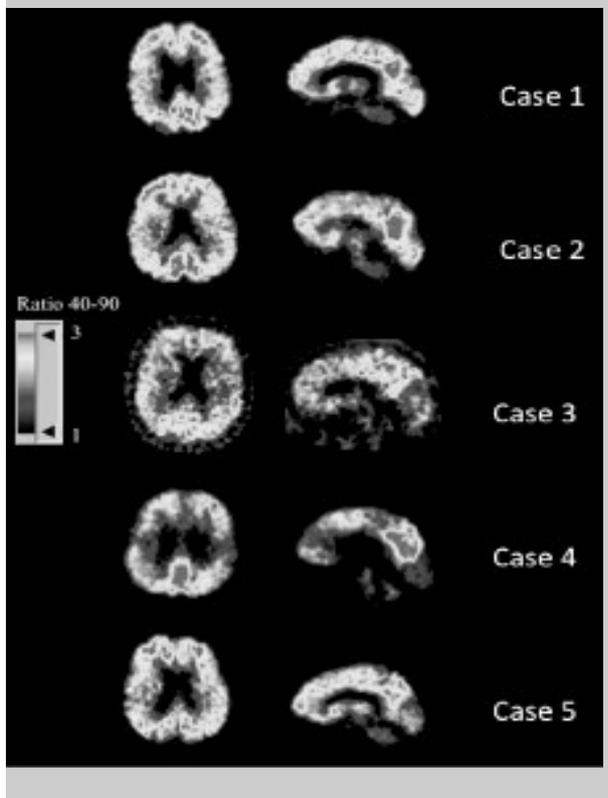
i. Etude des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Depuis une dizaine d'années, le diagnostic in vivo de la maladie d'Alzheimer est possible grâce au dosage combiné de marqueurs du liquide céphalo-rachidien, recueilli par ponction lombaire : il a été montré que la diminution du taux de protéine amyloïde A β ₁₋₄₂ associée à l'élévation du taux de protéine Tau permettait le diagnostic de MA avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 82% selon le cut off choisi.¹¹¹ Associés au dosage, plus spécifique, de la protéine Tau phosphorylée au niveau de la thréonine ¹⁸¹ (P-Tau₁₈₁), ces biomarqueurs permettraient de prédire l'évolution des patients atteints de trouble cognitif léger vers une MA constituée.¹⁰⁸ Initialement cantonné à la recherche, le dosage combiné de ces trois marqueurs est peu à peu entré dans la pratique clinique et est désormais destiné au diagnostic des formes atypiques de MA (atypies de présentation clinique ou de terrain). Des taux très élevés de protéine Tau totale semblent par ailleurs être corrélés à l'importance et la vitesse de la dégradation clinique d'une MA.^{109,110}

Depuis 2010, trois études basées sur le dosage des biomarqueurs dans l'ACP ont ainsi permis de confirmer la grande prévalence de MA sous-jacente à des tableaux d'ACP, avec des taux

semblables quelle que soit la présentation clinique.⁵⁸⁻⁶⁰

Illustration 1: TEP-PiB chez 5 patients ACP (Formaglio et al, 2011) (couleur en annexe)



ii. Imagerie amyloïde

Concomitamment à la mise au point des biomarqueurs du LCR a été développé un marqueur de la plaque amyloïde : le Pittsburgh component B (PiB), dérivé de la thioflavine T, connue pour sa spécificité pour les dépôts amyloïdes. La tomographie par émission de positons (TEP) couplée à ce marqueur (TEP-PiB) permet donc de visualiser *in vivo* les dépôts amyloïdes et de préciser leur topographie.⁶¹ A la différence des biomarqueurs du LCR, son application en pratique clinique n'est cependant pas à l'ordre du jour. Des dépôts amyloïdes ont ainsi pu être objectivés dans de nombreuses séries d'ACP^{44,58,62} et de variants cliniques de MA.^{50,63} (*illustration 1*)

C. Topographie lésionnelle

Les lésions typiques de maladie d'Alzheimer ont une répartition topographique particulière dans l'ACP : on observe en effet une atteinte à prédominance postérieure notamment en ce qui concerne les lésions de dégénérescence neurofibrillaire,^{7,22,34,46} avec respect hippocampique^{14,22} et du cortex frontal antérieur.^{7,22}

Ce gradient antéropostérieur est plus discuté en terme de dépôts amyloïdes.¹⁷ Des données discordantes ont en effet été rapportées dans différentes études, aussi bien anatomo-pathologiques que d'imagerie amyloïde : certains case reports ou petites séries font état du même gradient antéropostérieur ;^{54,58,62} d'autres plus grandes séries ne retrouvent aucune différence de répartition topographique amyloïde entre ACP (ou autres variants) et MA typique.^{48,50,55,63}

CAS CLINIQUES

I. Mme DG, 1953

A. Terrain

Il s'agit d'une patiente titulaire d'un BTS secrétaire trilingue, en invalidité depuis 2009. Elle est mariée, mère de trois enfants. Elle est décrite comme colérique sur un fond de conjugopathie, avec un terrain anxio-dépressif ancien.

B. Histoire de la maladie

Les premières plaintes cognitives apparaissent en 2001 (48 ans), dans les suites d'une hystérectomie. Elle sont multiples avec des difficultés attentionnelles : elle explique égarer de nombreux objets et avoir du mal à trouver les mots exacts. Il s'y associe des douleurs articulaires erratiques, des paresthésies, une sensation de perte de force hémicorporelle droite...

Le bilan réalisé lors d'une première consultation neurologique est toutefois bien rassurant.

En 2006 (53 ans), il persiste des plaintes multiples cognitives et visuelles : sensibilité à la fatigue, efforts de concentrations permanents nécessaires, de peur d'oublis et « de ne pas y arriver »... Ces plaintes contrastent avec examen subnormal et l'absence de retentissement dans sa vie personnelle ou professionnelle.

Une nouvelle consultation neuro-ophtalmologique a lieu. Il n'est pas mis en évidence d'anomalie expliquant la plainte visuelle à l'examen ophtalmologique. L'acuité visuelle (échelles de Monoyer et Parinaud) est chiffrée à 8/10 P2 à droite et 7/10 P3 à gauche. L'examen de la chambre antérieure et du fond de l'oeil est normal, sans argument notamment pour une neuropathie optique ou une rétinopathie. Le champ visuel, de réalisation laborieuse en périmétrie statique automatisée, montre un rétrécissement concentrique difficilement interprétable compte tenu des difficultés de réalisation. L'étude de la vision des couleurs est discordante, avec un test de Ishihara perturbé alors que les couleurs sont bien identifiées lors du test des 15 nuances. L'électrorétinogramme est normal. Une prise en charge en orthoptie est proposée, mais se révélera un échec. La convergence est décrite comme médiocre et des primes sont proposés pour l'améliorer. Le discours est décrit comme parfait avec des fluences verbales dans la norme. L'orientation temporo-spatiale n'est pas déficitaire. Le Mini Mental Status de Folstein (MMS) est à 28/30 avec des erreurs de calcul. Le test des cinq mots

de Dubois n'est pas perturbé, avec un score à 10/10. On note alors des difficultés attentionnelles et de mémoire de travail, mais dans un contexte anxieux manifeste et majoré lors des tests. L'examen neurologique général ne montre d'une hypoesthésie subjective de l'hémicorps droit.

L'IRM encéphalique de 2006 est décrite comme normale, mais seul le compte-rendu radiologique est alors disponible, les images n'ont pas été vues.

Sous réserve de la normalité de cette imagerie, et compte-tenu d'une anxiété majeure sous-jacente, le diagnostic proposé est une décompensation dépressive d'un état anxieux diffus, se manifestant par des plaintes multiples erratiques sans substratum organique concordant décelable.

Le bilan est poursuivi en médecine interne en 2007 (54 ans) devant la description d'hypersignaux aspécifiques de la substance blanche à l'IRM et la persistance de plaintes cognitives (perd ses objets, oublie le gaz). Un bilan d'encéphalite est entrepris. L'étude du liquide céphalo-rachidien (cytochimie, électrophorèse des protéines) ne révèle aucune anomalie. Un électro-encéphalogramme ne montre que quelques ondes lentes. Du fait de la mise en évidence d'anticorps anti-thyroperoxydase à un titre élevé (sans anomalie associée du bilan thyroïdien), l'hypothèse d'une encéphalite auto-immune dite « de Hashimoto » est émise et une corticothérapie est instaurée, sans effet.

En 2008 (55 ans), la patiente consulte à nouveau en milieu neurologique. Elle se plaint en effet d'une grande lenteur, notamment lors de l'habillage (elle achète désormais des vêtements en fonction de leur simplicité et demande que son petit fils soit habillé d'un jogging lorsqu'elle doit le garder) et d'une fatigabilité lors de la lecture et du classement des livres ; elle explique se tromper lors de la manipulation de monnaie et oublie régulièrement des objets dans les transports en commun.

Lors du bilan neuropsychologique, il est observé des troubles attentionnels, avec une patiente douloureusement consciente de ses difficultés. La parole est décrite comme hachée et irrégulière, néanmoins fluente. Les épreuves de dénomination sont marquées par des erreurs visuelles et des paraphrasies sémantiques. L'écriture est laborieuse. Lors du test de l'horloge, la patiente échoue au placement de l'heure. Il existe une apraxie constructive et gestuelle réflexive et idéo-motrice, contrastant avec d'autres gestes bien réalisés. L'orientation temporo-spatiale est désormais imparfaite. Il existe une dégradation des processus d'encodage et de stockage en mémoire épisodique verbale et en reconnaissance visuelle. Les fonctions exécutives, évaluées par le calcul à rebours et le TMT A, sont perturbées.

A l'issue de ce nouveau recours, il est retenu des difficultés visuelles et praxiques mais dans un contexte anxieux majeur gênant la réalisation et de fait l'interprétation des tests. Le diagnostic de

conversion hystérique à expression cognitive et attentionnelle est porté ; la patiente est orientée vers une prise en charge psychiatrique en centre médico-psychologique avec changement de traitement anti-dépresseur. Il y sera décrit une « pathologie psychiatrique grave ».

Fin 2009 (56 ans), alors que l'entourage de la patiente signale une dégradation, elle bénéficie d'une nouvelle consultation ophtalmologique ; en effet, elle se plaint d'une diplopie à la lecture. Il est constaté une « baisse d'acuité visuelle (pas de donnée chiffrée disponible) non explicable organiquement ».

Un nouvel avis neurologique est sollicité en 2010 (57 ans). La patiente rapporte des difficultés attentionnelles, mnésiques, phasiques et une dyscalculie s'aggravant progressivement depuis au moins 2007. Elle se plaint d'une sensation de brouillard visuel permanent, de difficultés d'évaluation des distances notamment lors de la descente des escaliers, de ne pas voir les vitres, d'une diplopie à la lecture avec erreurs dans le saut des lignes ; elle dit devoir chercher les couverts sur la table. Parallèlement, les troubles du caractère se sont majorés avec des colères clastiques, une anxiété majeure, des idées fixes. Alors que l'autonomie était préservée sur les évaluations initiales, elle est alors altérée puisque la patiente ne gère plus les comptes ni la prise des médicaments ; la cuisine est simplifiée, de même que les courses qui sont réduites à quelques commissions simples ne nécessitant pas de rendre la monnaie. Toutefois, même si elle reste désormais difficilement seule, l'autonomie est préservée pour les actes élémentaires de la vie quotidienne.

A l'examen, le MMS est désormais à 13/30 bien que l'évaluation soit toujours gênée par une angoisse majeure. Le discours est peu fluent avec une dysarthrie, des paraphasies phonémiques et des troubles de compréhension. L'agraphie et l'apraxie constructives sont totales avec impossibilité d'écrire son nom ou de recopier une figure géométrique simple. Il existe une apraxie idéo-motrice bilatérale, un discret syndrome extrapyramidal et des secousses myocloniques de l'hémiface droite et des membres supérieurs. Il est objectivé une simultagnosie participant aux troubles de la lecture, ainsi qu'une ataxie optique bilatérale.

C. Bilan diagnostique

L'imagerie encéphalique est alors contrôlée en 2010. L'IRM encéphalique (*Illustration 2 et 3*) met en évidence une atrophie cortico-sous-corticale diffuse prédominant nettement en postérieur, avec respect hippocampique, alors que les minimes hypersignaux de la substance blanche ne se sont pas modifiés. En reprenant les compte-rendus de consultation antérieurs, il apparaît que cette atrophie était déjà notée mais avait été décrite comme « minime en rapport avec l'âge » par le

radiologue.

Le contrôle EEG montre toujours un ralentissement global non spécifique mais classiquement retrouvé dans les pathologies dégénératives.

L'imagerie est complétée par une scintigraphie de perfusion (*Illustration 4*), retrouvant une hypoperfusion majeure prédominant en pariéto-occipito-temporal. Dans le cadre de la recherche, une imagerie amyloïde par PET-PiB est réalisée, montrant des dépôts amyloïdes diffus.

Une étude des biomarqueurs du LCR confirme enfin le diagnostic de MA biologique : Protéine Tau totale à 361 (cut off > 350), protéine phospho-Tau à 59 (cut off 50), protéine A β_{1-42} à 397 (cut off < 500) et IATI à 0,60.

D. Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic syndromique d'Atrophie Corticale Postérieure dépassée, et étiologique de MA est finalement porté neuf ans après le début de la plainte cognitive.

Un traitement anticholinestérasique est instauré (mauvaise tolérance de la rivastigmine, remplacée par le donepezil), le traitement anti-dépresseur est optimisé.

Une prise en charge à 100% au titre d'une affection de longue durée est enfin instaurée. La patiente bénéficie d'une rééducation orthophonique en ambulatoire, d'un suivi psychologique poursuivi en CMP, puis de séances de rééducation pluridisciplinaire spécialisée en hospitalisation de jour « Benson » à l'Hôpital des Charpennes.

E. Evolution

Lors du suivi fin 2010, la patiente, alors en invalidité 3ème catégorie, bénéficie quotidiennement d'aide à domicile. Elle est désormais dépendante pour toutes les activités de la vie courante (toilette, habillage, prise des repas et des traitements) en raison de troubles praxiques et visuels majeurs, confinant à la cécité corticale.

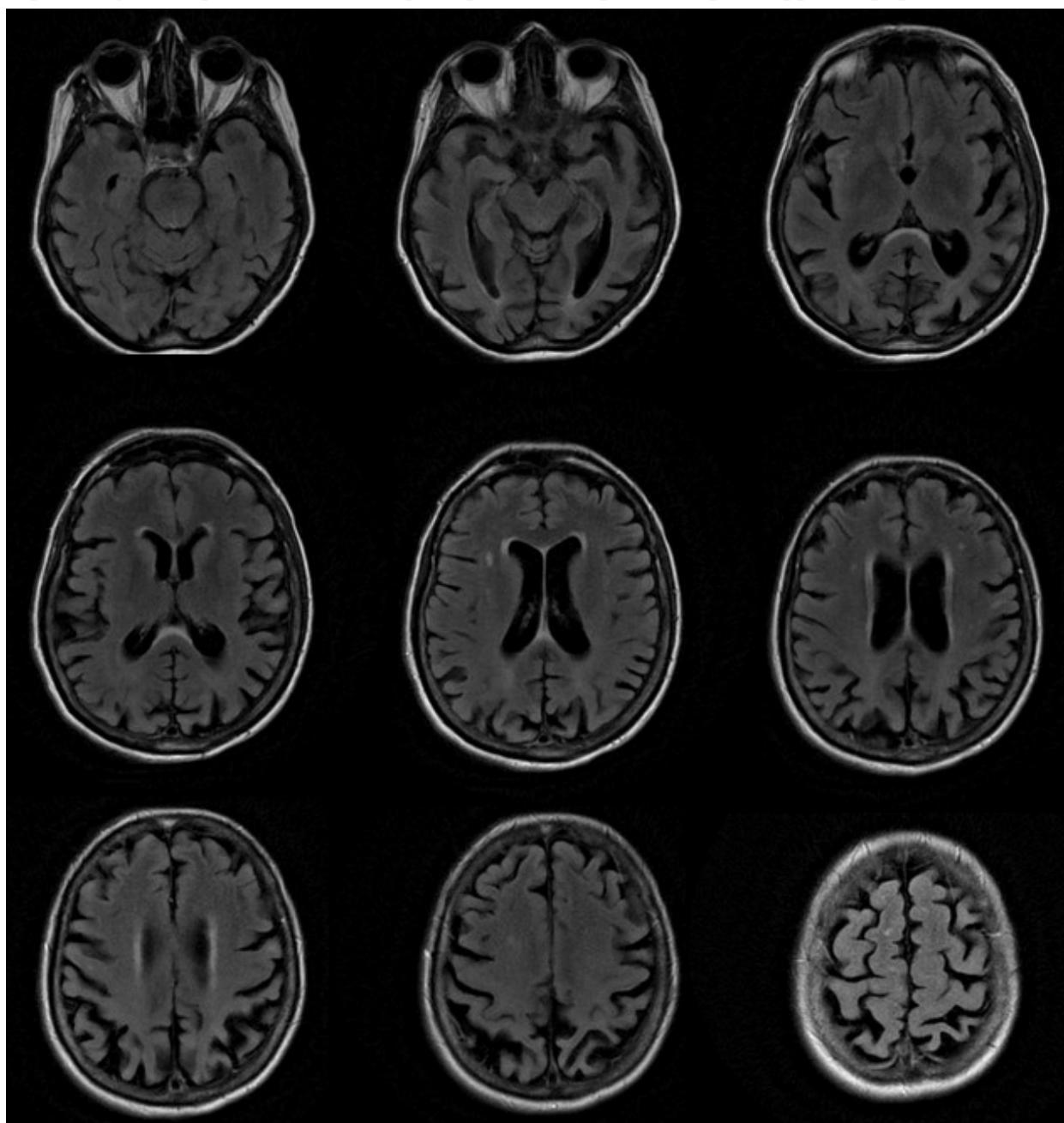
En 2011 (58 ans), les troubles du langage s'aggravent : diminution des fluences, pseudo-bégaiement, tâtonnement phonologique confinant à l'anarthrie, sans agrammatisme ni dysyntaxie, préservation relative de la compréhension pour les items courts et préservation de la répétition. La lecture est très altérée, possible uniquement pour quelques mots isolés dans le quart inférieur gauche de l'écran, et paralexies. La désorientation topographique est totale et la patiente ne sort plus seule. La mémoire antérograde est désormais très altérée. La conscience du trouble est en revanche toujours préservée, à l'origine d'une grande souffrance morale liée au refus des déficits, de la dépendance et de la dégradation à venir, et à un fort sentiment d'inutilité. Il existe une angoisse avec

agitation en fin de journée, des idées fixes sur des obsessions anxieuses. Un traitement symptomatique par neuroleptique et anxiolytique est alors nécessaire.

Depuis 2012 (59 ans), il existe une cécité corticale. L'aphasie et les troubles praxiques sont majeurs. Des hallucinations visuelles anxiogènes apparaissent. Les troubles de la marche sont responsables de chutes fréquentes. Une crise convulsive généralisée justifie la prescription d'une médication antiépileptique par Lamotrigine.

En 2013, la patiente, totalement dépendante, est institutionnalisée. Elle fête son soixantième anniversaire en EHPAD.

Illustration 2 : IRM encéphalique de 2010 en séquence T2/FLAIR, en coupe axiale.
Atrophie majeure à prédominance temporo-pariéto-occipitale, respect hippocampique.



*Illustration 3 : IRM encéphalique de 2010 en séquence T1, en coupe coronale
Atrophie corticale pariétale majeure, respect relatif des hippocampes.*

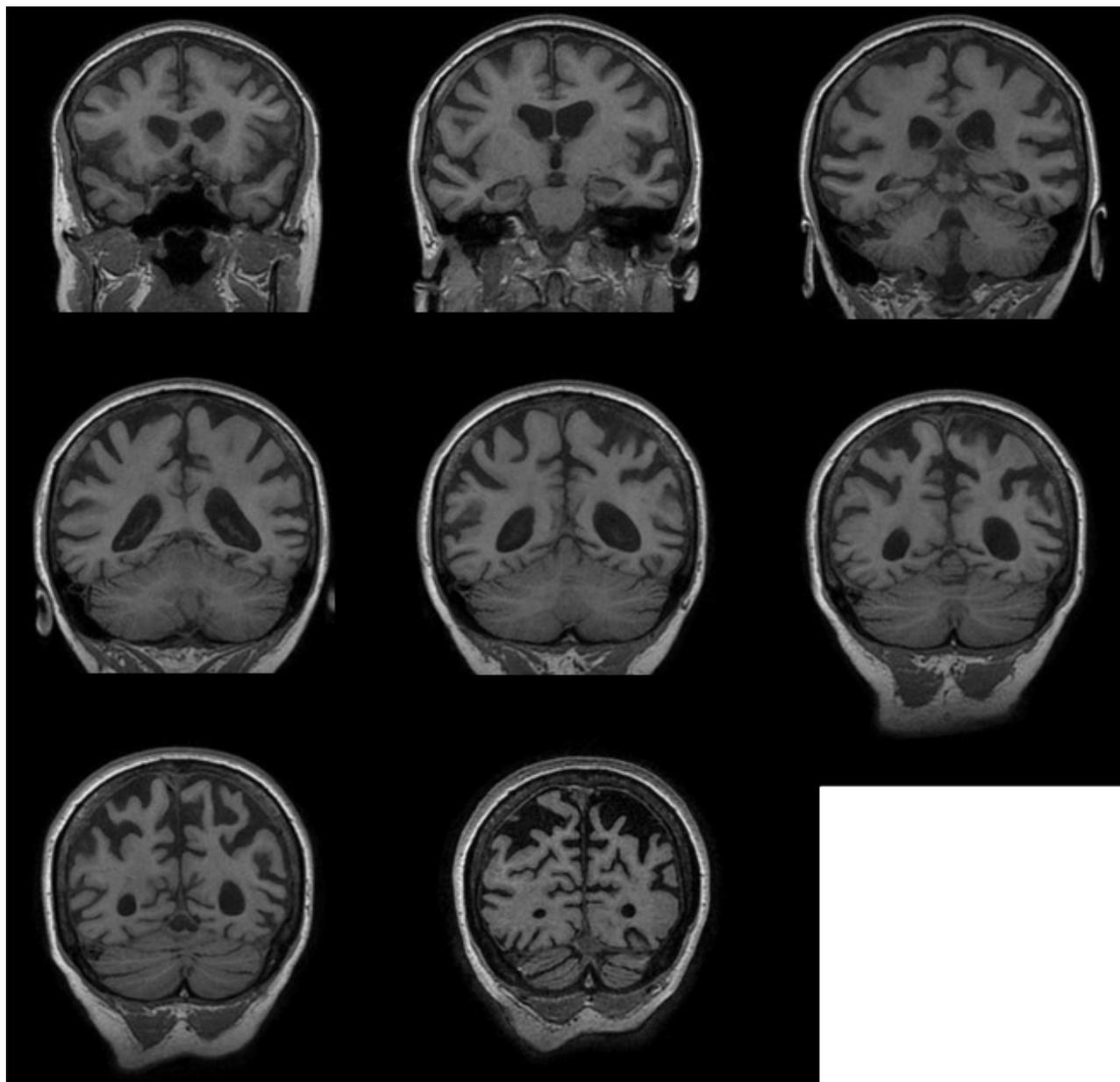
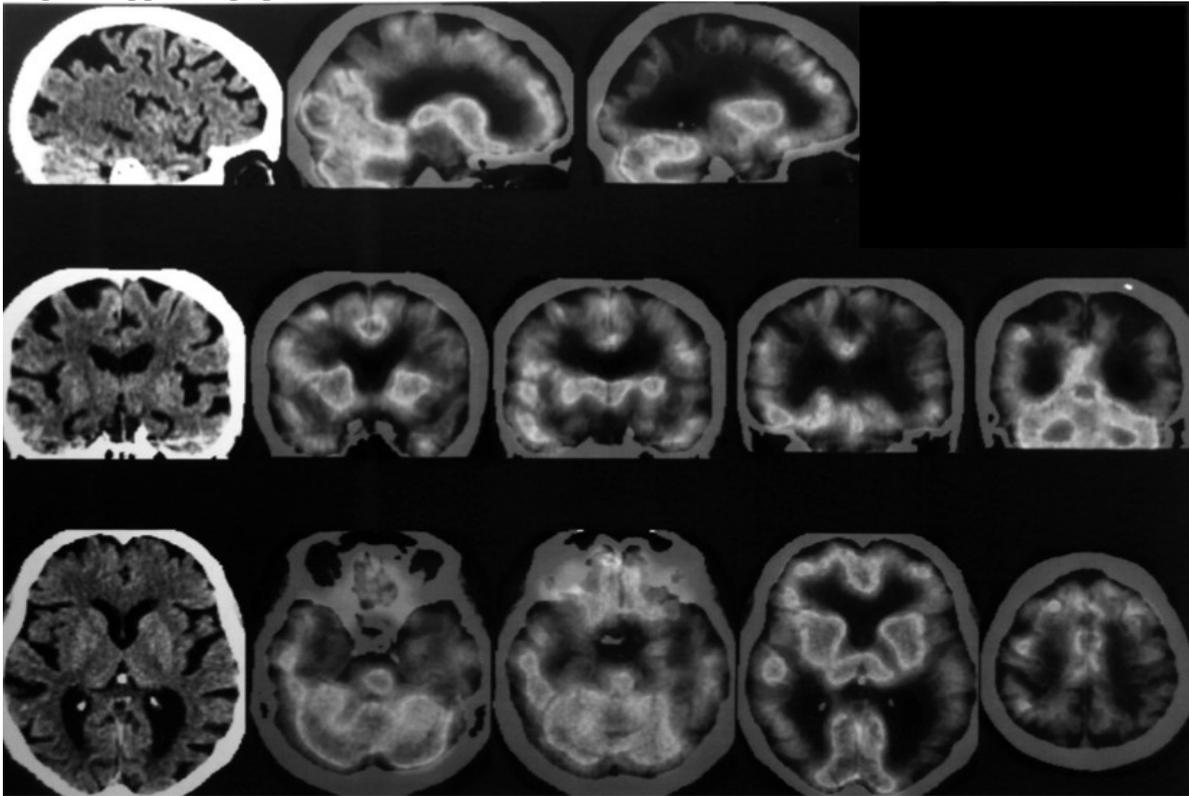


Illustration 4 : Tomocintigraphie de perfusion cérébrale de 2010 (couleur en annexe)
Hypoperfusion majeure prédominant en temporo-pariéto-occipital et à gauche, respect hippocampique.



II. Mme BY, 1945

A. Terrain

Cette patiente née en 1945 a exercé la profession d'assistante maternelle après son certificat d'étude. Elle est mariée, mère de 2 enfants. Elle participe à de nombreuses activités (gymnastique, vélo, jardinage).

B. Histoire de la maladie

Elle se plaint de troubles visuels évoluant depuis 2007 (62 ans). Initialement, il s'agissait d'une gêne concernant l'identification de ses proches sur les photographies de famille, alors qu'ils étaient bien reconnus dans la vie quotidienne.

En 2009 (64 ans), elle bénéficie d'une intervention d'une cataracte débutante, laquelle ne modifie pas les troubles visuels (des potentiels évoqués visuels et un électrorétinogramme sont prévus par son ophtalmologue). La patiente signale désormais des difficultés lors de la conduite automobile, lors de la lecture mais également dans la vie quotidienne. Ainsi, elle lit difficilement

l'heure, ne voyant pas les chiffres ni les aiguilles. La lecture est laborieuse avec des erreurs dans le retour à la ligne, nécessité de suivre la ligne avec le doigt, et des erreurs dans la lecture des mots, dont le début est bien lu mais la suite parfois inventée. Il n'y a pas d'erreur dans la reconnaissance des objets, mais la patiente éprouve des difficultés pour les retrouver dans l'espace : elle explique avoir besoin de s'éloigner de la scène pour avoir une vue d'ensemble ; les objets lointains sont bien identifiés. Des difficultés apparaissent lors du jardinage, puisque la patiente déclare couper « à côté des fleurs » avec son sécateur. Il n'y a pas de difficulté d'orientation au domicile, mais elle s'inquiète beaucoup d'avoir manqué une sortie d'autoroute pourtant bien connue. Il n'y a pas de difficultés particulières lors de l'habillage. La patiente ressent en revanche des difficultés mnésiques ainsi que phasiques pour trouver le mot juste.

C. Bilan complémentaire

i. Bilan neuropsychologique

La patiente est orientée en consultation neurologique orientée cognitif fin 2010 (65 ans), avec réalisation d'un bilan neuropsychologique.

- Le MMS est alors à 25/30 (perte de points au niveau de la copie de la figure, du calcul et de la lecture).
- La BREF est à 15/18 (pas de détail).
- Il existe une apraxie visuoconstructive (*Illustration 8*) : au test de l'horloge, les chiffres sont mal localisés sur le cadran, en spontané comme en copie. La patiente échoue à la reproduction de la figure de Rey avec ou sans programme ; elle se focalise sur des détails et a des difficultés pour appréhender la totalité de la figure.
- Il existe une prosopagnosie avec un seul visage célèbre reconnu sur neuf présentés, ainsi qu'une agnosie visuelle se traduisant par une altération de l'épreuve dénomination de DO80.
- Les capacités visuelles perceptives sont altérées (Test de Benton face à 7/18 avec arrêt avant la fin ; PEGV à 5/10 pour le test des figures identiques, 12/24 pour le test des figures enchevêtrées), ainsi que les capacités visuospatiales (Test de Benton lignes à 0/5 ; épreuve de dénombrement de points de la VOSP à 9/10 mais ralentie et laborieuse, épreuve de localisation de chiffres de la VOSP à 0/10).
- La lecture est très laborieuse, avec des difficultés pour déchiffrer les mots, aller à la ligne (nécessité de suivre avec le doigt), besoin de bouger sans cesse la feuille.
- Il n'y a pas d'agraphie nette, mais l'écriture est grossie. Il n'y a pas d'erreurs à l'écriture de

mots irréguliers. L'étude des gnosies digitales et du schéma corporel ne montre pas de difficulté particulière ; en revanche le calcul mental (addition) est perturbé avec 2 erreurs sur 6 épreuves.

- Les praxies sont plus altérées en imitation (2/6 en unimanuel et 3/5 en bimanuel pour les gestes sans signification avec des erreurs de positionnement de la main dans l'espace) et en visuoconstructif que pour les gestes symboliques (5/6).
- La mémoire autobiographique sémantique comme épisodique est préservée. L'épreuve de rappel d'une histoire de la BEM 144 est dans les normes (8/12 en immédiat et 6,5/12 en différé). 6/6 dates du calendrier sont bien rappelées, mais seulement 3/5 des derniers présidents.
- Les empanns digitaux sont corrects à 6-7 en direct, mais seulement à 3 en inverse. Les fluences sont dans la norme (30 en catégoriel, 19 en alphabétique).
- La patiente est complètement consciente de ses difficultés qui génèrent une certaine anxiété, avec pleurs fréquents.

ii. Imagerie (2011)

Il est mis en évidence une atrophie corticale occipitale droite à l'IRM encéphalique (*Illustration 5 et 6*), et une atteinte des régions associatives temporo-occipitales et pariéto-occipitales droite en scintigraphie de perfusion cérébrale (*Illustration 8*).

iii. Consultation de neuro-ophtalmologie

Un avis est pris début 2011.

- L'acuité visuelle (échelles de Monnoyer et de Rossano) est chiffrée à 8/10 R 1/3 à droite et 7/10 R 1/5 à gauche.
- L'étude du fond d'oeil est sans particularité.
- Le champ visuel montre une hémianopsie latérale homonyme gauche peu congruente.
- La patiente échoue à l'épreuve de Navon et au dénombrement de points avec un phénomène de revisiting, traduisant une simultagnosie ; il n'y a pas d'ataxie optique ni d'apraxie oculomotrice.
- L'apraxie constructive et idéo-motrice est à nouveau constatée.
- L'alexie est massive.
- L'écriture est mieux préservée mais avec toutefois un graphisme irrégulier et une dysorthographe (*Illustration 7*).

iv. Biomarqueurs

Le bilan est complété par une ponction lombaire avec étude des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, lesquels sont caractéristiques : diminution du taux de protéine $A\beta_{1-42}$ à 465, augmentation des taux de protéine Tau à 533 et phospho-Tau à 91.

D. Diagnostic et prise en charge

Est donc retenu le diagnostic de MA biologique à présentation focale corticale postérieure.

Un traitement anticholinestérasique par Donepezil est instauré ; il sera remplacé par la Galantamine du fait d'une mauvaise tolérance.

Des séances d'orthophonie à raison de 30 minutes par semaine sont proposées : travail de la mémoire immédiate et différée (récit oral de la vie quotidienne) ; travail de la lecture directe en rapport avec le champ lexical de la patiente, de l'écriture et de l'expression écrite (écrit spontané sur le vécu, résumé écrit d'un texte lu ensemble).

E. Evolution

Fin 2011 (66 ans), le MMS est chiffré à 27/30. La patiente exprime des difficultés croissantes pour reconnaître les visages (elle n'arrive par exemple pas à suivre un film car elle confond les personnages), explorer l'environnement à la recherche d'objets du quotidien mais également pour trouver les mots. Elle prépare toujours les repas mais de manière de plus en plus laborieuse. L'anxiété s'est majorée.

En mars 2012 (67 ans), la patiente est toujours autonome pour les actes de la vie courante ; elle parvient encore à lire, mais en augmentant la taille de la police. Fin 2012, le MMS est à 25/30 ; elle est toujours autonome pour la toilette et l'habillage, mais se contente d'aider pour les tâches ménagères dont la cuisine. Elle ne sort plus seule de peur de se perdre. Un traitement antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine est instauré devant le retentissement anxieux et thymique des difficultés.

En mars 2013 (68 ans), le MMS est stable à 26/30. Les difficultés de localisation des objets et des vêtements nécessitent une adaptation de la part de patiente, qui doit désormais tout ranger très méthodiquement. L'orientation spatiale s'est dégradée, et la patiente signale des difficultés ne serait-ce que pour rentrer dans un véhicule. Elle rapporte confondre la taille des verres en dressant la table. L'alexie est complète. L'habillage se complique et la patiente met parfois les vêtements à

l'envers.

Fin 2013 (69 ans), la patiente n'est plus indépendante pour l'habillement et la toilette. Elle ne sort qu'accompagnée et se sent perdue dans les magasins. L'utilisation de l'électroménager est de plus en plus compliquée, mais la patiente cuisine encore un peu et effectue quelques tâches ménagères ainsi que du jardinage. Le bilan neuropsychologique est contrôlé. La mémoire épisodique verbale reste dans la norme avec une épreuve de RLRI16 correcte en dehors d'un rappel différé un peu faible à 4/16 mais avec une bonne efficacité de l'indiciage ; il est constaté un discret syndrome dysexécutif avec une baisse de la fluence verbale catégorielle et de discrets troubles attentionnels.

Illustration 5 : IRM en séquence T1, coupe axiale : Atrophie corticale prédominant en pariéto-occipital, prédominant à droite. Respect des hippocampes.

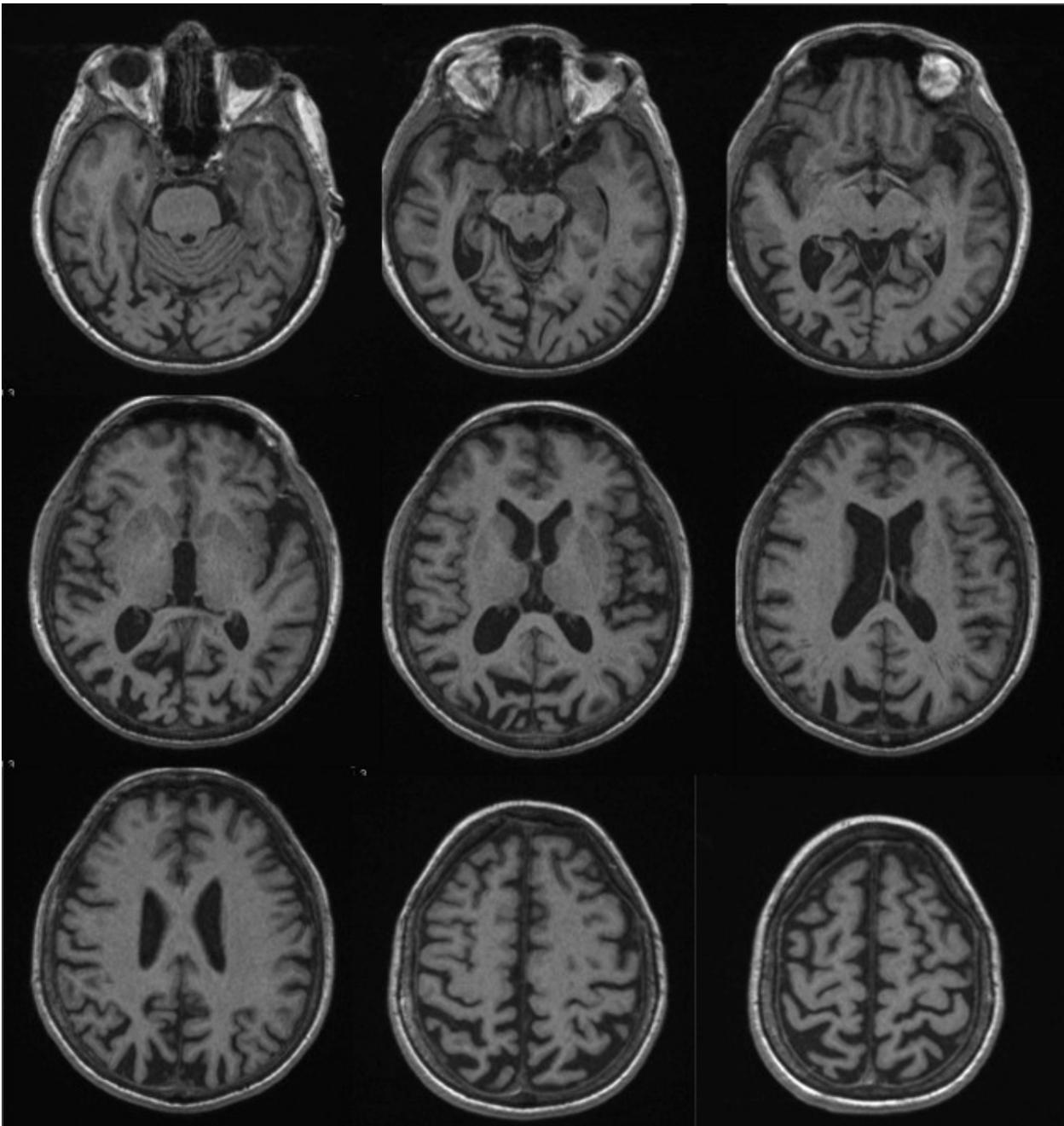


Illustration 6 : IRM encéphalique en séquence T1, en coupe coronale : Atrophie corticale prédominant en occipital droit, avec préservation des hippocampes.

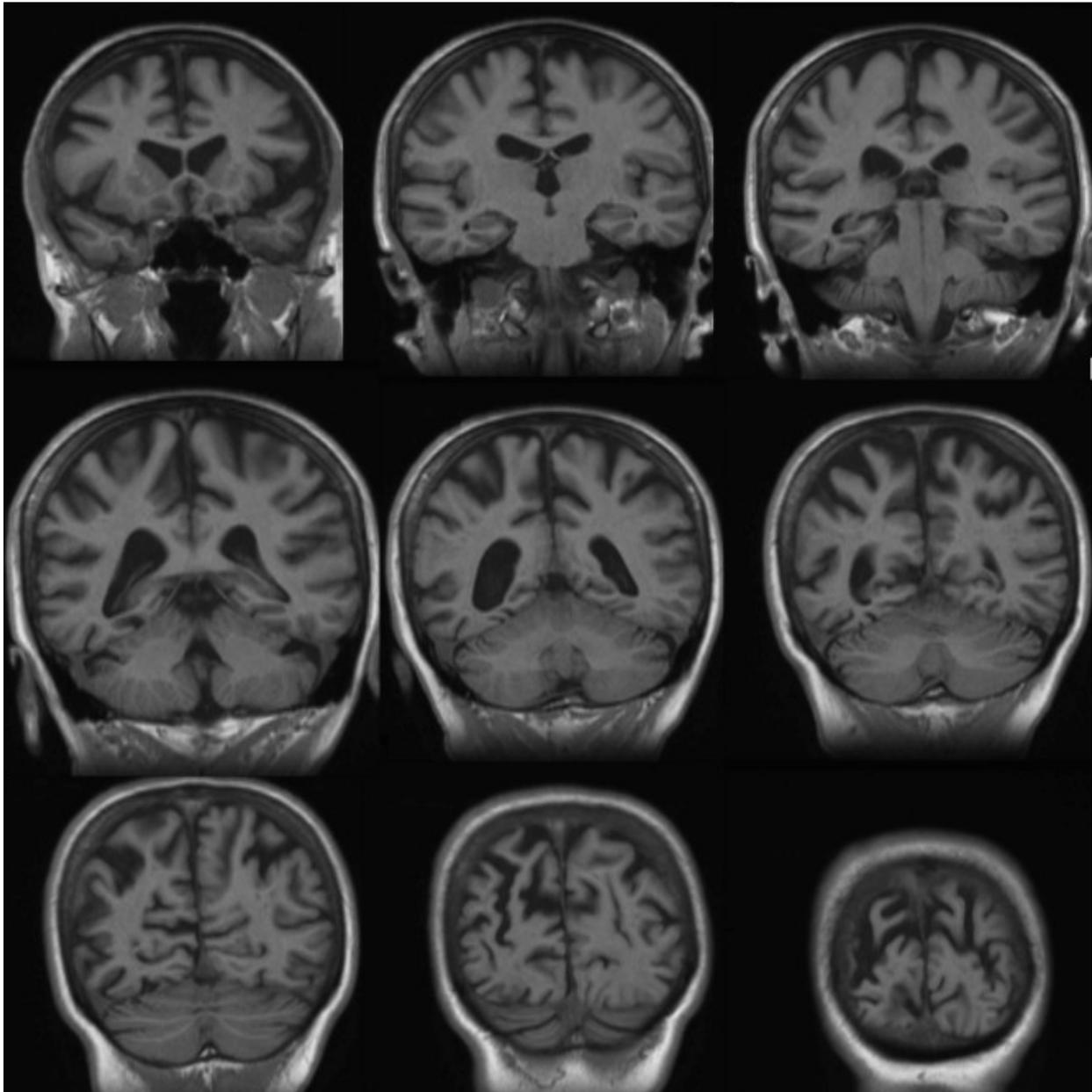


Illustration 7 : Agraphie spatiale et dysorthographe.

Jeremy, mon petit fils rentre
de vacances sam amedi.

A l'aéroport, les nombreux passagers
embarquent à destination d'Athènes après
avoir enregistré leur bagage

Illustration 8 : Tomoscintigraphie de perfusion cérébrale (couleur en annexe)
Hypoperfusion pariéto-temporo-occipitale prédominant à droite.

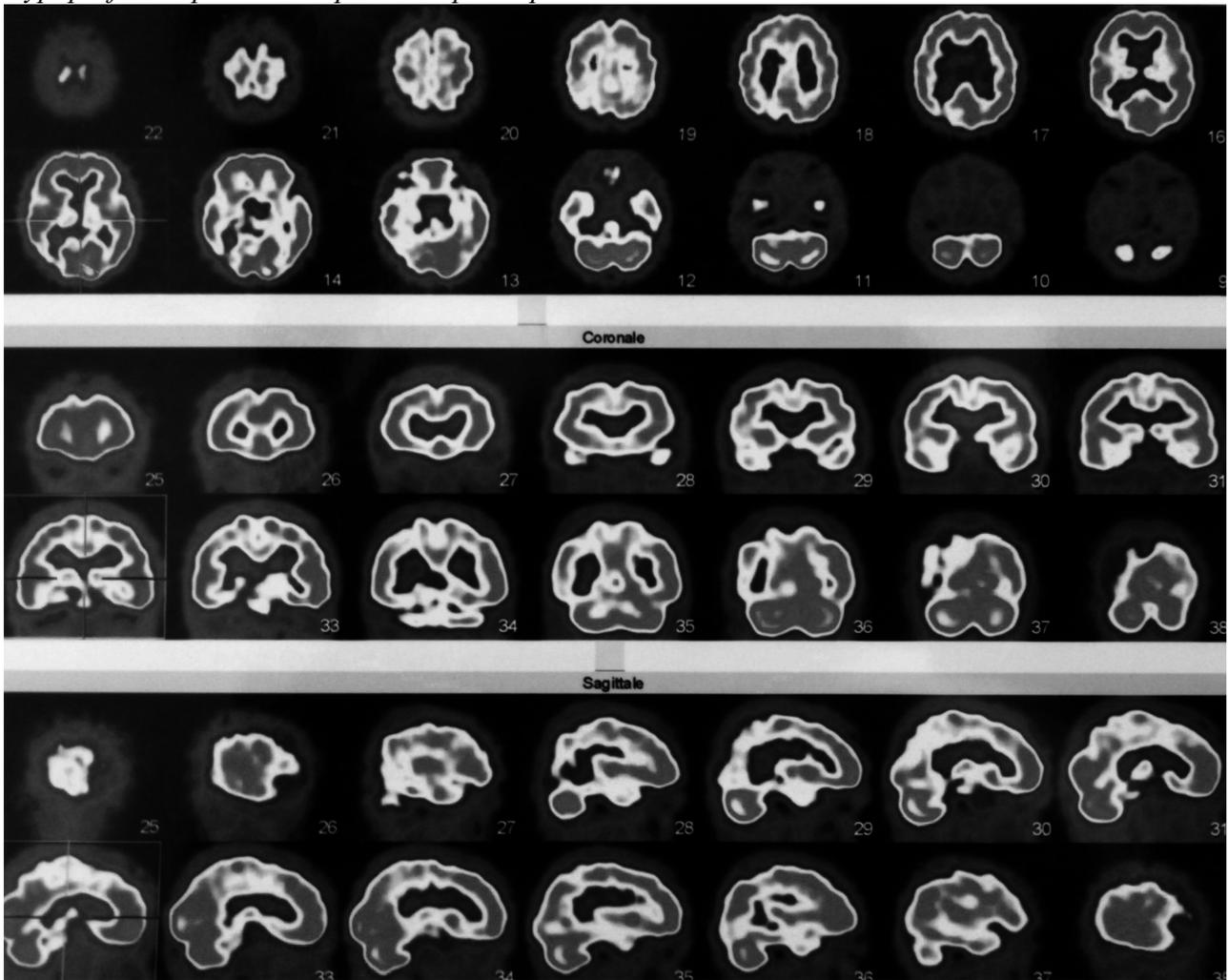
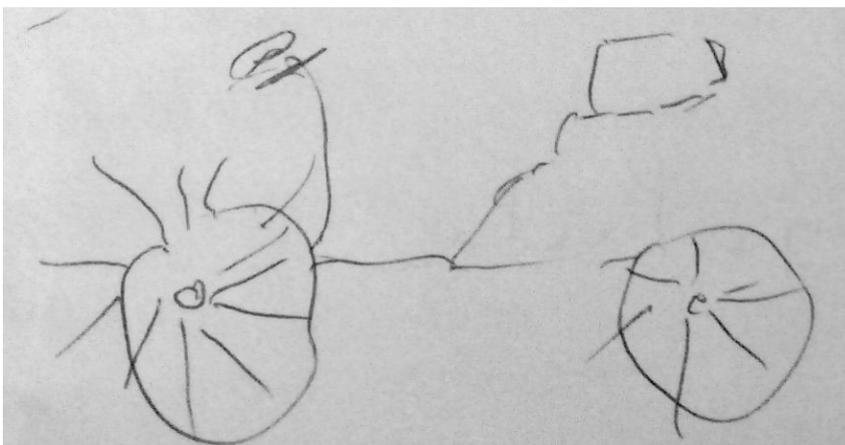


Illustration 9 : Apraxie visuoconstructive.



MATERIEL ET METHODES

I. IDENTIFICATION DES SUJETS

Nous avons identifié les sujets diagnostiqués Atrophie Corticale Postérieure (ACP) à Lyon depuis 2007 dans trois structures spécialisées : la consultation de neuro-ophtalmologie et le Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) de Lyon, avec les consultations « mémoire » de l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer et de l'hôpital des Charpennes. Ces structures sont réputées pour la connaissance qu'ont leurs responsables de l'ACP.

Pour ce faire, nous avons interrogé la base de données du CMRR à la recherche des patients cotés « atrophie corticale postérieure ». Nous avons également fait appel à l'expérience personnelle des médecins les plus impliqués dans le diagnostic et la prise en charge de la pathologie pour identifier des patients supplémentaires.

Les patients étaient étudiés quel que soit le motif de consultation sur Lyon : avis diagnostique, confirmation diagnostique, bilan complémentaire ou prise en charge et suivi.

Ils devaient répondre aux critères diagnostiques d'ACP rappelés par Crutch⁴³ : existence de troubles visuels complexes (agnosie visuelle, simultanagnosie, ataxie optique, apraxie oculo-motrice, désorientation spatiale), non expliqués par une pathologie ophtalmologique, vasculaire ou tumorale, de développement et d'aggravation progressifs, avec préservation relative des fonctions mnésiques, des fluences verbales et de la conscience du trouble.

II. RECUEIL DES DONNEES

Les données ont été recueillies de manière rétrospective, sur les éléments du dossier médical des Hospices Civils de Lyon (HCL).

A. Caractéristiques épidémiologiques

L'âge lors de la consultation initiale, l'âge au diagnostic, le sexe et l'origine géographique (département) ont été reportés.

Nous avons estimé l'âge de début de la maladie de manière rétrospective, en nous reportant au nombre d'années depuis la plainte initiale rapportée par le patients et son entourage lors de la consultation initiale.

Les antécédents médico-chirurgicaux personnels et familiaux ont été consignés. Nous avons porté une attention particulière aux antécédents personnels ophtalmologiques (cataracte, DMLA...)

et psychiatriques (syndrome anxio-dépressif), ainsi que familiaux de troubles cognitifs. Dans ce dernier cas, nous avons recueilli, si disponible, l'âge de l'ascendant lors du développement des troubles cognitifs ainsi que le diagnostic étiologique.

B. Plaintes initiales

Elles correspondent au motif principal de consultation tel qu'exprimé par le patient, quelles que soient les constatations ultérieures lors de l'examen clinique ou le bilan neuropsychologique : plainte visuelle, mnésique, phasique ou praxique. Cette plainte peut être unique ou multiple.

La conscience ou non du trouble par le patient a été étudiée, ainsi que son retentissement en terme de syndrome anxio-dépressif.

C. Parcours médical et délai diagnostique

Ont été rapportées, si disponibles, les différentes consultations médicales précédentes : ophtalmologiques, neurologiques, gériatriques/mémoire, internistes... Les consultations paramédicales (orthoptie, neuropsychologie) ont également été colligées, ainsi que les éventuels examens d'imagerie.

Nous avons indiqué quelle était la spécialité du médecin adressant le patient en consultation spécialisée, quelle était cette consultation spécialisée, et quel en était le motif : diagnostic d'une plainte visuelle, diagnostic d'une plainte cognitive, confirmation diagnostique, relais de suivi, protocole de recherche.

Le délai diagnostique (en années) a été établi depuis la date de début estimée jusqu'à l'année du diagnostic syndromique. L'estimation d'une durée de parcours médical depuis la toute première consultation jusqu'au diagnostic n'a pas été possible, faute d'informations concernant les dates de première consultation (notamment ophtalmologiques).

D. Présentation clinique initiale

D'après les compte-rendus de consultation, nous avons rapporté les différents éléments cliniques d'ACP : atteinte des processus visuels associatifs de la voie dorsale (syndrome de Balint et ses constituants, syndrome de Gerstmann et ses constituants, désorientation spatiale, agraphie ou alexie spatiale), de la voie ventrale (agnosie visuelle d'objet, alexie, prosopagnosie). Si les données étaient disponibles, nous avons précisé le caractère spatial de l'alexie et de l'agraphie. Les troubles cognitifs autres (troubles praxiques notamment visuoconstructifs, phasiques, mnésiques ou

exécutifs) ont également été notés. Nous avons renseigné le côté prédominant de l'atrophie (établi sur les données de l'imagerie, cf infra).

Les tests cognitifs réalisés en consultation initiale (MMS, test des 5 mots) et leurs résultats ont été rapportés.

Nous avons recueilli les résultats du questionnaire ACP de Croisile et Mollion lorsque celui-ci avait été administré.

E. Explorations complémentaires

Les principaux éléments du bilan complémentaire classique et leurs résultats ont été recueillis :

1. Consultation ophtalmologique : acuité visuelle, étude du segment antérieur par la lampe à fente, étude du fond de l'oeil, Tomographie de Cohérence Optique (OCT), champ visuel, vision des couleurs.

2. Bilan neuropsychologique : étude des fonctions mnésiques, exécutives et instrumentales, notamment visuospatiales, visuoperceptives et visuoconstructives, phasiques, praxiques. Nous avons décompté le nombre de tests différents réalisés pour chaque fonction et recherché des discordances entre les résultats des différents tests. N'ont pas été considérés comme tests de bilan neuropsychologique à part entière le MMS, le test des 5 mots, la BREF. N'ont pas été considérées comme épreuve visuo-perceptive à part entière les épreuves de dénomination d'images, initialement conçues pour explorer les troubles du langage. Ne disposant pas de données chiffrées exhaustives dans tous les compte-rendus neuropsychologiques, nous avons exprimé les résultats aux différents tests de manière simplifiée : normal « N », « limite », altéré « < » et « << ».

3. Imagerie encéphalique : morphologique (TDM, IRM) et/ou métabolique (tomoscintigraphie de perfusion cérébrale), ainsi que amyloïde (PET-PiB) et dopaminergique (Dat-scan). Nous avons étudié, d'après les compte-rendus radiologiques et/ou de consultation les topographies d'atrophie ou d'hypoperfusion (côté prédominant, atteinte pariétale/occipitale/temporale/hippocampique/frontale) et rapporté les cas de discordance entre les données des imageries morphologiques et métaboliques. Les compte-rendus radiologiques initiaux n'étant disponibles que dans de rares cas, il nous a été impossible d'estimer le nombre d'imageries décrites comme « normales » initialement, à tort ou à raison.

4. Biomarqueurs : nous avons recueilli les résultats des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) de la maladie d'Alzheimer (protéine tau, protéine phospho-tau, protéine A β ₁₋₄₂), ainsi que de la protéine 14-3-3, marqueur de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

F. Diagnostic étiologique

Les différents diagnostics étiologiques établis ou suspectés à l'issue du bilan ont été rapportés, ainsi que les arguments cliniques et/ou paracliniques en faveur.

G. Prise en charge

Nous en avons recueilli toutes les composantes, à la fois médicamenteuses et non médicamenteuses : anticholinestérasiques, antagonistes des récepteurs NMDA, antidépresseurs, anxiolytiques, dopathérapie... ; rééducation orthophonique ou orthoptique individuelle ou prise en charge en hôpitaux de jour spécialisés « Benson » ; prise en charge sociale.

H. Evolution

3 types de données ont pu être collectés :

- Premièrement, des données cliniques concernant l'apparition ou l'aggravation de signes cliniques d'ACP et/ou de troubles cognitifs plus généraux (mnésiques, exécutifs, phasiques). Le but était d'estimer l'importance de l'évolution focale postérieure par rapport à l'évolution plus globale des troubles cognitifs.

- Deuxièmement, les données chiffrées de MMS lors des différentes consultations. Nous avons étudié le déclin annuel moyen de ce score en comparant le résultat obtenu lors de la consultation initiale aux suivants, en établissant moyenne, médiane, et intervalle de confiance à 95% de déclin annuel.

- Troisièmement, des données d'autonomie. Ces données étaient présentes dans les compte-rendus de consultation de suivi : tâches désormais impossibles, besoin d'aide extérieure, institutionnalisation... par exemple. Nous les avons converti en données chiffrées via une échelle d'autonomie sur 6 chiffres, à l'image des groupes GIR (Groupes Iso-Ressources) ; cette dernière n'a en effet pu être utilisée telle quelle, car les items évalués sont principalement moteurs avant d'être cognitifs et s'appliquent mal aux difficultés visuelles de l'ACP (*Tableau 1*). Le GIR évalué par une équipe spécialisée dans l'ACP était parfois renseigné.

Tableau 1: Echelle d'autonomie adaptée des Groupes Iso-Ressources

1	Personnes confinées au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées et qui nécessitent une présence indispensable et continue d'intervenants → Grabataire
2	Personnes confinées au lit ou au fauteuil, dont les fonctions intellectuelles ne sont pas totalement altérées et dont l'état exige une prise en charge pour la plupart des activités de la vie courante. OU Personnes dont les fonctions mentales sont altérées, mais qui ont conservé leurs capacités de se déplacer → Dépendance pour tous les actes élémentaires de la vie quotidienne
3	Personnes ayant conservé leur autonomie mentale, partiellement leur autonomie locomotrice, mais qui ont besoin quotidiennement et plusieurs fois par jour d'être aidées pour leur autonomie corporelle → Aide ou supervision constante pour plusieurs actes de la vie quotidienne
4	Personnes n'assurant pas seules leurs transferts mais qui, une fois levées, peuvent se déplacer à l'intérieur de leur logement. Elles doivent parfois être aidées pour la toilette et l'habillage → Aide ou supervision ponctuelle pour quelques actes élémentaires de la vie quotidienne
5	Personnes ayant seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage → Restriction, adaptation ou nécessité d'une aide ponctuelle pour certaines activités instrumentales de la vie quotidienne (conduite, cuisine, courses, comptes)
6	Personnes n'ayant pas perdu leur autonomie pour les actes essentiels de la vie courante. → Autonomie parfaite

III. ANALYSE

Nous avons étudié les facteurs influençant le délai diagnostique : âge de début de plus ou moins de 65 ans, nature de la plainte initiale visuelle ou cognitive autre, nature des consultations spécialisées précessives. Nous avons comparé les moyennes de délai diagnostique et leur intervalle de confiance ; la significativité des résultats a été évaluée par le test t de Student.

Nous avons ensuite comparé l'évolution clinique, évaluée par le déclin du MMS au cours des différentes consultations, en fonction de l'âge de début précoce (< 65 ans) ou tardif (> 65 ans) de la plainte initiale, de la valeur de protéine Tau dans le LCR, de la prise en charge thérapeutique (traitement médicamenteux ou de rééducation). Nous avons comparé les moyennes de déclin annuel du MMS et leur intervalle de confiance par le test t de Student.

Nous n'avons pas étudié les facteurs influençant le déclin du score d'autonomie ; en effet, ce score a été établi à titre indicatif et d'après les données des courriers de suivi. Il nous a donc semblé trop biaisé pour une quelconque analyse. Nous nous sommes contentés d'estimer le nombre d'années moyen avant l'apparition d'une baisse d'autonomie, à visée purement illustrative.

RESULTATS

I. POPULATION

Nous avons identifié 30 patients diagnostiqués « Atrophie Corticale Postérieure » à Lyon de 2007 à 2014.

L'interrogation de la base de données du CMRR n'a permis l'identification que de 10 patients. En effet, la plupart des cas sont rapidement identifiés et codés selon le diagnostic étiologique sous-jacent (par exemple « maladie d'Alzheimer »), et non selon le cadre syndromique. Nous nous sommes donc fiés à l'expérience des praticiens spécialistes pour identifier des cas supplémentaires. De fait, ce recrutement rétrospectif ne peut prétendre à l'exhaustivité.

Dix-sept patients ont été reçus en consultation de neuro-ophtalmologie à Hôpital Neurologique P. Wertheimer de Bron. Treize patients ont bénéficié de consultation auprès du CMRR : 9 à l'Hôpital Neurologique P. Wertheimer de Bron et 4 à l'Hôpital Gériatrique des Charpennes de Lyon.

A. Epidémiologie (tableau 2)

L'âge de début estimé rétrospectivement était de 63,5 ans en moyenne. Une majorité de cas (**60%**) ont débuté la maladie à un âge précoce, défini comme étant inférieur à 65 ans.

Le sexe ratio est de 1,3 soit 17 femmes pour 13 hommes.

Douze patients habitaient le département du Rhône. Treize patients étaient adressés depuis la région Rhône-Alpes (01, 07, 26, 38, 42, 73, 74). Enfin, 5 patients arrivaient de régions plus éloignées pour confirmation diagnostique (03, 34, 64, 83).

		Population	ATCD familiaux
		30 cas	5 cas
Age de début	Moyen	63,5	58,4
	Médian	62,5	57
	Minimum	50	51
	Maximum	74	66

B. Antécédents familiaux

Cinq patients (patients n°1, 3, 22, 26, 27) rapportaient une histoire familiale de troubles cognitifs, dont 4 avaient été étiquetés maladie d'Alzheimer. L'âge des ascendants au moment de la

pathologie était très variable, de 50 ans pour le père du patient n°5 à 90 ans pour la mère de la patiente n°1.

Les patients avec antécédents familiaux débutaient leur pathologie à 58,4 +/- 5 ans en moyenne (tableau 2), soit 6 ans plus tôt que les patients sans antécédents familiaux (64,52 +/- 2,5 ans). La mère du patient n°24, atteint d'un syndrome cortico-basal (SCB) ayant débuté à 71 ans, aurait présenté une maladie de Parkinson idiopathique dès l'âge de 58 ans.

II. PRESENTATION CLINIQUE (Annexe Tableau 7)

A. Plainte initiale

i. Type de plainte

- **Visuelle** (80%) : retrouvée chez 24 patients, elle était isolée dans 12 cas. Elle pouvait être visuo-spatiale ou visuo-perceptive, être flagrante dans certaines activités de la vie quotidienne, très bien décrite ou au contraire vague et fluctuante.

Plainte visuelle :	Nombre de cas (% population) :
Lecture	13 (43%)
Evaluation des distances	11 (36%)
Perception spatiale d'objets ou d'obstacles	8 (26%)
Orientation spatiale	6 (20%)
Conduite	6 (20%)
Saisie d'objets (tâtonnements, maladresse)	5 (17%)
Reconnaissance des visages	3 (10%)
Gêne latéralisé dans un hémichamp visuel	3 (10%)
Vision « trouble »	3 (10%)

- **Phasique** (23%) : à type de manque du mot, elle était alléguée par 7 patients.

- **Mnésique** (23%) : elle constituait le motif de consultation pour 7 patients ; il s'agissait parfois d'une atteinte visuospatiale mal formulée (le patient « perd » ou « oublie » des affaires).

- **Praxique** (20%) : 6 patients étaient concernés ; l'un d'eux rapportait en particulier une apraxie de l'habillage inaugurale isolée.

- **Troubles de la marche** (7%) : ils étaient allégués par 2 patients dont l'un a été diagnostiqué syndrome cortico-basal (SCB). Après interrogatoire, la plainte du second patient était en fait celle de chutes sur des obstacles non vus.

Au total, 12 patients alléguaient une **plainte uniquement visuelle (40%)**, 6 patients consultaient pour une **plainte concernant des fonctions cognitives autres que visuelle (20%)**. Les 12 autres patients avaient une plainte que nous qualifierons de « **mixte** » (40%).

ii. Exemples

Ces plaintes étaient tantôt mal formulées par le patient, tantôt inhabituelles, pouvant sembler incompréhensibles :

-Lecture : perd la ligne. Quand fixe une lettre, ne voit pas les suivantes. Plus gêné par les gros caractères, les changements de typographie ou de contraste. Gêne initiale spécifique à la lecture des sous-titres.

-Ecriture : n'arrive pas à garder la ligne. Ne sait plus où inscrire l'adresse sur une enveloppe ou remplir un chèque. Fautes d'orthographe.

-Perception : ne reconnaît pas les visages sur les photographies de famille. N'arrive pas à suivre les différents personnages d'un film. N'arrive plus à lire l'heure (confusion aiguilles et chiffres). Difficultés pour la reconnaissance et la distribution des cartes à jouer (jeu des 7 familles).

-Désorientation topographique : ne reconnaît pas des lieux familiers. Se perd dans une pièce s'il y a du monde, ou dans sa maison. Se trompe d'étage ou de palier. Heurte les parois ou explore avec le pied, rentre dans les portes. Difficultés d'adaptation à des environnements nouveaux (résidences de vacances, déménagement).

-Conduite : roule d'un côté de la route. S'arrête après le feu rouge. Se gare de travers. Accrochages. Difficultés d'adaptation aux nouveaux aménagements urbains. Perd sa voiture sur le parking. Se perd dans sa voiture.

-Apraxie : confond ses vêtements avec ceux du conjoint. Difficultés d'utilisation de l'électroménager (« ne sait plus allumer la télévision »), composition d'un numéro de téléphone. Tape au clavier à un doigt en dépit d'une formation initiale de dactylo.

-Coupe à côté des fleurs avec son sécateur. Remplit le verre à côté, dispose mal les couverts, ne trouve pas les aliments dans l'assiette ou les couverts sur la table. Difficulté de vision ou préhension des objets transparents (« ne voit pas le niveau lorsque remplit un verre d'eau », « heurte des portes vitrées non vues »)

-Brulures oculaires, diplopie (« yeux décalés ») transitoire (lors de la conduite ou de la lecture). Gêne majorée dans l'obscurité. Aveuglement par lumière vive. Illusions visuelles : objets « brillants », macropsie, instabilité de l'image. Impression d'être à l'envers dans l'environnement.

iii. Conscience du trouble et retentissement thymique

Sur les 30 patients de notre étude, **23 (76%) avaient pleinement conscience de leurs troubles**. Cette conscience était incomplète chez 5 patients (17%), qui minimisaient ou relativisaient tout ou partie de leurs symptômes. Deux patients (7%) étaient totalement anosognosiques.

Il était noté un trouble anxieux chez 11 patients et/ou un syndrome dépressif chez 10 patients. Au total, **16 patients (53%) souffraient de troubles anxieux et/ou thymiques** potentiellement réactionnels à une conscience douloureuse des difficultés rencontrées. En effet, aucun patient totalement ou partiellement anosognosique n'était rapporté anxieux ou déprimé. Des antécédents de syndrome anxio-dépressif étaient rapportés chez 12 patients, mais dont l'ancienneté par rapport au début de la maladie n'était pas précisée. Il existait un antécédent d'épisode dépressif majeur chez 2 patients anosognosiques.

iv. Questionnaire ACP de Croisile et Mollion

Huit patients se sont vus soumettre ce questionnaire. Le score obtenu était à **17.6/32** en moyenne +/- 3.44, à **12 au minimum et 27 au maximum**. Les données complètes du test étaient disponibles dans 7 cas.

- items constamment atteints : agraphie et alexie spatiale
 - n°27, difficultés pour le passage à la ligne
 - n°29, mal réaliser les lettres
 - n°31, éléments d'agraphie spatiale
- items atteints dans 6 cas sur 7 : perception dans l'espace
 - n°1, ne pas voir un objet devant soi
 - n°18, ne pas voir sa voiture ou un trottoir
- items atteints dans 5 cas sur 7 : troubles praxiques
 - n°6, regard mal dirigé
 - n°12, mal disposer les doigts sur les touches du téléphone
 - n°24, trouble de l'habillage
 - n°30, ne plus savoir signer

B. Signes cliniques à l'examen (*figure 1*)

i. Atteinte des processus visuels associatifs

Les atteintes ventrale et dorsale étaient équivalentes dans la moitié (15) des cas.

L'atteinte ventrale était présente dans 20 cas, pure dans 1 cas uniquement, et prédominante sur l'atteinte dorsale dans 1 cas :

-Une agnosie visuelle était retrouvée dans 15 cas (50% des patients).

-Nous avons relevé 10 cas de prosopagnosie (atrophie prédominant à droite dans 6 cas, à gauche dans 3 cas).

-Une alexie décrite comme aperceptive était rapportée dans 10 cas (atrophie prédominant à droite dans 5 cas, à gauche dans 3 cas, symétrique dans 2 cas).

Nous avons relevé une **atteinte plus fréquente de la voie dorsale avec 29 cas dont 9 cas d'atteinte dorsale isolée (sans atteinte ventrale associée) et 4 cas d'atteinte dorsale prédominant sur l'atteinte ventrale :**

-Des éléments du syndrome de Balint étaient présents dans 28 cas : 11 patients ne présentaient qu'une seule composante de ce syndrome, 11 patients présentaient 2 composantes, 6 patients (20% de la population) présentaient le syndrome au complet. La simultagnosie était le trouble le plus souvent observé dans ce cadre, devant l'ataxie optique.

-Tout ou partie d'un syndrome de Gerstmann était retrouvé dans 21 cas : 13 patients montraient 2 éléments de ce syndrome, 6 patients présentaient 3 éléments, et le syndrome était complet dans 2 cas (7% de la population) ; l'agraphie et l'acalculie étaient les 2 composantes les plus fréquemment retrouvées.

-Des troubles de l'orientation topographique étaient évoqués dans 17 cas.

-Une apraxie de l'habillage était fréquemment rapportée (15 cas).

L'**alexie**, qui constitue une des plaintes principales des patients, peut relever de divers mécanismes parfois associés. Notée dans 23 cas, nous disposons d'éléments permettant de la définir comme « spatiale » dans 15 cas (erreurs dans le retour à la ligne, difficultés pour se repérer dans la page, reverse size phenomena...). De même, l'**agraphie**, observée dans 28 cas, a pu être décrite comme apraxique, lexicale ou encore spatiale. Des **troubles praxiques visuoconstructifs**, identifiés en situation écologique (chez un patient peintre amateur notamment) ou en situation de test dès le dépistage occasionné par le MMS, étaient observés chez 19 patients.

ii. Autres troubles cognitifs

Bien que des **troubles phasiques** ne constituent une plainte spécifique que chez 7 patients, ils étaient observés lors de l'évaluation clinique initiale dans **18 cas (60%)** : à type de manque du mot chez 11 patients, de paraphasies chez 4 patients. Dans 3 cas, nous disposons du compte-rendu d'un bilan orthophonique, faisant état d'aphasie logopénique dans 2 cas ou transcorticale sensorielle dans 1 cas. Des difficultés d'ordre sémantique étaient également notées dans 1 cas.

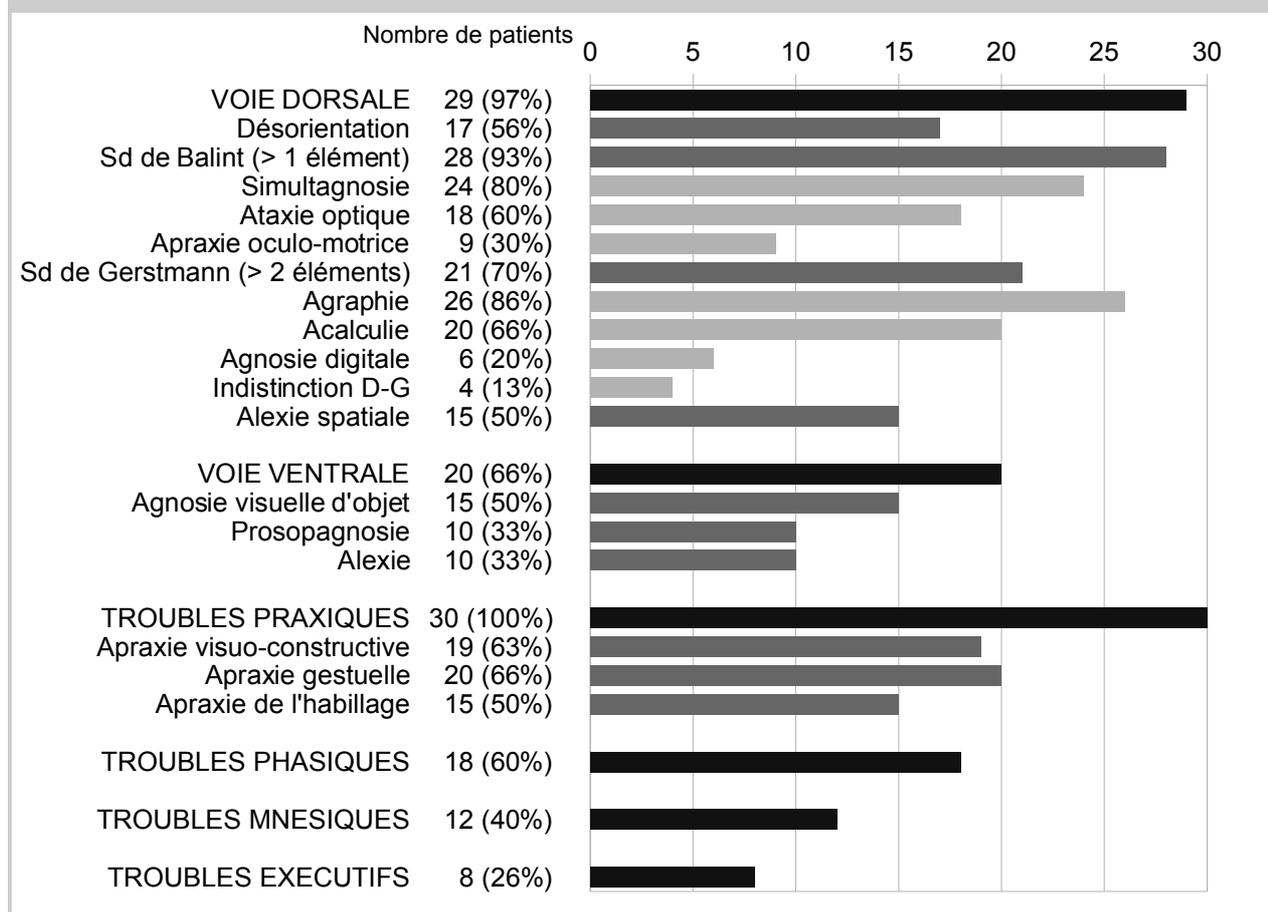
Les **praxies** gestuelles (regroupant les praxies réflexives, idéomotrices ou idéatoires) étaient perturbées dans 20 cas.

Lors de l'entretien initial, des **troubles mnésiques antérogrades ont été relevés dans 12 cas**, dont 3 cas de manière « minime ». L'évaluation était réalisée alors via le MMS et/ou le test des 5 mots, couplés à l'interrogatoire du patient et de son entourage.

Enfin, avant toute évaluation neuropsychologique dédiée, **des troubles attentionnels ou exécutifs étaient rapportés chez 8 patients.**

On n'observait pas d'augmentation des troubles cognitifs « classiques » de la MA (troubles mnésiques ou exécutifs) en cas d'âge de début « classique » > 65 ans.

Figure 1: Fréquence des signes cliniques



Au final, les troubles visuels et visuoconstructifs constituant le syndrome de Benson proprement dit étaient isolés dans 7 cas, et accompagnés de troubles du langage (à type de manque du mot et de paraphasies, rapportés dans la description initiale de Benson) dans 7 autres cas ; **dans 14 cas (46%), l'atteinte corticale postérieure telle que décrite par Benson était pure**, les 16 patients restants présentant des troubles mnésiques et/ou des fonctions exécutives restant cependant au second plan. Le diagnostic clinique porté était parfois celui d'une MA en raison d'une dysfonction mnésique ou de troubles phasiques motivant la consultation initiale. La préservation relative de la mémoire épisodique étant l'un des critères de Tang Wai,¹⁴ on ne pouvait stricto sensu porter le diagnostic d'ACP chez ces patients. Néanmoins, l'importance des troubles visuels et de l'atrophie postérieure précocement dans la maladie ont justifié leur maintien dans la population de l'étude.

iii. Tests lors de la consultation initiale

Le score **Mini Mental Status (MMS) de Folstein initial** était de **22,1/30** en moyenne. Nous ne disposons pas d'informations exhaustives sur les sous-parties de ce score. Il n'y avait pas de différence significative en fonction de l'âge de début de la pathologie (22,4/30 +/- 2,47 chez les patients ayant débuté leur symptomatologie avant 65 ans ; 21,6/30 +/- 2,24 en cas de début après 65 ans), ni en fonction de la plainte cognitive initiale visuelle, cognitive ou mixte. On n'observait pas non plus d'influence de la durée d'évolution, évaluée par le délai diagnostique, sur le MMS mesuré initialement.

Le **test des 5 mots de Dubois** a été réalisé en consultation dans 10 cas ; il était normal (ou décrit comme tel) dans 2 cas, « limite » dans 3 cas, altéré dans 5 cas. Ne disposant pas des données chiffrées dans tous les cas, nous n'avons pu effectuer de comparaison plus approfondie.

iv. Examen neurologique

Il était décrit un **syndrome extrapyramidal** dans 3 cas qui seront identifiés comme syndrome cortico-basal (SCB) : marche à petits pas avec enrayage cinétique, syndrome akinéto-rigide asymétrique. Le patient n°11 montrait en outre une augmentation de la latence des saccades oculomotrices, qui était hypométriques. Il a été retrouvé un syndrome pyramidal asymétrique à minima chez le patient n°24 sous la forme d'un signe de Babinski.

Le patient n°30, dont le diagnostic étiologique reste incertain, a débuté sa maladie par des chutes ; il existait un syndrome extrapyramidal discret, un ralentissement idéomoteur avec des persévérations, ainsi que des myoclonies.

III. PARCOURS ET DELAIS DIAGNOSTIQUE

A. Parcours médical

i. Consultation antérieures

Il était mentionné une **consultation antérieure auprès d'un ophtalmologue chez 21 patients (70%)**. Toutefois, cette donnée ne saurait être exhaustive, faute de renseignement sur le suivi ophtalmologique antérieur de ces patients en âge de presbytie. Les intervenants ont parfois été démultipliés, comme chez la patiente n°7 (au moins 4 praticiens consultés) et la patiente n°20. Nous avons par ailleurs la notion d'une orientation initiale en orthoptie dans 4 cas. **Des explorations complémentaires à visée ophtalmologique ont été réalisées dans au moins 8 cas**, associant électrorétinogramme (3 cas), potentiels évoqués visuels (1 cas mettant en évidence un ralentissement des conduction), champ visuel (7 cas), Tomographie de Cohérence Optique (3 cas). **Des antécédents ophtalmologiques étaient rapportés chez 15 patients** : outre les 2 cas de myopie ancienne rapportés (on notera qu'il n'y avait pas donnée sur le degré de presbytie des patients ou sur d'éventuelles difficultés d'adaptation aux verres progressifs), il était mentionné de 2 cas de glaucome, 1 cas de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA), 1 cas de rétinopathie séreuse centrale associée à une neuropathie optique étiquetée initialement névrite optique, et 1 cas d'atrophie optique bilatérale inexpliquée. Nous ne disposons cependant pas des données ophtalmologiques ayant conduit à ces diagnostics, et ne pouvons déterminer s'ils ont été posés face à des arguments cliniques positifs ou suggérés pour expliquer la plainte visuelle incomprise des patients. Une chirurgie de la cataracte avait été pratiquée dans 8 cas, survenue à un âge moyen de 68,4 ans (minimum 62, maximum 74 ans), et un « début » de cataracte était rapporté dans 1 cas.

Concernant les consultations spécialisées en neurologie ou gériatrie (consultations « mémoire »), nous n'avons compté comme « recours antérieur » à proprement parler que celles n'ayant pas motivé l'orientation finale en neuro-ophtalmologie ou CMRR. Nous avons la notion d'une **consultation neurologique antérieure chez 8 patients** ; nous ne disposons pas d'information sur les éléments du bilan alors réalisé ni sur les conclusions à l'issue de la consultation. Dans un cas au moins (patient n°17), il semblerait que le patient ait consulté un ophtalmologue, lequel aurait demandé la réalisation d'un champ visuel et suspecté une cause neurologique devant une normalité de l'examen ophtalmologique ; le diagnostic de syndrome de Benson aurait déjà été porté par une équipe de neurologie, mais le patient a demandé par la suite un deuxième avis sans apporter d'information sur le bilan réalisé. **Une consultation auprès d'un gériatre avait eu lieu dans au moins 2 cas**. Nous avons par ailleurs bénéficié des données de 4 bilans neuropsychologiques

réalisés préalablement ; dans 2 cas au moins (patientes n°2 et 9), c'est le neuropsychologue qui a émis l'hypothèse diagnostique de syndrome de Benson en raison des difficultés visuospatiales.

ii. Motifs de recours et orientation en consultation spécialisée (tableau 3)

Tableau 3: Parcours médical et orientation diagnostique. Le motif de recours correspond à une plainte cognitive (visuelle ou cognitive autre) ou à une confirmation diagnostique

Consultation spécialisée de recours :		Consultation de neuro-ophtalmologie					CMRR-Hôpital Neurologique			CMRR-Hôpital des Charpennes		
Nombre de patients :		17					9			4		
Motif de recours :		Visuelle	Cognitive	Confirmation	Protocole	Relais	Visuelle	Cognitive	Confirmation	Visuelle	Cognitive	Confirmation
Spécialité du médecin adressant le patient :	Neurologue	15	2		6	1	1		2	2		1
	Gériatre	5	1		1				2			1
	Généraliste	7	1	1			2	1			2	
	Ophtalmogues	3	2		1							

On constate que 15 patients (50%) ont été orientés en consultation spécialisée par un neurologue ; le diagnostic de syndrome de Benson avait déjà été porté et le patient était adressé pour confirmation et prise en charge par un neurologue dans 9 cas sur 15 (60%). Sur 5 patients adressés par des gériatres, 4 (80%) l'étaient pour confirmation diagnostique. Ces données témoignent d'une relative connaissance de ce syndrome chez les neurologues et gériatres.

L'orientation par des ophtalmologues s'est faite en consultation de neuro-ophtalmologie dans les 3 cas (on rappelle la grande fréquence de consultations ophtalmologiques antérieures) ; un seul ophtalmologue avait émis l'hypothèse d'une atteinte de type ACP.

B. Délai diagnostique (tableau 4)

Tableau 4: Délai diagnostique et les facteurs influençants

	Délais diagnostique moyen (années)	IC 95%
Minimum : 1 an	3,22	+/- 0,55
Maximum : 7 ans		
Selon l'âge de début		
Début précoce < 65ans (18 cas)	3,36	+/- 0,78
Début tardif > 65ans (12 cas)	3,00	+/- 0,76 (p=0,53)
Selon le type de plainte initiale		
Plainte visuelle (12 cas)	3,44	+/- 1,00
Plainte visuelle et cognitive associée (12 cas)	3,36	+/- 0,91 (p=0,17)
Plainte cognitive autre (6 cas)	2,50	+/- 0,65
Selon le parcours médical antérieur		
Neurologues/Gériatres uniquement (10 cas)	2,60	+/- 0,60
Ophtalmologues uniquement (9 cas)	3,89	+/- 1,06 (p=0,06)
Pathologie visuelle surajoutée/suspectée (15 cas)	3,60	+/- 0,82
Antécédent de troubles anxiodépressifs (12 cas)	3,29	+/- 0,87

De **3,22 ans en moyenne**, il n'était pas influencé de manière significative par l'âge de début précoce (< 65 ans) ou tardif de la maladie. En revanche, le diagnostic d'ACP, et donc de pathologie dégénérative, semble avoir été établi plus rapidement en cas de plainte cognitive non visuelle initiale (2,5 ans) par rapport à une plainte visuelle initiale (3,44 ans). Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative. De même, en reprenant le parcours médical antérieur, il apparaît que le délai diagnostique est plus long en cas de recours ophtalmologiques isolés antérieurs (3,89 ans) à la prise en charge par rapport aux patients qui n'auraient consulté que des praticiens spécialisés des atteintes neurodégénératives (2,6 ans).

Il n'y a pas de modification significative du délai diagnostique en fonction des comorbidités ophtalmologiques ou des antécédents psychiatriques, hypothétiques ou objectivées ; ces patients se situent toutefois dans la « fourchette » haute du délai diagnostique.

IV. INVESTIGATIONS

A. Examen ophtalmologique

Les données de l'évaluation ophtalmologique étaient disponibles chez 23 patients uniquement ; chez 2 patients supplémentaires, il était simplement décrit une « normalité » de l'examen sans plus de précision sur les éléments explorés.

L'acuité visuelle (résumée en annexe) était mesurée à l'aide des échelles de Monoyer (22 cas) et de Parinaud (16 cas) (Rossano dans 1 cas). Elle était chiffré en moyenne à 7,89/10 +/- 0,86 (minimum 3/10) et Parinaud 3,15 +/- 1,37 (minimum 14). Elle était normale ou subnormale (AV Monoyer > 9/10) dans 12 cas.

Les résultats de l'exploration du fond de l'oeil (FO) et/ou d'OCT étaient rapportés dans 12 cas : ces examens étaient normaux, en dehors d'une atrophie péripapillaire minime attribuée à une myopie dans 1 cas.

L'étude de la vision des couleurs a été rapportée dans 3 cas. La méthode utilisée a été décrite dans 2 cas, avec des résultats discordants : la patiente n°16 (Mme DG) était restée « perplexe » devant l'épreuve de Ishihara, mais n'avait rencontré aucune difficulté pour le test des 15 Hue. Le test de Ishihara était également altéré chez le patient n°6.

Une étude du champ visuel a été effectuée dans 20 cas. Cet examen a été décrit de réalisation difficile chez 8 patients, du fait de difficultés de maintien de la fixation, aboutissant à des scotomes. Néanmoins, **aucun de ces examens n'a été rendu normal** :

-Atteinte latéralisée du champ visuel dans 15 cas :

Hémianopsie Latérale Homonyme dans 6 cas (3 Droites et 3 Gauches)

Quadransie Latérale Homonyme dans 4 cas (2 D et 2 G)

Scotomes confluent dans un hémichamp dans 5 cas (2 D et 3 G)

(corrélation avec l'asymétrie radiologique)

-Interprétation difficile dans 4 cas du fait de pertes de fixation

-Rétrécissement concentrique du champ visuel dans 1 cas.

En outre, même en l'absence d'altération du champ visuel, il existait dans 5 cas une hémianopsie (2 D et 3 G) décrite dès la prise en charge initiale. Deux patients supplémentaires, qui n'ont pas été explorés, se plaignaient pourtant d'une gêne visuelle latéralisée à droite.

B. Bilan neuro-psychologique (BNP)

Nous disposons des données d'un **BNP dédié dans 28 cas**. Les résultats des tests sont résumés plus bas (*Annexe tableau 8*). Les tests réalisés devaient explorer les fonctions mnésiques, exécutives, instrumentales (visuo-spatiales, visuo-perceptives, praxiques, phasiques). **L'exploration a été complète (résultats disponibles à l'appui) dans 18 cas.**

Le *tableau 5* résume l'exploration neuropsychologique. Nous y avons colligé les différents tests administrés pour explorer chaque fonction ainsi que leurs résultats sur l'ensemble de la population. A noter que les sous-tests de la VOSP sont regroupés en scores « visuo-spatial » et « visuo-perceptif » (en effet, nous ne disposons dans les compte-rendus de certains BNP que du résultat global « spatial » ou « perceptif »). Nous n'avons pas considéré les épreuves de dénomination comme test visuo-perceptif à part entière, car elles étaient administrées dans le cadre de l'exploration du langage lors des différents BNP ; on notera cependant que des erreurs de type visuel étaient précisées dans 6 cas.

Nous n'avons pas pu différencier les BNP « d'orientation », réalisés devant une plainte cognitive ou visuelle, de ceux de « confirmation » d'un diagnostic clinique d'ACP. Ceux réalisés sur le CMRR l'étaient pour confirmation du diagnostic évoqué cliniquement. En revanche, nous ne disposons pas d'information sur l'indication des BNP réalisés en ambulatoire avant le recours au CMRR de Lyon.

Premièrement, on constate que toutes les fonctions ne sont pas étudiées systématiquement : si les fonctions exécutives et le langage sont explorés dans 100% des cas, **18% des patients explorés** (23% de la population de l'étude) **ne bénéficient pas d'une exploration visuo-perceptive dédiée, et il n'est retrouvé aucune exploration visuospatiale ou visuoconstructive dans 7% et 11% des BNP** (13% et 17% des patients de l'étude).

Deuxièmement, on remarque que le nombre de tests différents effectués pour chaque fonction

varie selon la fonction étudiée. En tête, les fonctions exécutives sont explorées à l'aide de 2,5 tests en moyenne, contrairement aux fonctions visuo-perceptives (1,53 test) et phasiques (1 épreuve de dénomination dans la plupart des cas). **Lorsque les fonctions visuo-perceptives et visuo-spatiales sont explorées, elles le sont par moins de 2 tests différents en moyenne.**

On note également de nombreuses discordances dans l'exploration des fonctions mnésiques et exécutives en fonction des tests utilisés. Ainsi, les tests de mémoire épisodique verbale, administrés chez 26 patients, ne sont perturbés que dans 54% des cas (avec des réserves concernant les épreuves verbales de lecture, comme le RLRI16, chez des patients potentiellement alexiques), alors que les tests de mémoire visuelle, administrés dans 19 cas, sont toujours perturbés ; on retrouve donc une discordance entre ces deux méthodes d'évaluation des fonctions mnésiques dans 7 cas. De même, l'étude des fonctions exécutives comporte fréquemment des épreuves à forte composante visuo-spatiale ou perceptives, telles les épreuves de Stroop et de TMT ; une discordance entre ces dernières et les tests de fluences ou d'empan est observée dans 12 cas.

Tableau 5: Bilan neuropsychologique : modalités d'exploration des fonctions cognitives chez 28 patients.

Fonctions		Tests	Nombre de cas explorés	Atteinte de la fonction (% sujets testés) :	Nombre de tests différents				Résultats discordants
					Moyenne	Médiane	Min	Max	
Mnésique	verbale	RLRI16, CVLT, lion de Barbizet	26 (93%)	14 (54%)	1,66	2	1 (7)	4 (1)	7 cas (mémoire verbale N vs visuelle <)
	visuelle mixte	DMS 48, figure de Rey MEM III, BEM	19 (68%)	19 (100%)					
Exécutive		Fluences alphabétiques et catégorielles, empan droit et envers, TMT A et B, Stroop	28 (100%)	<-: 6 (21%) -limite: 18 (64%)	2,5	3	1 (3)	4 (3)	12 cas (TMT/stroop)
Visuo-spatiale		VOSP (localisation de chiffres, dénombrement de points, discrimination de position), Benton (orientation de ligne), test des cloches, test de barrage, test de Pillon/figures entremêlées, Navon, description d'image	26 (93%)	24 (92%)	1,9	1,5	1 (9)	6 (1)	
Visuo-perceptive		VOSP (détection de forme, lettres dégradées, silhouettes), Benson (face), BEGV, figures lacunaires, BEC, BORB (vues différentes, décision d'objets), visages, hooper	23 (82%)	22 (95%)	1,53	1	1 (11)	5 (2)	
Phasique		Epreuves de dénomination (BARD, DO 80, Bachy-Langedock, Lexis), sur image ou sur définition	28 (100%)	14 (50%)	1	1	1 (24)	2 (4)	6 cas (erreurs de type visuel)
Praxique visuoconstructive		3 triangles, figure de gainotti, figure de signoret, figure de rey, cubes, horloge	25 (89%)	24 (96%)					

Enfin, on constate que **les fonctions les plus atteintes sont visuelles associatives, en particulier celle de la voie dorsale, avec 92% d'échec aux épreuves visuospatiales, 96% d'apraxie visuo-constructive, mais également 95% d'altération visuo-perceptive.**

On note par ailleurs que les épreuves de mémoire épisodique verbale sont perturbées chez 14 patients (chez 2 patients supplémentaires, la réalisation de ces épreuves a été impossible), qui ne sont pas nécessairement les mêmes que les 12 patients présentant cliniquement un déficit mnésique.

Il existe au total une plainte mnésique et/ou un déficit cliniquement observé et/ou des tests de mémoire épisodique verbale perturbés chez 19 patients (63%). Sur les 7 patients se présentant avec une plainte mnésique, **seuls 4 cas de troubles mnésiques sont confirmés à l'issue du bilan à la fois clinique et neuropsychologique. Sur les 12 patients présentant cliniquement un trouble mnésique (dont 3 sont décrits comme « a minima »), il y a confirmation neuropsychologique dans 6 cas seulement** ; pour les autres : dans 1 cas les tests sont ininterprétables, dans 2 cas nous ne disposons pas des résultats, et dans 3 cas (dont 2 déficits « a minima ») la mémoire épisodique verbale est testée comme normale. Enfin, **sur les 14 patients pour lesquels le bilan neuropsychologique a conclu à un déficit de mémoire épisodique verbale, 7 patients n'avaient ni plainte mnésique ni déficit clinique.**

C. Imagerie

i. IRM encéphalique et Tomoscintigraphie de perfusion cérébrale

La totalité des patients ont bénéficié d'une IRM. Quatorze patients avaient passé cet examen au cours de leur parcours médical initial. Nous avons deux exemples (patientes n°5 et n°18) documentés d'imagerie interprétée à tort comme « normale », ou « atrophie discrète en rapport avec l'âge », « n'expliquant pas la symptomatologie ». Le cas de la patiente n°5 est particulier, étant donné que le diagnostic a été suggéré par un proche de la famille, radiologue, au vu des imageries datant déjà de 2 ans auparavant et qui avaient été interprétées comme normales : il existait en réalité un élargissement patent des sillons pariéto-occipitaux. Nous ne disposons pas du compte-rendu radiologique initial pour les autres patients et ne pouvons juger si les imageries avaient été interprétées normales en dépit d'une atrophie postérieure. Après relecture, **il n'a toutefois pas été observé d'atrophie à l'IRM dans 5 cas sur 30, et des anomalies discrètes dans 3 cas.**

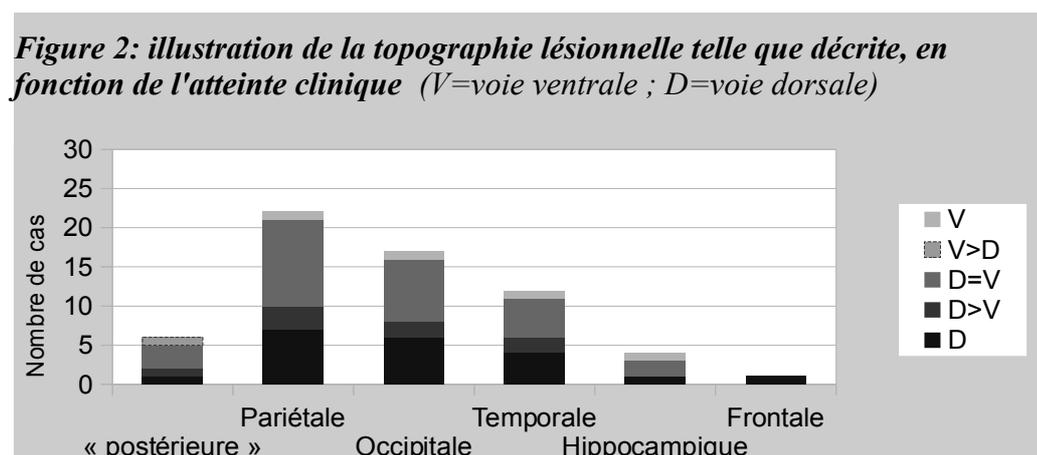
Réalisé chez 21 patients, l'étude des débits sanguins cérébraux par tomoscintigraphie de perfusion a montré des anomalies dans tous les cas. Dans 11 cas, il a été mis en évidence une différence entre imagerie morphologique et fonctionnelle, en terme de latéralisation ou de topographie de l'hypoperfusion dans 6 cas, ou en montrant une hypoperfusion sans atrophie patente à l'IRM dans 5 cas.

ii. Topographie lésionnelle (*figure 2*)

Nous avons dû nous fier aux descriptions disponibles dans les compte-rendus de consultation, faute d'images ou de compte-rendu radiologique dans tous les dossiers. De fait, il a été

impossible, faute de données reproductibles, d'effectuer une comparaison formelle de topographie en fonction de la présentation clinique (atteinte prédominante dorsale ou ventrale, etc...). Les descriptions de topographie d'atrophie sont résumées dans la *figure 2*. Les 4 cas d'atrophie hippocampique n'étaient pas corrélés à une plainte mnésique. Parmi les 17 cas d'atteinte occipitale, le cortex visuel primaire était atteint dans 1 cas.

Cette atteinte était **bilatérale mais asymétrique dans 25 cas (prédominant à droite chez 11 patients, à gauche chez 14 patients)**.



D. Marqueurs du processus pathologique

i. Biomarqueurs du LCR

Les **dosages de protéine Tau totale et P-Tau₁₈₁, de protéine Aβ₁₋₄₂** ont été réalisés dans 24 cas. Ils étaient en faveur d'une MA sous-jacente (élévation de protéine Tau et phospho-Tau₁₈₁, diminution de protéine Aβ₁₋₄₂, IATI) dans 16 cas, dont 1 cas de SCB ; il existait des atypies restant compatibles avec le diagnostic de MA dans 4 cas. Dans 2 cas (patients n°9 et 30), les résultats étaient discordants, montrant une amyloïdopathie isolée et ne permettant pas de conclure à une MA. Dans 2 cas seulement (dont 1 cas de SCB), les résultats étaient parfaitement normaux, permettant d'éliminer une MA (patients n°11 et 21). Dans 4 cas, le bilan a été réalisé ultérieurement et/ou dans un autre centre et nous ne disposons pas des résultats ; cela concerne notamment les patients n°17 (en provenance de l'Allier), n°20 (en provenance des Pyrénées Atlantiques), n°24 (en provenance de Marseille), qui avaient été adressés pour confirmation du diagnostic syndromique. Dans 2 cas, cet examen n'a pas été réalisé : il a été proposé à la patiente n°28 mais a été refusé ; quant au patient n°22, il s'agissait d'un relais de suivi et le bilan n'a pas été entièrement repris.

Le dosage de la **protéine 14-3-3** dans le LCR, marqueur de maladie de Creutzfeldt-Jakob, a été effectué avec des résultats disponibles dans 16 cas. Deux résultats étaient douteux (patients n°6

et 10) mais avaient par ailleurs un profil biologique de MA, les autres étaient négatifs.

ii. Imagerie fonctionnelle

Quatre patients ont en outre bénéficié d'une **imagerie amyloïde par tomographie par émission de positons au PiB** dans le cadre d'un protocole de recherche. Les compte-rendus de 2 de ces examens faisaient état de dépôts diffus dans un cas, à prédominance fronto-pariéto-occipitale dans le second cas.

Un **Dat-scan** (scintigraphie marquant la voie dopaminergique) a été réalisé dans 5 cas, à la recherche d'arguments en faveur d'un SCB ou d'une démence à corps de Lewy disséminés en cas de signes cliniques (syndrome extrapyramidal, troubles de la marche, fluctuations, hallucinations). Il n'était pas retrouvé d'anomalie dans 3 cas. Dans un cas de syndrome cortico-basal, il a été décrit une hypofixation putaminale G. Le compte-rendu du 5ème examen n'était pas disponible.

iii. Génotypage de l'Apolipoprotéine E

Les résultats étaient disponibles chez 6 patients. Quatre patients étaient homozygotes E3/E3, 2 étaient hétérozygotes E3/E4. Aucun cas d'homozygotie E4/E4, facteur de risque de la MA hippocampique, n'a été retrouvé.

V. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

A. Maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été porté cliniquement dans 23 cas (77%), dont 19 confirmés par les biomarqueurs du LCR. Dans 2 cas, nous ne disposons pas des résultats des biomarqueurs qui n'ont pas été réalisés sur les HCL ; le diagnostic clinique évoqué et retenu d'emblée était cependant celui de maladie d'Alzheimer. Dans 2 cas (patients n°22 et 28 cités plus haut), il n'a pas été réalisé de ponction lombaire de confirmation.

Le diagnostic biologique de MA a été porté chez un patient présentant un SCB.

B. Syndrome cortico-basal

Trois patients (n°11, 12 et 24) présentaient un syndrome extrapyramidal précoce ; il était également noté dans un cas des stigmates de syndrome pyramidal. Le diagnostic de SCB a donc été porté sur des arguments cliniques dans 3 cas (10%). Le Dat-scan n'a été confirmatif que dans un cas

(patient n°24), montrant une hypofixation putaminale gauche restant toutefois douteuse. Le dosage des biomarqueurs à la recherche d'une maladie d'Alzheimer sous-jacente a été réalisée chez 2 patients, montrant un profil caractéristique d'une MA chez la patiente n°12 mais pas chez le patient n°11.

L'âge de début des symptômes n'était pas différent : 64 +/- 7 ans en cas de SCB, 63 +/- 2,8 ans en cas de MA prouvée ou cliniquement suspectée. Il n'y avait pas d'influence de la pathologie sur le MMS initial : 22,3 +/- 6,5 vs 21,4 +/- 1,9 en cas de MA. En revanche, **le délai diagnostique d'ACP semblait plus bref en cas de SCB (1,7 +/- 0,65 an) qu'en cas de MA sous-jacente (3,5 +/- 0,65 ans)**, probablement du fait d'une clinique plus « parlante » sur le plan neurologique ; il n'est cependant pas possible de généraliser cette constatation à partir de 3 cas seulement. Cliniquement, l'atteinte de la voie dorsale était isolée dans les 3 cas.

C. Bilan étiologique négatif

Le diagnostic étiologique est resté en suspens chez 3 de nos patients. Dans 2 cas, les biomarqueurs n'ont mis en évidence qu'une diminution isolée du taux de protéine $A\beta_{1-42}$. La patiente n°9 a présenté précocement des hallucinations. La présentation clinique du patient n°30 était particulière en ce sens que le patient présentait fluctuations et hallucinations, troubles attentionnels et un petit syndrome extra pyramidal avec des chutes précoces ; le Dat-scan n'était pas contributif, de même que les biomarqueurs du LCR qui ne montraient qu'une diminution isolée des taux de protéine $A\beta_{1-42}$; il existait à l'IRM une atrophie hippocampique marquée ; un enregistrement du sommeil n'a pas permis d'objectiver des troubles du comportement en sommeil paradoxal. Il était initialement suspecté une démence à corps de Lewy disséminés, mais ce diagnostic n'a pas pu être confirmé. Chez la patiente n°21, seul cas de biomarqueurs strictement normaux, le seul signe associé était une marche à petits pas en début d'évolution ; le bilan étant de réalisation récente (début 2014), il n'a pas encore été poursuivi, mais la question d'une alpha-synucléopathie ou d'une tauopathie se pose.

Enfin, 1 patient (n°20) avait été adressé pour avis concernant le diagnostic syndromique depuis le département des Pyrénées Atlantiques, et nous ne disposons pas des résultats du bilan réalisé ultérieurement.

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. Médicamenteuse

Nous disposons d'informations sur les traitements reçus pour 28 patients uniquement. Concernant les 2 patients restants, l'un avait consulté pour un avis simple et nous ne disposons pas d'information sur la prise en charge ultérieure, et le bilan du deuxième patient est trop récent à cette heure.

Vingt patients ont été traités par Inhibiteurs de l'AcétylCholinEstérase (IACHÉ) (Galantamine dans 6 cas, Donezepil dans 9 cas et Rivastigmine dans 5 cas). Un traitement avait été instauré chez 2 patients supplémentaires mais a du être stoppé en raison d'une mauvaise tolérance (rivastigmine dans 1 cas, donezepil dans le second cas). Dans 2 cas, un changement de molécule anticholinestérasique a du être effectué, là encore du fait d'effets adverses ; la nouvelle molécule a pu être poursuivie. Un traitement par antagoniste des récepteurs NMDA (Mémantine) a été adjoint au cours de l'évolution dans 6 cas.

Chez 21 patients, une thérapie à visée thymique a été nécessaire : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine étaient majoritairement choisis. Sur les 3 cas de SCB, 2 ont justifié une dopathérapie dont l'efficacité a été médiocre. Enfin, l'utilisation de neuroleptiques a été motivée chez 3 patients par des hallucinations.

B. Rééducation et remédiation cognitive

Dans 6 cas, nous n'avons pas retrouvé de données sur cette prise en charge, là encore du fait du délai ou d'une consultation pour avis simple sans suivi ultérieur.

i. Prise en charge en ambulatoire

Dix-neuf patients ont bénéficié d'une **prise en charge orthophonique ambulatoire**. Quelques thérapeutes se sont mis en rapport avec l'équipe neurologique afin d'obtenir des renseignements sur la pathologie et la prise en charge conseillée, néanmoins nous disposons de peu de compte-rendus d'orthophonie. La prise en charge semblait s'axer sur la lecture, l'écriture mais également le langage.

Une **rééducation orthoptique** en ambulatoire a été effectuée dans 7 cas. Elle avait précédé le diagnostic dans 4 cas.

Sept patients ont bénéficié d'une **kinésithérapie** en ambulatoire, s'axant essentiellement sur

la marche, le contournement des obstacles et la prévention des chutes.

ii. Hôpital de jour spécialisé, une spécificité lyonnaise

Treize patients ont pu être reçus en **HDJ spécialisée « Benson » à l'hôpital des Charpennes**. Les patients suivis provenaient essentiellement des départements du Rhône et limitrophes (69 dans 9 cas, 01, 07, 38, 42).

a) Modalités

Cette prise en charge hebdomadaire se déroulait initialement sur 6 mois, avec un relais ultérieur en accueil de jour classique. Différents intervenants étaient impliqués : infirmière, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, psychologue et neuro-psychologue, gériatre. Étaient abordés la connaissance de la pathologie et de ses conséquences, la prise en conscience des difficultés mais également des manières de les contourner/de s'y adapter grâce aux facultés préservées : thérapies psycho-éducatives, cognitives, cognitivo-comportementales, palliatives et psycho-sociales.

Une évaluation spécifique était un préalable à la prise en charge de chaque patient, permettant d'établir les fonctions altérées ou au contraire préservées afin d'orienter la prise en charge future : recherche d'une agnosie visuelle, d'une prosopagnosie, d'une apraxie, étude de la lecture et de l'écriture ; évaluation du schéma corporel, du placement du corps dans l'espace, de l'exploration spatiale et de leur implication dans les déplacements.

La prise en charge était réalisée dans un but écologique, tournée vers les difficultés du patient dans la vie quotidienne mais aussi déterminée en fonction des centres d'intérêt du patient. Le cadre de l'hospitalisation de jour permettait de pratiquer des ateliers de groupe mais également plusieurs types de prise en charge individuelle adaptée, de manière hebdomadaire, auprès de professionnels ayant l'expérience de l'ACP.

b) Orthophonie

La prise en charge était essentiellement basée sur la musicothérapie, selon cinq axes thérapeutiques : encouragement de la communication, soutien thymique, contournement de la prosopagnosie via la reconnaissance vocale des proches, travail de séquences praxiques et de l'imagerie mentale. Il existait également un travail du graphisme.

c) Prise en charge neuropsychologique

Les séances s'articulaient autour d'un travail de l'espace (orientation dans une pièce,

exploration visuelle et coordination visuomotrice), de l'imagerie mentale (synthèse de sensations et perceptions sensorielles), de l'évocation (à partir des stimuli proposées ou de l'expérience du patient), et de l'écrit (travail sur la perception élémentaire des lettres et nombres et leur signification).

Sur le plan plus psychologique, des séances psycho-éducatives pour le patient et ses proches étaient destinées à une meilleure compréhension de la maladie et de ses symptômes, l'expression de l'expérience personnelle de chacun et l'explication des aides médico-sociales disponibles.

d) Kinésithérapie

La prise en charge, hebdomadaire, pouvait être individuelle ou collective. L'évaluation préalable portait sur la connaissance du corps, la marche et les schémas corporels comme le relever, et l'orientation dans l'espace (appréhension globale de l'espace, orientation spatiale dans les locaux). Le bilan des capacités fonctionnelles d'équilibre et de marche était primordial chez ces patients jeunes avec des réserves fonctionnelles encore préservées à entretenir.

Elle permettait d'appréhender le corps (massages, postures et séquences gestuelles) et ses relations avec les objets dans l'espace (appréhension globale de l'espace, positionnement par rapport aux objets et aux autres personnes, transferts et déplacements intérieurs et extérieurs), avec un travail sur les suppléances tactiles aux difficultés visuelles (apprentissage du tâtonnement avec pieds et mains pour la reconnaissance des obstacles et objets).

e) Ergothérapie

Les séances de travail comportaient une phase de rééducation avec renforcement volontaire des actions afin de pallier les troubles praxiques, et une phase de compensation. Le patient était sensibilisé aux dangers du quotidien. L'exploration par le toucher était encouragée, l'exploration visuelle et l'orientation spatiale entraînées. Étaient travaillées des séquences gestuelles d'actes de la vie quotidienne, l'utilisation routinière d'objets du quotidien, avec volonté de création d'automatismes. Des adaptations techniques étaient proposées, avec notamment utilisation d'aides pour malvoyants (horloge parlante, livres audio...)

C. Sociale

Des aides financières et humaines sont disponibles pour les patients et leur entourage, afin de retarder une institutionnalisation. L'évaluation de l'autonomie et du plan d'aide nécessaire est réalisée à travers l'échelle Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources (AGGIR), permettant de classer les patients en Groupes Iso Ressource (GIR), de 1 (dépendance) à 6 (autonomie). Un

patient âgé d'au moins 60 ans et classé en GIR 1 à 4 peut ainsi prétendre à l'Allocation Personnalisée d'Autonomie. Dans notre étude cependant, il apparaît que cette évaluation était gênée par une méconnaissance et/ou une inadaptation des outils d'évaluation. Ainsi, nous disposons de deux exemples d'estimation de GIR par les assurances insuffisante au vu des difficultés réelles du patient.

Dans le cadre du plan national Alzheimer ont été formés des Equipes Spécialisées Alzheimer à Domicile (ESAD). Constituées d'infirmier, ergothérapeute, psychomotricien et assistant de soins en gérontologie, elles permettent à des personnes atteintes de MA ou d'une maladie apparentée à un stade léger ou modéré de faire l'objet d'une intervention de réhabilitation à domicile. Il n'y a aucune limite d'âge. Cette intervention a pu être bénéfique pour certains de nos patients, jeunes et actifs, ainsi que parfaitement conscients de leurs difficultés.

L'Equipe Mobile Maladie d'Alzheimer (EMMA), comportant gériatre, infirmier, psychologue, secrétaire et assistante sociale, a pu être sollicitée pour plusieurs patients au cours de l'évolution de la maladie, notamment en cas de troubles du comportement, afin d'évaluer la situation au domicile ou en EHPAD, et les adaptations à proposer.

VII. EVOLUTION

Des données (évolution des signes cliniques, évolution du MMS et de l'autonomie) étaient disponibles dans 18 cas, portant sur 4,7 ans en moyenne. Les données d'évolution manquent chez 9 patients diagnostiqués récemment (2013 ou 2014), dont 4 seront par ailleurs suivi dans d'autres centres (adressés uniquement pour confirmation diagnostique et bilan). Trois autres patients ont été suivis dans leur centre d'origine, et nous ne disposons donc pas de compte-rendus de consultation ultérieure au recours pour confirmation diagnostique.

A. Evolution clinique : postérieure ou globale ? (figure 3)

Nous disposons de données d'évolution de la symptomatologie clinique concernant 16 patients uniquement, suivis sur 3,75 ans en moyenne (minimum 1 an, maximum 7 ans).

i. Evolution des signes « postérieurs » du syndrome de Benson

Il a été constaté une **aggravation du syndrome de Benson dans 15 cas sur 16**. Outre l'aggravation des symptômes initiaux, de nouveaux signes cliniques sont apparus dans 9 cas.

Dans 4 cas, il s'agissait de nouveaux éléments complétant un syndrome déjà décrit concernant la voie dorsale (apparition d'une apraxie oculomotrice chez le patient n°3 qui présentait initialement les deux autres éléments du syndrome de Balint, d'une ataxie optique chez le patient n°8 déjà simultanographique, d'acalculie chez les patients n°6 et 22). Une atteinte dorsale a été décrite chez le patient n°1 (agraphie spatiale, acalculie), unique cas jusqu'alors épargné. Concernant l'atteinte visuospatiale, elle s'est aggravée dans 7 cas, avec aggravation d'une hémignégligence, apparition d'une désorientation spatiale ou d'un comportement d'aveugle confinant à la cécité corticale.

Une atteinte ventrale (agnosie visuelle, alexie) est apparue dans 3 cas, portant le nombre d'atteintes ventrales à 24/30.

Des hallucinations visuelles ont été relevées chez 5 patients (MA dans 4 cas, amyloïdopathie non spécifiée dans 1 cas) au cours de l'évolution.

ii. Evolution cognitive globale

Il n'y a pas eu de cas renseigné d'apparition d'une anosognosie, celle-ci s'est en revanche aggravée si préexistante.

D'autres troubles cognitifs se sont aggravés dans 9 cas (aggravation d'un trouble phasique, mnésique ou dysexécutif préexistant), avec apparition de nouveaux déficits chez 8 des 16 patients dont nous disposons de données d'évolution. Les arguments cliniques permettant de conclure à de tels déficits ne sont toutefois pas détaillés dans tous les courriers. Nous ne pouvons juger ou comparer la gravité de ces troubles entre les patients ; ainsi, la mention d'un trouble du langage peut aller du simple manque du mot à une altération profonde entravant la communication.

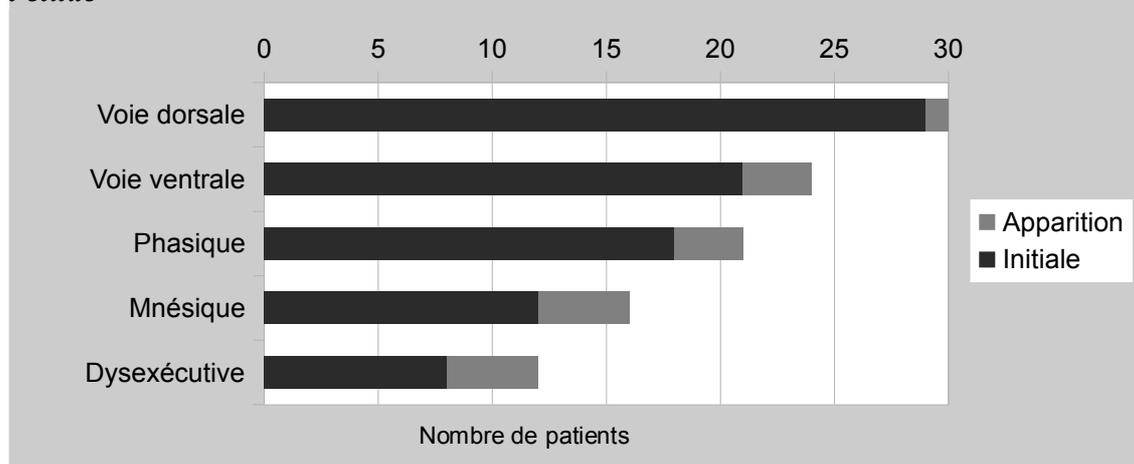
Des **troubles phasiques** étaient préexistants chez 11 de ces 16 patients, et ont été rapportés au cours de l'évolution chez 3 patients supplémentaires. Au total, des troubles phasiques ont donc été observés chez 14 des 16 patients avec données d'évolution disponibles (87%), et chez 21 des 30 patients de la population globale de l'étude (70%).

Un **déficit mnésique** préexistant était noté chez 7 des 16 patients, et a été observé chez 4 patients supplémentaires au cours de l'évolution, portant la proportion de troubles mnésiques à 11 patients sur 16 avec données d'évolution disponibles (69%), et 16 patients sur les 30 de la population globale de l'étude (53%).

Enfin, un trouble des fonctions exécutives préexistait chez 5 patients, a été observé au cours de l'évolution chez 4 patients supplémentaires, portant à 9 patients sur 16 (56%) et 12 sur 30 (40%) selon la population prise en référence.

Au total, même si d'autres troubles cognitifs (mnésiques, exécutifs...) tendent à apparaître au cours de l'évolution de la maladie, la présentation semble rester essentiellement postérieure, avec une conscience prolongée du trouble.

Figure 3: Evolution de la présentation clinique au sein de la population totale de l'étude



B. Déclin cognitif et de l'autonomie (Figure 4)

La décroissance annuelle du MMS (16 données disponibles) est de 2,78 points +/- 1,15 en moyenne (médiane 2,20 ; maximum -7 points/an ; minimum +1 point/an dans 2 cas récents). Elle semble **plus rapide en cas de début précoce** (< 65 ans) de la maladie (-3,1 points/an +/- 1,99) qu'en cas de début tardif classique (-2,36 points/an +/- 1,46), mais cette différence n'est pas significative (p=0,29) (figure 5).

Figure 4: Evolution des moyennes de MMS et GIR au cours du temps.

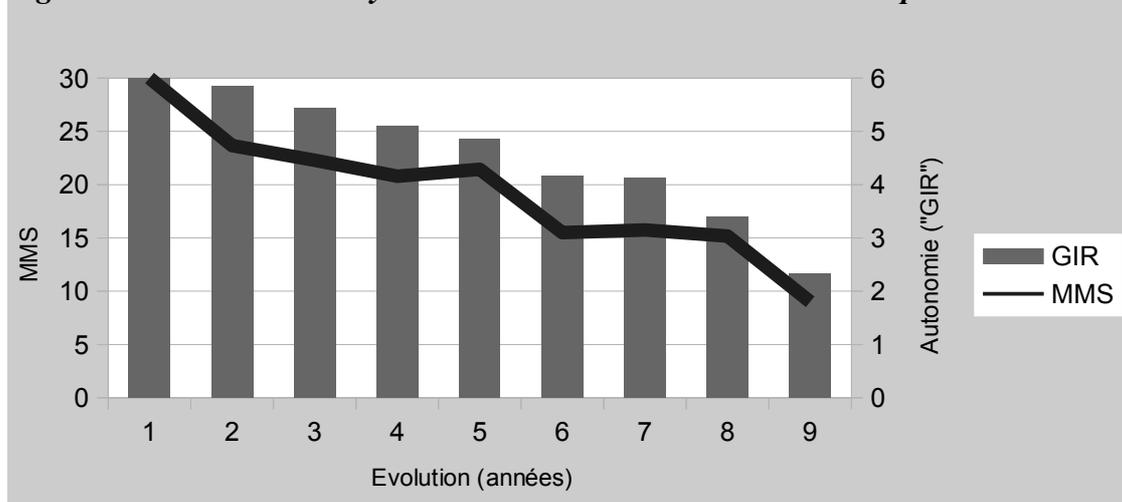
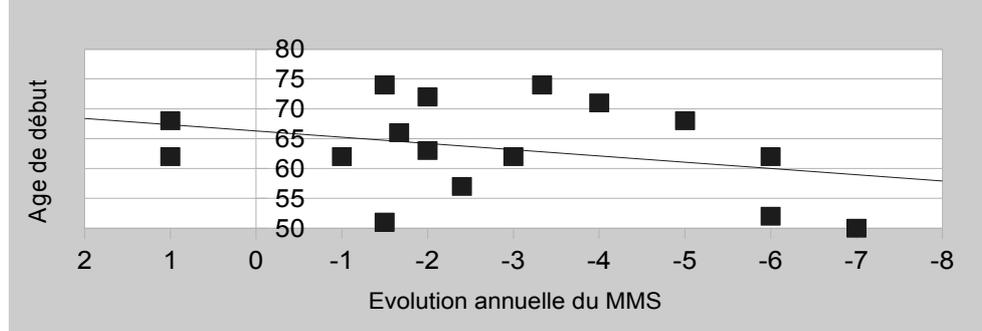


Figure 5: Illustration de l'influence de l'âge de début sur la décroissance du MMS



La **baisse de l'autonomie** est évaluée par 6 niveaux d'autonomie adaptés des GIR :

- Le niveau 4 est atteint en 4,6 ans en moyenne (17 données).
- Le niveau 3 est atteint en 5,1 ans (12 données)
- Le niveau 2 est atteint en 6,6 ans (7 données).

Nous avons eu connaissance du décès de 2 patients, l'un après 3 ans et le second après 10 ans d'évolution.

La vitesse d'évolution semble très hétérogène : certains patients évoluent rapidement avec décès 3 ans après le début des symptômes, tandis que d'autres restent partiellement autonomes après 10 ans de recul.

C. Facteurs influençant l'évolution

La prescription d'**anticholinestérasiques** semble ralentir l'évolution, avec un déclin annuel moyen du MMS de 2,51 points +/- 1,32 « avec » (12 données) versus 3,54 points +/- 2,52 « sans » (4 données). Ces résultats ne sont cependant pas significatifs ($p=0,5$), mais l'effectif de comparaison est très faible.

Nous avons comparé l'évolution du MMS chez les patients ayant bénéficié d'une **prise en charge spécialisée rééducative en HDJ « Benson »** par rapport aux autres : l'évolution est de -2,38 points/an +/- 1,79 (9 données) chez les patients suivis en HDJ Benson, versus -3,29 points/an +/- 1,33 (7 données) chez les patients ne bénéficiant pas de cette prise en charge spécifique. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,44$), mais ceci n'est pas surprenant : le MMS ne semble pas un bon marqueur de l'efficacité d'une prise en charge en remédiation cognitive ou de réadaptation aux difficultés de la vie quotidienne.

Nous avons étudié l'influence du **taux de protéine Tau** dans le LCR sur la rapidité d'évolution. Nous disposions des données d'évolution avec taux de protéine Tau disponible chez 12 patients. Dans cette étude rétrospective, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre la valeur de la protéine Tau et la vitesse d'évolution.

-Nous avons en effet comparé les patients à évolution lente (déclin de MMS annuel < médiane de 2,2 points/an) aux patients à évolution rapide (déclin de MMS annuel > médiane). Il n'est pas mis en évidence d'influence de la valeur de protéine Tau : en moyenne 501.8 pg/mL +/- 164.1 dans le groupe à évolution rapide, 524,2 pg/mL +/- 128,8 dans le groupe à évolution lente, p=0,76.

-Au contraire, en comparant le déclin moyen du MMS en fonction de valeurs de Tau supérieures ou inférieures à la médiane de 599pg/mL, nous avons constaté un déclin moyen annuel du MMS à 1,4 point en cas de valeurs élevées, contre 3,3 points en cas de valeurs basses. On rappelle cependant que l'étude de Wallin (2010) portait sur des valeurs très élevées de protéine Tau.

-Le taux de protéine Tau n'était supérieur à 1000pg/mL que chez 4 de nos patients, mais le MMS initial était alors bas à 16/30 +/- 0,97 (réalisé respectivement à 1, 3, 5 et 7 ans du début des symptômes), contre 22,2/30 +/- 2,34 en cas de taux de protéine Tau inférieur à 1000pg/mL (20 données).

DISCUSSION

I. ERRANCES ET DELAI DIAGNOSTIQUE

A. Constatations et enjeux

i. Un long délai diagnostique

Le délai entre plainte initiale et diagnostic d'ACP est en moyenne de 3,22 ans dans notre étude, ce qui correspond aux données de la littérature : il est estimé à 3,8 ans +/- 2 ans (1 à 9 ans) chez Tang Wai,¹⁴ à 3,6 ans chez Tsai¹⁷ et à 3,5 ans chez Migliaccio.⁴⁴

Dans la série de Charles et Hillis,¹⁶ il n'y a pas de différence significative en terme de durée d'évolution à la présentation entre les patients ACP (4 ans +/- 2,3 ans) et les contrôles MA (3,3 ans +/- 1,4 an). Nous pouvons cependant faire deux observations : tout d'abord, la « durée d'évolution à la présentation » exprimée dans cette étude n'exclue pas que les patients ACP aient pu consulter d'autres praticiens, notamment des ophtalmologues, par le passé ; ensuite, le long délai de recours médical en cas de MA peut être en relation avec l'anosognosie classiquement présentée par ces patients.

ii. Enjeux

La conscience du trouble était préservée chez 76% de nos patients, et chez 95% des patients de la série de Tang Wai.¹⁴ Si le délai diagnostique n'est pas significativement beaucoup plus long en cas d'ACP par rapport aux patients atteints de MA, le ressenti est cependant tout à fait différent du fait de l'absence d'anosognosie ; les patients atteints d'ACP ont en effet fréquemment un vécu très douloureux de leurs troubles et de l'absence d'explication, comme en témoigne la grande fréquence de syndrome anxio-dépressif.¹³

Il convient d'apporter rapidement des réponses et des explications aux troubles présentés par ces patients relativement jeunes, parfois encore dans la vie active. Le diagnostic de pathologie dégénérative permet en outre l'entrée dans une « filière » de soins et l'accès à des aides rééducatives, techniques et financières.

iii. Une épidémiologie particulière n'appelant pas l'hypothèse dégénérative

Ce délai diagnostique important traduit une méconnaissance de cette pathologie rare, de présentation déroutante chez des sujets trop jeunes pour qu'une pathologie neurodégénérative soit

évoquée en premier lieu. En effet, la population de l'étude était peu âgée, 63.5 ans en moyenne, avec une prédominance (60%) de patients débutant leur pathologie à un **âge présénile de moins de 65 ans**, contre 16% dans la MA classique.⁶⁴ Dans notre étude, il apparaissait une différence de délai diagnostique, bien que non significative, selon l'âge de début des symptômes et la présentation initiale : la majorité de patients jeunes se plaignant de leur vision étaient globalement diagnostiqués plus tardivement que des patients plus âgés se présentant pour une plainte phasique ou mnésique.

Des antécédents familiaux de maladie neurodégénérative peuvent parfois orienter le diagnostic. Il n'étaient retrouvés que dans 17% des cas de notre étude. Dans l'étude de Snowden, des antécédents familiaux de troubles cognitifs étaient également rapportés chez moins de 20% des formes visuelles, et 10% des formes apraxiques de MA.¹¹

iv. Une présentation clinique atypique

L'atteinte isolée des processus visuels associatifs, et notamment de la voie dorsale, peut être de présentation très déroutante pour un praticien qui n'est pas familier de ces troubles. La plainte initiale était visuelle chez 80% de nos patients, isolée dans la moitié des cas. Après les troubles de la lecture, des troubles visuospatiaux constituaient le plus grand nombre de plaintes.

Certes, la présentation clinique est rarement purement postérieure : seulement 7 patients sur 30 dans notre étude, 6 patients sur les 21 cas décrits par Renner ne présentaient que des troubles visuels associatifs.¹² Néanmoins, les troubles cognitifs autres (phasiques, mnésique ou exécutifs), plus évocateurs de pathologie neurodégénérative, sont par définition discrets dans l'ACP.

Si le Questionnaire-ACP de Croisile et Mollion peut aider à orienter les patients avec une plainte particulière à l'ACP, encore faut-il connaître et penser à appliquer ce score devant des troubles visuels : administrer le Q-ACP suppose d'avoir déjà émis l'hypothèse d'une ACP. De plus, ce questionnaire n'a été diffusé que dans la littérature neurologique. Il est donc inconnu des ophtalmologues qui sont pourtant les premiers confrontés.

B. Différents intervenants impliqués dans le bilan et les errances diagnostiques

i. **Ophtalmologues** en première ligne

a) Consultations itératives

Consultés dans au moins 21 cas sur 30 pour une plainte visuelle, ils ont été à l'origine d'une orientation en consultation neurologique (neuro-ophtalmologique en l'occurrence) dans seulement 3 cas, ce qui traduit une méconnaissance de l'ACP. Dans la série de 15 patients rapportés par Mendez, 12 avaient initialement consulté ophtalmologiste ou orthoptiste.¹³ Des consultations itératives et un

nomadisme médical ont même été reportés, les patients cherchant en vain une explication ophtalmologique à leurs « problèmes de vue » : presbytie et verre progressifs, DMLA débutante, cataracte avec ou sans indication chirurgicale, prémices d'un glaucome chronique à angle ouvert... Plusieurs pathologies avérées ou suspectées peuvent égarer le diagnostic et l'ophtalmologue est, devant cette plainte visuelle, le personnage clé pour identifier et réorienter les patients suspects d'une atteinte cognitive plutôt qu'ophtalmologique.

b) Difficultés rencontrées lors du bilan ophtalmologique

Elles sont essentiellement liées à une discordance entre une plainte visuelle à examen ophtalmologique normal d'une part, et à des anomalies non reproductibles liées à des difficultés de réalisation des examens d'autre part.

-L'**acuité visuelle** (AV) est traditionnellement étudiée par les échelles de Monoyer pour la vision de loin, et Parinaud pour la vision de près. Toutefois, l'AV peut être difficile à mesurer avec ces tests classiques,^{40,54} les patients n'identifiant pas les lettres ou les chiffres ; ainsi, 50% des patients de notre série présentent une agnosie visuelle, et 23 patients sur 30 présentent une alexie, avec parfois un phénomène de « reverse size ». Cela peut résulter en une grande discordance entre une AV mesurée effondrée alors qu'en situation écologique le patient sera capable de repérer de tout petits objets.

-L'**examen du segment antérieur** peut mettre en évidence une authentique cataracte et mener à une chirurgie, comme chez 8 de nos patients. Il n'y avait toutefois pas de différence en terme de fréquence de cette pathologie et d'âge de la chirurgie dans notre série par rapport à la population générale.⁶⁵ Il est évident qu'une chirurgie s'impose en cas de cataracte évoluée, mais l'absence d'amélioration des plaintes du patient à l'issue doit alerter. Il a par ailleurs été rapporté un cas de diagnostic d'ACP retardé par un kératocône concomittent considéré initialement comme seul responsable de l'atteinte visuelle.⁶⁶

-De même, des **anomalies rétiniennes**, à l'ophtalmoscope comme en OCT, peuvent être observées et, associées à un champ visuel perturbé, faussement orienter le diagnostic vers une DMLA, un glaucome chronique à angle ouvert ou une neuropathie optique (3 patients dans notre étude). On rappelle en effet que des anomalies du segment postérieur directement reliées à la MA ont été décrites : pâleur papillaire,^{6,8} réduction de l'épaisseur de la rétine et altération de la transmission du signal en ERG,⁶⁷ atrophie maculaire en OCT statistiquement liée au MMS.⁶⁸

-L'étude de la **vision des couleurs** peut mettre en évidence des discordances entre les différentes épreuves : ainsi, plusieurs patients ont pu éprouver des difficultés, voire une perplexité, face au test de Ishihara ^{23,54} alors que d'autres tests de discrimination de nuances de couleurs étaient

bien réalisés. Ces difficultés témoignent d'une agnosie de la forme ou d'une simultagnosie indépendamment de toute dyschromatopsie. Selon Shakespeare, la perception des couleurs semble même préservée dans l'ACP, en témoigne la meilleure analyse de scènes en couleurs par rapport à des scènes en noir et blanc.⁶⁹

-L'étude des **Potentiels Evoqués Visuels (PEV)** peut montrer une augmentation du délai des potentiels, anomalie décrite dans plusieurs séries de patients MA ; Sadun évoquait une diminution de l'activité cholinergique corticale,⁶ que Mendez attribuait à l'atteinte pariétale.⁸

-Enfin, bien que **l'étude du champ visuel (CV)** soit primordiale,^{32,33} cet examen peut être de réalisation difficile compte tenu des difficultés visuo-spatiales, attentionnelles et praxiques oculomotrices rencontrées par le patient ; elles se traduisent par une instabilité avec pertes de fixation, résultant en des scotomes ou un rétrécissement concentrique du champ visuel.²³ Ces anomalies peuvent égarer le diagnostic pour un praticien non averti qui considèrera le test comme ininterprétable. En revanche, la mise en évidence d'une Hémianopsie Latérale Homonyme (HLH) constitue un argument diagnostique en faveur d'une ACP. Selon Pelak, cette étude doit être réalisée au mieux en périmétrie statique automatisée, plus sensibles aux variations de sensibilité liées à la dysfonction (et non la destruction) neuronale.³³ Alors qu'il n'était rapporté aucune amputation du champ visuel (extinction ou négligence uniquement) dans la série initiale de Benson, et que les troubles du CV constituaient un critère d'exclusion des critères diagnostiques de Mendez,¹³ de nombreux cas ont depuis été publiés : Nestor a rapporté des anomalies à type d'HLH gauche chez 5 de ses 6 patients ;²⁹ une atteinte du CV était rapportée dans 47,5% des cas décrits par Tang Wai ;¹⁴ sur les 19 cas colligés par Mc Monagle, 7 patients présentaient une HLH et/ou une hémignégligence ;¹⁸ Andrade a examiné 24 patients, dont 14 (58%) avaient une extinction visuelle ou une HLH ;³⁰ aucun des 9 patients ACP décrits par Pelak n'avait un CV normal : il était décrit une HLH ou une quadragnosie latérale homonyme (QLH) dans 7 cas, et une constriction du CV dans les 2 cas restants.³³ Enfin, que ce soit du fait d'une amputation du champ visuel, d'une hémignégligence, ou de difficultés de réalisation de l'examen, celui n'était normal chez aucun des 20 patients chez qui il a été réalisé dans notre étude. Il est donc impératif d'explorer ces patients sur le plan cortical et de ne pas s'arrêter à un « CV ininterprétable du fait de difficultés de réalisation ».

ii. Psychiatres

Mendez décrivait une plus grande fréquence de syndrome dépressif chez les patients ACP versus MA, la différence principale reposant sur l'absence classique d'anosognosie dans l'ACP.¹³ Cette atteinte thymique, sous la forme d'un trouble anxieux⁷⁰ ou d'un syndrome dépressif⁷¹ peut parfois précéder le développement de troubles cognitifs objectivables. Associés à des plaintes atypiques sur un terrain anxieux de base, ces manifestations psychiatriques risquent de retarder le

diagnostic d'atteinte neurodégénérative : une anxiété majorée en situation de test gênant l'évaluation neuropsychologique, les difficultés rencontrées peuvent être considérées comme secondaires aux troubles psychiatriques uniquement, comme en témoigne le cas de Mme DG.

Il est donc primordial de réévaluer régulièrement tout patient avec une plainte cognitive, même particulièrement anxieux ou déprimé, en répétant les évaluations neuropsychologiques au cours du temps à la recherche d'une dégradation des capacités ou de difficultés spécifiques d'ACP.

iii. **Consultation mémoire** et difficultés liées au bilan neuropsychologique

Deux problématiques sont conjointes. (1) Le recours à ce type de consultation n'est pas d'emblée envisagé devant une plainte visuelle isolée, laquelle ne fait pas évoquer de prime abord une pathologie neurodégénérative. (2) Si la connaissance de ce syndrome dans les milieux gériatriques et neurologiques semble meilleure que chez nos confrères ophtalmologues ou généralistes, le diagnostic d'une ACP peut ne pas être évident initialement, même pour un praticien averti.

a) Population et plainte inhabituelles

Le recours à un neurologue ou un gériatre semble d'autant plus rapide que le patient est âgé et présente une plainte cognitive autre que visuelle. On peut supposer que l'hypothèse dégénérative classique de MA soit alors plus facilement évoquée et le patient plus rapidement adressé en consultation spécialisée par le médecin traitant. On peut d'ailleurs se poser la question de l'influence de l'intitulé même des consultations « mémoire » et des Centres « Mémoire » de ressources et de recherche (CMRR), centres dévolus à l'expertise cognitive, dans l'orientation des patients à la présentation atypique. Les troubles de « mémoire » sont effectivement fréquemment observés en pathologie dégénérative, dont la MA classique est la cause la plus fréquente. On observe d'ailleurs dans la population des généralisations fréquentes : (1) *toute plainte de mémoire est une MA débutante*, (2) *toute démence est synonyme de MA*, et (3) *une MA ne se manifeste que par des troubles mnésiques*. Devant des troubles cognitifs moins typiques, et notamment la plainte visuelle et non mnésique de l'ACP, la consultation « mémoire » n'est naturellement pas le premier recours envisagé par le généraliste, a fortiori par les patients. Le questionnaire ACP de Croisile et Mollion, à condition qu'on pense à l'appliquer, peut aider à rattacher des plaintes inhabituelles à une origine neuro-dégénérative ; cela a été le cas notamment chez une des patientes (n°20), adressée pour confirmation diagnostique depuis le département des Pyrénées Atlantiques en raison d'un score élevé.

Malgré la notion de consultation précessive auprès d'un gériatre ou d'un neurologue, le

diagnostic d'ACP semble ne pas avoir été fait d'emblée chez 8 de nos patients. La présentation peut en effet être déroutante même pour un spécialiste :

-une plainte mnésique à tests normaux peut être l'expression d'une plainte cognitive autre, par exemple visuelle, que le patient a du mal à formuler.⁷²

-au contraire, des tests des fonctions mnésiques peuvent être perturbés même en l'absence de plainte mnésique.

-en outre, le bilan neuropsychologique dans l'hypothèse d'une MA sera essentiellement axé sur l'évaluation mnésique, au risque de sous-estimer des difficultés visuospatiales et visuoperceptives.

Des diagnostics différentiels peuvent également être évoqués : en cas d'atteinte de la voie ventrale, les troubles des gnosies visuelles doivent être différenciés de troubles sémantiques.²⁹ L'importance des troubles praxiques peut orienter vers un syndrome cortico-basal. Enfin, la présentation visuelle, a fortiori la présence d'hallucinations, peut faire évoquer le diagnostic de démence à corps de Lewy disséminés. Ces deux dernières hypothèses ne sont cependant pas incompatibles avec le diagnostic syndromique d'ACP, comme nous le verrons plus bas.

b) Bilan neuropsychologique

Réalisé chez la quasi-totalité des patients de cette étude, le bilan neuropsychologique (BNP) est autant indispensable que potentiellement confusio-gène. Nous avons fait plusieurs constatations :

- (1) Toutes les fonctions cognitives ne sont pas systématiquement explorées, les grandes perdantes étant les fonctions visuo-perceptives et visuo-spatiales.
- (2) Lorsque ces dernières sont explorées, elles le sont par moins de 2 tests dédiés différents.
- (3) Lorsque des tests spécifiques de ces fonctions sont pratiqués, ils montrent pourtant des difficultés dans plus de 90% des cas.
- (4) Certains troubles (mnésiques, exécutifs) peuvent être surestimés par des tests utilisant le canal visuel, avec une discordance dans les résultats des différents tests et par rapport à la plainte et aux constatations cliniques.

- Quels tests pour quelles fonctions ?

Dans la littérature ont été utilisées différentes batteries de tests (*résumées en annexe, Tableau 9*) visant à explorer les fonctions cognitives dans l'ACP :

-Le **bilan des fonctions mnésiques** peut s'appuyer sur de nombreuses épreuves : batterie de subtests de mémoire verbale et visuelle de la MEM III de Wechsler,⁷³ rappel de la figure

de Rey,⁷⁴ test des 15 mots de Rey (Rey auditory verbal learning test), évaluation de mémoire épisodique verbale par le RLRI 16 de Grober et Buschke⁷⁵ ou par le California Verbal Learning Test (CVLT). D'autres batteries ont été également utilisées dans notre série : la Batterie d'Efficiences Mnésiques (BEM 144 ou sa version 84) verbale et visuelle de Signoret, la Batterie d'Evaluation Cognitive (BEC 96),⁷⁶ ou encore la DMS 48 évaluant la mémoire de reconnaissance visuelle. L'interprétation de ces tests peut cependant être délicate à plusieurs points de vue.

(1) Ils peuvent surestimer des difficultés mnésiques du fait de l'altération d'autres fonctions mobilisées dans les tests (langage, lecture) ; en témoigne dans notre étude la discordance entre le faible nombre de patients cliniquement amnésiques et le grand nombre de tests de mémoire épisodique verbale perturbés. Magnin insiste ainsi sur l'importance de l'hétéro-évaluation écologique, notamment par l'interrogatoire de l'entourage du patient, dans l'évaluation des plaintes cognitives mnésiques.⁴²

(2) Les épreuves de mémoire visuelle sont également à manier avec précaution du fait des potentielles agnosie visuelle et simultanagnosie ; comme Freedman,⁴⁵ nous avons en effet constaté chez 7 de nos patients une discordance entre une altération de la mémoire visuelle alors que les épreuves de mémoire épisodique verbales étaient relativement épargnées.

-L'étude des **fonctions exécutives** est celle comportant le plus de tests différents dans notre étude : empans digitaux endroit et envers, Trail Making Test (TMT A et B),⁷⁷ Stroop color and word test,⁷⁸ fluences verbales alphabétiques et catégorielles, Batterie Rapide d'Efficiences Frontales (BREF). Là encore, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats : la forte demande en capacités visuoperceptives lors du test de Stroop, et visuospatiales lors du TMT peut fausser les résultats, qui étaient ainsi discordants chez 12 de nos patients. En outre, la présence de troubles du langage peut gêner l'interprétation de l'épreuve des fluences verbales, notamment catégorielles.

-Le **langage** est généralement évalué en pratique clinique par des épreuves de dénomination. Les troubles phasiques dans l'ACP, rapportés dès la description princeps de Benson, peuvent faire l'objet d'une exploration par les épreuves suivantes : test de compréhension verbale, DO 80,⁷⁹ dénomination sur description verbale, répétition de mots et de phrases, test sémantique (pyramid and palm tree test), analyse qualitative du discours spontané et fluences. D'autres batteries de dénomination ont également été utilisées dans notre étude : DO de Bachy et Langedock,⁸⁰ BARD,⁸¹ subtest de la BEC 96.⁷⁶ Ces épreuves de dénomination reposent sur la reconnaissance visuelle d'objets ou d'images dans la plupart des cas. Cela pose problème dans le bilan de l'ACP, du fait de l'agnosie visuelle d'objet observée cliniquement chez 50% de nos patients, et des troubles des fonctions visuoperceptives objectivés chez 95% des patients ayant bénéficié d'exploration

spécifique. Pour explorer spécifiquement le langage dans l'ACP, Crutch ⁴³ a donc choisi spécifiquement des tests sans aucune composante visuelle, excluant de fait toute dénomination d'image et toute épreuve de lecture : tests de perception phonémique de mots monosyllabiques, tests de perception de prosodie, d'intonation, d'accentuation, répétition de mots et non-mot, de phrases et de clichés, empans digitaux, épreuves de compréhension lexicale et grammaticale, tests de dénomination sur description, fluences verbales phonémiques et sémantiques. Plus simplement, Charles et Hillis ¹⁶ ont comparé les performances en dénomination des ACP aux MA, et ont constaté un nombre d'erreurs identique mais de type différent : visuosémantiques dans l'ACP, elles étaient plutôt phonologiques avec circonlocutions en cas de MA. Dans notre étude, le type d'erreurs (visuelles en l'occurrence) était renseigné chez au moins 6 patients. En pratique clinique, le renseignement systématique du type d'erreur dans les batteries usuelles de dénomination permettrait d'éviter une confusion et des conclusions discordantes.

A mi chemin entre l'évaluation du langage et les fonctions visuo-perceptives se trouve **l'étude de la lecture**. Si elle a été bien entendue évaluée de manière informelle chez la plupart de patients, nous ne disposons que de peu de données issues de tests dédiés. La lecture de lettres et de mots isolés ainsi que de textes permet d'évaluer les dysfonctions perceptives, visuospatiales ou lexicales parfois mêlées. Freedman ⁴⁵ a étudié spécifiquement l'alexie dans l'ACP en utilisant différents items de la BDAE (Boston diagnostic aphasia examination) : discrimination de mot, dénomination écrite, association mot-image, écriture (dictée). Une étude spécifique de la lecture devrait être un préalable à l'évaluation neuropsychologique, dont les outils reposent souvent sur des supports écrits.

-L'évaluation des **fonctions visuelles** doit inclure les différentes étapes du processus.

L'étude de l'acuité visuelle par des outils adaptés (sensibilité aux contrastes par exemple ²³) est un prérequis à l'étude des fonctions visuelles primaires. Celles-ci sont évaluées par l'épreuve de détection de forme (détection de X) de la batterie de perception visuelle et spatiale d'objets (Visual Objects and Space Perception : VOSP) ⁸² et la vision des couleurs (Test des 15 Hue, CORVIST ⁸³) ; le test de Ishihara évalue finalement ces deux dernières fonctions.

Dans un second temps, les différentes étapes des fonctions visuo-perceptives sont étudiées : épreuves de décision d'objet, de lettres dégradées et de silhouettes de la VOSP, identification d'objet sur vue inhabituelle, dénomination de lettre isolée, dénomination d'image, dénomination d'objet (idéalement reconnu par le tact par ailleurs), reconnaissance de visage. Dans notre série ont été en outre appliqués à plusieurs reprises le test de vues différentes et de décision d'objets de la BORB, le Protocole d'Evaluation des Gnosies Visuelles (PEGV) ⁸⁴ et l'épreuve de

reconnaissance de visages de Benton (Benton facial recognition test) ; le test de Hooper est une autre épreuve d'analyse de figures lacunaires, testant la synthèse visuelle ; les images entremêlées de Poppelreuter ou de Pillon permettent d'évaluer les fonctions visuo-perceptives mais aussi visuospatiales.

Enfin, l'étude des fonctions visuospatiales comporte des tests plus spécifiques : épreuves de localisation de chiffres, de discrimination de position et de dénombrement de points (avec la recherche d'un revisiting) de la VOSP, lettres de Navon (étude spatiale mais aussi perceptive),²⁵ description de scènes complexes comme le Cookie Theft Picture,²⁶ test de barrage de lignes et de compte de cloches,⁸⁵ test d'orientation de lignes de Benton,⁸⁶ épreuve de pointage de cercle. L'orientation environnementale (description de route, retranscription sur une carte et localisation de points de repère)¹³ était cependant rarement étudiée de manière systématique.

-L'évaluation des **praxies gestuelles** (idéatoires, idéomotrices, réflexives) repose sur diverses batteries, souvent propres à l'examinateur. La recherche d'une apraxie de l'habillage devrait être systématique. Les praxies visuoconstructives, dont l'étude est primordiale, peuvent être évaluées simplement dès la copie des pentagones du MMS, puis par un test de l'horloge ou la copie de la figure de Rey. D'autres figures fréquemment retrouvées dans notre série sont la copie des 3 triangles et la figure de Gainotti.

-Enfin, les syndromes de Balint et de Gerstmann doivent être recherchés lors de tout bilan neuropsychologique comme lors de l'évaluation informelle en consultation. Nous avons en effet démontré la grande fréquence de ces atteintes dans l'ACP dans notre étude ainsi que dans la littérature. Cependant, certaines données n'étaient pas mentionnées dans les compte-rendus (notamment concernant l'indistinction D-G et l'agnosie digitale), laissant supposer que ces fonctions n'étaient pas systématiquement explorées et/ou leur atteinte pas systématiquement rapportée ; la fréquence des syndrome de Gerstmann et Balint était donc peut-être sous-estimée.

- Le chevauchement des tests (*tableau 6*)

Il n'existe pas de test explorant une fonction de manière absolument pure d'une part, et il existe plusieurs manières d'explorer chaque fonction d'autre part : par exemple, les tests de mémoire épisodique verbale nécessitent la lecture et/ou le langage, l'étude de la mémoire visuelle nécessite une perception satisfaisante, l'exploration des fonctions exécutives peut être perturbée en cas de déficit visuo-spatial, les épreuves de dénomination explorent à la fois la perception visuelle, la sémantique et le langage.

Tableau 6: Illustration des recouvrements lors du bilan neuro-psychologique

	Mnésique	Exécutif	Visuoconstructif	Visuoperceptif	Visuospatial	Sémantique	Phasique
RLRI16	■			■			■
BEM 84/144				■			
MEM III	■			■			
BEC 96			■	■		■	■
CVLT	■					■	■
15 mots de Rey				■			
5 mots de Dubois	■						■
DMS 48	■	■		■		■	
Figure de Rey	■		■	■	■		
Benton rétention visuelle	■			■			
Empans		■					
Fluences		■				■	■
TMT A et B		■			■		
Stroop		■		■			
VOSP « spatial »				■		■	
VOSP « perceptif »				■		■	
Test de barrage de lignes					■	■	
Test des cloches				■	■	■	
Navon				■	■	■	
Cookie theft picture				■	■		■
figures lacunaire, Hooper				■	■		
Images entremêlées, Poppelreuter				■	■	■	
BORB vues différentes et décision						■	
Benton face				■	■		
PEGV				■	■		■
Dénomination sur images				■	■	■	■
Dénomination sur description						■	■
Horloge		■	■		■		
Gainotti			■		■		
Lecture				■	■		■

Aussi est-il primordial de pratiquer plusieurs tests pour chaque fonction afin d'effectuer des recouvrements entre les résultats, d'analyser le type d'erreurs produites, et d'adapter la sélection des tests en fonction des difficultés des patients. Ceci est valable pour le bilan de tout trouble cognitif, mais de manière particulièrement démonstrative dans l'ACP, dont l'errance diagnostique risque d'être prolongée en cas de mauvaise interprétation des résultats. Il est difficile d'établir un bilan neuropsychologique standard pour l'ACP, l'essentiel étant qu'il soit le plus exhaustif possible tout en s'adaptant aux déficits de chaque patient. Quelques batteries de tests ont cependant été décrites pour diagnostiquer et classer les ACP. Charles et Hillis ¹⁶ proposaient l'application de la batterie neurovisuelle CORVIST et de la copie de la figure de Rey, permettant selon eux de différencier avec 100% de spécificité et sensibilité les ACP des MA classiques en cas de scores inférieurs respectivement à 88% et 18. Mc Monagle ¹⁸ aspirait quant à lui à distinguer les atteintes des voies ventrale et dorsale par l'utilisation du questionnaire OFCAS pour la première, associé à l'analyse de figures complexes pour la deuxième.

ii. Imagerie

a) Importance et topographie de l'atrophie

L'imagerie morphologique est essentielle : elle apporte des éléments de diagnostic positif en montrant une atrophie localisée dans les régions postérieures (pariétale postérieure, temporale postérieure, occipitale), épargnant les régions temporo-mnésiales ; mais également des éléments de diagnostic différentiel en éliminant toute lésion tumorale ou ischémique.

Lorsqu'un patient est adressé en imagerie pour une plainte cognitive sans plus de précision, l'attention du radiologue se porte surtout sur la recherche d'une atrophie hippocampique. En effet, l'atteinte des structures temporo-mnésiales est marqueur diagnostique de MA et de Mild Cognitive Impairment (MCI).⁸⁷ Or, les hippocampes sont respectés chez 86% de nos patients ACP ainsi que dans la littérature,^{28,49} ce qui ne doit donc pas faire éliminer l'hypothèse neurodégénérative.

A plusieurs reprises dans notre étude, il a été décrit sur le compte-rendu radiologique une normalité de l'IRM, au mieux une « atrophie corticale non significative, en rapport avec l'âge ». En reprenant les imageries au regard de la présentation clinique postérieure chez des sujets jeunes, cette atrophie n'apparaissait pas aussi minime qu'elle était décrite. Il faudrait insister d'avantage sur l'âge des patients afin que cette donnée soit prise en compte.⁸⁸

L'interprétation d'une imagerie devant se faire au regard des données cliniques (âge et présentation clinique orientant éventuellement vers une topographie particulière), la formulation la plus complète de la demande d'imagerie est donc nécessaire afin d'orienter au mieux le radiologue et d'obtenir une interprétation pouvant aiguiller ou confirmer le diagnostic.

b) Importance de l'imagerie métabolique

L'imagerie morphologique peut être prise en défaut, comme chez 5 patients de notre étude chez qui aucune atrophie n'était démontrée en IRM. Renner proposait même le terme de « dysfonction cérébrale postérieure », en raison de la constatation d'atrophie dans seulement 2 cas sur 27.¹² Une imagerie de perfusion cérébrale par tomoscintigraphie, ou une imagerie métabolique par TEP-FDG permettent alors d'évaluer des modifications fonctionnelles d'origine neurodégénérative précédant l'atrophie proprement dite. Dans notre série, 21 patients avaient bénéficié d'une scintigraphie de perfusion cérébrale. Cet examen, en montrant des anomalies de perfusion postérieures, pariéto-occipito-temporales, était confirmatif du diagnostic dans tous les cas, y compris en l'absence d'atrophie patente.

C. Résumé du bilan d'une ACP

Diagnostic syndromique	
Examen neurologique	-Recherche de syndrome de Balin et de Gerstmann. -Evaluation cognitive: MMS, BREF, Test des 5 mots de Dubois, praxies gestuelles et visuoconstructives (horloge), dénomination (type d'erreurs).
Examen ophtalmologique	-Vérification de la normalité de l'AV, du FO/OCT, du cristallin -Atteinte du Champ Visuel, systématisée ou non
Bilan neuropsychologique	-Etude complète des fonctions visuoperceptive, visuospatiales, praxiques, visuoconstructives, mnésiques, exécutives, phasiques. -Recoupement des tests, prise en compte des erreurs.
Imagerie	-Atrophie postérieure en TDM/IRM -Complément par tomoscintigraphie de perfusion cérébrale, surtout si imagerie morphologique non contributive

Diagnostic étiologique	
Examen neurologique	-Recherche de syndrome extrapyramidal, d'hallucinations, de fluctuations, de troubles du comportement en sommeil paradoxal (DCL ?) -Recherche de syndrome pyramidal, d'apraxie unilatérale, d'attitude dystonique (SCB ?) -Recherche de myoclonies, de syndrome cérébelleux (MCJ?)
Biomarqueurs du LCR	-Dosage de protéine T-Tau, P-Tau, A β 1-42 (MA) -Dosage de protéine 14-3-3 (MCJ)
Imagerie	-(TEP-PiB en recherche: MA?) -Datascann (si arguments pour SCB ou DCL)

Bilan préthérapeutique	
Examen ophtalmologique	-Eliminer atteinte curable surajoutée (cataracte). -Champ visuel: amputation CV?
Bilan neuropsychologique	-Bilan des fonctions atteintes à travailler ou à compenser via les fonctions préservées.

II. PRISE EN CHARGE

A. Médicamenteuse : rationnel et constatations

i. Traitements spécifiques de la MA

Etant donnée la fréquence des syndromes d'ACP sous-tendus par une MA, il était légitime d'envisager un traitement médicamenteux par Inhibiteurs de AcétylCholinEstérase (IACHé). Dans notre série, ils ont été prescrits dans 20 cas, dont 4 cas sans confirmation par les biomarqueurs et 2 cas de syndrome cortico-basal. Sur le peu de données d'évolution que nous avons, évaluée par la décroissance du MMS, il semblerait que celle ci soit ralentie par les IACHé ; néanmoins, cette différence n'est pas statistiquement significative, du fait de la petite taille de la population de comparaison.

Les données de la littérature concernant IACHé et ACP sont peu nombreuses et discordantes. Il n'y avait pas d'amélioration constatée par Mendez.¹³ Plusieurs case report ont en revanche fait état d'une amélioration ;^{72,89} trois patients sur 5 étaient décrits comme améliorés dans la série de

Schmidtke.¹⁵ Les modalités d'évaluation de l'efficacité du traitement dans ces études n'étaient cependant pas détaillées.

Ces traitements ont parfois été prescrits sans preuve de MA, sur le seul argument de fréquence. En l'absence de signes orientant clairement vers une autre étiologie (MCL ou SCB), et en cas de bonne tolérance, cette attitude semble understandable. Le diagnostic in vivo de MA permet cependant l'essai de ces traitements avec moins d'arrière pensée, pour autant sans certitude concernant leur efficacité.

ii. Traitements symptomatiques

Outre le traitement de la pathologie sous-jacente, les traitements symptomatiques tiennent une place importante de la prise en charge : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine en lien avec un syndrome anxio-dépressif pouvant être marqué ; neuroleptiques en cas d'hallucinations visuelles ;⁹⁰ un traitement dopaminergique, instauré chez 2 de nos patients atteints de SCB, n'a apporté que peu d'amélioration motrice, comme c'est souvent le cas dans ce genre de pathologie.

B. Rééducative

i. Prise en charge spécifique à Lyon

Devant des patients jeunes et conscients de leurs déficits, la prise en charge spécialisée est indispensable afin de leur expliquer l'origine de leur gêne, d'utiliser leurs facultés préservées afin de rééduquer ou compenser les fonctions altérées, et d'apporter des solutions comportementales ou techniques à leurs déficits. Cette prise en charge multidisciplinaire est menée dans un but écologique, c'est à dire adapté aux difficultés des patients dans leur vie quotidienne et à leurs centres d'intérêt. L'accent est mis sur la valorisation de ces patients anxieux, conscients de leurs difficultés et donc sensibles à leurs échec.

A Lyon, depuis 2006, cette prise en charge a peu à peu été optimisée par la formation d'un petit nombre d'intervenants (neuropsychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste) sur les caractéristiques cliniques de l'ACP, permettant un accueil orienté de ces patients en souffrance et de leurs proches. Elle est nécessaire compte tenu du pattern cognitif inhabituel des patients ACP ; une prise en charge en accueil de jour classique avec des patients sensiblement plus âgés et amnésiques serait en effet inadaptée car reposant sur un travail des facultés mnésiques, souvent sur des supports visuels.

En l'absence d'accès aisé à l'hospitalisation de jour spécialisée ACP, comme c'est le cas pour les patients les plus éloignés, des alternatives sont possibles : prise en charge ambulatoire en

orthophonie, en orthoptie, ainsi qu'en kinésithérapie et enfin possibilité d'accueil de jour pour MA, sous réserve d'une formation des intervenants à cette présentation particulière et ses besoins spécifiques.

ii. Propositions de prise en charge dans la littérature

a) Principes de prise en charge de la MA classique

Dans cette approche non spécifique de l'ACP, De Sant'Anna ⁹¹ incluait la formation et l'information des aidants, associée à des tâches de stimulation cognitive : il s'agit de solliciter les capacités préservées par des supports pédagogiques adaptés, toujours dans un but écologique adapté aux centres d'intérêt du patient.

b) Rééducation du syndrome de Balint

Une prise en charge spécifique a été détaillée dans 2 études, qui ne concernaient cependant pas un trouble dégénératif évolutif.

Perez a proposé une approche thérapeutique multicontextuelle du syndrome de Balint vasculaire.⁹² Si les facultés adaptatives du patient étaient préservées, était proposée l'élaboration de stratégies pour améliorer l'efficacité d'assimilation d'informations visuelles lors de tâches mettant le patient en difficulté. Une remédiation cognitive basée sur la répétition de tâches était proposée si l'élaboration de stratégie n'était pas possible. Des aides externes étaient suggérées (guide-ligne pour la lecture, aides parlantes).

Zgaljardic a étudié la prise en charge du syndrome de Balint post traumatique.⁹³ Il s'est inspiré du programme PABIR (Post Acute Brain Injury Rehabilitation) en proposant dans un premier temps une approche fonctionnelle adaptative (aides extérieures et stratégies internes) en fonction des forces et faiblesses du patient ; dans un second temps était proposée une approche rééducative spécifique d'un processus, avec un réentraînement de certains comportements en vue de renforcer ou restaurer une fonction neurologique ; enfin, une approche multi-contextuelle visait un transfert et une application à l'environnement du patient.

c) Rééducation de l'alexie

Leff a proposé différents principes de prise en charge de l'alexie post AVC en fonction de ses caractéristiques.⁹⁴ Parmi les alexies centrales, il suggérait en cas d'alexie de surface de réentraîner la connaissance orthographique de mots choisis en fonction des centres d'intérêt du patient ; en cas d'alexie phonologique, il préconisait le réapprentissage de la correspondance lettre-son. Concernant les alexies dites périphériques, l'alexie hémianoptique pouvait bénéficier de l'effet d'un texte défilant horizontalement (compensant l'altération des saccades par l'effet du nystagmus optocinétique), aide

proposée également par Yong pour l'ACP ;³⁹ l'hémianopsie par négligence pouvait être améliorée par l'utilisation de prismes ; dans l'alexie pure (où les lettres sont reconnues alors que les mots ne le sont pas), des entraînement à base de lecture multiple à haute voix ou de présentation très brève de mots étaient sensés démasquer les connaissances sémantiques des mots.

d) Approche spécifique de l'ACP

Les techniques proposées dans l'ACP doivent prendre en compte le caractère évolutif des difficultés, et offrir des solutions de compensation puis d'adaptation.

Un programme de 6 séances à visée notamment psychoéducative a été proposé par Videaud,⁹⁵ adressé aux patients et à leurs proches : il comportait une information sur la maladie, un repérage des difficultés de la vie quotidienne, l'expression de l'expérience de chacun, une séances d'aides et conseils techniques par un ergothérapeute, et une information sur les ressources médico-sociales.

Les techniques décrites par Weil ⁹⁶ pour une patiente ACP reposaient sur un renforcement des capacités visuelles, avec prise de conscience des capacités préservées et incitation à les utiliser. Ainsi, ergothérapeute et kinésithérapeute travaillaient les techniques de compensation et leur adaptation à la vie quotidienne. La prise en charge orthophonique visait à entraîner l'exploration visuelle par des exercices de poursuite et de détection de stimuli lumineux puis d'objets, et à entraîner la reconnaissance des images et de la lecture typographiée puis manuscrite. La reconnaissance des images pouvait être améliorée par des exercices luttant contre la simultagnosie (identification de plusieurs items d'images simples puis complexes). Une réglette était proposée afin d'identifier le début de la ligne suivante.

Selon Roca, la prise en charge en remédiation cognitive de l'ACP repose sur différents étapes ⁹⁷ : l'entraînement cognitif (avec des exercices visant à améliorer une fonction cognitive altérée), la stimulation cognitive encourageant la participation à des activités cognitives, et enfin la réhabilitation cognitive visant à augmenter les activités et le contact social en fonction des centres d'intérêt du patient. Par exemple, l'entraînement de la reconnaissance d'objets et de lettres reposait sur des exercices d'identification de caractéristiques propres à chaque objet. L'exploration spatiale était entraînée en plusieurs étapes : fixation d'un point, recherche d'une cible au milieu de distracteurs, puis exercices d'atteinte de la cible. Le guidage tactile de la direction des mouvements était encouragé en séance et poursuivi à domicile.

e) Aides pour malvoyants

Le recours à des associations d'aveugles,³⁵ comme l'association Valentin Haüy, et la reconnaissance en tant que malvoyant permet d'avoir accès à des aides spécifiques ⁷² : aides vocales

(montre parlante, livres audio), logiciel de reconnaissance vocale. L'augmentation de l'éclairage ambiant, notamment dans les escaliers (rampes lumineuses) peut améliorer l'orientation au domicile et prévenir les chutes.

C. Prise en charge sociale

Une prise en charge à 100%, dans le cadre de l'ALD30, doit être demandée.

Une baisse d'autonomie, liée aux troubles visuels et praxiques au premier plan, survient précocement et indépendamment de toute démence dans l'ACP. Dans le cadre d'une ACP, les échelles habituelles d'évaluation de l'autonomie (CDR, AGGIR) sont parfois mal adaptées aux troubles visuels et peuvent empêcher les patients de prétendre à des aides suffisantes. Une évaluation par des professionnels avertis est donc nécessaire.

D'autre part, un âge de début très précoce peut poser problème à plusieurs niveaux : pour l'adaptation au milieu professionnel d'une part, l'obtention d'aides conditionnées par l'âge (Allocation Personnalisée d'Autonomie à partir de 60 ans) d'autre part.

D. Synthèse des recommandations de prise en charge

Education	Sur la maladie et l'origine cérébrale et non ophtalmologique des difficultés
Bilan	BNP : facultés préservées et altérées Plaintes spécifiques et centres d'intérêt du patient
Rééducation	Entraînement cognitif spécifique de facultés altérées, entretien de facultés préservées Élaboration ou apprentissage de stratégies pour contourner les difficultés par les facultés préservées Aides techniques
Soutien	Réhabilitation cognitive : Encouragement et aides pour le maintien des activités sociales Psychologique du patient et de l'aidant
Sociale	Au titre de maladie dégénérative et comme malvoyant
Moyens	Pluridisciplinaire : Kinésithérapie, Orthophonie, Ergothérapie, Neuropsychologie, Orthoptie... Prise en charge personnalisée , individuelle et/ou en groupe

III. EVOLUTION

A. Syndromique ou globale ?

Dans notre étude, l'évolution clinique se faisait initialement vers l'aggravation des difficultés pré-existantes et l'apparition de nouveaux signes cliniques à prédominance postérieure (aggravation d'une hémiparésie, cécité corticale). Si des troubles mnésiques ou exécutifs sont apparus chez quelques patients, il concernaient au final à peine plus de la moitié des patients. La conscience du trouble était conservée jusqu'à tard dans l'évolution, sauf chez les quelques patients préalablement

au moins partiellement anosognosiques.

Le débat concernant l'évolution locale ou globale dans l'ACP a été soulevé à plusieurs reprises. Selon certains auteurs, l'aggravation des atteintes postérieures préexistantes prédominerait. Ainsi, Kas ²¹ notait chez la plupart des 39 patients composant sa série une évolution restant à prédominance postérieure, notamment pariétale ; il n'y avait selon Tsai ¹⁷ pas d'argument pour l'apparition d'une atteinte de la voie ventrale dans une présentation jusqu'alors exclusivement dorsale. La dégradation cognitive a cependant pu être décrite comme plus globale : l'évolution vers une altération des fonctions mnésiques et phasiques avec respect du comportement ^{9,10,54} aboutissait à une démence plus globale dans la série de Schmidtke.¹⁵ Selon Mc Monagle,¹⁸ l'atteinte initialement dorsale pure allait en s'étendant vers la voie ventrale, les aires visuelles primaires, et enfin vers les régions péri-sylviennes avec une aphasie tardive.

Sur le plan radiologique, 2 conceptions s'opposent encore : quand Lehmann ⁹⁸ rapporte une évolution plutôt globale de l'atrophie en IRM (atteinte des lobes temporal et frontal dans l'ACP, atteinte des régions postérieures dans la MA), Kas ²¹ constate une prédominance postérieure de l'hypoperfusion quel que soit le stade et la durée d'évolution de l'ACP. Cependant, alors que la première étude repose sur une comparaison longitudinale de l'imagerie des patients, l'étude de Kas est transversale, comparant l'imagerie de plusieurs patients pris à des stades différents d'évolution, ce qui en limite la significativité.

B. Vitesse d'évolution et facteurs influençants

i. Age de début

L'altération cognitive évaluée lors de la prise en charge initiale par le MMS ne semblait pas différente en fonction de l'âge de début ou de l'ancienneté des troubles. Une évolution plus rapide en cas d'âge de début présénile d'une MA classique a cependant déjà été rapportée, avec un MMS initial plus bas ²⁰ et une décroissance du MMS plus rapide ^{64,88} en comparaison aux MA de début tardif.

ii. Présentation focale de MA

D'après Murray, la dégradation cognitive, évaluée par la décroissance du MMS, est dans la MA classique de 1 à 3 points par an, contre 5 points par an dans les cas d'épargne hippocampique, de début plus précoce.¹⁹ Charles et Hillis¹⁶ ne retenaient cependant pas de différence significative entre le MMS moyen des patients ACP et MA, et aucune différence en terme de survie ou de handicap entre la MA ou ses atteintes focales n'était retrouvée par Alladi.¹⁰

iii. Dosage de protéine Tau

Nous n'avons pas mis en évidence d'influence significative du taux de protéine Tau sur la rapidité du déclin cognitif. Notre étude est cependant de faible puissance et les données, indirectes, ne sont pas exhaustives. En outre, si Wallin avait montré une dégradation plus rapide en fonction du taux de protéine Tau, il s'agissait de valeurs dites « extrêmes » de Tau, en moyenne de 1500 pg/mL, qui n'ont été retrouvées chez aucun de nos patients.¹⁰⁹

IV. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

A. Nature du processus dégénératif

i. Maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de MA a été porté cliniquement chez 23 de nos patients (76%), avec confirmation in vivo par les biomarqueurs dans 82% des cas. Cette proportion est retrouvée dans la littérature et en fait la première cause d'ACP, alors fréquemment appelée « variant visuel » ou « forme postérieure de MA ». La possibilité de confirmation diagnostique in vivo en pratique clinique par le dosage des biomarqueurs permet de conforter le diagnostic de MA « probable avec preuve pathologique » selon les critères de Mc Khann,⁹⁹ et l'utilisation de thérapies spécifiques.

ii. Syndrome Cortico-Basal

Chez 3 de nos patients a été porté le diagnostic de SCB, essentiellement sur des arguments cliniques : syndrome extrapyramidal asymétrique, importance des troubles praxiques, troubles de la marche. Le Dat-scan n'était compatible que chez l'un d'entre eux. Les biomarqueurs du LCR, réalisés chez 2 patients, ont montré un profil biologique de MA dans 1 cas. L'évolution s'est faite vers une majoration des troubles praxiques et visuospatiaux, l'apparition de myoclonies et la grabatisation.

Ce diagnostic n'est pas exceptionnel dans la littérature. Deux cas de dégénérescence cortico-basale (DCB) avec confirmation histologique (tauopathie) mais atypiques topographiques (cortex pariétal postérieur, aires 17 et 18 de Brodmann) ont ainsi été rapportés par Tang Wai,¹⁴ au sein d'une série de 40 cas d'ACP dont 9 avaient bénéficié d'une autopsie. Les signes visuels avaient précédé d'au moins un an l'apparition des troubles praxiques et moteurs. Dans la série de Renner, étudiant l'anatomopathologie sous-jacente à 21 ACP, il était constaté des lésions de DCB dans 2 cas.¹²

Le syndrome cortico-basal témoigne d'une dégénérescence frontopariétale et striato-

nigridique, mais avec une hétérogénéité pathologique; ainsi, Boeve ¹⁰⁰ a constaté chez 13 patients cliniquement SCB des lésions typiques de DCB chez 7 patients, des lésions de MA dans 2 cas et des lésions de Paralyse Supranucléaire Progressive, de maladie de Pick, de MCJ ou non spécifiques chez les 6 autres patients. Le SCB ne semble donc cliniquement pas un bon facteur prédictif de la pathologie sous-jacente.

En tout état de cause, il apparaît premièrement que le syndrome cortico basal, comme le syndrome cortical postérieur, peut relever de plusieurs étiologies, dont la MA, et que les deux présentations peuvent se recouper cliniquement via l'atteinte pariétale.¹⁰ Deuxièmement, l'étude de Tang Wai montre qu'une topographie inhabituellement postérieure de lésions par ailleurs typiques de DCB peut être à l'origine d'une présentation d'ACP.¹⁴ Au final, la constatation de caractéristiques de SCB chez un patient par ailleurs ACP ne doit pas nous dédouaner de la réalisation d'une ponction lombaire pour le dosage des biomarqueurs de la MA.

iii. Maladie à corps de Lewy disséminés (MCL)

Chez 2 patients dont le diagnostic étiologique est resté en suspens, il était retrouvé une amyloïdopathie isolée après étude du LCR. Quelques signes cliniques (hallucinations, troubles de la marche) pouvaient faire évoquer une MCL. Le profil des biomarqueurs ne semble pas atypique dans ce contexte, puisque des lésions amyloïdes peuvent coexister avec une synucléinopathie. Ainsi, Bashir ⁵⁶ avait rapporté le cas d'un patient présentant une HLH avec, à l'autopsie, des corps de Lewy dans les noyaux gris centraux, associés à des lésions de MA au niveau du cortex temporal inférieur et occipital. La coexistence de lésions de MA et de MCL était également rapportée dans 2 cas par Renner,¹² et 2 cas chez Tang Wai.¹⁴

Une atteinte du cortex visuel primaire semble plus fréquente en cas de MCL. Chez les 25% de patients ACP présentant des hallucinations rapportées par Josephs,⁵¹ il existait une plus grande fréquence de signes cliniques en faveur d'une MCL (troubles du comportement en sommeil paradoxal, troubles du comportement, myoclonies, syndrome extra pyramidal); l'atrophie prédominait au niveau du mésencéphale, des noyaux gris centraux mais également du cortex visuel primaire. Fujishiro ¹⁰¹ retrouvait également des arguments cliniques et/ou métaboliques indirects (hypométabolisme en scintigraphie myocardique) en faveur de MCL dans 21 cas sur 25 d'hypométabolisme du cortex visuel primaire en TEP-FDG. Enfin, Spehl ⁵² a comparé les données de TEP-FDG entre MCL, MA et ACP, avec dans le premier cas une atteinte prédominante au niveau du cortex visuel primaire gauche.

Cliniquement, Metzler ³¹ a cependant observé une préservation des fonctions visuelles primaires (étudiées par l'acuité visuelle et l'orientation de lignes) chez les patients MCL comparés aux patients ACP. Le mécanisme de l'hypométabolisme serait donc une déconnection des flux

d'information depuis les noyaux gris centraux jusqu'au cortex visuel primaire, plus qu'une atteinte corticale directe.

Se pose au final la question de la MCL comme l'une des causes possibles d'un syndrome d'ACP, ou comme diagnostic différentiel du fait des difficultés visuo-perceptives. Les critères de Tang Wai¹⁴ excluant tout syndrome extrapyramidal ou hallucination précoce, la deuxième hypothèse serait à privilégier. Cependant, des signes extrapyramidaux ont pu être notés chez certains de nos patients ACP mais rester discrets, notamment en début d'évolution d'une pathologie pour l'instant non étiquetée.

iv. Autres

La Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), dans sa variante postérieure de Heidenham, peut se manifester sous la forme d'un syndrome de Benson.¹² Quelques cas ont été observés sur Lyon. Ils n'ont pas retenus dans l'étude, du fait de l'évolution amenant rapidement au diagnostic étiologique, avec une présentation focale visuelle finalement très brièvement isolée. Une HLH inaugurale rapidement évolutive a déjà été rapportée,¹⁰² elle a pu rester longtemps isolée dans le cadre d'une forme génétique (mutation PRNP).⁵⁷

Une « gliose sous-corticale » a pu être constatée à l'autopsie des cas de princeps d'ACP. Cette entité reste toutefois de description uniquement anatomo-pathologique, et aucune contrepartie clinique n'a été décrite. De fait, elle n'a pas été rapportée dans les séries les plus récentes,¹⁴ à part un cas associé à des lésions synucléinopathie.¹²

B. Présentations focales de MA, hypothèses physiopathologiques

i. MA classique et troubles visuels

Tout d'abord, les troubles visuels dans la MA classique ne sont pas exceptionnels. Ils font partie des critères accessoires de Mc Khann,⁹⁹ avec une atteinte prédominante de la voie dorsale. La différence réside dans le fait que ces troubles surviennent en cours d'évolution, et restent au second plan dans la MA classique. Ils témoignent d'une extension des lésions, et notamment des DNF depuis le cortex entorhinal vers les cortex associatifs,⁴¹ ici visuels et pariétaux.⁹⁸

ii. Discordance topographique entre lésions amyloïdes et DNF, quel responsable ?

Dans l'ACP, la topographie postérieure des plaques amyloïdes est inconstante, et de fait ne semble pas liée à la présentation clinique ou à l'atrophie. Évaluée initialement en autopsie, la topographie des dépôts amyloïdes peut désormais être étudiée en TEP-PiB ; aucune différence de

topographie amyloïde n'a été mise en évidence entre ACP et MA dans l'étude de De Souza.¹⁰³ Les mêmes constatations ont été faites dans différents variants cliniques de MA.^{50,63} En revanche, la topographie des lésions de dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) semble plus en rapport avec l'atrophie, l'hypométabolisme et la clinique.^{48,50} La relation entre dépôts amyloïdes et DNF n'est pour l'instant pas complètement élucidée. La propagation des DNF semble être liée à la transmission synaptique via des réseaux spécifiques, et être responsable de la dégénérescence de ces réseaux, alors que les dépôts amyloïdes seraient générés par l'activité neuronale globale.⁵⁰

iii. Atteinte corticale, déconnection de réseaux ?

Comme en témoignent les différents stades de Braak, la propagation des lésions de DNF se font selon un schéma précis dans la MA, depuis le cortex entorhinal jusqu'aux cortex associatifs. L'hypothèse de l'atteinte et de la propagation de ces lésions suivant différents réseaux neuronaux comme responsable de la présentation clinique a été soumise. Dans la MA, il s'agirait d'un réseau dit « par défaut », réseau de veille, ainsi que de réseaux orbito-fronto-temporal et hippocampique ;⁵² dans l'ACP sont en revanche impliqués différents réseaux visuels associatifs (voie dorsale et/ou ventrale).^{50,63} Une illustration de cette hypothèse est l'atteinte fréquente des aires oculomotrices frontales de façon homolatérale à l'atteinte occipito-pariétale prédominante, responsable d'apraxie oculomotrice ;^{15,29} ces lésions préfrontales sont en relation avec les projections occipito-pariétales, suivant des réseaux corticaux unissant les aires visuelles primaires aux secondaires et au cortex pariétal supérieur.⁵²

iv. Quels sont les facteurs à l'origine de cette présentation focale ?

Selon Rosenbloom, l'atteinte de réseaux neuronaux spécifiques ne serait pas liée à une affinité particulière des dépôts amyloïdes ou des DNF, mais à la fragilité propre de ces réseaux.⁴⁸ Cette vulnérabilité pourrait varier en fonction de l'âge de l'atteinte,¹⁰⁴ expliquant la plus grande fréquence de présentations focales chez les sujets d'âge présénile, et en fonction d'autres facteurs génétiques encore mal identifiés.

La prédisposition génétique à la MA est classiquement étudiée par le génotypage de l'Apolipoprotéine E : la présence de 2 allèles E4 est considérée comme un facteur de risque de MA, et de début précoce de MA. Dans notre étude, bien que peu de données soient disponibles, il n'a été retrouvé aucun cas d'homozygotie E4/E4. Ceci va de pair avec les données de la littérature^{11,19,64,88} : il a été constaté que le génotype E4/E4 était plus fréquemment retrouvé dans les formes classiques de MA, amnésiques, de début tardif avec hypométabolisme temporo-mnésial, que dans les présentations focales, notamment visuelles, avec hypométabolisme temporel et pariétal postérieur.

Néanmoins, Carasquillo ¹⁰⁵ a retrouvé sur une plus grande cohorte d'ACP et de MA postérieures un polymorphisme ApoE4 plus fréquent que dans une population témoin ; d'autres polymorphismes bien identifiés dans la MA classique ont également été retrouvés dans cette cohorte. Quelques cas d'ACP liés à une anomalie génétique, ont été publiés, mutation pouvant concerner la cascade amyloïde (mutation préséniline 1)¹⁰⁴ ou la protéine Tau (mutation MAPT).¹⁰⁶

L'origine des présentations focales repose sur l'atteinte de réseaux spécifiques. Cependant, cette spécificité d'atteinte n'est pas encore bien expliquée à l'heure actuelle.

CONCLUSION

La neurologie est une spécialité souffrant d'une réputation de ne pas offrir de traitement curatif, a fortiori en ce qui concerne les pathologies neurodégénératives. En effet, malgré de nombreuses études en cours, la guérison de la Maladie d'Alzheimer n'est pas encore à l'ordre du jour. Cependant, ce n'est pas parce qu'on ne peut proposer de traitement curatif qu'il ne faut pas diagnostiquer et prendre en charge ces patients. Dans l'Atrophie Corticale Postérieure notamment, les patients sont la plupart du temps conscients de leurs troubles, ce qui rend l'errance diagnostique d'autant plus douloureuse.

Le délai diagnostique est lié en partie à la méconnaissance de cette présentation rare par les praticiens pourtant les plus souvent confrontés, les ophtalmologues. Cliniquement, la présentation peut s'avérer déroutante même pour des praticiens avertis. L'association de syndrome de Balint et de Gerstmann est caractéristique, traduisant une atteinte prédominante de la voie dorsale. Les fonctions mnésiques et exécutives sont préservées, ce qui n'incite pas à l'orientation en consultation « mémoire », dénomination habituelle des consultations spécialisées en troubles cognitifs. L'altération possiblement latéralisée du champ visuel, ainsi que les difficultés de réalisation de cet examen, doivent alerter et orienter les ophtalmologues vers une possible origine corticale et faire réaliser une imagerie. La demande d'imagerie doit être formulée précisément pour le radiologue à la recherche d'anomalies corticales postérieures plutôt que hippocampiques. Sa normalité ne doit pas se dédouaner de compléter l'examen par une étude des débits sanguins cérébraux à la recherche d'une hypoperfusion postérieure. Le bilan neuropsychologique, d'orientation ou de confirmation, doit être complet et adapté aux difficultés de chaque patient sous peine d'une mauvaise interprétation. L'évolution se fait vers un déclin cognitif global mais restant à prédominance postérieure, entraînant une diminution de l'autonomie avec une conscience prolongée du trouble et une démence tardive. Le diagnostic in vivo de Maladie d'Alzheimer sous-jacente par les biomarqueurs du LCR permet la prescription de traitements spécifiques, sans preuve de leur efficacité toutefois. La prise en charge doit être globale et pluridisciplinaire, par des intervenants formés aux spécificités de l'ACP ; une telle prise en charge est proposée en hospitalisation de jour « Benson » au sein l'Hôpital des Charpennes.

L'amélioration de l'orientation des patients ACP nécessite une meilleure information des praticiens susceptibles d'y être confrontés. Ce diagnostic est important, même en l'absence de traitement curatif : le diagnostic de pathologie neurodégénérative permet l'entrée de ces patients en souffrance dans une filière de soins, associant une prise en charge sociale, de remédiation cognitive et adaptative afin de maintenir une autonomie compatible avec un maintien à domicile le plus longtemps possible, et d'accompagner les patients et leurs proches dans le déclin cognitif.

Nom, prénom du candidat : PUVILLAND Lise-Marlène

CONCLUSIONS

L'atrophie Corticale Postérieure, syndrome décrit par Benson en 1988, associe une atteinte dégénérative des fonctions visuelles associatives et une atrophie pariéto-occipito-temporale. Le but de cette étude était d'en rappeler les caractéristiques cliniques et radiologiques, étudier les facteurs de l'errance diagnostique et apporter des éléments de bilan, prise en charge et évolution. Nous avons étudié 30 patients reçus au CMRR de Lyon depuis 2007. Le délai diagnostique moyen était de 3,22 ans (1-7ans), avec conscience du trouble préservée (76% des cas) pouvant entraîner un syndrome anxio-dépressif (53% des cas). Le début avant 65 ans (60% des cas) par une plainte visuelle (80% des cas) motivait un recours initial ophtalmologique (70% des cas), dont l'examen était de réalisation et d'interprétation difficiles (champ visuel toujours altéré). Le bilan neuropsychologique montrait le plus souvent une altération des fonctions visuelles de perception (95%) et de construction spatiale (92%), dont l'exploration n'était cependant ni systématique (77% à 83% des cas) ni exhaustive malgré leurs interactions avec l'évaluation cognitive globale. L'imagerie morphologique (IRM) était atypique par rapport à une maladie d'Alzheimer (atrophie postérieure avec épargne hippocampique), ou normale mais avec une hypoperfusion postérieure toujours objectivée en scintigraphie. Outre un syndrome cortico-basal (3 patients), une Maladie d'Alzheimer sous-jacente a été diagnostiquée dans 77% des cas, notamment par l'étude des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (réalisée chez 24 patients). Une prise en charge à visée de remédiation était proposée, en hospitalisation de jour spécialisée pour 43% des patients, et/ou en ambulatoire. L'évolution, non significativement modifiée par les anticholinestérasiques (prescrits dans 70% des cas), était progressive avec déclin cognitif (-2,78 points/an de MMS) et réduction d'autonomie par majoration des troubles visuels, praxiques mais aussi mnésiques et phasiques. L'information des professionnels susceptibles d'être confrontés à ce syndrome déroutant est donc primordiale pour suspecter une cause neurodégénérative. La prise en charge, bien que non codifiée, doit être pluridisciplinaire au sein d'une filière sanitaire et sociale adaptée aux difficultés spécifiques dans l'ACP.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature

A. Uighetta

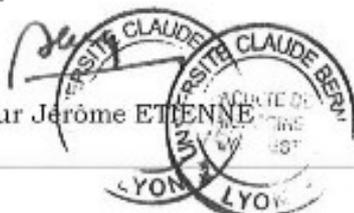


Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 18.09.2014

24 SEP. 2014

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est

Professeur Jérôme ETIENNE



VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur François-Noël GILLY



ANNEXES

Tableau 7 : Présentation clinique

Patient	Sexe	Age de début	Plainte(s) initiale(s)	Conscience du trouble	Retentissement thymique	Côté de l'atteinte	MMS initial	Visuo-perceptif	Visuo-spatial	Gerstmann	Balint	Apraxie	Aphasie	Autres troubles	Acuité visuelle	Champ visuel	Examen neuro général
1	F	62	phasique	+	Anxiété Dépression	G	17	Agnosie visuelle	-	-	-	gestuelle	+	-	9/10 P2 ODG	HLH D	
2	F	62	visuelle	+	Anxiété	D	27	prospagnosie agnosie visuelle alexie	désorientation agraphie alexie	agraphie dyscalculie	simultagnosie	constructive	-	-	7-8/10 ODG	HLH G	
3	F	57	visuelle	+/-		G	20	-		agraphie dyscalculie	simultagnosie ataxie optique	gestuelle	-	mnésique	nt	nt	
4	M	63	visuelle	+	Anxiété	=	22	agnosie visuelle alexie		agraphie dyscalculie	simultagnosie ataxie optique	constructive	+	mnésique +/- (manque du mot)	5/10 P4 OD 7/10 P4 OG 9/10 P2 OD 5/10 P6 OG 9/10 P2 OD 10/10 P2 OG	+/- HLH G	
5	F	58	mnésique	+	Anxiété	=	18	agnosie visuelle	désorientation agraphie alexie	agraphie	simultagnosie	habillage	-	mnésique +/-	9/10 P2 OD +/- HLH G	+/- HLH G	
6	M	72	visuelle	++	Anxiété Dépression	G	15	alexie	désorientation agraphie alexie	agraphie	simultagnosie ataxie optique	constructive	-	mnésique exécutif	9/10 P2 OD +/- HLH D	+/- HLH D	
7	F	63	visuelle	-		=	19	agnosie visuelle alexie		agraphie dyscalculie	simultagnosie ataxie optique AOM	constructive	-	mnésique exécutif	3/10 ODG Rossano 2,5	QLH inf D	
8	F	68	visuelle	+		G	24	prospagnosie agnosie visuelle alexie	désorientation alexie	agraphie dyscalculie anomie dig.	simultagnosie	constructive	+	mnésique	5/10 P14 ODG	+/- HLH D	
9	F	72	visuelle praxique	+/-		D	27	agnosie visuelle prospagnosie	désorientation	agraphie dyscalculie indistinction DG anomie dig	simultagnosie ataxie optique	constructive	+	-	7/10 P2 OD 6/10 P2 OG.	+/- HLH G	
10	M	70	visuelle	+		G	10	agnosie visuelle alexie	désorientation agraphie alexie	Aggraphie, dyscalculie	simultagnosie ataxie optique AOM	habillage	+	-	10/10 P2 OD 8/10 P2 OG	= (scotomes)	Marche à petit pas, freezing ; syndrome akinéto-rigide droit. Augmentation de latence des saccades, hypométriques. Syndrome akinéto-rigide symétrique
11	M	59	visuelle praxique marche	+		G	19	-		Indistinction DG, acalculie, agraphie dig.	simultagnosie ataxie optique AOM	constructive	-	-	10/10 P2 ODG	HLH D	
12	F	62	visuelle praxique	++	Anxiété	D	29	-	désorientation	-	ataxie optique AOM	constructive	+	-	10/10 P2 ODG	QLH inf G	
13	M	68	visuelle praxique	+/-		G	21	prospagnosie alexie	désorientation agraphie alexie	Aggraphie, dyscalculie	simultagnosie ataxie optique	habillage	-	-	10/10 P2 ODt 9/10 P2 OG	HLH D	
14	F	71	visuelle	+/-		=	17	prospagnosie	alexie	agraphie dyscalculie indistinction DG anomie dig	simultagnosie ataxie optique AOM	constructive	-	-	4/10 P4 OD 6/10 P3 OG	HLH G	
15	M	70	phasique praxique	+		G	21	-	désorientation agraphie alexie	agraphie anomie dig.	simultagnosie ataxie optique	constructive	+	exécutif	10/10 P2 ODG	QLH inf D	

Tableau 7 : Présentation clinique (suite)

Patient	Sexe	Age de début	Plainte(s) initiale(s)	Conscience du trouble	Retentissement thymique	Côté de l'atteinte	MMS initial	Visuo-perceptif	Visuo-spatial	Gerstmann	Balint	Apraxie	Aphasie	Autres troubles	Acuité visuelle	Champ visuel	Examen neuro général
16	F	50	visuelle phasique	++	Anxiété Dépression	G	13	agnosie visuelle	désorientation agraphie alexie	agraphie dyscalculie	simultagnosie ataxie optique	gestuelle habillage constructive	+	-	8/10 P2 OD 7/10 P3 OG	rétrécissent concentrique	
17	M	66	visuelle	+		D	22	agnosie visuelle prospagnosie alexie	désorientation	agraphie dyscalculie	simultagnosie AOM	gestuelle habillage constructive	-	-	7/10 ODG	N	
18	M	62	praxique	-		D	22	alexie	alexie agraphie	agraphie anomie dig.	simultagnosie ataxie optique	gestuelle habillage	+	mnésique exécutif	10/10 P2 ODG = (scotomes)	nt	
19	F	61	visuelle praxique	+		D	26	prospagnosie	agraphie	agraphie	nt	gestuelle (manque du mot)	+	-	nt	nt	
20	F	62	visuelle	++	Dépression	D	29	prospagnosie agnosie visuelle alexie	agraphie	agraphie	ataxie optique	constructive	-	-	nt	QLH sup G	
21	F	64	visuelle marche	++	Dépression	D	24	-	désorientation agraphie alexie	agraphie dyscalculie indistinction DG	ataxie optique	habillage	-	-	« normal »	nt (négligence G)	Marche à petit pas
22	M	51	visuelle	++	Dépression	D	28	agnosie visuelle alexie	agraphie	agraphie	AOM	gestuelle habillage	+	mnésique	10/10 ODG	nt (négligence G)	
23	M	60	visuelle phasique	+	Dépression	D	29	-	désorientation agraphie alexie	-	simultagnosie	-	+	-	10/10 P2 ODG	HLHG	
24	M	71	visuelle	++	Dépression	G	19	-	alexie agraphie	agraphie dyscalculie anomie dig.	simultagnosie ataxie optique AOM	constructive gestuelle habillage	+	exécutif	10/10 P2 OD 8/10 P3 OG	nt (négligence D)	Syndrome akinéto-rigide droit, signe de Babinsky G
25	F	59	mnésique	+		G	26	Agnosie visuelle	alexie	agraphie dyscalculie	simultagnosie	constructive (manque du mot)	+	mnésique	8/10 P3 OD 10/10 P3 OG	nt	
26	F	56	visuelle mnésique	++	Anxiété Dépression	G	12	agnosie visuelle alexie	désorientation agraphie	agraphie acalculie	simultagnosie ataxie optique	constructive gestuelle constructive	+	mnésique	« normal »	nt	
27	F	66	phasique mnésique	++	Anxiété	G	28	prospagnosie	désorientation	acalculie	simultagnosie	gestuelle habillage	+	mnésique exécutif	5/10 ODG	nt	
28	F	74	visuelle phasique mnésique	++	Dépression	G	24		agraphie	Acalculie, agraphie, mauvaise distinction DG	simultagnosie ataxie optique AOM	constructive gestuelle	+	-	nt	nt	
29	M	74	visuelle mnésique	+/-		D	20	prospagnosie agnosie visuelle alexie	désorientation	Agraphie, acalculie	simultagnosie	gestuelle habillage	+	exécutif	nt	nt	
30	M	52	visuelle phasique mnésique	+	Anxiété	=	23	-	désorientation alexie	Acalculie, agnosie digitale, agraphie	simultagnosie	constructive gestuelle	+	mnésique exécutif	nt	nt (négligence G)	Hypomimie et discrète roue dentée, Myoclonies

Tableau 8 : Bilan neuropsychologique

Patient	Fonctions étudiées					
	Mnésiques	Exécutives	Instrumentales			
			Visuo-spatiales	Visuo-perceptives	Praxiques	Phasiques
1	-RLR16 : < -Batterie 84 (figures) : < -BEM 144: limite < -Figure Rey << (ininterprétable)	-Empans: < et N -Fluences < -TMT A <	-VOSP (localisation chiffres): N	-VOSP (lettres dégradées): < -Benton face < -BEGV < -DO80 <<	-gestuelle: < -constructive: <	-DO Bachy-Langedock : < -DO 80: << (erreurs visuelles)
2	-CVLT < -DMS 48 <	-Empans: N -Fluences: N -Empans: N et < -fluence alpha: N et cat: <	-Benton lignes: << -VOSP "spatial": <	-DO Bachy Langedock: N	-constructive: 0	-DO Bachy-Langedock : N
3	-CVLT N -DMS 48 <	-Empans: < et N -Fluences: N -TMT <<	-VOSP (localisation chiffres): < -VOSP (dénombrement points) : <	-VOSP (lettres inachevées): < -VOSP (lettres dégradées): limite -Figures lacunaires: <	-constructive: 0	-DO Bachy-Langedock: limite
4	-RLR16: << -BEM 144 (figure) 0	-Empans: < et N -Fluences alpha: N et cat: < -TMT oral: <	-Test des cloches : < -Test de Pillon : <	-DO 80: limite	-constructive: <	-DO80: limite (erreurs visuelles)
5	-RLR16: impossible. -DMS48: <	-Empans: N -Fluences: < -TMT impossible	-Test de Navon: <	-DO 80 et Bachy Langedock: <	-constructive: 0	-DO80: < -DO Bachy-Langedock: <
6	-CVLT << -DMS48 <	-Empans: < et N -Fluences: < -TMT impossible -Stroop impossible			-constructive: 0	
7	-RLR16: N -DMS48 <	-Empans: < et N -Fluence cat: < -TMT impossible	-VOSP "spatial": <	-DO Bachy-Langedock: limite	-constructive: <	-DO Bachy-Langedock: limite
8	-RLR16: N	-Empans: N -Fluences: <	-VOSP (localisation chiffres): < -Figures entremêlées: <<	-VOSP (lettres dégradées): < -BEC: N	-Gestuelle: < -constructive: 0	
9	-CVLT <<	-Empans: < et N -Fluences: <<	-Test de barrage: <	-VOSP (lettres dégradées): < -VOSP (détection de forme): < -VOSP (silhouettes): 0 -DO Bachy-Langedock: <	-constructive: 0	-DO Bachy-Langedock: <
10	-RLR16: limite -DMS48: <	-Empans: < -Fluences: << -Stroop <	-VOSP (localisation chiffres): <<	-VOSP (lettres dégradées): <		-DO Bachy-Langedock: N
11	-RLR16: N -DMS48: <	-Empans: N -Fluences: N -TMT <		-VOSP (lettres dégradées) < -VOSP (lettres dégradées): << -Test de Hooper: << -Figures lacunaires: < -BORB (vues différentes): < -BORB (décision d'objet): <	-constructive: 0	-DO Bachy-Langedock: N
12	-RLR16: << -RLR16 < -DMS48 <<	-Empans: < et N -Fluence cat: < et alpha: N -Empans: <	-Test des cloches: < -Test de barrage: < -Images entremêlées: <<	-Figures lacunaires: < -Gnosies visuelles 1/10	-constructive: 0	-BARD: N -DO Bachy-Langedock: < -DO80: N
13	-RLR16 < non interprétable -ME visuelle (Signoret) << -RLR16: < -DMS48: <	-Empans: < -Fluences: < -TMT impossible	-VOSP (localisation chiffres): << -VOSP (dénombrement points): <	-VOSP (lettres dégradées): 0 -VOSP (Figures lacunaires): <	-constructive: 0 -constructive: <	-DO Bachy-Langedock: limite "Dénomination": < (erreurs visuelles et sémantiques)
14	-DMS48 <	-Fluences: < -TMTA <	-Test de Navon : < -Cookie theft picture < -Dénombrement points: <	"Dénomination": <	-constructive: < -Gestuelle: <	"Dénomination": N
15			-Test de Navon : < -Figures entremêlées: <	"Dénomination": <	-constructive: <	"Dénomination": <
16	-RLR16 < -DMS 48 <	-Empans: N et <	-Figures entremêlées: limite -VOSP "spatial": <	-VOSP « perceptif » : < -VOSP "perceptif": < "Dénomination": <	-constructive: N -gestuelle <	"Dénomination": <
17			-VOSP "spatial": < -VOSP "spatial": <	"Dénomination": <	-constructive: <	"Dénomination": <
18	-RLR16 : N	-Empans: < et N -Fluences alpha: N et cat: <	-Test de barrage: < (déviation à D) -Test des cloches: < (oublis G)	-Visages: limite -VOSP "perceptif": N "Dénomination": < -BARD: << "Visages": <	-gestuelle: < -constructive: <	"Dénomination": N
19	-RLR16: N	-Fluences: N -TMT impossible (visuel)	-Test de barrage: <		-constructive: <	« Dénomination » : < -BARD : <<
20	-RLR16: N -Figure de Rey: < -Lion de Barbizet: N -BEM144: N	-Empans: N -Fluences: N -TMT: subN (ralenti par explo) -Stroop N	-Test des cloches < (oublis à G) -VOSP (localisation chiffres): limite -VOSP (dénombrement points): N -VOSP (discrimination position): <	-Test de Hooper: < -Figures lacunaires: < -BORB (vues différentes): < -VOSP (lettres dégradées): N	-constructive: <	-Dénomination sur définition : N
21	-RLR16: < -MEM III: <	-Empans: < -Fluences cat: < et alpha: <<	-Test de pointage centre cercle: < -Test de Navon: << -Test des cloches: << -VOSP (dénombrement points): << -VOSP (discrimination position): <<	-Benton face: << -DO80: limite -VOSP (détection formes): N -VOSP (lettres inachevées): <	-gestuelle: <	-DO 80: limite (erreurs visuelles)
22	-RLR16 < -Lion de barbizet <	-Empans: N -Fluences alpha: N et cat: < -TMT < -Stroop < ininterprétable	-VOSP (dénombrement points): N -VOSP (discrimination position): < -VOSP (localisation chiffres): N -Test des cloches: < (vitesse) -Benton lignes: < -Test de barrage: < (déviation D)	-VOSP (détection forme): N -VOSP (lettres dégradées): < -BORB (appariement longueur): < -BORB (position dans l'espace): < -BORB (décision d'objet): < -Dénomination de Lexis : <	-gestuelle: <	Dénomination Lexis: < (erreurs visuelles et sémantiques)
23			-Test de barrage: < -Test dénombrement points: < -Cookie theft picture: < (description parcellaire)	-VOSP (lettres dégradées): << -DO80: <	-constructive: << -gestuelle: <	-DO80: <
24	-RLR16: <<	-fluence cat: limite et alpha: < -Empans: < et N -TMTA impossible	-VOSP (localisation chiffres): N -Test des cloches: < (vitesse) -Test de barrage: <<	-VOSP (lettres inachevées): <	-constructive: <<	"faiblesse en dénomination"
25	-RLR16: N -BEM: 144 <<	-fluence alpha: N et cat: < -Empans: < et N -TMT A < ininterprétable	-Test de barrage: limite -Figures entremêlées: < -Cookie theft picture: < -VOSP (localisation chiffres): < -Test des cloches: < (lenteur, négligence G) -Test de Navon: < -Figures entremêlées: <	-Figures lacunaires: < -VOSP (détection forme): < -VOSP (lettres dégradées): << -BORB: <	-constructive: <	-DO80: limite -BORB: < (erreurs visuelles et sémantiques)
26	-RLR16: < -MEM III: < -BEM 84: < (verbale) < (visuelle ininterprétable)	-Empans: N -Fluences cat: < et alpha: limite -TMT A <, TMT B impossible	-Test de barrage: < -Figures entremêlées: < -Cookie theft picture: < -VOSP (localisation chiffres): < -Test des cloches: < (lenteur, négligence G) -Test de Navon: < -Figures entremêlées: <	-Dénomination de Boston < -dénomination d'objets réels < -Visages célèbres: << -BEGV (figures identiques): <	-gestuelle: < -constructive: <	-BARD: N
27	-RLR16: < -BEM144: << (verbale) < (visuelle ininterprétable)	-Empans: N -Fluences: < -TMT A: <, TMT B-oral: 0 -Stroop partie A: N, B-C: <	-VOSP (localisation chiffres): < -Test de barrage: < (négligence G) -Test des cloches: limite	-VOSP (lettres dégradées): < -Figures lacunaires: limite	-constructive: << -gestuelle: <	-DO80: PUVILLAND

Tableau 9 : Bilan neuropsychologique dans la littérature

Auteurs	Balint				Gerstmann			Praxies		Langage, sémantique	Mémoire	Fonctions exécutives	
	Simulagnosie	Ataxie optique	Apraxie oculomotrice	Agraphie	Agrosie digitale	Indistinct D-G	Acaliulé	Constructive	Gestuelle				Habililage
	Fonctions visuo-spatiales			Orientation spatiale		Lecture		Prosopagnosie		Fonctions visuo-perceptives		Agnosie visuelle	
Friedman 1991													
Galton 2000													
Mendez 2002													
Charles 2005													
Mc Monagle 2006													
Kaz 2011													
Zajackovic 2011													
Lehmann 2011													
Kennedy 2012													
Crutch 2013													
Magnin 2013													
Yong 2014													

Illustration 2: TEP-PiB chez 5 patients ACP (Formaglio et al, 2011)

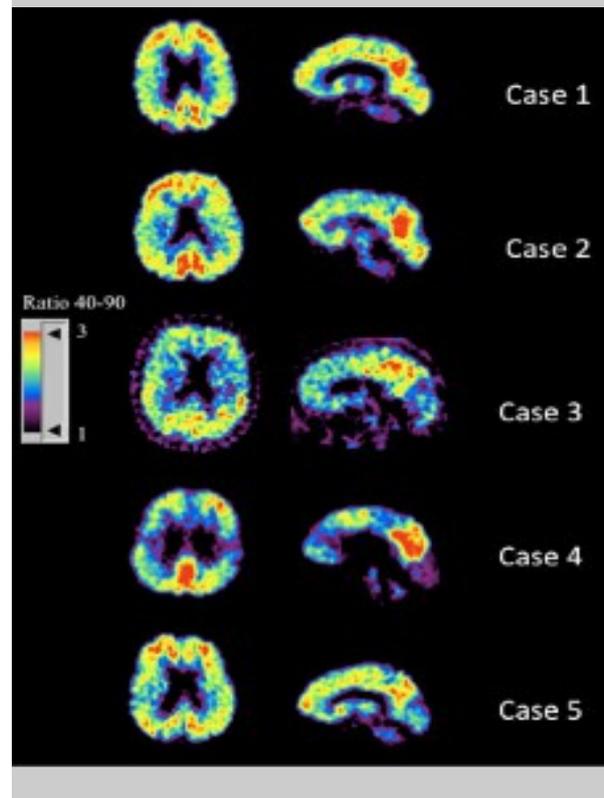


Illustration 4 : Tomoscintigraphie de perfusion cérébrale (Mme DG)

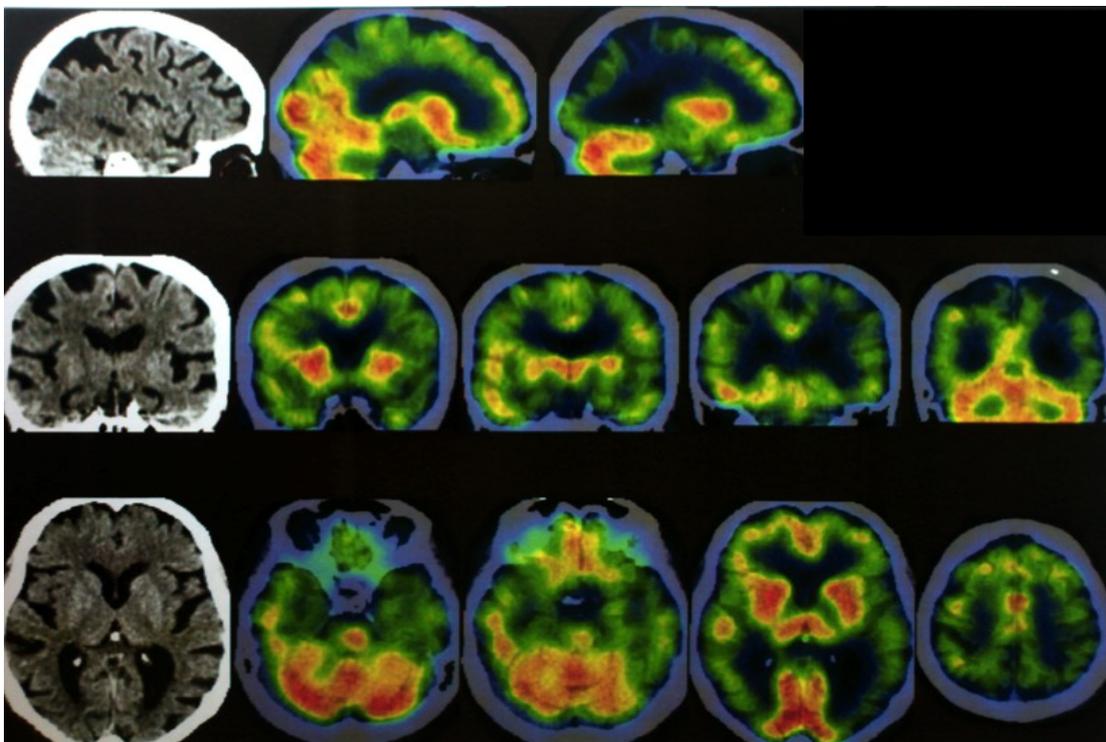
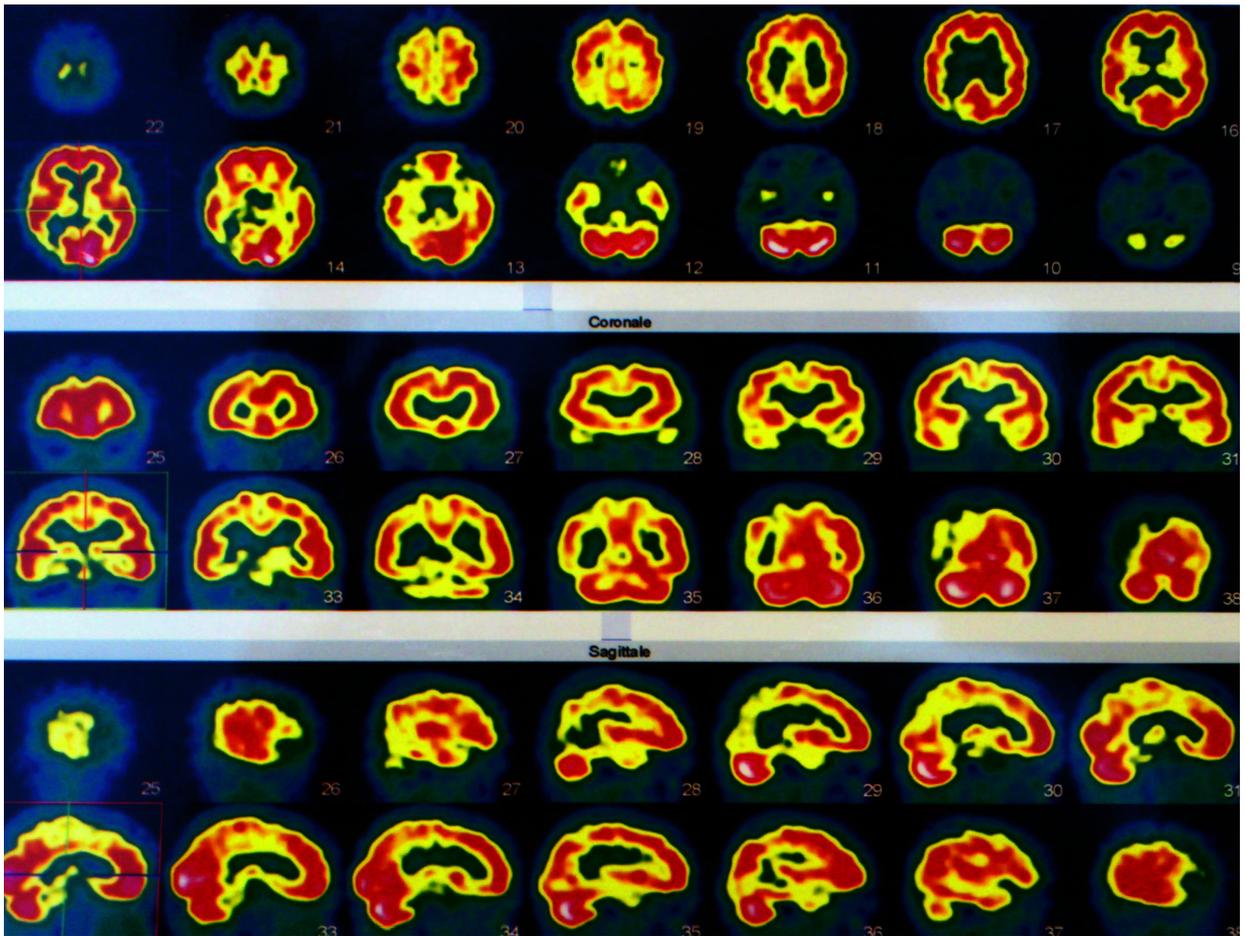


Illustration 8 : Tomoscintigraphie de perfusion cérébrale (Mme BY)



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*. 1982 Jun;11(6):592–8.
2. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol*. 1988 Jul;45(7):789–93.
3. Balint R. Seelenlähmung des “Schauens”, optische Ataxie, räumliche Störung des Aufmerksamkeit. *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie*. 1909;51–181.
4. Ross GW, Benson, D. Frank, Verity, Anthony M., Victoroff, Jeffrey L. Posterior cortical atrophy: neuropathological correlations. *Neurology*. 40th ed. 1990;200.
5. Cogan DG. Visual disturbances with focal progressive dementing disease. *Am J Ophthalmol*. 1985 Jul 15;100(1):68–72.
6. Sadun AA, Borchert M, DeVita E, Hinton DR, Bassi CJ. Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer’s disease. *Am J Ophthalmol*. 1987 Aug 15;104(2):113–20.
7. Hof PR, Bouras C, Constantinidis J, Morrison JH. Balint’s syndrome in Alzheimer’s disease: specific disruption of the occipito-parietal visual pathway. *Brain Res*. 1989 Jul 31;493(2):368–75.
8. Mendez MF, Tomsak RL, Remler B. Disorders of the visual system in Alzheimer’s disease. *J Clin Neuroophthalmol*. 1990 Mar;10(1):62–9.
9. Ross SJ, Graham N, Stuart-Green L, Prins M, Xuereb J, Patterson K, et al. Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Oct;61(4):388–95.
10. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer’s disease. *Brain J Neurol*. 2007 Oct;130(Pt 10):2636–45.
11. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer’s disease and genetic risk. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2007 Oct;43(7):835–45.
12. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1175–80.
13. Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;14(1):33–40.
14. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1168–74.
15. Schmidtke K, Hüll M, Talazko J. Posterior cortical atrophy: variant of Alzheimer’s disease? A case series with PET findings. *J Neurol*. 2005 Jan;252(1):27–35.
16. Charles RF, Hillis AE. Posterior cortical atrophy: clinical presentation and cognitive deficits compared to Alzheimer’s disease. *Behav Neurol*. 2005;16(1):15–23.

17. Tsai P-H, Teng E, Liu C, Mendez MF. Posterior cortical atrophy: evidence for discrete syndromes of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011 Aug;26(5):413–8.
18. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):331–8.
19. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2011 Sep;10(9):785–96.
20. Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, et al. Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology.* 1994 Jul;44(7):1215–20.
21. Kas A, de Souza LC, Samri D, Bartolomeo P, Lacomblez L, Kalafat M, et al. Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy. *Brain J Neurol.* 2011 May;134(Pt 5):1464–78.
22. Hof PR, Archin N, Osmand AP, Dougherty JH, Wells C, Bouras C, et al. Posterior cortical atrophy in Alzheimer's disease: analysis of a new case and re-evaluation of a historical report. *Acta Neuropathol (Berl).* 1993;86(3):215–23.
23. Vighetto A. Towards an earlier diagnosis of Alzheimer's disease presenting with visuospatial disorders (posterior cortical atrophy). *Rev Neurol (Paris).* 2013 Oct;169(10):687–94.
24. Biotti D, Pisella L, Vighetto A. Syndrome de Balint et fonctions spatiales du lobe pariétal. *Rev Neurol (Paris).* 2012 Oct;168(10):741–53.
25. Navon D. Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognit Psychol.* 1977 juillet;9(3):353–83.
26. Goodglass H, Kaplan E, Barressi B. Cookie Theft picture. Boston Diagn Aphasia Exam Phila Lea Febiger Levinson Darrow C Klein E Levinson M McKee B1978 Seas Mans Life NY Knopf. 1983;
27. Perenin MT, Vighetto A. Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. *Brain J Neurol.* 1988 Jun;111 (Pt 3):643–74.
28. Whitwell JL, Jack CR Jr, Kantarci K, Weigand SD, Boeve BF, Knopman DS, et al. Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiol Aging.* 2007 Jul;28(7):1051–61.
29. Nestor PJ, Caine D, Fryer TD, Clarke J, Hodges JR. The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Nov;74(11):1521–9.
30. Andrade K, Samri D, Sarazin M, de Souza LC, Cohen L, Thiebaut de Schotten M, et al. Visual neglect in posterior cortical atrophy. *BMC Neurol.* 2010;10:68.
31. Metzler-Baddeley C, Baddeley RJ, Lovell PG, Laffan A, Jones RW. Visual impairments in dementia with Lewy bodies and posterior cortical atrophy. *Neuropsychology.* 2010 Jan;24(1):35–48.

32. Formaglio M, Krolak-Salmon P, Tilikete C, Bernard M, Croisile B, Vighetto A. Hémianopsie latérale homonyme et atrophie corticale postérieure. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Mar;165(3):256–62.
33. Pelak VS, Smyth SF, Boyer PJ, Filley CM. Computerized visual field defects in posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2011 Dec 13;77(24):2119–22.
34. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer’s disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain J Neurol*. 2000 Mar;123 Pt 3:484–98.
35. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):170–8.
36. Purvin V, Bonnin J, Goodman J. Palinopsia as a presenting manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neuroophthalmol*. 1989 Dec;9(4):242–246; discussion 247–248.
37. Chan D, Crutch SJ, Warrington EK. A disorder of colour perception associated with abnormal colour after-images: a defect of the primary visual cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Oct;71(4):515–7.
38. Mendez MF, Shapira JS, Clark DG. “Apperceptive” alexia in posterior cortical atrophy. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2007 Feb;43(2):264–70.
39. Yong KXX, Shakespeare TJ, Cash D, Henley SMD, Warren JD, Crutch SJ. (Con)text-specific effects of visual dysfunction on reading in posterior cortical atrophy. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2014 Apr 12;57C:92–106.
40. Croisile B (analytic), Trillet M (analytic), Hibert O (analytic), Cinotti L (analytic), Le Bars D (analytic), Maugiere F (analytic), et al. Désordres visuo-constructifs et alexie-agraphie associés à une atrophie corticale postérieure. *Disord Complex Vis Process Alexia-Agraphia Posterior Cortical Atrophy Engl*. 1991 cover date;147(2):138–43.
41. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239–59.
42. Magnin E, Sylvestre G, Lenoir F, Dariel E, Bonnet L, Chopard G, et al. Logopenic syndrome in posterior cortical atrophy. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):528–33.
43. Crutch SJ, Lehmann M, Warren JD, Rohrer JD. The language profile of posterior cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr;84(4):460–6.
44. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy. *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1571–8.
45. Freedman L, Selchen DH, Black SE, Kaplan R, Garnett ES, Nahmias C. Posterior cortical dementia with alexia: neurobehavioural, MRI, and PET findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 May;54(5):443–8.
46. Hof PR, Vogt BA, Bouras C, Morrison JH. Atypical form of Alzheimer’s disease with prominent posterior cortical atrophy: a review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways. *Vision Res*. 1997 Dec;37(24):3609–25.

47. Croisile B, Mollion H. Q-ACP : un questionnaire d'évaluation des plaintes visuelles et gestuelles des patients ayant une atrophie corticale postérieure. *Rev Neurol (Paris)*. 2011 juin;167(6-7):485-94.
48. Rosenbloom MH, Alkalay A, Agarwal N, Baker SL, O'Neil JP, Janabi M, et al. Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid distribution. *Neurology*. 2011 May 24;76(21):1789-96.
49. Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, et al. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011 Aug;32(8):1466-76.
50. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R Jr, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2013 Mar;136(Pt 3):844-58.
51. Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, Knopman DS, Tang-Wai DF, Drubach DA, et al. Visual hallucinations in posterior cortical atrophy. *Arch Neurol*. 2006 Oct;63(10):1427-32.
52. Spehl TS, Hellwig S, Amtage F, Weiller C, Bormann T, Weber WA, et al. Syndrome-Specific Patterns of Regional Cerebral Glucose Metabolism in Posterior Cortical Atrophy in Comparison to Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease-A [F-18]-Fdg Pet Study. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2014 Mar 5;
53. Berthier ML, Leiguarda R, Starkstein SE, Sevlever G, Taratuto AL. Alzheimer's disease in a patient with posterior cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Dec;54(12):1110-1.
54. Levine DN, Lee JM, Fisher CM. The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):305-13.
55. Victoroff J, Ross GW, Benson DF, Verity MA, Vinters HV. Posterior cortical atrophy. Neuropathologic correlations. *Arch Neurol*. 1994 Mar;51(3):269-74.
56. Bashir K, Elble RJ, Ghobrial M, Struble RG. Hemianopsia in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 1998 Aug;55(8):1132-5.
57. Depaz R, Haik S, Peoc'h K, Seilhean D, Grabli D, Vicart S, et al. Long-standing prion dementia manifesting as posterior cortical atrophy. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012 Sep;26(3):289-92.
58. Formaglio M, Costes N, Seguin J, Tholance Y, Le Bars D, Rouillet-Solignac I, et al. In vivo demonstration of amyloid burden in posterior cortical atrophy: a case series with PET and CSF findings. *J Neurol*. 2011 Oct;258(10):1841-51.
59. Baumann TP, Duyar H, Sollberger M, Kuhle J, Regeniter A, Gomez-Mancilla B, et al. CSF-tau and CSF-Abeta(1-42) in posterior cortical atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(6):530-3.
60. Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A, Quadrio I, Tholance Y, Rouaud O, et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2011 May 24;76(21):1782-8.
61. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306-19.

62. Wolk DA, Price JC, Madeira C, Saxton JA, Snitz BE, Lopez OL, et al. Amyloid imaging in dementias with atypical presentation. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2012 Sep;8(5):389–98.
63. Laforce R Jr, Tosun D, Ghosh P, Lehmann M, Madison CM, Weiner MW, et al. Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology. *NeuroImage Clin.* 2014;4:508–16.
64. Panegyres PK, Chen H-Y. Differences between early and late onset Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis.* 2013;2(4):300–6.
65. L'assurance maladie. La chirurgie de la cataracte en france. 2008.
66. Han DY, Shandera-Ochsner AL, Bell BD, Seeger SK. Diagnosis of posterior cortical atrophy delayed by coexisting fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014 Mar;29(2):138–41.
67. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2001 Oct;112(10):1860–7.
68. Iseri PK, Altinaş O, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* 2006 Mar;26(1):18–24.
69. Shakespeare TJ, Yong KXX, Frost C, Kim LG, Warrington EK, Crutch SJ. Scene perception in posterior cortical atrophy: categorization, description and fixation patterns. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:621.
70. Everhart DE, Highsmith JM, Davis CE. Posterior cortical atrophy: a case study of Benson's syndrome that initially presented as anxiety disorder. *Appl Neuropsychol Adult.* 2012;19(3):229–36.
71. Wolf RC, Uttner I, Osterfeld ND. Depressive Symptome als Erstmanifestation einer posterioren kortikalen Atrophie. *Fortschritte Neurol Psychiatr.* 2010;78(04):226–9.
72. Kennedy J, Lehmann M, Sokolska MJ, Archer H, Warrington EK, Fox NC, et al. Visualizing the emergence of posterior cortical atrophy. *Neurocase.* 2012 Jun;18(3):248–57.
73. Wechsler D. MEM-III, Échelle clinique de mémoire de Wechsler: manuel [Internet]. les Éd. du Centre de psychologie appliquée; 2001. Available from: <http://books.google.fr/books?id=TM5NYAAACAAJ>
74. Rey A, Jouvenet S. Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes: Manuel. Square Jouvenet, Centre de psychologie appliquée; 1959.
75. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurol* June 1988. 1988;38(6):900–3.
76. Signoret JL, Allard M, Benoit N, Bolgert F, Bonvarlet M, Eustache F. Batterie d'Évaluation Cognitive 96 (BEC 96). Éval Troubl Mém Désord Cogn Assoc. 1991;
77. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Trail Making Test A & B. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2001.

78. Golden CJ, Freshwater SM. Stroop color and word test. 1978 [cited 2014 Jun 8]; Available from: <http://v-psyche.com/doc/Clinical%20Test/Stroop%20Color%20and%20Word%20Test.doc>
79. Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'images: DO 80. Éd. du Centre de psychologie appliquée; 1997.
80. Bachy-Langedock N. Batterie d'examen des troubles en dénomination. Brux Ed. 1989;
81. Croisile B, Astier J-L, Beaumont C, Mollion H. Validation de la batterie rapide de dénomination (BARD) chez 382 témoins et 1004 patients d'une consultation mémoire. *Rev Neurol (Paris)*. 2010 Jul;166(6-7):584–93.
82. James M, Warrington E. Visual Object and Space Perception Battery (VOSP). Oxford: Pearson.[Links]; 1991.
83. James M, Plant GT, Warrington EK. CORVIST: Cortical Vision Screening Test: Manual & Test Materials. Thames Valley Test Company; 2001.
84. Agniel A, Joannette Y, Doyon B, Duchéin C. Protocole d'évaluation des gnosies visuelles (PEGV). Protoc Montr-Toulouse Neurolinguistique Neuropsychol Isbergues L'Ortho Ed. 1993;
85. Gauthier L, Dehaut F, Joannette Y. The Bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* [Internet]. 1989 [cited 2014 Jun 8]; Available from: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1989-31545-001>
86. Benton AL. Test de rétention visuelle. Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1953.
87. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Feb;6(2):67–77.
88. Van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet Neurol*. 2011 Mar;10(3):280–8.
89. Kim E, Lee Y, Lee J, Han S-H. A case with cholinesterase inhibitor responsive asymmetric posterior cortical atrophy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 décembre;108(1):97–101.
90. Campbell JJ, Ngo G. Risperidone treatment of complex hallucinations in a patient with posterior cortical atrophy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(3):378–9.
91. De Sant'Anna M, Morat B. Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer. *Soins Gérontologie*. 2013 Aug;(102):15–8.
92. Perez FM, Tunkel RS, Lachmann EA, Nagler W. Balint's syndrome arising from bilateral posterior cortical atrophy or infarction: rehabilitation strategies and their limitation. *Disabil Rehabil*. 1996 Jun;18(6):300–4.
93. Zgaljardic DJ, Yancy S, Levinson J, Morales G, Masel BE. Balint's syndrome and post-acute brain injury rehabilitation: a case report. *Brain Inj BI*. 2011;25(9):909–17.
94. Leff AP, Behrmann M. Treatment of reading impairment after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2008 Dec;21(6):644–8.

95. Videaud H, Torny F, Cartz-Piver L, Deschamps-Vergara N, Couratier P. Prise en charge non médicamenteuse de l'atrophie corticale postérieure : expérience préliminaire d'un programme psychoéducatif. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Nov;168(11):861–7.
96. Weill-Chounlamountry A, Poncet F, Crop S, Hesly N, Mouton A, Samri D, et al. Physical medicine and rehabilitation multidisciplinary approach in a case of posterior cortical atrophy. *Ann Phys Rehabil Med*. 2012 Sep;55(6):430–9.
97. Roca M, Gleichgerrcht E, Torralva T, Manes F. Cognitive rehabilitation in posterior cortical atrophy. *Neuropsychol Rehabil*. 2010 Aug;20(4):528–40.
98. Lehmann M, Barnes J, Ridgway GR, Ryan NS, Warrington EK, Crutch SJ, et al. Global gray matter changes in posterior cortical atrophy: a serial imaging study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2012 Nov;8(6):502–12.
99. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May;7(3):263–9.
100. Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, Ahlskog JE, Graff-Radford N, Caselli RJ, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):795–800.
101. Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Murayama N, Ota K, Suzuki M, et al. Glucose hypometabolism in primary visual cortex is commonly associated with clinical features of dementia with Lewy bodies regardless of cognitive conditions. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Nov;27(11):1138–46.
102. Vargas ME, Kupersmith MJ, Savino PJ, Petito F, Frohman LP, Warren FA. Homonymous field defect as the first manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Ophthalmol*. 1995 Apr;119(4):497–504.
103. De Souza LC, Corlier F, Habert M-O, Uspenskaya O, Maroy R, Lamari F, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2011 Jul;134(Pt 7):2036–43.
104. Sitek EJ, Narożańska E, Peptońska B, Filipek S, Barczak A, Styczyńska M, et al. A patient with posterior cortical atrophy possesses a novel mutation in the presenilin 1 gene. *PloS One*. 2013;8(4):e61074.
105. Carrasquillo MM, Khan QUA, Murray ME, Krishnan S, Aakre J, Pankratz VS, et al. Late-onset Alzheimer disease genetic variants in posterior cortical atrophy and posterior AD. *Neurology*. 2014 Mar 26;
106. Rossi G, Bastone A, Piccoli E, Morbin M, Mazzoleni G, Fugnanesi V, et al. Different mutations at V363 MAPT codon are associated with atypical clinical phenotypes and show unusual structural and functional features. *Neurobiol Aging*. 2014 Feb;35(2):408–17.
107. Riddoch MJ, Humphreys GW. A case of integrative visual agnosia. *Brain*. déc 1987;110 (Pt 6):1431-62.
108. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. mars 2006;5(3):228-34.

109. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology*. 11 mai 2010;74(19):1531-7.
110. Van der Vlies AE, Verwey NA, Bouwman FH, Blankenstein MA, Klein M, Scheltens P, et al. CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease. *Neurology*. 24 mars 2009;72(12):1056-61.
111. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2003 Apr 23;289(16):2094–103.