



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Apport de l'EEG dans l'exploration et dans l'orientation étiologique des troubles cognitifs.

Présentée et soutenue publiquement le 03 juin 2019 à 18h au Pôle Formation
(salle de thèse n°4)

Par Jordan Labidi

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Madame le Professeur Florence PASQUIER

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Arnaud DELVAL

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Résumé	iv
Abréviations	v
Introduction générale	1
Généralités sur les troubles cognitifs chez le sujet âgé	1
Cadres nosologiques les plus courants	2
Troubles cognitifs légers (TCL).....	2
Maladie d'Alzheimer (MA)	3
Maladie à corps de Lewy (MCL).....	4
Troubles cognitifs d'origine vasculaire (TCV)	6
Troubles cognitifs d'origine mixte	7
L'EEG comme marqueur additionnel dans l'évaluation des syndromes démentiels	9
Données générales sur l'EEG	9
Production électrique cérébrale.....	9
Signal EEG	10
Rythmes cérébraux.....	10
EEG dans le contexte de déclin cognitif.....	12
Analyse visuelle	12
Analyse en EEG quantitatif (qEEG)	12
EEG chez les sujets âgés	13
Marqueurs EEG du déclin cognitif	13
Marqueurs EEG des groupes et pathologies sous-jacentes	13
L'EEG dans les troubles cognitifs légers (TCL).....	13
L'EEG dans la Maladie d'Alzheimer (MA).....	14
L'EEG dans la Maladie à Corps de Lewy (MCL)	16
L'EEG dans les troubles cognitifs d'origine vasculaire (TCV).....	17
Place actuelle de l'EEG dans la stratégie diagnostique	18
Objectifs	19
Matériels et méthodes	20
Population	20
Données cliniques	21
Catégories diagnostiques	22
Témoins.....	22
Électroencéphalogrammes	24
Réalisation des enregistrements EEG	24
Analyse EEG visuelle selon le score GTE.....	25
Analyse quantifiée des données EEG	26
Analyses	27
Analyse des données cliniques et démographiques.....	27
Analyse des scores GTE, short-GTE et des sous-scores	27
Analyse des données d'EEG quantifié	27
Vers une analyse individuelle automatique	28
Résultats	30
Résultats sur la population	30
Description des groupes	30
Données démographiques.....	30
Données cliniques.....	31
Résultats sur les EEG	34
Motifs des EEG	34
Motifs des EEG dans le groupe témoins	34

Motifs des EEG parmi les malades.....	34
Analyse visuelle des EEG	35
Constitution du GTE score	35
Analyse selon les scores GTE et short-GTE	37
Classification automatisée des patients selon le score GTE	40
Analyse quantitative des EEG.....	43
Cartographie ; puissances relatives par électrodes	43
Puissances spectrales relatives et variabilité de la fréquence Alpha-Theta sur Pz.....	45
DELTA.....	46
THETA.....	47
ALPHA1	48
ALPHA2	49
BETA1.....	50
BETA2.....	51
Variabilité de la fréquence dominante (4-12 Hz) : DFV1	52
Variabilité de la fréquence dominante (4-12 Hz) : DFV2	53
Classification automatisée des patients selon les variables qEEG, DFV et MMS.....	54
Discussion	56
Discussion sur les résultats cliniques et démographiques.....	56
Discussion sur la composition des groupes.....	56
Âges de début des troubles, et âges de réalisation de l'EEG.....	56
Traitements en cours.....	58
Consommation de benzodiazépines (BZD)	58
Consommation d'antidépresseurs.....	58
Consommation de nootropiques.....	59
Consommation de traitements anticholinestérasiques	59
Discussion des résultats de l'analyse visuelle	60
EEG dans le groupe témoin	60
GTE dans les troubles cognitifs : comparaison avec les études antérieures.....	61
Applicabilité.....	62
Discussion sur l'évaluation EEG lorsque le MMS est particulièrement bas.....	63
Discussion sur les variables qEEG	65
Caractéristique des TCM	65
Caractéristiques des TCL.....	66
Différences entre les TCM et les TCL.....	68
Au sein des TCM	69
Discussion sur la classification automatisée des patients	71
Problématique spécifique des pathologies mixtes en EEG	74
Association de lésions d'origine vasculaire aux lésions spécifiques de la MA.....	74
Analyse visuelle	74
Analyse quantifiée	75
Corrélations anatomo-électrophysiologiques	77
Troubles cognitifs légers et participation vasculaire	78
Précision(s) au sein du groupe MCL	78
Problématique de la précision du diagnostic clinique	79
Forces et limites.....	80
Forces	80
Limites	81
Perspectives.....	82
Conclusion.....	84
Références bibliographiques	85
Annexe : Constitution du GTE	95

Résumé

L'incidence des troubles cognitifs augmente avec le vieillissement de la population. Malgré sa facilité de réalisation et son association avec les biomarqueurs couramment utilisés dans le diagnostic, l'EEG n'est actuellement pas préconisé systématiquement dans leur bilan initial.

Cette étude rétrospective avait pour buts d'identifier les variables d'EEG de repos associées aux différentes classes de troubles cognitifs et d'évaluer leur efficacité dans la classification automatisée des patients. 6 groupes de malades (n=266) suivis au CMRR du CHU de Lille et 1 groupe de témoins (n=84) ont été étudiés. 41 sujets présentaient une Maladie d'Alzheimer vasculaire (MA+V), 50 une Maladie d'Alzheimer non vasculaire (MA-V), 29 une Maladie à Corps de Lewy (MCL), 72 des troubles cognitifs majeurs vasculaires (TCV), 32 des troubles cognitifs légers vasculaires (TCL+V) et 42 des troubles cognitifs légers non vasculaires (TCL-V). Les EEG ont été analysés visuellement selon un score dédié aux troubles cognitifs (GTE) et quantitativement par comparaison des puissances relatives globales moyennes et de la variabilité ALPHA-THETA pariétale. Des méthodes de machine learning ont été utilisées pour classer les patients selon les variables EEG et de score MMS.

Le GTE était plus élevé parmi les malades que dans le groupe témoin ($p < 0,0001$), dans les MA-V que dans les TCL-V ($p = 0,000$), dans les MA+V que dans les TCL+V ($p < 0,0001$), dans les MCL que dans les TCL-V et dans les TCV que dans les TCL-V ($p = 0,000$). La classification des patients selon le GTE et le MMS permettait un classement correct de 37% des sujets. L'analyse quantifiée révélait une augmentation des puissances DELTA et THETA et une diminution des puissances ALPHA et BETA parmi les troubles cognitifs majeurs comparativement aux témoins. La variabilité du tracé était supérieure dans les groupes de malades que chez les témoins. Elle est plus élevée chez les MA-V que chez les patients MCL ($p = 0,003$) et TCV ($p = 0,000$). La classification automatisée des malades a permis lors de la phase d'apprentissage de classer correctement 100% des patients et 30% lors de la phase de validation (80% des MA-V, 11% des MA+V, 8% des TCL-V, 11% des TCL+V, 13% des MCL et 43% des TCV). Ces résultats confirment l'intérêt de l'EEG dans l'évaluation de la sévérité et dans l'orientation étiologique des troubles cognitifs. L'usage d'algorithmes de classification automatisée des patients pourrait participer au diagnostic et au suivi de ces pathologies.

Abréviations

- A β = β -amyloïde
- CMRR = Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
- EEG = Électroencéphalogramme
- BZD = Benzodiazépines
- FIRDA = Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity
- GTE = Grand Total EEG (score)
- IRS = Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- MA = Maladie d'Alzheimer
- MA-V = Maladie d'Alzheimer sans lésion vasculaire
- MA+V = Maladie d'Alzheimer avec lésions Vasculaires
- MCL = Maladie à corps de Lewy
- PLEDs = Periodic Lateralized Epileptiform Discharges
- qEEG = EEG quantifié
- RDF = Rythme de fond
- TCL = Troubles Cognitifs Légers
- TCL+V = Troubles Cognitifs Légers avec lésions vasculaires
- TCL-V = Troubles Cognitifs Légers sans lésion vasculaire
- TCM = Troubles Cognitifs Majeurs
- TCV = Troubles Cognitifs majeurs d'origine Vasculaire

Introduction générale

Généralités sur les troubles cognitifs chez le sujet âgé

L'augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'un accroissement du nombre de sujets atteints de troubles cognitifs. La démence est définie par un déclin cognitif atteignant la mémoire, les fonctions exécutives, le langage, les praxies, les gnosies ou le comportement, d'une durée excédant 6 mois, suffisamment sévère pour interférer dans les fonctions sociales ou occupationnelles, ou avec les activités de la vie quotidienne. Elle est généralement précédée par une phase préclinique précoce évoluant vers des troubles cognitifs légers, avant d'entraîner une perte d'autonomie, marquant l'entrée dans la démence ^[1]. Il s'agit d'une cause majeure de dépendance, de handicap et de mortalité ^[2]. On estime à 135 millions le nombre de sujets qui présenteront des troubles cognitifs majeurs en 2050 dans le monde. En France, la prévalence des démences toutes causes confondues atteindrait 6,4% chez les sujets de plus de 65 ans. L'incidence de la démence est de 19,4 pour 1000 personnes-années et augmente avec l'âge. On recense en France chaque année 140 000 nouveaux cas de démences, dont au moins 100 000 nouveaux cas de maladies d'Alzheimer ^[3]. La perte d'autonomie engendrée par ces pathologies est un enjeu majeur de santé public, comme en atteste en France la mise en place du Plan Alzheimer et de son successeur le Plan Maladies Neurodégénératives 2014-2019, auquel un budget de 470 millions d'euros avait été alloué ^[4]. L'objectif d'amélioration des performances diagnostiques de ces pathologies donne lieu à de régulières mises à jour des critères diagnostiques dédiés. Du fait d'une majoration des effets secondaires médicamenteux, notamment des neuroleptiques, d'une plus grande vitesse de progression de la maladie comparativement aux autres maladies démentielles, le diagnostic différentiel précoce entre Maladie à Corps de Lewy et Maladie d'Alzheimer est essentiel ^[5]. La distinction peut cependant être difficile du fait d'un possible chevauchement entre les deux pathologies. Un diagnostic positif et étiologique précoce permettrait l'instauration de thérapies ciblées pouvant retarder la progression des déficits cognitifs, prolonger l'autonomie, et améliorer la qualité de vie des patients. Dans l'éventualité

de disposer de thérapies curatives, il sera d'autant plus important de poser des diagnostics précis et précoces [6,7].

Dans ce travail nous aborderons le cas des troubles cognitifs légers, et des principales causes de troubles cognitifs majeurs que sont la Maladie d'Alzheimer, les Troubles Cognitifs d'origine Vasculaire, la Maladie à Corps de Lewy, et les pathologies dites mixtes.

Cadres nosologiques les plus courants

Troubles cognitifs légers (TCL)

Stade intermédiaire entre la norme et les troubles cognitifs majeurs, les TCL sont définis par un fléchissement dans les performances cognitives ressenti par le sujet, son entourage ou par le médecin, confirmé par une altération objectivée par les tests neuropsychologiques, n'altérant pas l'autonomie du sujet dans les activités de la vie quotidienne.

Pouvant s'observer dans tous les processus d'altération cognitive, ils peuvent se stabiliser, voire régresser dans 14,4 à 55,6% des cas, mais n'en constituent pas moins un facteur de risque majeur de démence. En effet 55 à 65% des sujets ayant antérieurement présenté des TCL régressifs présenteront une conversion vers un syndrome démentiel [8].

Leur prévalence évolue avec l'âge de 6,7% pour les sujets âgés de 60 à 64 ans à 25,2% pour les sujets âgés de 80 et 84 ans (Cf tableau 1 [8]). Leur fréquence est inversement corrélée au niveau éducatif des sujets.

Tableau 1 : Prévalence des TCL en fonction de l'âge selon Petersen et al. 2018 [8]

60-64 ans	6.7% (95% CI 3.4%–12.7%);
65-69 ans	8.4% (95% CI 5.2%–13.4%);
70-74 ans	10.1% (95% CI 7.5%–13.5%);
75-79 ans	14.8% (95% CI 10.1%–21.1%);
80-84 ans	25.2% (95% CI 16.5%–36.5%)

Leur identification impose la recherche et, dans la mesure du possible, le traitement des comorbidités participant à la détérioration des performances cognitive, une stratification du risque et un suivi évolutif

étroit dans le but de monitorer le statut cognitif du patient. Il n'existe à ce jour pas de biomarqueur permettant en pratique clinique courante de prédire de manière certaine la progression des sujets présentant des TCL [8,9].

Maladie d'Alzheimer (MA)

La maladie d'Alzheimer est la principale pathologie neurodégénérative responsable de déclin cognitif. Elle représenterait jusqu'à 70% des cas de démence [10]. Les principales lésions neuropathologiques observées au cours de la MA comprennent les dégénérescences neurofibrillaires (DNF), dues à l'accumulation intracellulaire de protéines tau hyper-phosphorylées, les dépôts extracellulaires de peptide bêta amyloïde 1-42 (A β pour β -amyloïde), et les pertes synaptiques ou neuronales. Accumulés dans le parenchyme cérébral, les peptides A β entraînent l'apparition des plaques neuritiques. Dans la paroi artériolaire ils sont responsables de l'angiopathie amyloïde cérébrale [11]. Divers modèles rendent compte de l'hétérogénéité de la cascade d'évènements aboutissant à l'apparition des signes cliniques de la MA. La MA du sujet jeune (survenant avant l'âge de 65 ans) serait provoquée par la surproduction et l'agrégation de protéines A β 42, responsables d'une tauopathie et engendrant un processus de neurodégénérescence entraînant l'apparition des signes cliniques. Les relations de causalité entre les phénomènes amyloïde et de tauopathie restent cependant discutées. Les mécanismes concourant à la survenue d'une MA du sujet âgé (survenant après l'âge de 65 ans) sont plus complexes du fait de la participation de mécanismes concomitairement observés chez les sujets âgés sains, dont la sclérose hippocampique, les lésions vasculaires et la tauopathie temporale, fréquemment retrouvée en autopsie en l'absence de marqueurs de pathologie amyloïde [12].

Le diagnostic de certitude de MA repose lors de l'analyse anatomopathologique des tissus cérébraux sur l'identification des marqueurs mentionnés ci-dessus. Les critères diagnostiques ayant actuellement cours permettent cependant de suspecter le diagnostic à tous les stades de la maladie devant l'association d'un phénotype clinique spécifique, la mise en évidence d'un biomarqueur de la pathologie, et l'absence de critères d'exclusion [13].

Dans sa forme typique, le syndrome amnésique défini par un déficit de la mémoire épisodique entraînant un déficit global dans les épreuves de rappel différé et indicé, marquant l'atteinte hippocampique, est le principal symptôme de la maladie au stade initial. Il s'associe secondairement à une aphasie, une agnosie, une apraxie, une dysfonction exécutive, et à des troubles comportementaux. L'altération des performances mnésiques est graduelle et progressive sur au moins 6 mois.

Les biomarqueurs permettant selon les critères IWG-2 de poser le diagnostic sont :

- La diminution dans le LCR du taux de peptide A β 1–42, associé à une augmentation du taux de la protéine tau totale ou phosphorylée,
- L'augmentation de la rétention du traceur en TEP amyloïde,
- La détection d'une mutation autosomique dominante responsable de MA (PSEN1, PSEN2 ou APP).

L'hypométabolisme cérébral en PET-FDG, principalement dans le néocortex associatif temporo-pariétal, dans le précunéus et dans le cortex cingulaire postérieur, est également un marqueur très performant dans le diagnostic de la maladie ^[14,15].

Maladie à corps de Lewy (MCL)

D'identification plus récente ^[16], la maladie à corps de Lewy (MCL) représente après la MA la deuxième ou troisième cause de troubles cognitifs majeurs avec les troubles cognitifs d'origine vasculaire. Elle représenterait 11 à 25% des causes de démence du sujet âgé ^[17,18]. Sa prévalence dans la population générale est estimée entre 4 et 8% ^[19]. La MCL est liée à l'accumulation de corps de Lewy, inclusions neuronales intra-cytoplasmiques éosinophiles le plus souvent sphériques contenant de l' α -synucléine, dans les régions corticales et sous-corticales. Celle-ci induit un déficit cholinergique profond associé à une réduction du taux de dopamine ^[20].

Les critères diagnostiques de MCL permettent d'identifier la MCL probable et la MCL possible, décrivant les présentations les plus typiques de ces pathologies ^[21]. La démence est nécessaire au diagnostic. Les troubles cognitifs se manifestent par une altération des fonctions exécutives, des capacités

attentionnelles, des fonctions visuo-spatiales et visuoconstructives. La capacité de mémorisation peut par ailleurs être altérée du fait de difficultés attentionnelles, réalisant un profil sous-cortico-frontal de déficit mnésique en lien avec le syndrome dysexécutif.

La MCL est dite probable en présence de deux signes cliniques cardinaux de la maladie, ou d'un seul signe cardinal et d'un biomarqueur indicatif. On parlera de MCL possible en présence d'un seul signe cardinal sans biomarqueur indicatif, ou d'un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs sans signe clinique cardinal.

Les symptômes cardinaux de la maladie sont les fluctuations cognitives et de vigilance, les hallucinations visuelles, les troubles du comportement en sommeil paradoxal, et le syndrome parkinsonien à prédominance akinétorigide.

Les signes cliniques supplémentaires de la MCL sont la dysautonomie, les épisodes transitoires de rupture de contact, l'instabilité posturale, fortement liée au risque de chute, l'hypersensibilité aux neuroleptiques, l'hypersomnie, l'hyposmie, l'apathie, l'anxiété et la dépression.

Les biomarqueurs indicatifs permettant le diagnostic sont le défaut de fixation striatale de l'ioflupane, transporteur de la dopamine en **DAT scan**, la réduction de fixation du 123-I-métaiodobenzyl-guanidine en **scintigraphie myocardique**, et la perte de l'atonie musculaire objectivée au cours du sommeil paradoxal en **polysomnographie**.

Biomarqueurs supplémentaires :

- **L'électroencéphalogramme** de repos peut permettre d'identifier un ralentissement du rythme de fond postérieur, fluctuant dans la bande pré-alpha, alternant plus ou moins périodiquement avec des activités alpha, thêta et delta.
- **L'IRM cérébrale morphologique** est peu informative, ne montrant qu'une atrophie cortico-sous-corticale diffuse, modérée et peu spécifique, avec préservation du volume du lobe temporal médian.

- On peut observer une diminution globale de fixation des traceurs en **SPECT** et en **TEP de perfusion**, une réduction de l'activité occipitale concernant particulièrement le cortex visuel primaire, ainsi qu'un signe de l'île du gyrus cingulaire postérieur en **TEP FDG**.

Troubles cognitifs d'origine vasculaire (TCV)

Les TCV majeurs sont considérés comme la deuxième ou troisième cause de syndrome démentiel après la MA. Ils représenteraient 10% des cas de démence ^[22]. Leur prévalence est estimée à 1,6% des sujets de plus de 65 ans et augmente avec l'âge (5,2 % après 90 ans) ^[23]. Une étude autopsique menée en 2001 observait dans une population de sujets âgés 46% de lésions vasculaires (d'infarctus) parmi les sujets présentant des TCM ^[18]. Les TCV se distinguent des autres affections responsables de démence par l'absence de définition neuropathologique claire. Ils peuvent résulter d'une grande hétérogénéité de types de lésions cérébrales et de mécanismes physiopathologiques divers.

On distingue au sein du TCV les troubles cognitifs d'origine vasculaire sans démence ou troubles cognitifs vasculaires mineurs, correspondant à des TCL, les troubles cognitifs vasculaires majeurs, ou démence vasculaire, et les troubles cognitifs d'origine mixte. Le diagnostic de certitude de TCV repose sur l'analyse anatomopathologique des tissus cérébraux lésés. Les critères diagnostiques VASCOG 2014 ^[24] permettent de retenir le diagnostic de TCV probable ou possible en présence d'une plainte cognitive confirmée par une altération significative des tests neuropsychologiques, d'une pathologie cérébrovasculaire et d'un lien de causalité entre les lésions vasculaires et le déclin cognitif.

Les TCV sont classiquement dominés par une dysfonction exécutive se manifestant par un ralentissement de traitement de l'information, une limitation de la mémoire de travail et une perte de la flexibilité mentale. Ils traduisent alors une interruption des voies cortico-sous-corticales. Les anomalies possibles sont cependant très variées, rendant compte de la diversité des lésions sous-jacentes. L'évolution en marches d'escaliers correspond habituellement aux démences liées à une accumulation d'accidents vasculaires cérébraux. Un déclin cognitif progressif, plus ou moins émaillé d'acutisations, est également compatible avec le diagnostic.

L'identification d'une pathologie cérébrovasculaire repose sur la présence d'une histoire et d'un examen compatibles, et sur l'imagerie cérébrale. L'imagerie vise également à éliminer certains diagnostics différentiels, tels que l'hydrocéphalie à pression normale et les tumeurs cérébrales. Les troubles cognitifs doivent avoir succédé aux troubles vasculaires aigus.

Troubles cognitifs d'origine mixte

a) Tableaux mixtes dégénératifs et vasculaires

La prévalence élevée des pathologies cérébrovasculaires et de la maladie d'Alzheimer rend leur association fréquente chez la personne âgée. Une étude autopsique montrait en 1997 que des lésions cérébrovasculaires (d'infarctus) coexistaient chez 41,5% des sujets remplissant les critères anatomopathologiques de MA [25].

Les lésions cerebrovasculaire interagissent avec les lésions dégénératives de la MA, avec des effets synergiques délétères sur la cognition [25,26]. Ainsi il est reconnu qu'à statut cognitif équivalent, les patients présentant des colésions dégénératives et vasculaires présentent une charge moindre de marqueurs neuropathologiques spécifiques de la MA que les sujets n'en présentant pas [25,27]. Cet effet additif des différents types de lésions semble lié à l'atteinte de réseaux neuronaux distincts au cours de chacun de ces processus [28]. Les lésions cérébrovasculaires peuvent toutefois altérer la voie cholinergique, impliquée au premier plan dans la MA, et en accélérer le processus de neurodégénérescence. Certains auteurs suggèrent l'existence d'une causalité entre la présence de pathologies cérébrovasculaires et les lésions neurodégénératives de la MA. L'altération de l'unité neuro-vasculaire serait responsable, au-delà d'un seuil critique, d'une diminution de la clairance de certains produits issus de l'activité métabolique neuronale, dont les peptides A β , entrainerait une réaction inflammatoire locale et promouvoir l'installation des lésions classiques de la MA [29]. Le polymorphisme ApoE4 est un facteur de risque génétique majeur de MA, et dégrade par le dépôt de peptides A β dans les parois vasculaires la micro-vascularisation cérébrale, entraînant outre un risque augmenté d'hématomes lobaires par l'intermédiaire de l'angiopathie amyloïde cérébrale une hypoxie neuronale chronique [30,31].

La fréquence des colésions de MA et de pathologies cérébrovasculaires a conduit à l'édition de critères dédiés. Le diagnostic de démence d'origine mixte neurodégénérative et vasculaire repose sur l'identification d'une MA sur la base d'un phénotype clinique et d'un profil de biomarqueurs compatibles, d'une histoire documentée d'accident vasculaire cérébral, d'un signe neurologique focal, et d'une preuve en IRM de la présence de lésions d'allure vasculaire ^[13].

b) Tableaux mixtes associant Maladie d'Alzheimer et Maladie à Corps de Lewy

Le diagnostic neuropathologique de la MCL tolère la présence de marqueurs de la MA. La coexistence des marqueurs histologiques de MA et de MCL est commune chez les sujets âgés, retrouvée dans 50 à 80% des patients dans l'étude de Jellinger et al en 2008 ^[32]. Cette hétérogénéité neuropathologique engendre fréquemment une confusion lors de l'analyse clinique due à la prédominance d'un profil cognitif de type amnésique plus proche de celui attendu dans la MA que dans la MCL ^[17,21]. L'association de marqueurs de MA et de MCL est associée à une plus grande sévérité des troubles cognitifs, attribuée à un effet synergique des dépôts d' α -synucléine, amyloïde, et de la pathologie tau ^[33].

Le diagnostic de démence mixte MA et MCL repose sur l'identification d'un phénotype clinique et d'un profil de biomarqueurs compatibles avec la MA, sur l'identification d'un syndrome extra-pyramidal, d'hallucinations précoces, ou de fluctuations cognitives, et sur un défaut de fixation du transporteur de la dopamine en DAT-Scan ^[13].

L'EEG comme marqueur additionnel dans l'évaluation des syndromes démentiels

Dans le vieillissement cérébral, les redondances neuronales et synaptiques et la plasticité des réseaux permettent l'absence initiale de symptômes cliniques pendant plusieurs années malgré l'existence de phénomènes de mort neuronale et de perte synaptique. Ce maintien clinique est facilité par l'entraînement mental et physique, qui promeut la réserve cognitive. L'EEG est néanmoins capable de détecter des anomalies dès la phase préclinique des syndromes démentiels de type MA ^[34]. L'EEG a à ce titre été proposé comme marqueur additionnel dans l'évaluation des syndromes démentiels. Reflet de l'intégrité neuronale et synaptique, il a l'avantage d'être non invasif, facilement disponible, bien toléré, peu coûteux, et de présenter une excellente résolution temporelle. Malgré l'intérêt des méthodes d'analyses, tels que les potentiels évoqués cognitifs, l'EEG de repos peut leur être préférable dans les circonstances cliniques de syndrome démentiel. Il permet en effet de se passer de stimuler le sujet, n'est pas modifié par le comportement et n'interagit ni avec l'anxiété de performance ni avec la fatigue ^[34]. De nombreuses études ont en outre démontré l'existence d'une bonne corrélation entre les modifications observables de l'EEG de repos et les paramètres neurologiques et morphologiques ^[34-39].

Données générales sur l'EEG

Production électrique cérébrale

Le système nerveux central est composé de cellules nerveuses et de cellules gliales. Les neurones se distinguent par leur spécialisation pour la communication intercellulaire et la signalisation électrique ^[40]. Les cellules nerveuses sont organisées en réseaux neuronaux et communiquent par l'intermédiaire de connexions synaptiques. L'information est délivrée par le potentiel d'action, entraînant par une dépolarisation membranaire le relargage synaptique de neurotransmetteurs qui vont activer des récepteurs post-synaptiques. L'activité neuronale corticale est synchronisée par un ensemble complexe de connexions cortico et thalamo-corticales.

Le signal EEG résulte de la mesure de différences de potentiel par des électrodes disposées sur le scalp. L'amplitude du signal émis par chaque neurone étant faible, et sa réception sur le scalp étant limitée par la distance et par la résistance opposée par la boîte crânienne, c'est la sommation de potentiels post-synaptiques (excitateurs et inhibiteurs) d'un large groupe de neurones corticaux (10^7 à 10^9) organisés en champs ouverts qui permet la production des oscillations physiologiques générant des rythmes coordonnés visibles en EEG ^[41]. Les cellules pyramidales, organisées dans les couches III et IV du cortex, intègrent l'ensemble des informations synaptiques corticales et sont responsables de l'essentiel du signal capté en EEG ^[42].

Signal EEG

Le signal EEG reflète donc l'activité neuronale. Il est classiquement modélisé comme la somme d'ondes sinusoïdales. Il est habituellement représenté dans le domaine temporel, c'est-à-dire comme une variation d'amplitude en fonction du temps. De nombreux outils ont été développés pour modéliser les données EEG de manière quantitative. L'analyse spectrale est une technique linéaire de traitement du signal EEG permettant de décomposer un tracé complexe en son contenu fréquentiel ^[42]. Les amplitudes des oscillations dans chaque bande de fréquence sont représentées par leurs carrés et appelés puissances. La totalité de la puissance dans chaque bande de fréquence est appelée puissance spectrale absolue. Elle reflète la quantité d'activité dans les différentes bandes de fréquence. Lorsque la puissance d'une bande de fréquence donnée est rapportée à la somme des puissances mesurées sur l'ensemble du spectre fréquentiel, on parle de puissance relative ^[43].

Rythmes cérébraux

Les rythmes cérébraux observés en EEG contribuent aux différentes fonctions cognitives en fonction de leur localisation, leurs caractéristiques d'amplitude, de fréquence, de phase et de cohérence ^[44]. Les basses fréquences signent la coopération de larges réseaux neuronaux, alors que les hautes fréquences sont le reflet de l'activité de populations neuronales locales ^[45]. La prédominance d'un rythme au repos

est corrélée à l'état de vigilance et d'activité cérébrale d'un sujet. **Le rythme alpha** (8-13Hz) est le rythme de fond dominant au repos, les yeux fermés. Il prédomine en région postérieure. Son activité est modulée par de multiples activités oscillatoires, notamment thalamo-corticales, et cortico-hippocampiques. Il disparaît à l'ouverture des yeux, à la concentration mentale, sous le coup de l'attention et de l'anxiété. Il est divisé en alpha 1 (8-10,5 Hz), associé à différentes fonctions attentionnelles, et alpha 2 (10,5-13 Hz), associé aux tâches sémantiques de mémoire à long terme^[46-48]. **Le rythme bêta** (13-30 Hz) est observé chez 22% des sujets sains. De topographie frontale et rolandique, il est modulé par les mouvements, et est modifié au cours des tâches cognitives requérant une interaction sensori-motrice^[44]. Il s'agit d'un rythme d'éveil associé à l'activité intellectuelle, l'attention, la concentration sur l'environnement, et intervient dans l'encodage et la consolidation d'informations sensorielles^[42]. **Le rythme gamma** (30-80Hz) est plus rarement observé en EEG de surface, les tissus osseux agissant comme un filtre spécifique aux hautes fréquences en limitant la réception au niveau du scalp. Il est associé aux processus de perception, de mémoire, de traitement du langage et de l'information sensorielle^[49]. **Le rythme Thêta** (4-8Hz) apparaît lors de la somnolence, du sommeil léger, et du sommeil paradoxal. En éveil il est associé aux processus d'attention focalisée par inhibition fonctionnelle, à la base des fonctions exécutives^[50], et aux processus d'encodage de nouvelles informations en mémoire^[42,48]. Il prédomine dans les régions frontales^[51]. **Le rythme delta** (2-4 Hz) est essentiellement observé lors du sommeil profond dans les régions postérieures. Au cours de l'éveil il prédomine en région frontale. Il participerait à la sélection des informations pertinentes par inhibition des stimuli perturbateurs, et jouerait donc un rôle essentiel dans l'attention^[52].

Analyse visuelle

Une abondante bibliographie traite de l'analyse visuelle de l'EEG dans le contexte des syndromes démentiels. Ces travaux utilisent couramment des échelles semi-quantitatives permettant d'améliorer la reproductibilité de ces évaluations. Le Grand Total Score EEG (GTE) a été validé au travers de multiples études. L'équipe de Strijers et al en montrait en 1997 que les scores obtenus au GTE étaient plus élevés chez les patients atteints de MA que chez les sujets sains contrôles ^[53]. L'équipe de Claus et al retrouvait en 1999 une sensibilité de 88,1% pour le GTE dans la distinction entre les sujets MA et contrôles et concluaient sur l'intérêt de cette échelle en cas de doute diagnostique ^[54]. L'équipe de Roks al en 2008 observait des scores GTE plus élevés chez les sujets atteints de MCL que chez les sujets atteints de MA. Chaque quintile d'augmentation du score GTE entraînait une augmentation du risque relatif de 2,8 de présenter une MCL ^[55]. L'équipe de Lee et al confirmait en 2015 les résultats de Roks en retrouvant une augmentation du score GTE moyen et du sous score d'activité lentes chez les sujets MCL comparative-ment aux sujets MA ^[5]. Une variante du GTE score appelée « Short GTE score » a également été évaluée par l'équipe de Claus et al en 1999 ^[54].

Analyse en EEG quantitatif (qEEG)

Celle-ci s'est particulièrement portée sur l'analyse de la puissance relative des différentes bandes de fréquence, ainsi que par les analyses de connectivité qui ne seront pas abordées dans ce travail de thèse ^[34,36,37,56-59]. Ces dernières reposent en effet sur une modélisation des liens entre les signaux observés dans différentes zones cérébrales. Ces mesures présentent un intérêt dans les syndromes de déconnection comme la MA ou pour distinguer certains phénotypes de troubles cognitifs.

EEG chez les sujets âgés

Les troubles cognitifs atteignant préférentiellement les sujets âgés, l'analyse des tracés dans ce contexte requiert de prendre en compte les modifications normales liées à l'âge sur l'EEG de repos. Le vieillissement est en effet corrélé, même en l'absence de troubles cognitifs, à une augmentation de la puissance relative des ondes DELTA, de l'amplitude absolue des ondes THETA et DELTA, à une diminution de la puissance de l'activité ALPHA, et à une diminution de l'amplitude du signal dans les bandes de fréquence ALPHA et BETA [60-63].

Marqueurs EEG du déclin cognitif

Au stade de démence l'EEG n'est quasiment jamais normal. La dégénérescence entraîne un ralentissement et un émoussement progressif des rythmes cérébraux, ainsi qu'une baisse de leur réactivité [64,65]. La sévérité des altérations observées, et notamment la diminution du rythme de fond sont associées à l'augmentation de la sévérité de la démence [66,67]. Les index de démence les plus communs sont les puissances ALPHA et DELTA, respectivement négativement et positivement corrélées à la sévérité du déclin cognitif [59,68-70]. La présence d'activité THETA est également corrélée au déclin cognitif, tout comme les ondes triphasiques, selon l'étude de Barber et al comparant MA et MCL [71].

Marqueurs EEG des groupes et pathologies sous-jacentes

L'EEG dans les troubles cognitifs légers (TCL)

La notion de TCL, comme celle de TCM, renvoie à une présentation syndromique. Pouvant être perçus comme un état transitionnel, voué à évoluer vers un syndrome démentiel défini, ou à régresser, ils ne constituent pas une entité nosographique homogène. Ils peuvent être liés à une affection neurologique au sens strict du terme, à un syndrome psychiatrique, à un trouble du sommeil, comme à un effet indésirable médicamenteux. Première manifestation cliniquement évidente d'une atteinte de la cognition, ils évolueront cependant volontiers vers un trouble cognitif majeur au premier rang desquels on

retrouve la MA, du fait de la haute fréquence de cette pathologie. Cette diversité physiopathologique explique la grande variété d'anomalies pouvant être observées en EEG.

L'étude menée par Liedorp et al en 2009 est à ce titre exemplaire. Décrivant les anomalies observées en EEG visuel dans les différentes situations donnant lieu à un suivi pour troubles cognitifs, elle rapporte chez les patients étiquetés TCL 43% de tracés normaux, 34% de tracés porteurs d'ondes lentes ou pointues aiguës et focales, 9% de tracés porteurs d'une fréquence dominante du rythme de fond inférieure à 8Hz, avec des activités d'ondes lentes anormales diffuses, et une diminution de la réactivité à l'ouverture palpébrale, et 9% de tracés associant des anomalies focales et diffuses [72].

La grande prévalence de la MA fait souvent apparaître les anomalies des tracés des sujets TCL dans un continuum entre la norme et les anomalies de la MA. Ils présenteraient une diminution de la puissance ALPHA comparativement aux sujets sains, un transfert antérieur de l'activité alpha, une augmentation des puissances DELTA et THETA, restant moindres que celle observée dans les démences constituées [70,73-76]. Les marqueurs prédictifs de progression des TCL vers la MA à 1 an sont l'augmentation des puissances relatives DELTA et THETA, notamment en régions temporales et occipitales, et la diminution des puissances relatives ALPHA et BETA [76-80]. Les TCL stables présentent comparativement aux TCL progressifs une plus forte puissance ALPHA postérieure [81].

L'EEG dans la Maladie d'Alzheimer (MA)

Aux stades initiaux de la maladie les modifications EEG sont subtiles et l'EEG peut être normal en analyse visuelle. C'était le cas de 25% des tracés dans l'étude de Liedorp et al en 2009 [72]. L'analyse visuelle présente cependant selon Robinson et al en 1994 une sensibilité de 0,872 dans la détection d'anomalies liées à la MA. Les anomalies sont précoces, les auteurs retrouvant 85% d'EEG anormaux chez les sujets présentant une MA depuis moins de 4 ans [82].

Les anomalies EEG sont corrélées aux biomarqueurs de neurodégénérescence [83,84], et à la sévérité de la démence estimée par le score MMSE jusqu'à un stade évolutif avancé, où elles semblent atteindre

en analyse visuelle un plateau limitant le suivi de l'évolution de la pathologie ^[85,86]. Les MA du sujet jeune présentent des tracés plus altérés que ceux observés dans les cas de MA du sujet âgé, probablement du fait dans le deuxième cas de colésions dégénératives et vasculaires entraînant une synergie clinique qui ne s'observe pas en EEG. Le statut génétique ApoE4 positif semble par ailleurs associé à une moindre sévérité des anomalies EEG ^[87]. Les modifications EEG seraient en lien avec le degré de lésion cérébrale, la vitesse de progression de la maladie et la sévérité de la démence^[35,36].

Les marqueurs EEG les plus forts de la MA sont :

- Le transfert frontal de l'activité alpha ^[88]
- Le ralentissement du rythme de fond, évoluant progressivement vers la fréquence THETA, initialement dans les régions temporales puis de manière diffuse.

Ce ralentissement est corrélé aux scores neuropsychologiques, et au niveau de l'activité choline acétyltransférase dans le cortex frontal des patients ^[89]. La puissance alpha, corrélée à la sévérité de la pathologie, semble également corrélée au taux de déclin cognitif ^[90]. On observe une diminution de la puissance relative alpha postérieure ^[74,79,91,92], une diminution du pic de fréquence et de la fréquence moyenne ^[93-95]. Avec l'aggravation de la maladie la diminution du rythme le fait tendre vers les bandes de fréquence DELTA, d'abord en région temporale, puis de manière diffuse ^[64], avec une augmentation des puissances relatives THETA et DELTA ^[96] prédominant dans les régions fronto-temporo-pariétales ^[61,97]. Cette évolution se traduit par une diminution des ratios de fréquence rapides sur lentes, BETA + ALPHA / THETA + DELTA ^[93] et une augmentation des ratios de fréquence lentes sur rapides THETA/ALPHA ^[59,98,99].

- Une perte de la complexité du tracé, semblant corrélée à son ralentissement ^[100].
- Une diminution de la réactivité à l'ouverture des yeux, qui tend à disparaître dans les stades très évolués ^[85,95,101].
- Des activités lentes intermittentes rythmiques pouvant apparaître aux stades très évolués de la maladie ^[64].

Les marqueurs de progression de la MA à un an sont une plus faible puissance ALPHA, BETA temporo-occipitale, une augmentation des puissances THETA et DELTA temporo-occipitales, une diminution du ratio de puissance rapides/lentes et de la fréquence moyenne [60,85,93,94].

Certaines équipes ont identifié des marqueurs EEG de mauvais pronostic, associés à un risque augmenté de décès ou d'hospitalisation. Ils comprenaient l'augmentation des amplitudes et puissances relatives THETA et DELTA, et la diminution des puissances relatives ALPHA et BETA, de la puissance combinée ALPHA et THETA, du pic de fréquence et de la fréquence moyenne [59,94,102,103].

L'EEG dans la Maladie à Corps de Lewy (MCL)

L'équipe de Liedorp rapportait chez les MCL 3% de tracés normaux, 68% de tracés associant des anomalies focales et diffuses, 21% de tracés marqués par des anomalies diffuses sans anomalies focales [72]. Si les tracés EEG de la MCL partagent avec la MA de nombreux marqueurs, les altérations semblent plus marquées dans la MCL [56]. Le ralentissement du rythme de fond, induisant une diminution du pic de fréquence, la diminution des puissances relatives ALPHA et BETA, et l'augmentation des puissances relatives THETA et DELTA sont ainsi couramment observés dans la MCL [69,104]. Le rythme de fond y est constamment altéré, et fréquemment situé dans la bande pré-ALPHA. Les patients présentent une diminution de la réactivité à l'ouverture palpébrale [95]. La prévalence d'ondes aiguës THETA ou DELTA dans la MCL est corrélée aux épisodes de fluctuations de la vigilance [69], sans lien avec la durée d'évolution, la sévérité clinique ou la présence d'hallucinations. L'activité ondes lentes prédomine globalement en région occipitale / postérieure [38,70]. Comme dans la MA, la sévérité des anomalies est corrélée au statut cognitif évalué par le MMS [71].

Les MCL se distinguent des MA par la plus grande diffusion et sévérité des anomalies [56]. Les anomalies prédominent dans les régions occipitales, contrairement à la MA, où elles se concentrent en région temporale [38]. La bande de fréquence pré-ALPHA, correspondant à une fréquence thêta rapide supprimée par l'ouverture palpébrale, semble assez spécifique de MCL [5,37,57,65,95]. Elle est générée au niveau du noyau médial du pulvinar, connecté au cortex pariéto-occipital et impliqué dans la genèse de

certaines symptômes cardinaux de la maladie, dont les hallucinations. La variabilité du rythme de fond est différente dans la MA et dans la MCL [37,104,105], les activités delta frontales rythmiques intermittentes (*FIRDA*) y sont plus fréquentes [56,95]. Les ondes THETA bitemporales y sont moins fréquentes [55], alors que les puissances DELTA et THETA y sont augmentées. L'évolution de la pathologie est marquée par une chute progressive de la puissance alpha postérieure, l'augmentation des puissances THETA et DELTA temporales et postérieures, et de la fréquence des ondes aiguës transitoires [37].

L'EEG dans les troubles cognitifs d'origine vasculaire (TCV)

A la grande diversité des processus physiopathologiques responsables de troubles cognitifs dans le cadre des TCV répond une grande variété d'anomalies EEG possibles. On retrouve donc dans la littérature une grande hétérogénéité de résultats, selon les critères retenus pour le diagnostic, le type de lésions vasculaires étudiées, et la sévérité des troubles cognitifs.

Liedorp et al retrouvent en 2009 11% d'EEG normaux parmi leurs patients atteints de TCV, là où Gawel et al rapportaient en 2007 47% seulement de tracés anormaux. Les premiers décrivent dans ce cadre 34% de tracés présentant des anomalies focales, 9% de tracés présentant des anomalies diffuses, et 45% de tracés marqués par une association d'anomalies focales et diffuses [72]. Selon les seconds la fréquence des ondes thêta serait de 46%, celle des ondes delta de 9,3% [106]. L'équipe d'Erkijuntti retrouvait en 1988 une prédominance d'anomalies focales, paroxystiques ou non, pouvant prendre la forme d'activités frontales DELTA rythmiques intermittentes (*FIRDA*). Ils décrivaient dans les TCV une majoration des anomalies focales, de la fréquence des phénomènes irritatifs tels que pointes ou pointes ondes, et une augmentation des ondes lentes paroxystiques. Le risque d'anomalie focalisées ou latéralisées augmenterait avec la sévérité de la maladie évaluée selon le score HACHINSKI. Il existerait une corrélation entre l'atrophie corticale, les anomalies radiologiques de substance blanche et la variabilité de la fréquence moyenne du rythme de fond et le degré d'anomalies diffuses [66].

L'analyse visuelle ne semblait pas en mesure de classer les patients TCV en fonction de leur sévérité selon l'étude de Gawel et al en 2007. L'EEG permettait cependant de distinguer efficacement les patients TCV des sujets contrôles ^[106].

On observe une augmentation de la puissance spectrale DELTA comparativement aux sujets sains, ainsi qu'une diminution temporale et occipitale de la puissance des bandes de fréquence ALPHA, qui reste mieux préservée que dans la MA. On observe une décroissance générale de la puissance spectrale des bandes de fréquence BETA ^[107].

Place actuelle de l'EEG dans la stratégie diagnostique

L'EEG apparait dans la catégorie des biomarqueurs additionnels possibles dans les critères diagnostiques de la Maladie à Corps de Lewy ^[21]. En dépit de la reproductibilité des corrélations entre les tracés EEG, le statut cognitif, et les marqueurs de neurodégénérescence, sa réalisation n'est actuellement pas préconisée systématiquement dans le bilan des troubles cognitifs. Il s'agit pourtant d'un biomarqueur d'acquisition rapide et peu coûteux. Son usage en pratique courante se heurte à la complexité de son interprétation, qui peut le rendre peu compréhensible du clinicien.

Objectifs

L'objectif principal de ce travail est de démontrer que les différents groupes de malades se distinguent par leurs caractéristiques EEG. Deux approches sont utilisées. L'analyse visuelle standardisée se base sur l'échelle du score GTE. L'analyse quantifiée utilise quelques-uns des marqueurs les plus importants précédemment établis dans la littérature et nous nous restreindrons dans ce travail aux marqueurs fréquentiels quantifiés.

Sur la base des données de la littérature, nous nous attendons à mettre en évidence des différences significative entre les sujets sains et les sujets déments, et entre certains groupes de malades atteints de troubles cognitifs majeurs et légers.

L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une classification automatisée des patients selon les variables d'EEG visuel et quantifié. La prise en compte de facteurs cliniques (MMSE, durée d'évolution) sera également évaluée dans les différents modèles.

Matériels et méthodes

Population

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique à l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille. Elle a porté sur 266 patients atteints de troubles cognitifs suivis dans le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ayant bénéficié d'un ou plusieurs EEG entre 2006 et 2017, et 84 sujets témoins ayant bénéficié d'un EEG entre 2012 et 2018 dans le service de neurophysiologie clinique. Le diagramme de flux est illustré dans la figure 1.

Les patients étaient inclus s'ils présentaient un diagnostic de MA probable, de MCL probable, de TCL et de TCV. Le diagnostic étiologique était posé par des praticiens spécialisés selon les critères diagnostiques les plus récents de ces pathologies sur la base de l'évaluation clinique, de l'IRM cérébrale, du suivi de l'évolution de la pathologie et au besoin de l'analyse du liquide céphalo-rachidien, du DAT scan et de la PET amyloïde^[9,13,21,24]. Le score MMS étant un outil de détection des démences légères à modérées dont les performances dans l'évaluation des démences sévères est limitée, nous avons choisi de ne retenir que les sujets présentant un score MMS ≥ 10 . Ils étaient exclus en cas de diagnostic de troubles cognitifs d'origine post-traumatique, psychiatrique, néoplasique, éthylique, toxique ou médicamenteuse, métabolique, ainsi qu'en cas de syndrome démentiel d'origine neurodégénérative différent des cadres nosologiques mentionnés ci-dessus.

Parmi les 607 patients suivis au CMRR ayant bénéficié d'explorations EEG entre 2006 et 2017, 294 sujets ont été exclus de ce fait. 15 patients présentaient un score MMS < 10 . 55 patients présentaient une encéphalopathie (30 d'origine éthylique, 5 anoxique, 4 auto-immunes, 1 hépatique, 13 infectieuses, 2 métaboliques). 36 patients présentaient des troubles cognitifs en lien avec une pathologie épileptique. 57 patients avaient un diagnostic de troubles cognitifs liés à une pathologie psychiatrique. 10 patients présentaient des complications cognitives de traumatismes crâniens, 15 de tumeur intracrânienne. 22 patients présentaient une plainte cognitive sans trouble objectif. Enfin 84 patients avaient reçu un

diagnostic de syndrome démentiel autre, notamment de démence fronto-temporale, d'hydrocéphalie à pression normale, ou de maladie de Creutzfeldt-Jacob.

Données cliniques

Les données démographiques et cognitives et les traitements en cours au moment de l'EEG sont issus de la base de données dédiée du CMRR de Lille et de la lecture des dossiers médicaux informatisés. Les données cliniques recueillies comprenaient :

- L'âge au moment de l'EEG
- Le sexe
- Le niveau scolaire et professionnel selon la catégorisation adoptée par le CMRR de Lille
- L'âge de survenue des troubles, et la durée d'évolution des troubles cognitifs lors de l'EEG
- Le diagnostic étiologique des troubles cognitifs
- Le motif de réalisation de l'EEG
- Une évaluation cognitive comprenant un MMS, réalisée moins de 6 mois avant ou après l'enregistrement. La moindre fréquence de réalisation des autres tests neuropsychologiques ne permettant pas un suivi aussi précis du statut cognitif des patients, ils n'ont pas été pris en compte dans l'analyse.
- Les traitements en cours :
 - La présence d'un traitement ayant un effet antiépileptique, qu'il soit ou non prescrit dans cette indication,
 - La présence d'un traitement psychotrope par benzodiazépines ou par hypnotique,
 - La présence d'un traitement psychotrope par neuroleptique,
 - La présence d'un traitement antidépresseur,
 - La présence d'un traitement thymorégulateur,
 - La présence d'un traitement sédatif par antihistaminique (HYDROXYZINE),

- La présence d'un traitement à visée cognitive par anticholinestérasique (DONEPEZIL, RIVASTIGMINE, GALANTAMINE), ou par nootropes (PIRACETAM, MEMANTINE)

Catégories diagnostiques

Les patients ont été classés en 6 catégories principales :

1. Les Troubles Cognitifs Légers sans participation neurovasculaire : groupe TCL-V,
2. Les Troubles Cognitifs Légers d'origine vasculaire : groupe TCL+V conformément aux données de la littérature traitant des anomalies EEG des sujets atteints de troubles cognitifs d'origine mixte ^[56,74,108],
3. La Maladie d'Alzheimer sans atteinte neurovasculaire : groupe MA-V,
4. Les sujets présentant une Maladie d'Alzheimer associée à des troubles neurovasculaires : groupe MA+V ^[56,74,108],
5. Les Troubles Cognitifs d'origine Vasculaire (groupe TCV),
6. La Maladie à Corps de Lewy. Pour cette dernière, nous ne faisons pas de distinction entre les sujets MCL ne présentant pas d'autre pathologie neurologique, les sujets présentant des coléctions de la MA, et les sujets présentant des anomalies neurovasculaires : groupe MCL.

Témoins

Un groupe témoin comprenant 84 sujets âgés de 41 à 94 ans a été constitué. Ils avaient bénéficié d'un examen EEG dans le cadre de bilans de malaises, de chutes, ou pour explorer un épisode clinique transitoire évocateur de manifestation comitiale. Ils ont été sélectionnés parmi les patients reçus entre 2012 et 2018 ayant bénéficié d'un seul électroencéphalogramme au CHU de Lille. Les sujets inclus étaient réputés sains, sur la base :

- De la réalisation dans notre centre d'un seul EEG, ne retenant pas d'argument en faveur d'une pathologie neurologique,
- D'un EEG réalisé à distance de tout évènement intercurrent sévère,

- De l'absence de suivi neurologique organisé au décours de l'EEG,
- De l'absence de pathologie neurologique sous-jacente mentionnée dans le dossier médical informatisé,
- De la stricte normalité des évaluations neuropsychologiques quand elles étaient réalisées.

Nous ne disposons pas des données de niveau scolaire et professionnel dans le groupe des témoins, et cette variable n'a donc pas pu être prise en compte dans les analyses futures concernant ce groupe.

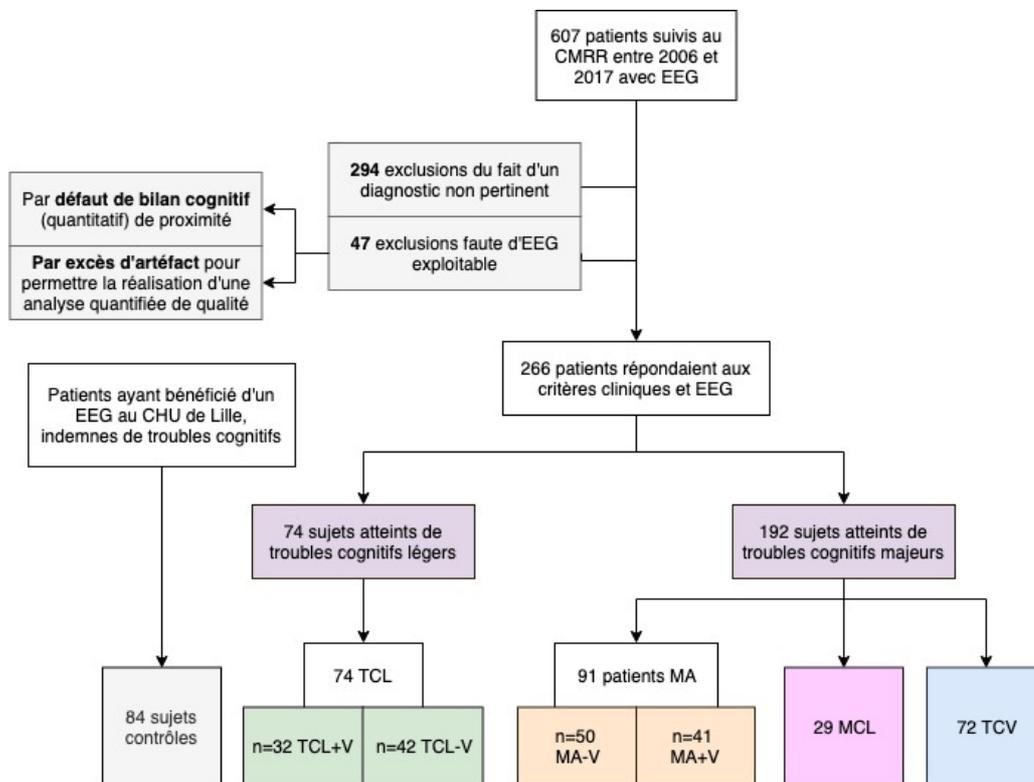


Figure 1 : Diagramme de flux résumant les étapes de constitution de la population étudiée et les principes de distinction des groupes analysés ; CMRR = Centre Mémoire de Ressources et de Recherche ; EEG = Électroencéphalogramme ; TCL = Troubles cognitifs légers ; TCL+V = Troubles cognitifs légers d'origine vasculaire ; TCL-V = Troubles cognitifs légers d'origine non vasculaire ; MA-V = Maladie d'Alzheimer sans participation vasculaire ; MA+V = Maladie d'Alzheimer avec participation vasculaire ; MCL = Maladie à Corps de Lewy ; TCV = Troubles cognitifs d'origine vasculaire.

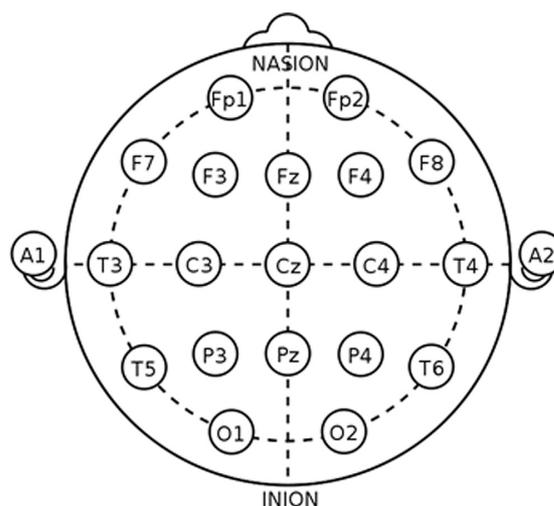
Électroencéphalogrammes

Les tracés analysés devaient avoir été réalisés en dehors de toute phase aiguë d'un évènement intercurrent sévère, à moins de 6 mois d'un bilan cognitif comprenant au moins la réalisation d'un MMS. Étaient exclus les tracés trop artéfactés pour permettre une analyse quantitative fiable. Les EEG de 45 patients ont ainsi été exclus secondairement de l'étude. Quand les patients avaient bénéficié de plusieurs EEG analysables, un seul examen était sélectionné. Il s'agissait alors de l'examen réalisé le plus tôt dans le cours de la maladie.

Réalisation des enregistrements EEG

Les EEG numériques ont été réalisés selon la pratique habituelle du service de neurophysiologie clinique du CHU de Lille. 19 électrodes étaient placées selon le système international 10-20^[109] (voir figure 2). L'impédance des électrodes était maintenue <5 kOhms. Le logiciel SYSTEMPLUS EVOLUTION (Micro-med®) a été utilisé pour l'acquisition des données avec un filtre analogique de bande passante 0,1-128 Hz et une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz. Les filtres numériques étaient entre 0,5 et 70 Hz. Un filtre de secteur (50 Hz) a été appliqué au besoin au cours de la lecture. Les enregistrements duraient en moyenne 20 minutes. Durant l'enregistrement, les patients étaient assis dans un fauteuil, détendus. La réactivité du rythme de fond était évaluée par des manœuvres d'ouverture et de fermeture palpébrale. Les manœuvres de stimulation classiques étaient appliquées. Notre étude concernant l'analyse EEG de repos yeux fermés, les époques électroencéphalographiques correspondant à ces manœuvres ont été systématiquement écartées de l'analyse quantifiée. Aucun sevrage médicamenteux n'était réalisé préalablement aux enregistrements EEG.

Figure 2 : Placement des électrodes de surface selon le système international 10-20 (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, et O2).



Les EEG étaient interprétés sans avoir connaissance des données cliniques des sujets. Les données EEG visuelles analysées étaient, conformément aux items du GTE score présentés dans le tableau 2, la fréquence du RDF, la présence d'activités lentes diffuses, la réactivité du rythme de fond, la présence d'activités paroxystiques, la présence d'anomalies focales et la présence de pointues.

Caractéristiques EEG	Score
1- Fréquence du rythme de fond	<ul style="list-style-type: none"> - 0 : > 0 Hz - 1 : 8-9 Hz - 2 : 7-8 Hz - 3 : 6-7 Hz - 4 : 4-6 Hz - 5 : < 4 Hz ou absence de rythme chiffrable
2- Activité lente diffuse	<ul style="list-style-type: none"> - 0 : aucune - 1 : THETA intermittent - 2 : THETA intermittent et DELTA sporadique - 3 : THETA continu et DELTA intermittent - 4 : THETA et DELTA continus - 5 : DELTA continu
3- Réactivité du rythme de fond	<ul style="list-style-type: none"> - 0 : réactivité normale - 1 : réactivité diminuée à l'ouverture palpébrale - 2 : réactivité absente à l'ouverture palpébrale
4- Activité paroxystique	<ul style="list-style-type: none"> - 0 : Aucune - 3 : activité paroxystique d'activité lente - 5 : FIRDA
5- Anomalies focales	<ul style="list-style-type: none"> - 0 : absence - 1 : légères unilatérales - 2 : légères bilatérales - 3 : sévères unilatérales et légères controlatérales - 4 : sévères bilatérales - 5 : multifocales
6- Activité d'onde pointues	<ul style="list-style-type: none"> - 0 : aucune - 2 : pointes sporadiques - 3 : pointes fréquentes - 4 : ondes triphasiques - 5 : PLEDs
GTE score	Somme des sous-scores +1
Short GTE score	Somme des trois premiers sous-scores, correspondant à la fréquence du rythme de fond, aux activités lentes diffuses, à la réactivité du rythme de fond

Tableau 2 : données évaluées dans le cadre du GTE score, et modalité de cotation du score, conformément aux études menées par Roks et al, Lee et al, et Claus et al^[5,53-55] ; FIRDA = « Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity » = activité DELTA rythmique frontale intermittente.

Analyse quantifiée des données EEG

Le signal EEG a été exprimé en montage référentiel avec électrode de référence (G2) placée au niveau de Fpz. Des époques de 2 secondes libres d'artéfacts ont été sélectionnées visuellement, pour un total d'enregistrement analysé de 2 minutes pour chaque tracé. La sélection visuelle avait pour objectif d'exclure les artéfacts de mouvements palpébraux et oculaires, les artéfacts liés aux mouvements des électrodes, liés à la sudation, et le bruit lié aux activités musculaires de surface. Ont été exclues les périodes de somnolence et de sommeil en se basant sur les remarques annotées par les infirmières techniques d'EEG sur les tracés et sur les grapho-éléments classiquement observés lors des phases de somnolence et de sommeil.

Devant le nombre relativement faible d'électrodes utilisées, nous avons fait le choix de ne pas appliquer de pré-traitement automatisé du signal. Les enregistrements EEG étant réalisés en pratique clinique courante, nous ne disposons pas d'électrode d'électro-oculogramme.

Une analyse de puissance spectrale a été réalisée par application d'une transformée de Fourier avec des scripts MATLAB personnalisés dont la validité a été vérifiée par comparaison avec les résultats obtenus avec le logiciel commercial EEG Analyzer© (Micromed ©). La transformée de Fourier était calculée avec utilisation d'une fenêtre de Hanning ayant pour paramètres une durée de 2 secondes, sans chevauchement. 60 époques de 2 secondes ont été analysées pour chaque patient. La puissance spectrale des rythmes EEG était calculée avec une résolution fréquentielle de 0,5 Hz sous la forme de puissances absolues et relatives. Seules les puissances relatives ont été analysées. Les bandes de fréquence appliquées étaient tirées des données de la littérature^[110] : DELTA (1 à 4 Hz) ; THETA (4 à 8 Hz) ; ALPHA1 (8 à 10,5 Hz) ; ALPHA2 (10,5 à 13 Hz) ; BETA1 (13 à 20 Hz) ; BETA2 (20 à 30 Hz). La puissance relative correspondait au ratio de la puissance absolue d'une bande de fréquence donnée sur la puissance de l'ensemble du spectre analysé (1-30 Hz).

Les données analysées comprenaient les puissances spectrales relatives des différentes bandes de fréquence sur chacune des 19 électrodes puis sous la forme d'une moyenne du signal reçu sur l'ensemble du scalp, et la variabilité de la fréquence dominante postérieure. Cette dernière variable a été décrite

selon deux méthodes. La première, DFV1, renvoie au rapport de l'écart-type sur la moyenne de la fréquence dominante dans l'intervalle 4 à 12 Hz (correspondant aux bandes THETA-ALPHA) mesurée sur l'électrode Pz. La seconde, DFV2, renvoie à l'écart type de la fréquence dominante dans l'intervalle 4 à 12 Hz sur l'électrode Pz.

Analyses

Analyse des données cliniques et démographiques

Les données d'âge, de sexe, d'âge de début, de durée d'évolution et de sévérité du déclin cognitif selon le score MMS ont été comparées en utilisant des tests non paramétriques de Kruskal-Wallis avec un seuil de significativité fixé à 0,05. Les analyses post-hoc ont été réalisées avec le test de Dunn avec un seuil à 0,05 ajusté par correction de Bonferroni en fonction du nombre de groupes engagés. Des tests de Khi-2 ont été réalisés pour comparer les des données de traitements en cours, de niveau de scolarisation et de classe professionnelle entre les groupes.

Analyse des scores GTE, short-GTE et des sous-scores

Les résultats des scores GTE et short-GTE ont été analysés par des tests de Kruskal-Wallis et les analyses post-hoc ont été réalisées avec le test de Dunn (seuils comme précédemment).

Analyse des données d'EEG quantifié

Elle a d'abord été réalisée sans a priori et sans regroupement topographique, électrode par électrode. En l'absence de différence significative dans les résultats d'intérêt obtenus en fonction de la topographie du signal EEG, les données ont été moyennées sur la totalité du scalp pour limiter le nombre de variables. Les puissances relatives des différentes bandes de fréquence ont été comparées entre elles par des tests de Kruskal-Wallis.

Nous avons exploité des méthodes de *machine learning* et utilisé des arbres de classification pour construire un modèle regroupant les variables de GTE et de MMS afin d'évaluer l'efficacité de l'association du score GTE et du MMS pour classer les patients selon les groupes de pathologies mentionnés ci-dessus. Cette méthode de segmentation a été choisie au regard du caractère discret des valeurs de GTE et de MMS permettant théoriquement d'établir des seuils univoques de distinction entre les groupes. Les arbres de classification appliquaient la méthode CHAID (pour *Chi-squared Automatic Interaction Detector*) avec une mesure de corrélation des variables suivant la méthode de Pearson. Leur taux de significativité était fixé à 0,05, et leur profondeur était limitée à 5 niveaux. Les données de sexe et de durée d'évolution ne présentant pas de différences significatives entre les groupes, elles ont été exclues de ce modèle. Les variables d'âge et d'âge de survenue des troubles n'étant significativement distinctes qu'entre les groupes MA+V, MA-V et TCL-V et n'intéressant pas les autres groupes analysés (cf partie résultats), elles n'ont pas été prises en compte comme variables d'ajustement dans l'algorithme de classification. Le score GTE étant entendu comme un score global nous avons choisi de ne pas inclure ses sous-scores et le short GTE dans l'analyse. L'algorithme CHAID sélectionne les seuils les plus efficaces dans la distinction des sujets en sous-groupes selon les variables utilisées. Chaque groupe (de 1^{er} ordre et de 2nd ordre) constitue un nœud de l'arbre de classification. L'algorithme fournit une mesure de son efficacité par l'application à posteriori des règles de la classification à l'ensemble des patients selon la règle majoritaire, classant les sujets dans la catégorie la plus représentée pour chaque nœud [111].

Les données d'EEG quantifiées, de sévérité de la maladie selon le MMS ont été rassemblées pour constituer un modèle de distinction des groupes de malades à l'aide de la méthode des *Machines à Vecteurs de Support*, appartenant aux méthodes de *machine learning* dites supervisées, nécessitant un apprentissage. Il s'agit d'un algorithme non linéaire permettant une séparation linéaire des sujets au sein de multiples espaces de « re-description » [112]. L'analyse se basait sur un noyau RBF après normalisation

des données (paramètres : $C = 1$; $\Gamma = 3$). Les variables de sexe, de durée d'évolution, de niveau de scolarisation et de classe professionnelle ont été exclus du modèle car elles ne présentaient pas de différence significative entre les groupes. Les variables d'âge, d'âge de survenue des troubles en ont été exclus pour les raisons mentionnés plus haut.

L'ensemble des analyses réalisées ont été conduites sur le logiciel XL-stat (Addinsoft ©).

Résultats

Résultats sur la population

Description des groupes

Parmi les 266 patients évalués, 74 patients (27,8%) présentaient des TCL, dont 32 (12%) étaient d'origine vasculaire, et 42 (15,8%) d'origine non vasculaire. 194 patients (72,2%) présentaient des TCM. Parmi eux, 90 sujets (33,8%) présentaient une MA, dont 41 (15,4%) une MA mixte vasculaire et 62 (18,8%) une MA sans atteinte vasculaire notable. 29 patients (10,9%) présentaient une MCL, et 72 patients (27%) des TCV. 84 contrôles ont été inclus dans l'analyse.

Données démographiques

Les témoins se distinguaient des patients du groupe MA+V et TCV par l'âge lors de l'EEG ($67 \pm 14,6$ ans versus $77,4 \pm 9,5$ ans pour le groupe MA+V ; $p < 0,0001$; $67 \pm 14,6$ ans versus $75,5 \pm 10,2$ ans pour le groupe TCV ; $p < 0,0001$). Les patients MA+V étaient significativement plus âgés que les patients MA-V ($77,4 \pm 9,5$ ans versus $71,5 \pm 10,2$ ans ; $p = 0,001$). Les patients MA+V étaient également plus âgés que les patients TCL-V ($77,4 \pm 9,5$ ans versus $69,8 \pm 15,8$; $p = 0,001$). Les résultats concernant l'âge des patients au moment de l'EEG sont illustrés dans la figure 3. Il n'y avait pas de différence significative de genre entre les groupes ($p = 0,187$). Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la composition des groupes de malades en fonction de leur niveau scolaire ou professionnel. Nous n'avons donc pas inclus cette variable comme cofacteur dans le reste des analyses. Les données de scolarisation et de profession des patients sont rapportées dans les tableaux 4 et 5.

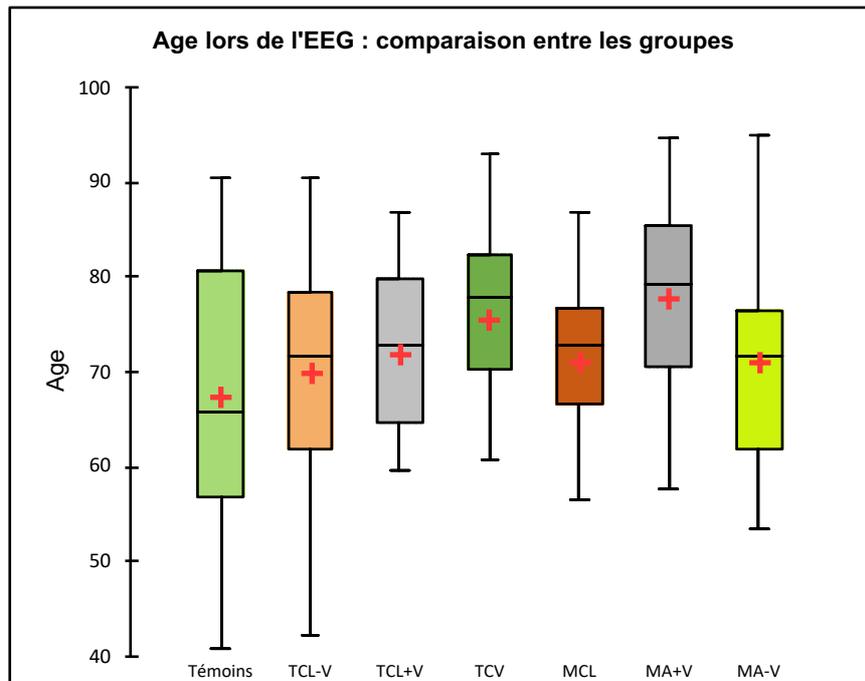


Figure 3 : Représentation de l'âge des sujets en fonction des groupes. La moyenne est figurée par la croix rouge. La médiane est figurée par la ligne horizontale au centre des boîtes à moustaches.

Données cliniques

Les patients MA+V se distinguaient des patients MA-V et TCL-V par un âge de début plus avancé ($71,9 \pm 9,4$ ans versus $65,2 \pm 10,8$ ans ; $p=0,000$ et $62,6 \pm 16,5$ ans ; $p=0,0001$). L'âge de début en fonction des groupes est rapporté dans le tableau 3 et illustré dans la figure 4. Aucune différence significative n'a été observée dans les durées d'évolution.

De manière attendue, les sujets présentant des TCM se distinguaient des sujets présentant des TCL par la sévérité de la maladie évaluée par le MMS ($p<0,0001$). Les résultats concernant les MMS sont rapportés dans le tableau 3 et illustrés dans la figure 5.

Les patients présentant une MCL se distinguent par une plus grande fréquence des traitements sédatifs (21% parmi les sujets MCL contre 6% parmi les sujets MA-V, 2% chez les patients MA+V, TCL-V et TCL+V et 3% dans le groupe TCV ($p=0,002$)). La consommation de traitements anticholinestérasiques et nootropes apparaissait maximale parmi les patients MA+V et minimale dans le groupe TCL-V (37% dans le groupe MA+V et 5% dans le groupe TCL-V ; $p=0,002$). Les données concernant les traitements sont détaillées dans le tableau 6.

	TCL+V	TCL-V	TCV	MCL	MA-V	MA+V	Témoins	P value
N	32	42	72	29	50	41	84	
Femmes (%)	46,88	40,48	52,78	34,48	48,00	63,41	49,4	NS
Age (ans)	71,8 ±10,33	69,8 ±15,8	75,5 ±10,2	71,0 ±9,5	71,5 ±10,2	77,4 ±9,5	67 ±14,6	P = 0,002 MA+V > MA-V et TCL-V
Age de début (ans)	66,6 ±16,2	62,6 ±16,5	69,2 ±14,3	65,5 ±10,9	65,2 ±10,8	71,9 ±9,4		P = 0,001 MA+V > MA-V et TCL-V
Durée d'évolution (ans)	5,6 ±5,5	7,2 ±7,5	6,3 ±5,7	5,3 ±4,6	7,1 ±5,5	5,3 ±5,5		NS
MMS moyen	26,2 ±7,05	26 ±5,26	23,5 ±4,9	21,7 ±5,7	20,8 ±5,8	20,0 ±4,9		P < 0,0001 TCM > TCL

Tableau 3 : Description des données démographiques et cliniques selon les groupes de patients et dans le groupe témoin (sous la forme de moyenne (±SD), ou de pourcentage lorsque cela est précisé).

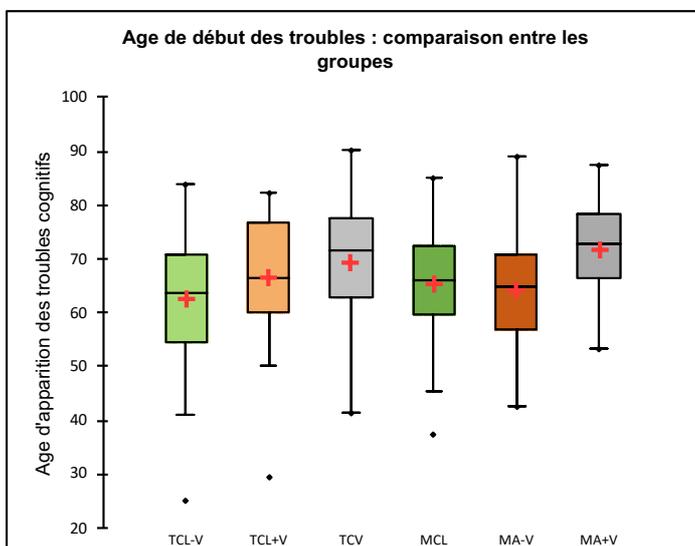


Figure 4 : Représentation de l'âge de survenue des troubles en fonction des groupes. La moyenne est figurée par la croix rouge. La médiane est figurée par la ligne horizontale au centre des boîtes.

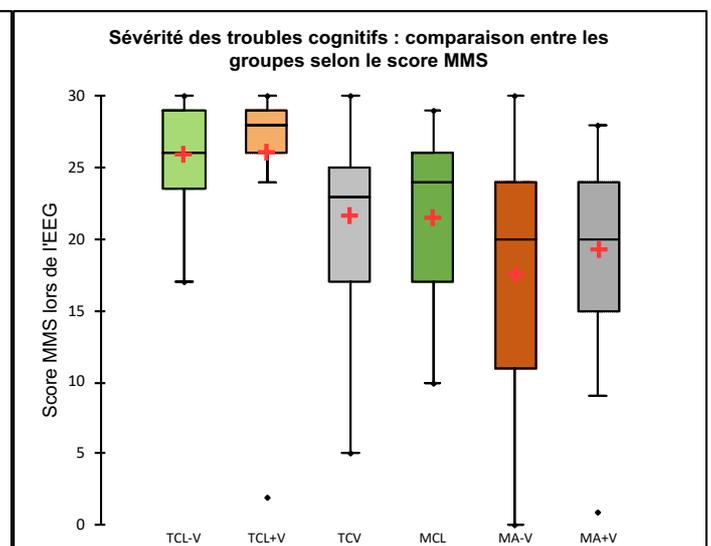


Figure 5 : Représentation de la sévérité des troubles (MMS) en fonction des groupes. La moyenne est figurée par la croix rouge. La médiane est figurée par la ligne horizontale au centre des boîtes.

Profession (%)	Global	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V
Foyer	7,8	9,68	13,95	6,9	8,22	3,85	0
Ouvrier	18,44	20,97	11,63	13,79	23,29	26,92	13,95
Agriculteur	1,06	0	0	3,45	1,37	0	2,33
Employé	25,89	30,65	25,58	13,79	24,66	34,62	27,91
Intermédiaire	18,44	16,12	23,26	27,58	16,44	19,23	13,96
Artisan	3,55	1,61	4,65	3,45	6,85	3,85	0
Commerçant	5,67	0	2,33	6,9	6,85	11,54	11,63
Cadre	10,64	11,29	6,98	17,24	4,11	15,38	18,6
Non renseigné	8,16	8,06	11,63	6,9	8,22	3,85	9,3
Autres	0,35	0	0	0	0	3,85	0

Tableau 4 : Classe professionnelle au sein des groupes de malades (fréquence), selon la classification habituellement utilisée dans la base de données du CMRR de Lille. Aucune différence significative n'est constatée lors de l'analyse de ces données en Khi2.

Scolarisation %	Global	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL+V	TCL+V
Aucune scolarisation	2,48	1,61	2,33	10,34	10,34	0	2,33
Primaire (Certificat d'étude)	40,07	37,1	51,16	27,59	27,59	40,63	27,91
Secondaire (Collège-CAP-brevet)	29,43	29,03	18,6	27,59	27,59	25	37,21
Secondaire (BEP-lycée-baccalauréat)	9,22	4,84	16,28	6,9	6,9	12,5	13,95
Supérieur (Bac+)	17,73	22,58	11,63	27,59	27,59	21,88	18,6
Non renseigné	1,06	1,61	0	0	0	0	0

Tableau 5 : Niveau de scolarisation au sein des groupes de malades (fréquence), selon la classification habituellement utilisée dans la base de données du CMRR de Lille. Aucune différence significative n'est constatée lors de l'analyse de ces données en Khi2.

Traitement (%)	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins	P value
BZD et/ou hypnotiques	37,10	27,1	44,83	31,51	32,56	37,10	21,95	NS
ATD	35,48	23,26	37,93	24,66	25,58	35,48	15,85	
ThymoR	1,61	0,00	0,00	1,37	4,65	1,61	1,22	
NL	6,45	4,65	6,90	4,11	2,33	6,45	1,22	
Sédatif	6,45	4,65	20,69	2,74	2,33	6,45	1,22	P=0,002 MCL > [MA+V, TCL-V, TCL+V, TCV et témoins]
TAE	33,87	48,84	20,69	47,95	30,23	33,87	9,76	NS
Nootropes et/ou I-Chol	54,84	27,91	17,24	12,33	15,15	7,32	0,00	P=0,002 MA+V > TCL

Tableau 6 : traitements en cours dans chaque groupe (fréquence) ; BZD = benzodiazépines ; ATD = antidépresseurs ; ThymoR = Thymorégulateur ; NL = neuroleptiques ; TAE = traitement antiépileptique ; I-Chol = anticholinestérasique.

Résultats sur les EEG

Motifs des EEG

Motifs des EEG dans le groupe témoins

Dans le groupe témoins, 61 EEG (73%) étaient réalisés dans le cadre de malaises, 11 (13%) dans le cadre de bilans de chutes, 1 (1%) pour l'exploration de vertiges, 8 (10%) pour l'exploration de manifestations cliniques évocatrices de crises comitiales. Pour 3 EEG (4%), aucun motif n'était stipulé.

Motifs des EEG parmi les malades

66 EEG (25%) étaient justifiés par l'exploration des manifestations évocatrices de crises comitiales. 49 EEG (18%) étaient demandés dans le cadre plus large du bilan cognitif. 48 EEG (18%) visaient à explorer des malaises. 24 EEG (9%) ont été réalisés dans le cadre du contrôle d'une maladie épileptique. 10 EEG (4%) étaient justifiés par l'exploration d'une dégradation des performances cognitives. 9 EEG (3%) visaient à explorer des manifestations hallucinatoires, 5 EEG (2%) des troubles du comportement. 5 EEG (2%) s'inscrivaient dans le cadre de bilans de chutes. 5 EEG (2%) ont été réalisés dans le cadre de bilan pré-thérapeutiques. 3 EEG (1%) recherchaient des arguments en faveur d'une maladie de Creutzfeldt-Jacob. 3 EEG (1%) visaient à explorer des myoclonies. 2 EEG (1%) ont été demandés dans le cadre d'une suspicion d'encéphalopathie. 2 EEG (1%) se justifiaient par l'exploration d'ictus amnésiques. Pour 42 EEG (15%), aucun motif n'était mentionné.

64 % des témoins présentaient un RDF supérieur à 9 Hz, contre 32 % seulement dans le groupe des patients dont les tracés sont marqués par un ralentissement du RDF plus ou moins marqué selon les groupes. C'est dans le groupe TCL-V que l'on retrouvait les RDF les mieux préservés, puisque 47 % d'entre eux présentaient un rythme supérieur à 9 HZ, contre seulement 21 % des patients du groupe TCV. C'est dans le groupe MA+V que l'on observait la plus grande proportion de RDF compris entre 5 et 6 Hz, retrouvé dans 19 % des tracés (cf annexes ; tableau 28).

Seuls 5 % des témoins présentaient des activités THETA diffuses intermittentes. 95 % d'entre eux ne présentaient aucune activité d'ondes lentes diffuses, contre 44 % des patients. 19 % de ces derniers présentaient des activités THETA diffuses intermittentes, 17 % des activités diffuses THETA intermittentes et DELTA sporadiques, et 9 % des activités THETA continues et DELTA intermittentes. C'est dans les groupes TCL+V et TCV que l'on observait le moins d'ondes lentes diffuses (absentes dans plus de la moitié des cas). Les groupes MA-V et MCL affichaient le plus d'activités THETA et DELTA continus, (respectivement 29 % et 17 %). On observait un gradient de sévérité croissant des activités d'ondes lentes entre les groupes TCV, MA+V et MA-V. Les résultats sont détaillés en annexes dans le tableau 29.

96,43% des témoins présentaient une réactivité du RDF normale, contre 52 % des patients (de 84 % parmi les sujets TCL-V à 17 % seulement des patients atteints de MCL). C'est dans les groupes MCL et MA-V que l'on observait les plus grandes proportions de disparition de la réactivité du RDF à l'ouverture palpébrale (41% des sujets MCL et 34% des sujets MA-V). Les résultats concernant la réactivité du RDF sont détaillés en annexes dans le tableau 30.

Aucun tracé témoin ne présentait d'activités paroxystiques, contre 76% des patients, essentiellement sous la forme d'activités lentes. Elles étaient observées dans des proportions similaires dans les groupes TCL-V, TCL+V et MA-V, et dans les groupes TCV, MCL et MA+V. Seul 1 tracé de patient TCL+V et 2 tracés de patients MCL présentaient des FIRDA.

69% des tracés témoins étaient libres de toute anomalie focale, contre 22% des tracés de patients (32% des patients MA-V, 28% des patients TCL-V, 24% des patients MCL, 18% des patients TCV, 16% des patients TCL+V et 14% des patients MA+V). Les anomalies focales étaient dominées par des activités THETA ou plus rarement DELTA sporadiques, par un ralentissement plus focalisé du RDF sous la forme d'une dysrythmie focale, ou par une franche asymétrie d'amplitude du RDF. Potentiellement observées sur l'ensemble du scalp, elles prédominaient fréquemment dans les régions temporo-pariétales et plus généralement postérieures. C'est parmi les patients TCL+V que l'on observait le plus d'anomalies légères unilatérales, rencontrées dans 31% de leurs tracés. Les anomalies légères bilatérales étaient assez largement distribuées et rencontrées dans des proportions similaires dans les groupes TVL+V et MA-V, et dans les groupes TCL-V, MA+V, TCV et MCL. C'est dans les groupes MCL et MA+V que l'on observait le plus d'anomalies sévères unilatérales et légères controlatérales (34% des tracés dans les deux cas). Les ondes aiguës constituaient l'anomalie la moins observée. Elles étaient absentes de 96% des tracés des témoins et 80% des tracés des malades, où elles apparaissaient de manière sporadique (voire sous la forme d'un grapho-élément unique) dans une minorité de tracés (de 11% des tracés MA-V à 21% des tracés TCV). Des ondes triphasiques ont été observées dans un seul tracé de patient MA-V. Aucun PLEDs n'a été visualisé.

Analyse selon les scores GTE et short-GTE

Les scores GTE étaient significativement plus élevés dans le groupe des patients que dans le groupe témoin ($p < 0,0001$). Les patients MA-V présentaient un GTE supérieur aux sujets TCL-V (*GTE médian à 8 (de 1 à 18) versus GTE médian à 4 (de 1 à 13) ; $p = 0,000$*). Le GTE était plus élevé dans le groupe les groupes de TCM que dans les groupes de TCL : dans le groupe MA+V comparativement au groupe TCL+V (*GTE médian à 8 (de 2 à 15) versus GTE médian à 4,5 (de 1 à 14) ; $p < 0,001$*), dans le groupe MCL comparativement au groupe TCL+V (*GTE médian à 7 (de 1 à 17) versus 4,5 (de 1 à 14) ; $p = 0,001$*) et dans le groupe TCV comparativement au groupe TCL-V (*médiane à 7 (de 1 à 17), versus 4 (de 1 à 13) ; $p = 0,001$*). Les scores GTE des groupes de patients atteints de TCM ne différaient pas significativement. Les résultats de l'analyse EEG visuelle selon le score GTE figurent dans les tableaux 7 et 8. Ils sont illustrés par la figure 6.

	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins	Comparaisons	P value
GTE score Médiane (min-max)	8 (1-18)	8 (2-15)	9 (1-19)	7 (1-17)	4,5 (1-14)	4 (1-13)	1,5 (1-4)	Patients > Témoins	<0,0001
								MA-V > TCL-V	0,000
								MA+V > TCL+V	<0,0001
								MCL > TCL+V	0,001
								TCV > TCL-V	0,001
Short GTE Médiane (min-max)	4 (0-11)	3 (0-10)	4 (0-11)	3 (0-10)	1 (0-7)	1 (0-9)	0 (0-4)	MA (\pm V) ; MCL ; TCV > Témoins	<0,0001
								TCL+V > Témoins	0,0001
								MA-V > TCL+V	0,0004
								MA-V > TCL-V	<0,0001
								MA+V > TCL-V	0,000
								MCL > TCL+V	0,001
MCL > TCL-V	<0,0001								

Tableau 7 : Résultats obtenus par groupe aux scores GTE et short GTE (sous la forme : médiane (valeur minimale – valeur maximale)) ;
Seuil de positivité après correction de Bonferroni = 0,0024

<i>p-value</i>	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA-V		>5%	>5%	>5%	0,016	0,000	< 0,0001
MA+V	>5%		>5%	>5%	0,008	< 0,0001	< 0,0001
MCL	>5%	>5%		0,045	0,001	< 0,0001	< 0,0001
TCV	>5%	>5%	0,045		>5%	0,001	< 0,0001
TCL+V	0,016	0,008	0,001	>5%		>5%	< 0,0001
TCL-V	0,000	< 0,0001	< 0,0001	0,001	>5%		< 0,0001
Témoins	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	
<i>Niveau de signification corrigé de Bonferroni : 0,0024</i>							

Tableau 8 : Score GTE : Niveaux de signification (*p*) des différences observées entre les groupes selon le score GTE. Les *p*-values atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni de 0,0024 sont signalés par la couleur de la case. Toutes les *p*-values excédant le seuil alpha de 0,05 sont signalées par la mention « >5% ».

Les sujets présentant des TCM se distinguent des témoins par la plus grande sévérité de leur score short-GTE ($p < 0,0001$). Les sujets TCL+V présentent également un score short GTE plus élevé que les témoins (4,5 (de 1 à 14) versus 0 (de 0 à 4) ; $p = 0,0001$). Les sujets MA-V présentent un score GTE plus élevé que les patients TCL+V (4 (de 0 à 11) versus 1 (de 0 à 7) ; $p = 0,0004$) et TCL-V (4 (de 0 à 11) versus 1 (de 0 à 9) ; $p < 0,0001$), tout comme les patients MA+V comparativement aux sujets TCL-V (3 (de 0 à 10) versus 1 (de 0 à 9) ; $p = 0,001$), et que les patients MCL (short GTE médian à 4 (de 0 à 11)) comparativement aux patients TCL+V ($p = 0,001$) et TCL-V ($p < 0,001$). Les résultats de l'analyse EEG visuelle selon le score short GTE figurent dans le tableau 7 et 9. Ils sont illustrés dans la figure 7.

Les résultats des sous-scores du GTE score en fonction du groupe sont synthétisés dans le tableau 10.

<i>p-value</i>	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA-V		>5%	>5%	>5%	0,000	< 0,0001	< 0,0001
MA+V	>5%		>5%	>5%	0,008	0,000	< 0,0001
MCL	>5%	>5%		>5%	0,001	< 0,0001	< 0,0001
TCV	>5%	>5%	>5%		0,030	0,001	< 0,0001
TCL+V	0,000	0,008	0,001	0,030		>5%	0,001
TCL-V	< 0,0001	0,000	< 0,0001	0,001	>5%		0,010
Témoins	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,001	0,010	
<i>Niveau de signification corrigé de Bonferroni : 0,0024</i>							

Tableau 9 : Short GTE : Niveaux de signification (*p*) des différences observées entre les groupes selon le short GTE. Les *p*-values atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni de 0,0024 sont signalés par la couleur de la case. Toutes les *p*-values excédant le seuil alpha de 0,05 sont signalées par la mention « >5% ».

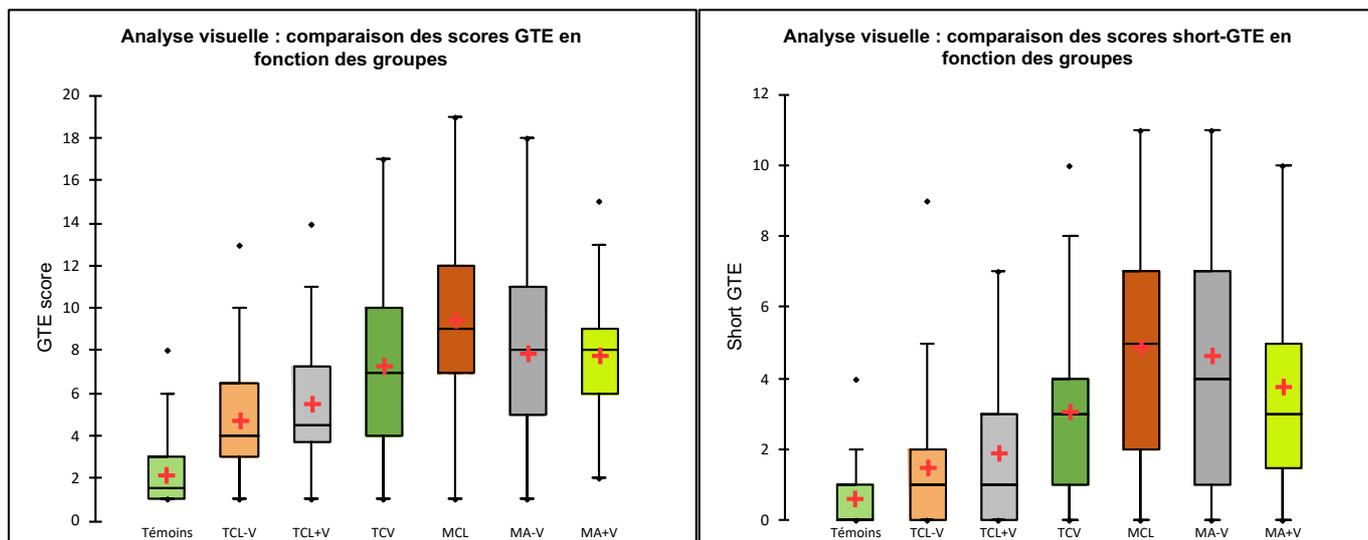


Figure 5 : Analyse visuelle ; comparaison des scores GTE entre les groupes. La moyenne est figurée par la croix rouge. La médiane est figurée par la ligne horizontale au centre des boîtes.

Figure 5 : Analyse visuelle ; comparaison des scores short-GTE entre les groupes. La moyenne est figurée par la croix rouge. La médiane est figurée par la ligne horizontale au centre des boîtes.

Sous scores du GTE	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins	p-value : distinction entre les groupes
1 – Rythme de fond	2 (0-5)	2 (0-5)	2 (0-5)	1 (0-4)	1 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-3)	< 0,0001 TCM > TCL (Sauf MA+V vs TCL+V) TCM et TCL > témoins
2- Activité d'ondes lentes	2 (0-4)	1 (0-4)	1,5 (0-5)	0 (0-4)	0 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-3)	< 0,0001 TCM et TCL > témoins TCV < MA-V
3- Réactivité du rythme de fond	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	< 0,0001 TCM et TCL > témoins TCM > TCL MCL > TCV
4- Activités paroxystiques	0 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-5)	0 (0-3)	0 (0-0)	0,000 TCM et TCL > témoins
5- Anomalies focales	1 (0-4)	2 (0-3)	2 (0-4)	2 (0-5)	2 (0-4)	1 (0-3)	0 (0-3)	< 0,0001 TCM et TCL > témoins
6 - Ondes aiguës	0 (0-4)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,010 TCV > témoins

Tableau 10 : Résultats des sous-scores du GTE en fonction du groupe exprimés en médiane (valeur minimum – valeur maximum) ; niveau de signification corrigée de Bonferroni= 0,0024

Classification automatisée des patients selon le score GTE

L'arbre de classification et de régression CHAID appliqué aux variables de score GTE et de sévérité de la maladie selon le score MMS parmi les 266 patients permet de distinguer deux groupes de 1^{er} ordre selon le score MMS ($p < 0,05$). Le premier groupe de 1^{er} ordre est caractérisé par un **MMS ≤ 25** (62,8%), le second par un **MMS > 25** (37,2%). Les groupes de 1^{er} ordre sont divisés selon la variable GTE en 3 groupes de 2nd ordre chacun, sans que le seuil de significativité de 5% ne soit atteint.

L'efficacité de la classification des patients selon la règle majoritaire atteint 32,7%. L'arbre de classification est retranscrit dans la figure 8. Les règles de prédiction induites par la classification et la matrice de corrélation sont rapportées dans les tableaux 11 et 12. La figure 9 représente la distribution des patients selon les groupes de 2nd ordre issus de la classification.

Nœuds	Catégorie prédite (règle majoritaire)	Règles
Nœud 1	TCV	
Nœud 2	TCV	Si MMS ≤ 25 → TCV dans 62,8% des cas
Nœud 3	TCL-V	Si MMS > 25 → TCL-V dans 37,2% des cas
Nœud 4	TCL-V	Si MMS ≤ 25 et GTE ≤ 3 → TCL-V dans 8,3% des cas
Nœud 5	TCV	Si MMS ≤ 25 et GTE]3, 11] → TCV dans 46,2% des cas
Nœud 6	TCV	Si MMS ≤ 25 et GTE > 11 → TCV dans 8,3% des cas
Nœud 7	TCL-V	Si MMS > 25 et GTE ≤ 5 → TCL-V dans 22,6% des cas
Nœud 8	MA-V	Si MMS > 25 et GTE]5, 7] → MA-V dans 5,3% des cas
Nœud 9	MCL	Si MMS > 25 et GTE > 7 → MCL dans 9,4% des cas

Tableau 11 : Règles prédictives induites par l'arbre de classification et de régression CHAID parmi les patients de l'ensemble des 6 groupes de malades. Ces règles dérivent du traitement en règle majoritaire des résultats de l'arbre de classification CHAID.

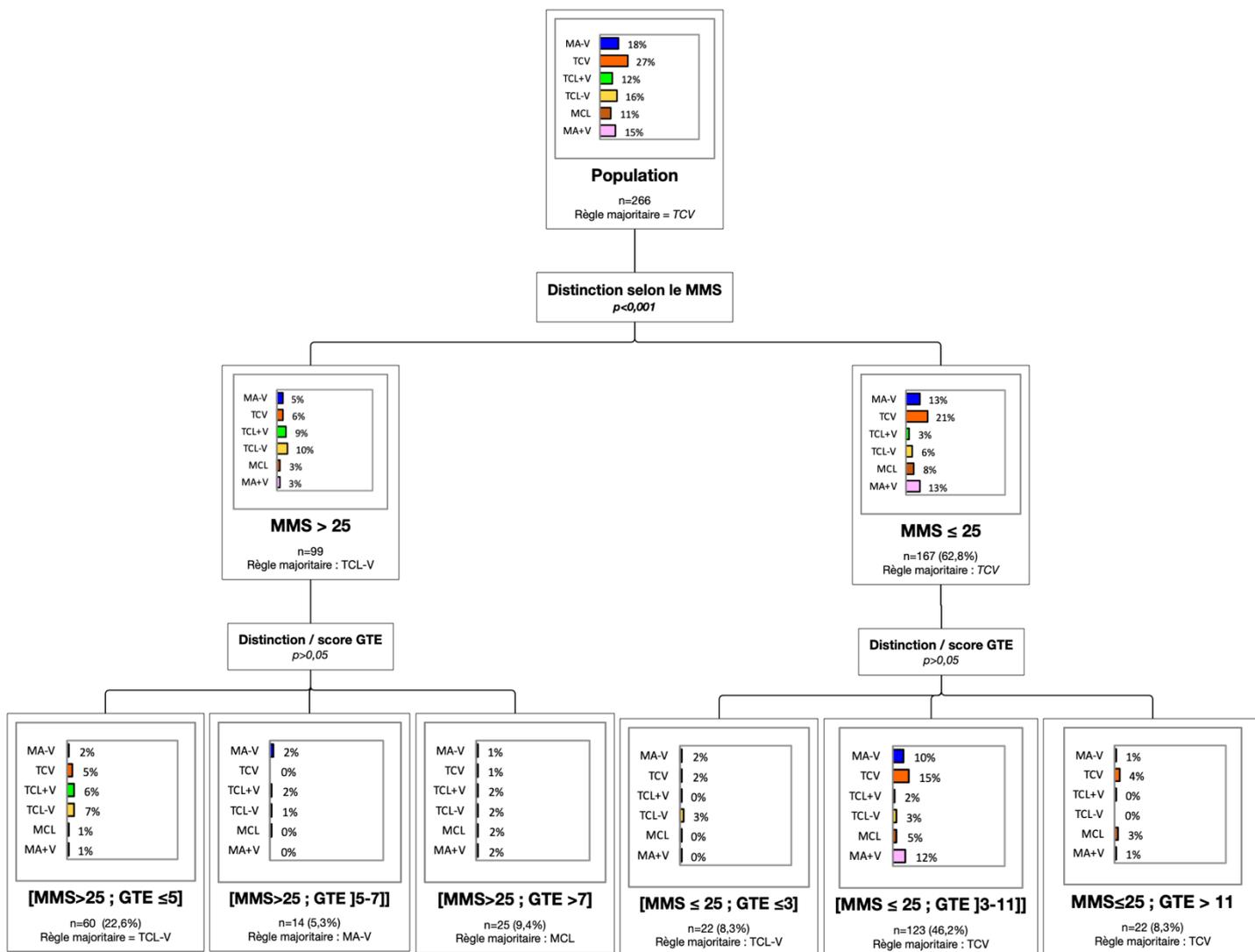


Figure 8 : Arbre de classification et de régression (CHAID) ; l'échantillon est divisé en deux groupes de 1^{er} ordre par le score MMS ($p < 0,001$) avec un seuil défini à 25. La branche de gauche correspond aux sujets dont le MMS excède 25, soit les patients dont le déclin cognitif est le moins marqué. La branche de droite correspond aux sujets dont le MMS est inférieur à 25. Chaque groupe de 1^{er} ordre est subdivisé en 3 groupes de 2nd ordre selon le score GTE ($p > 0,05$). 6 groupes de 2nd ordre sont ainsi définis = [MMS > 25 ; GTE ≤ 5], [MMS > 25 ; GTE]5-7], [MMS > 25 ; GTE > 7], [MMS ≤ 25 ; GTE ≤ 3], [MMS ≤ 25 ; GTE]3-11]] et [MMS ≤ 25 ; GTE > 11].

Performances des règles prédictives	
MA-V	12,245%
MA+V	0,000%
TCV	68,056%
MCL	20,690%
TCL+V	0,000%
TCL-V	60,465%
Total	32,707%

Tableau 12 : Matrice de confusion de l'arbre de classification. Performances par groupe de malades des règles prédictives induites par l'arbre de classification et de régression CHAID appliqué parmi les patients de l'ensemble des 6 groupes. Ces résultats sont issus de la classification automatisée « en aveugle » de l'ensemble des patients selon la règle majoritaire de classification des nœuds de l'arbre de classification et de régression CHAID. Les résultats numériques correspondent aux pourcentages dans chaque pathologie de patient correctement classés.

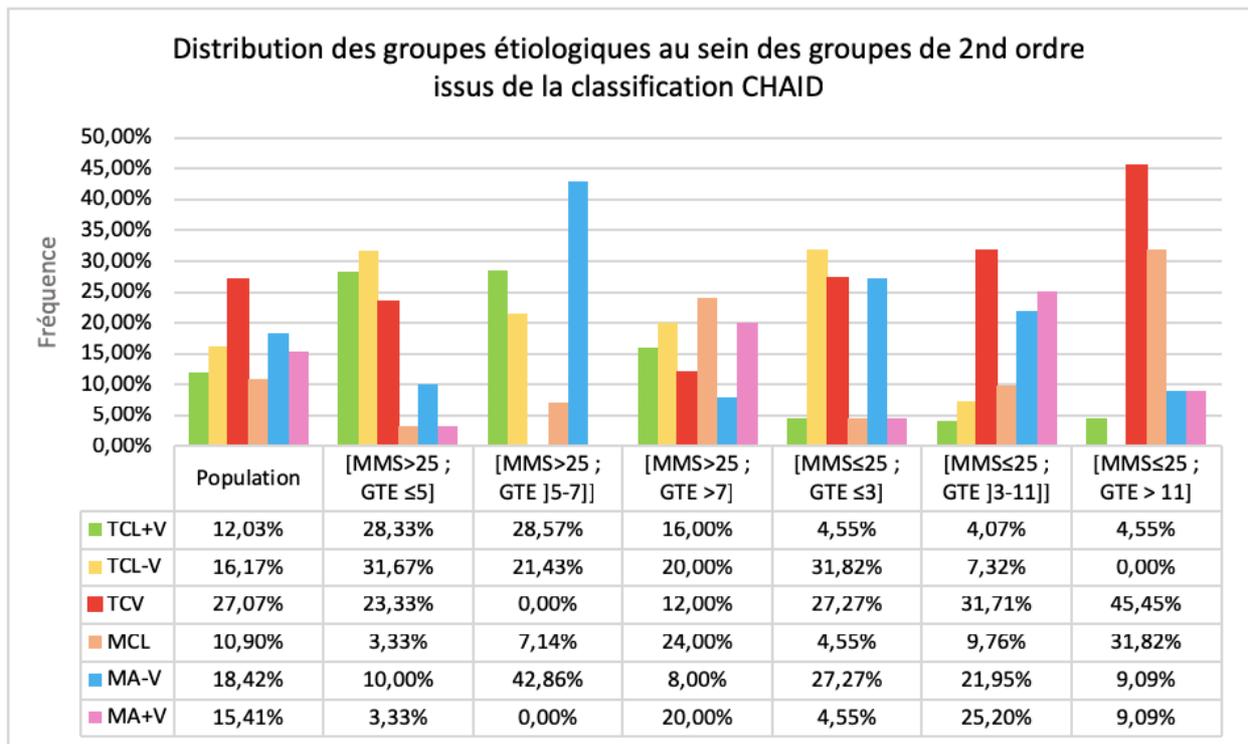


Figure 9 : Diagramme en bâtonnets et tableau afférent illustrant la distribution des groupes étiologiques au sein des groupes de 2nd ordre issus de l'arbre de classification et de régression CHAID (appliqué aux patients dont le MMS ≥ 10)

Le GTE étant conçu comme un score global, nous avons choisi de ne pas conduire d'évaluation supplémentaire sur ses sous-scores, ni sur le short-GTE.

Analyse quantitative des EEG

Cartographie ; puissances relatives par électrodes

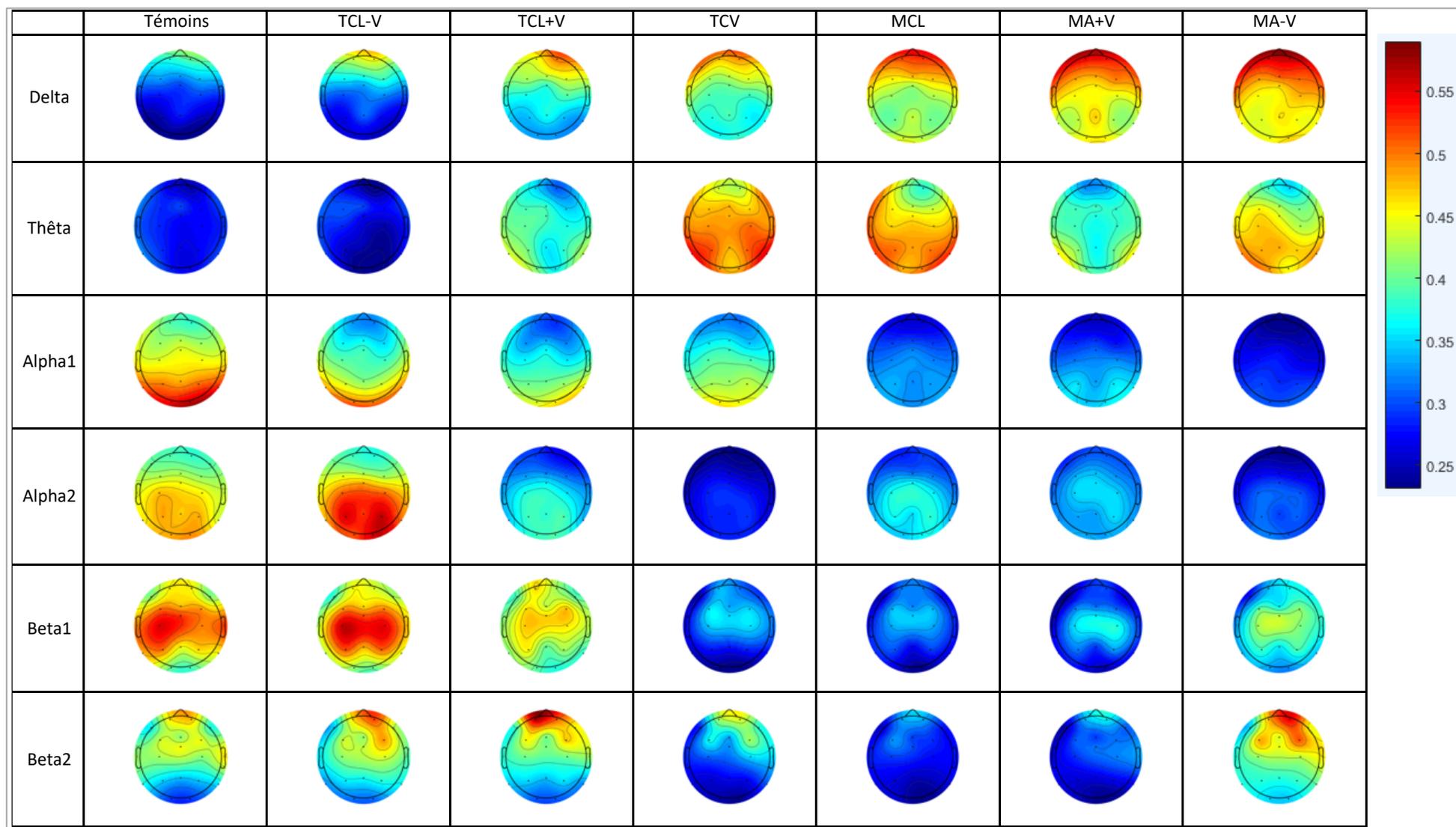


Figure 10 : Cartographie électrode par électrode des puissances relatives DELTA (δ), THETA (θ), ALPHA1 (α_1), ALPHA2 (α_2), BETA1 (β_1) et BETA2 (β_2) parmi (de gauche à droite) : le groupe témoin, les sujets TCL-V, TCL+V, TCV, MCL, MA+V et MA-V. Les régions postérieures sont situées sur le bas des figures. Les puissances sont d'autant plus fortes qu'elles apparaissent en rouge. Elles sont d'autant plus faibles qu'elles apparaissent en bleu marine. L'échelle du code couleur figure à droite.

La figure 10 représente visuellement la cartographie sur le scalp des bandes de fréquence issue de l'analyse quantifiée des données d'EEG de repos (yeux fermés).

La cartographie du groupe témoins figure les résultats attendus dans une population d'âge équivalent indemne de troubles cognitifs. Elle illustre la répartition classique des rythmes physiologiques cérébraux : le rythme **DELTA** prédomine en région frontale, le rythme **THETA** est exceptionnellement perçu lors de l'éveil calme (« *resting state* »), les rythmes **ALPHA 1** et 2 concourent au rythme de fond postérieur et prédominent nettement en région occipitale, les rythmes **BETA 1** et 2 prédominent en région centrale. La disposition des groupes de patients illustre le gradient de dégradation de l'organisation « normale » de la distribution des rythmes cérébraux survenant dans le cadre des troubles cognitifs. La décroissance de la puissance du rythme **ALPHA 1** est progressive entre les sujets témoins, les sujets atteints de TCL-V, de TCL+V, et de troubles cognitifs majeurs. Les sujets TCL-V présentent une expansion initiale de l'activité **ALPHA 2** sous la forme d'un transfert antérieur de l'activité ALPHA2, encore observé à minima chez les patients TCL+V et MCL. Elle y apparait cependant déjà minoritaire. Elle est effondrée dans les groupes MCL, MA+V et MA-V. La puissance du rythme **ALPHA 1** reflue progressivement entre les sujets témoins, TCL-V, et TCL+V. Elle devient particulièrement minoritaire chez les patients atteints de TCM. Les puissances des rythmes **BETA** présentent un reflux similaire. La puissance et la distribution du rythme **DELTA** antérieur augmentent progressivement entre les sujets TCV, MCL, MA+V et MA-V. La puissance relative **THETA** apparait majeure chez les sujets TCV et MCL, et dans une moindre mesure chez les sujets MA-V, alors qu'elle semble rester comparable entre les patients MA+V et les TCL+V. Ces derniers se distinguent néanmoins nettement des patients TCL-V, chez qui la puissance de l'activité **THETA** apparait très faible.

Puissances spectrales relatives et variabilité de la fréquence Alpha-Theta sur Pz

L'ensemble des résultats concernant la comparaison des puissances relatives dans les différentes bandes de fréquence et la variabilité de la fréquence dominante postérieure entre les 7 groupes figurent dans le tableau 13.

	Témoins	TCL-V	TCL+V	TCV	MCL	MA+V	MA-V	P value
Delta	0,30 ±0,14	0,33 ±0,12	0,39 ±0,15	0,41 ±0,18	0,44 ±0,18	0,47 ±0,21	0,48 ±0,18	<0,0001 MA (±V) > témoins*** MCL > témoins*** TCV > témoins***
Theta	0,14 ±0,10	0,14 ±0,06	0,17 ±0,09	0,20 ±0,10	0,20 ±0,08	0,17 ±0,08	0,19 ±0,09	0,001 MA-V MCL et TCV > témoins*** MA-V MCL et TCV > TCL-V***
Alpha1	0,30 ±0,16	0,26 ±0,13	0,23 ±0,13	0,24 ±0,15	0,18 ±0,13	0,18 ±0,12	0,15 ±0,11	<0,0001 MA (±V) et MCL > témoins*** TCL(±V) et TCV > MA-V***
Alpha2	0,17 ±0,09	0,18 ±0,12	0,12 ±0,07	0,08 ±0,05	0,12 ±0,11	0,11 ±0,12	0,09 ±0,06	< 0,0001 MA (±V) TCV et MCL < témoins*** MA (+V et -V) et MCL < TCL-V***
Beta1	0,07 ±0,04	0,07 ±0,03	0,06 ±0,05	0,04 ±0,03	0,04 ±0,03	0,04 ±0,03	0,05 ±0,04	0,000 MA+V TCV et MCL < témoins*** MA+V TCV et MCL < TCL-V***
Beta2	0,03 ±0,02	0,03 ±0,02	0,03 ±0,03	0,02 ±0,03	0,02 ±0,01	0,02 ±0,02	0,03 ±0,04	0,002 MA+V et TCV < témoins*** MA+V < TCL-V*** TCV < TCL-V***
DFV 1	17,68% (±6,89%)	21,56% (±4,77%)	22,92% (±5,43%)	21,92% (±5,04%)	22,97% (±4,79%)	24,37% (±5,79%)	26,07% (±5,67%)	< 0,0001 TCL (±V) et MA (±V) > témoins *** MA-V > TCV *** MA-V > TCL-V ***
DFV 2	1,58 ±0,56	1,98 ±0,39	1,99 ±0,41	1,87 ±0,39	1,9 ±0,3	2,06 ±0,39	2,15 ±0,41	< 0,0001 TCL (±V) > témoins *** MA-V > TCV *** MA-V > MCL **

Tableau 13 : Puissances relatives DELTA, THETA, ALPHA1, ALPHA2, BETA1, BETA2, DFV 1 et 2 : Variabilité de la fréquence dominante postérieure (Pz) selon les groupes. MA+V : Maladie d'Alzheimer avec participation vasculaire. MA-V : Maladie d'Alzheimer sans participation vasculaire, MCL : Maladie à corps de Lewy, TCL+V : troubles cognitifs légers d'origine vasculaire, TCL-V : troubles cognitifs légers d'origine non vasculaire, TCV : Troubles Cognitifs d'origine Vasculaire. Les résultats figurent sous la forme de : Moyenne ± SD. Dans la colonne de droite figurent le niveau de significativité de la comparaison au sein de l'ensemble du groupe témoins + malades et les différences au sein de ces derniers dont la différence atteint le seuil de signification corrigé de Bonferroni (*** p<0,0024 lorsque les patients et les témoins sont analysés dans la même session, **p<0,0033 lorsque les patients sont analysés sans les témoins). Les résultats moyens du groupes « Patients » sont donnés à titre indicatif.

DELTA

L'ensemble des groupes de TCM se distinguaient des témoins par une plus grande puissance relative **DELTA** ($p < 0,0001$ pour les sujets MA+V, MA-V et MCL, $p = 0,001$ pour les sujets TCV). La puissance relative delta était en effet en moyenne de $0,30 \pm 0,14$ chez les témoins, contre $0,47 \pm 0,21$ dans le groupe MA+V, $0,48 \pm 0,18$ dans le groupe MA-V, $0,44 \pm 0,18$ dans le groupe MCL, et de $0,41 \pm 0,18$ dans le groupe TCV. La différence de puissance relative DELTA entre MA-V et TCL+V, entre MCL et TCL-V et entre TCL-V et témoins est associée à un score de significativité $< 0,05$, mais n'atteint pas le niveau de signification corrigé de Bonferroni de 0,0024. Le niveau de significativité des comparaisons est rapporté dans le tableau 14. La distribution de la prévalence de la puissance relative DELTA est illustrée dans la figure 11.

	MA+V	MA-V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA+V		>5%	>5%	>5%	>5%	0,001	< 0,0001
MA-V	>5%		>5%	0,021	0,031	< 0,0001	< 0,0001
MCL	>5%	>5%		>5%	>5%	0,019	0,000
TCV	>5%	0,021	>5%		>5%	0,028	0,000
TCL+V	>5%	0,031	>5%	>5%		>5%	0,007
TCL-V	0,001	< 0,0001	0,019	0,028	>5%		>5%
Témoins	< 0,0001	< 0,0001	0,000	0,000	0,007	>5%	

Tableau 14 : Niveaux de significativité des différences observées entre les groupes de malades sur la puissance relative DELTA. Les résultats atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni ($p = 0,0024$) apparaissent en gras dans des cellules oranges.

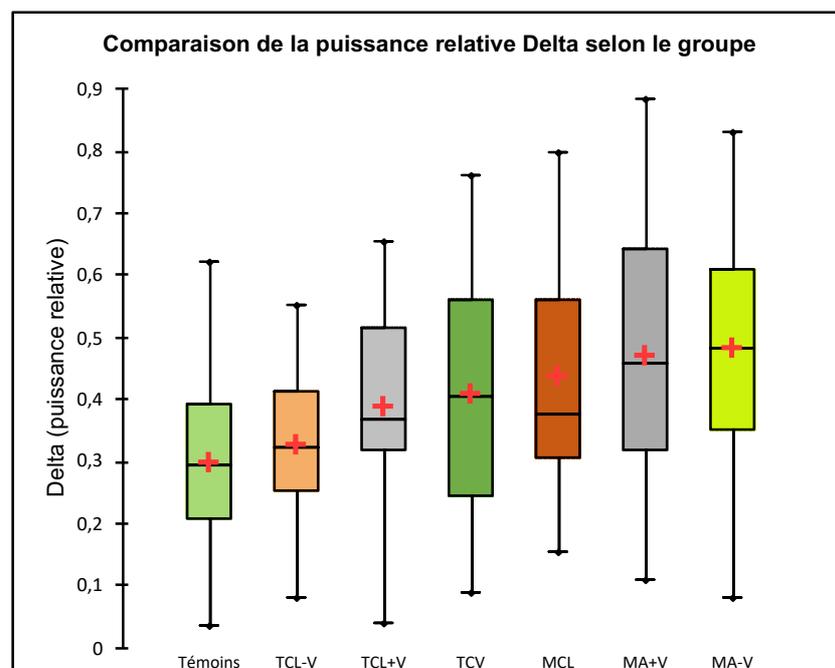


Figure 11 : Box plots ; représentation des puissances relatives Delta selon le groupe. La croix rouge correspond à la valeur moyenne pour chaque groupe. La médiane est figurée par la barre horizontale médiane.

THETA

Les groupes MA-V, TCV et MCL se distinguaient des témoins par une plus grande puissance relative **THETA** ($p < 0,0001$) et des sujets TCL-V ($0,0001$ pour les patients MA-V et MCL ; $< 0,0001$ pour les patients TCV). Elle était en effet en moyenne de $0,14 \pm 0,10$ chez les témoins et de $0,14 \pm 0,06$ dans le groupe TCL-V, contre $0,19 \pm 0,09$ dans le groupe MA-V, $0,20 \pm 0,08$ dans le groupe MCL et $0,20 \pm 0,10$ dans le groupe TCV. La différence de puissance relative THETA entre MA+V et TCL-V, MA+V et le groupe témoins, TCL+V et MCL, TCV et le groupe témoins est associée à un score de significativité $p < 0,05$, mais n'atteint pas le niveau de signification corrigé de Bonferroni de $0,0024$. Le niveau de significativité des comparaisons est rapporté dans le tableau 15. La distribution de la prévalence de la puissance relative THETA est illustrée dans la figure 12.

	MA+V	MA-V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA+V		>5%	>	>5%	>5%	0,028	0,004
MA-V	>5%		>5%	>5%	>5%	0,002	< 0,0001
MCL	>5%	>5%		>5%	0,078	0,001	< 0,0001
TCV	>5%	>5%	>5%		0,043	< 0,0001	< 0,0001
TCL+V	>5%	>5%	>5%	0,043		>5%	0,047
TCL-V	0,028	0,002	0,001	< 0,0001	>5%		>5%
Témoins	0,004	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,047	>5%	

Tableau 15 : Niveaux de significativité des différences observées entre les groupes de malades sur la puissance relative THETA ; les résultats atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni ($p = 0,0024$) apparaissent en gras dans des cellules oranges.

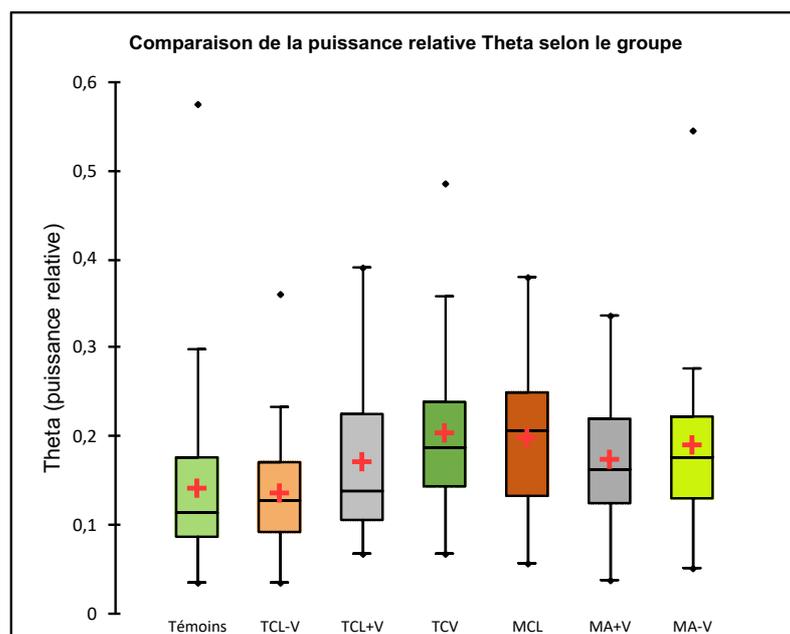


Figure 12 : Box plots ; représentation des puissances relatives Theta selon le groupe. La croix rouge correspond à la valeur moyenne pour chaque groupe. La médiane est figurée par la barre horizontale médiane.

ALPHA1

Les groupes MA+V, MA-V et MCL se distinguaient des témoins ($p < 0,0001$) par une plus faible puissance relative **ALPHA1** moyennée sur l'ensemble du scalp. Les membres du groupe MA-V présentaient également une puissance relative ALPHA1 moyenne ($0,18 \pm 0,12$) moindre que les sujets des groupes TCL-V ($0,26 \pm 0,13$; $p < 0,0001$), TCL+V ($0,23 \pm 0,13$; $p = 0,001$), et TCV ($0,24 \pm 0,15$; $p < 0,0001$). La différence de puissance relative ALPHA1 entre les groupes MA+V et TCL-V, MA+V et TCV, MCL et TCL-V, TCL+V et TCL-V, TCL+V et témoins, et TCL et témoins atteint un score $< 0,05$ mais excède le seuil de signification corrigé de Bonferroni de 0,0024 (cf tableau 16). La distribution de la prévalence de la puissance relative ALPHA1 est illustrée dans la figure 13.

	MA+V	MA-V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA+V		>5%	>5%	0,044	>5%	0,004	< 0,0001
MA-V	>5%		>5%	0,000	0,002	< 0,0001	< 0,0001
MCL	>5%	>5%		>5%	>5%	0,008	0,000
TCV	0,044	0,000	>5%		>5%	>5%	0,010
TCL+V	>5%	0,002	>5%	>5%		>5%	0,048
TCL-V	0,004	< 0,0001	0,008	>5%	0,320		>5%
Témoins	< 0,0001	< 0,0001	0,000	0,010	0,048	>5%	

Tableau 16 : Niveaux de significativité des différences observées entre les groupes de malades sur la puissance relative ALPHA1 ; les résultats atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni ($p = 0,0024$) apparaissent en gras dans des cellules oranges.

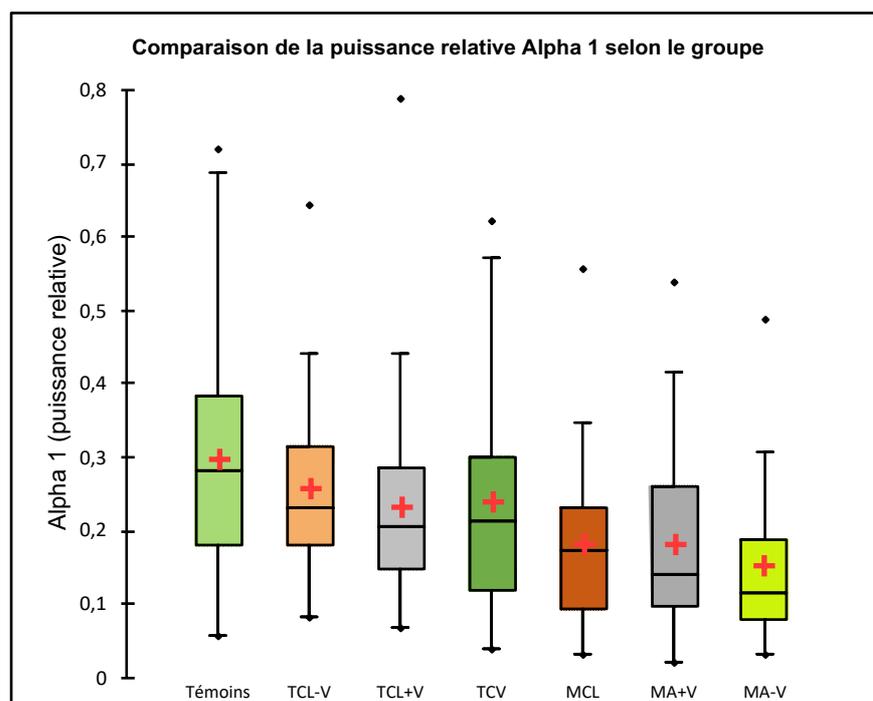


Figure 13 : Box plots ; représentation des puissances relatives Alpha 1 selon le groupe. La croix rouge correspond à la valeur moyenne pour chaque groupe. La médiane est figurée par la barre horizontale médiane.

ALPHA2

Le groupe témoin se distinguait des patients TCM (MA+V, MA-V et TCV : $p < 0,0001$ et MCL : $p = 0,000$) par une plus forte puissance relative **ALPHA2**. Les sujets TCL-V ($0,18 \pm 0,12$) se distinguaient des patients MA+V ($0,11 \pm 0,12$), MA-V ($0,09 \pm 0,06$), TCV ($0,08 \pm 0,05$) ($p < 0,0001$) et MCL ($0,12 \pm 0,11$; $p = 0,000$) par une meilleure préservation de cette bande de fréquence. On constate un niveau de significativité $< 0,05$ pour la différence de puissance relative ALPHA2 des groupes MA-V et TCL+V, TCL+V et TCL-V, et TCL+V et TCV (cf tableau 17). La distribution de la prévalence de la puissance relative ALPHA2 est illustrée dans la figure 14.

	MA+V	MA-V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA+V		>5%	>5%	>5%	>5%	< 0,0001	< 0,0001
MA-V	>5%		>5%	>5%	0,042	< 0,0001	< 0,0001
MCL	>5%	>5%		>5%	>5%	0,001	0,001
TCV	>5%	>5%	>5%		0,012	< 0,0001	< 0,0001
TCL+V	>5%	0,042	>5%	0,012		0,012	0,014
TCL-V	< 0,0001	< 0,0001	0,001	< 0,0001	0,012		>5%
Témoins	< 0,0001	< 0,0001	0,001	< 0,0001	0,014	>5%	

Tableau 17 : Niveaux de significativité des différences observées entre les groupes de malades sur la puissance relative ALPHA2 ; les résultats atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni ($p = 0,0024$) apparaissent en gras dans des cellules oranges.

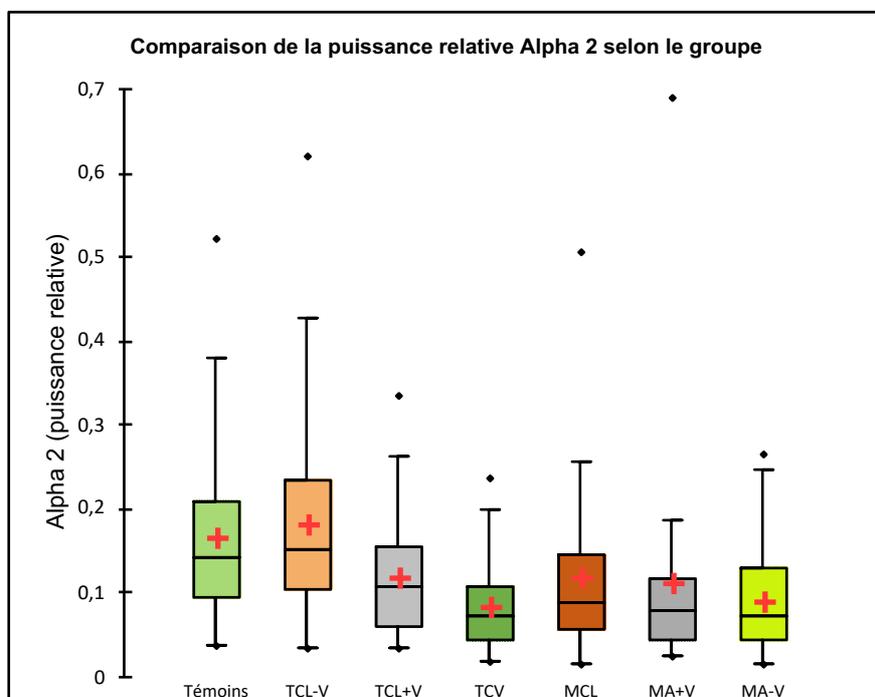


Figure 14 : Box plots ; représentation des puissances relatives Alpha 2 selon le groupe. La croix rouge correspond à la valeur moyenne pour chaque groupe. La médiane est figurée par la barre horizontale médiane.

BETA1

Les témoins se distinguaient des sujets MA+V, TCV ($p < 0,0001$) et MCL ($p = 0,000$) par une plus forte puissance relative **BETA1**. Les sujets TCL-V présentaient une meilleure préservation de cette bande de fréquence que les patients MA+V ($p = 0,000$), TCV ($p < 0,0001$) et MCL ($p = 0,001$). Le niveau de significativité des comparaisons est rapporté dans le tableau 18. Il est $< 0,05$ mais supérieur au seuil de Bonferroni pour les différences entre les MA-V et les témoins, et entre les TCV et les TCL+V. La distribution de la prévalence de la puissance relative BETA1 est illustrée dans la figure 15.

	MA+V	MA-V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA+V		>5%	>5%	>5%	>5%	0,000	< 0,0001
MA-V	>5%		>5%	>5%	>5%	0,009	0,005
MCL	>5%	>5%		>5%	>5%	0,001	0,000
TCV	>5%	>5%	>5%		0,041	< 0,0001	< 0,0001
TCL+V	0,05	>5%	>5%	0,041		>5%	>5%
TCL-V	0,000	0,009	0,001	< 0,0001	>5%		>5%
Témoins	< 0,0001	0,005	0,000	< 0,0001	>5%	>5%	

Tableau 18 : Différences significatives après correction de Bonferroni entre les groupes étudiés sur la puissance BETA1 ; les résultats atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni ($p = 0,0024$) apparaissent en gras dans des cellules oranges.

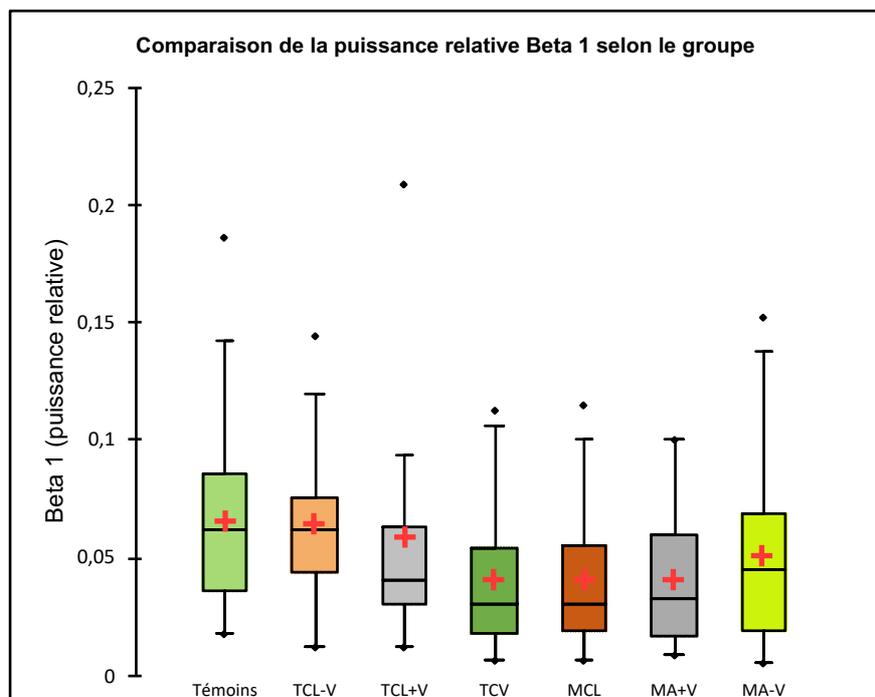


Figure 15 : Box plots ; représentation des puissances relatives Beta 1 selon le groupe. La croix rouge correspond à la valeur moyenne pour chaque groupe. La médiane est figurée par la barre horizontale médiane.

BETA2

Les témoins se distinguaient des patients MA+V ($p=0,000$) et TCV ($p<0,0001$) par une plus forte puissance relative **BETA2**. Les patients MA+V et TCV se distinguaient des sujets TCL-V ($p=0,0001$) par une moindre puissance relative BETA2. Le niveau de significativité des comparaisons est rapporté dans le tableau 19. On note une différence $< 0,05$ mais $> 0,0024$ pour les différences entre MA+V et MA+V, MA-V et TCV, MCL et TCL-V, MCL et entre le groupe MCL et le groupe témoins. La distribution de la prévalence de la puissance relative BETA2 est illustrée dans la figure 16.

	MA+V	MA-V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA+V		0,016	>5%	>5%	0,048	0,001	0,000
MA-V	0,016		>5%	0,014	>5%	>5%	>5%
MCL	>5%	>5%		>5%	>5%	0,011	0,006
TCV	>5%	0,014	>5%		>5%	0,001	< 0,0001<
TCL+V	0,048	>5%	>5%	>5%		>5%	>5%
TCL-V	0,001	>5%	0,011	0,001	>5%		>5%
Témoins	0,000	>5%	0,006	< 0,0001	>5%	>5%	

Tableau 19 : Différences significatives après correction de Bonferroni entre les groupes étudiés sur la puissance BETA2 ; les résultats atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni ($p=0,0024$) apparaissent en gras dans des cellules oranges.

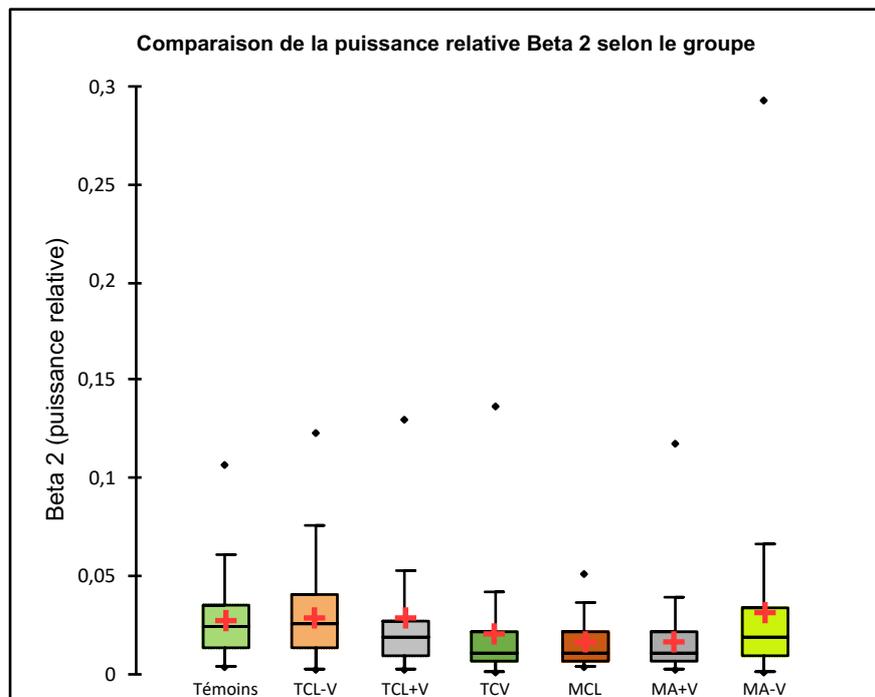


Figure 16 : Box plots ; représentation des puissances relatives Beta 2 selon le groupe. La croix rouge correspond à la valeur moyenne pour chaque groupe. La médiane est figurée par la barre horizontale médiane.

Variabilité de la fréquence dominante (4-12 Hz) : DFV1

Tous les groupes de TCM et le groupe TCL+V présentaient comparativement aux témoins une hausse de la variabilité DFV1. Les patients TCL-V et les sujets TCV présentaient une variabilité DF1 moyenne moindre que les sujets du groupes MA-V (respectivement 21,56% ±4,77% et 21,92% ±5,04% versus 26,07% ±5,67% ; $p < 0,0001$). Aucune différence n'atteint le seuil de signification corrigé de Bonferroni (0,0024). Le niveau de significativité des comparaisons est rapporté dans le tableau 20. Il est inférieur au seuil alpha de 0,05 mais $> 0,0033$ pour les différences entre MA+V et TCL-V, entre MA-V et MCL, et entre MA-V et TCL+V. La distribution de la variable DFV1 selon le groupe est illustrée dans la figure 17.

	MA+V	MA-V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA+V		>5%	>5%	>5%	>5%	0,048	< 0,0001
MA-V	>5%		0,025	< 0,0001	0,024	0,000	< 0,0001
MCL	>5%	0,025		>5%	>5%	>5%	0,000
TCV	>5%	< 0,0001	>5%		>5%	>5%	0,000
TCL+V	>5%	0,024	>5%	>5%		>5%	0,000
TCL-V	0,048	0,000	>5%	>5%	>5%		0,006
Témoins	< 0,0001	< 0,0001	0,000	0,000	0,000	0,006	

Tableau 20 : Différences significatives après correction de Bonferroni entre les groupes étudiés sur DF1 (variabilité modélisée comme écart type sur moyenne de la fréquence dominante dans la bande de fréquence Theta-Alpha sur l'électrode Pz) ; les résultats atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni ($p=0,0024$) apparaissent en gras dans des cellules oranges.

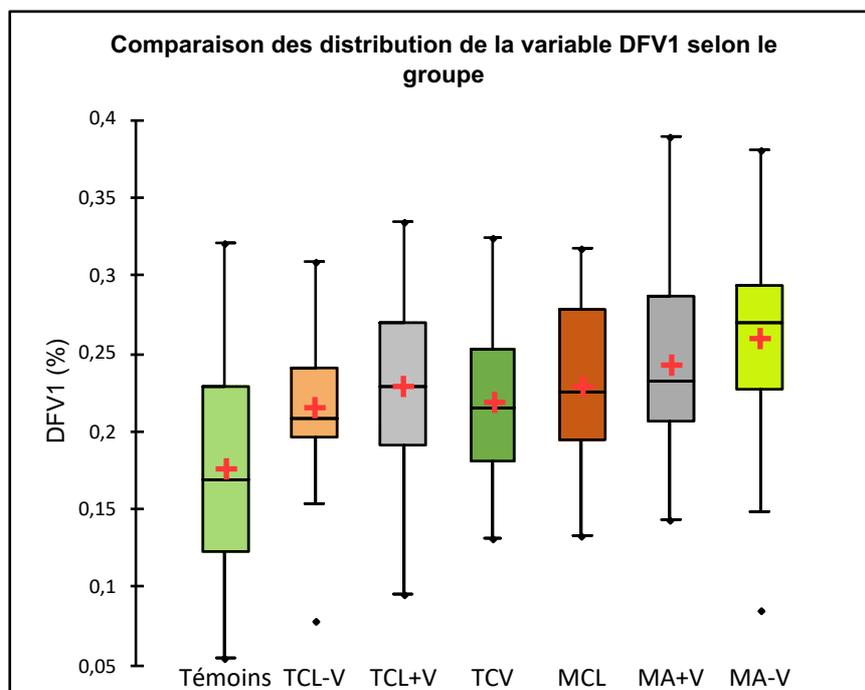


Figure 17 : Box plots ; Comparaison de la distribution de la variable DFV1 selon le groupe ; x=groupe ; y=variabilité exprimée comme écart type sur moyenne de la fréquence dominante dans la bande de fréquence Theta-Alpha. La moyenne est figurée par la croix rouge. La médiane est figurée par le trait horizontal.

Variabilité de la fréquence dominante (4-12 Hz) : DFV2

Les patients MA+V (2,06 ± 0,39 Hz) et MA-V (2,15 ± 0,41 Hz), ainsi que les patients TCL+V (1,99 ± 0,41 Hz) et TCL-V (1,98 ± 0,39) se distinguaient des témoins par une plus grande variabilité DFV2

($p < 0,0024$). Les patients MA-V (2,15 ± 0,41 Hz) présentaient une plus grande variabilité que les patients du groupe TCV (1,87 ± 0,39 Hz) ($p < 0,0024$) et que les patients du groupe MCL (1,9 ± 0,3 Hz)

($p < 0,0033$). Les DFV2 moyennes dans les groupes MCL et TCV ne différaient pas significativement de celle du groupe témoin. Le niveau de significativité des comparaisons est rapporté dans le tableau 21.

La distribution de la variable DFV2 selon le groupe est illustrée dans la figure 18.

	MA+V	MA-V	MCL	TCV	TCL+V	TCL-V	Témoins
MA+V		>5%	>5%	0,031	>5%	>5%	< 0,0001
MA-V	>5%		0,003	0,000	>5%	>5%	< 0,0001
MCL	>5%	0,003		>5%	>5%	>5%	0,013
TCV	0,031	0,000	>5%		>5%	>5%	0,004
TCL+V	>5%	>5%	>5%	>5%		>5%	0,000
TCL-V	>5%	>5%	>5%	>5%	>5%		< 0,0001
Témoins	< 0,0001	< 0,0001	0,013	0,004	0,000	< 0,0001	

Tableau 21 : Différences significatives après correction de Bonferroni entre les groupes étudiés sur DF2 (variabilité modélisée comme écart type de la fréquence dominante dans la bande de fréquence Theta-Alpha sur l'électrode Pz) ; les résultats atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni ($p=0,0024$) apparaissent en gras dans des cellules oranges. Les résultats atteignant le seuil de Bonferroni corrigé $p=0,0033$ apparaissent en gras dans des cellules bleues.

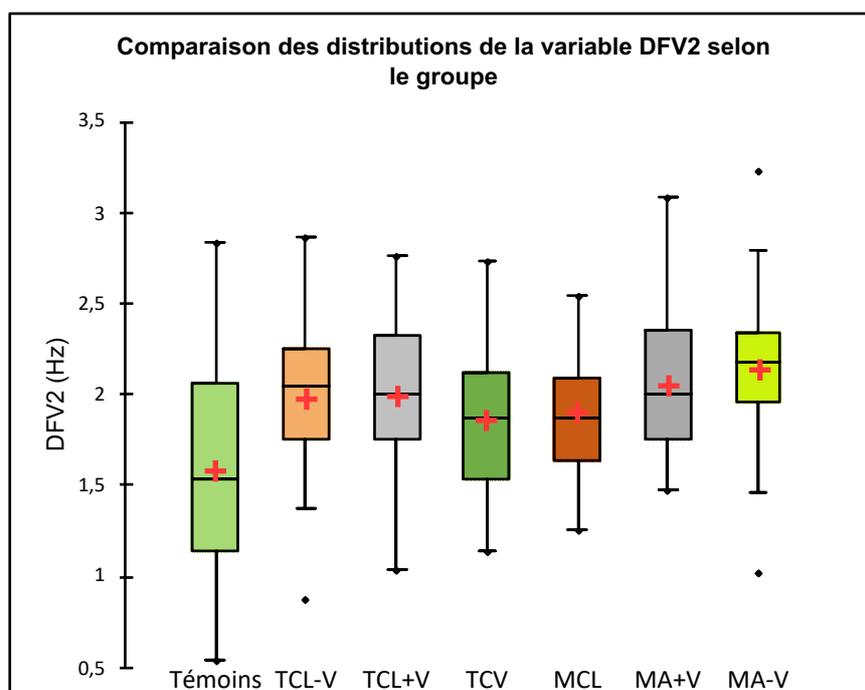


Figure 18 : Comparaison de la distribution de la variable DFV1 selon le groupe ; x=groupe ; y=variabilité exprimée comme l'écart type de la fréquence dominante dans les bandes Theta-Alpha. La moyenne est figurée par la croix rouge. La médiane est figurée par le trait horizontal.

Les analyses statistiques antérieures mettent en évidence de nombreuses différences dont le niveau de significativité est $<5\%$ mais reste supérieur au seuil de signification corrigé de Bonferroni. Nous avons donc utilisé des méthodes de classification distinctes des méthodes statistiques classiques, sous la forme de techniques de *machine learning*, pour tenter de classer efficacement les patients à l'échelle individuelle. Nous avons associé les données de puissances relatives dans les différentes bandes de fréquences, de variabilité de la fréquence dominante et de MMS dans un modèle de classification suivant un protocole *SVM* (cf matériel et méthodes). Nous avons pour cela divisé notre échantillon de patients aléatoirement en deux groupes : 196 patients ont été affectés au jeu d'apprentissage de l'algorithme, tandis que les 70 autres ont été affectés au jeu de validation. Le modèle obtenu permettait dans le jeu d'apprentissage une classification correcte de **100%** des cas (sensibilité 100%, spécificité 100%). L'efficacité globale de l'algorithme testé dans le jeu de validation était de 30%. Les indices de sensibilité et spécificité de notre classification par classe figurent dans le tableau 22.

Au sein du jeu de validation l'efficacité était maximale pour les sujets MA-V (80% de sujets correctement classés) et minimale pour les sujets TCL-V (7,69% de sujets correctement classés). 56% des sujets MA+V étaient classés MA-V, 22% étaient classés TCV et 11% étaient classés MCL. 61,5% des sujets TCL-V étaient classés MA-V, 7,6% étaient classés MCL, 30,8% étaient classés TCV. 67% des sujets TCL+V étaient classés MA-V, et 22% étaient classés TCV. 62,5% des sujets MCL étaient classés MA-V, 12,5% étaient classés MA+V, 12,5% étaient classés TCV. 52,4% des sujets TCV étaient classés MA-V, 4,8% étaient classés MA+V. La matrice de confusion de l'échantillon de validation de l'algorithme utilisé figure en tableau 23.

	Jeu d'apprentissage		Jeu de validation	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
MA-V	100,00%	100,00%	80,00%	41,67%
MA+V	100,00%	100,00%	11,11%	95,08%
TCL-V	100,00%	100,00%	7,69%	98,25%
TCL+V	100,00%	100,00%	11,11%	100,00%
MCL	100,00%	100,00%	12,50%	98,39%
TCV	100,00%	100,00%	42,86%	81,63%

Tableau 22 : Classification automatisée des patients selon le groupe en utilisant un protocole MVS (Machine Vecteur Support). Indicateurs de performance par classe pour les jeux d'apprentissage et de validation

De \ Vers	MA-V	MA+V	TCL-V	TCL+V	MCL	TCV	Total	% correct
MA-V	8	1	1	0	0	0	10	80,00%
MA+V	5	1	0	0	1	2	9	11,11%
TCL-V	8	0	1	0	0	4	13	7,69%
TCL+V	6	0	0	1	0	2	9	11,11%
MCL	5	1	0	0	1	1	8	12,50%
TCV	11	1	0	0	0	9	21	42,86%
Total	43	4	2	1	2	18	70	30,00%

Tableau 23 : Classification automatisée des patients selon le groupe en utilisant un protocole MVS (Machine Vecteur Support). Matrice de confusion pour l'échantillon de validation. Constitué de manière aléatoire, le jeu de validation comprend 10 sujets MA-V, 9 MA+V, 14 TCL-V, 9 TCL+V, 9 MCL et 21 TCV. La première colonne correspond aux classes auxquelles appartenaient effectivement ces sujets. La première ligne correspond aux classes auxquelles les patients ont été affectés dans le jeu de TC. La dernière colonne rapporte la proportion de patients bien classés dans chaque groupe de patients.

Discussion

Les résultats de notre étude démontrent que les différents groupes de malades se distinguent par leurs caractéristiques EEG visuelles et quantifiées, et qu'il est possible de classer les patients à l'échelle individuelle sur la base de ces données. Dans cette section nous discuterons des résultats cliniques et démographiques, puis les résultats de l'analyse visuelle et quantifiée des tracés à la lumière des données de la littérature adjointes de l'appareil critique que nous permet notre travail.

Discussion sur les résultats cliniques et démographiques

Discussion sur la composition des groupes

Les données démographiques et cliniques analysées reflètent les profils de patients qui, étant suivis pour des troubles cognitifs par le CMRR, ont bénéficié entre 2006 et 2017 d'EEG au CHU de Lille. Malgré l'absence de filière d'inclusion dédiée, la grande diversité de motifs justifiant la réalisation des EEG, et le nombre élevé de groupes analysés, les résultats obtenus sont compatibles avec les données de la littérature. On note au sein des patients présentant une MA, correspondant à 34% de notre échantillon, une proportion importante de 45% de pathologies mixtes vasculaires et dégénératives. Cette proportion dans notre échantillon rejoint la description autopsique réalisée en 1997 par Snowden et al, qui décrivaient 41,5% de colésions ^[25]. Cette étude décrivait cependant spécifiquement des lésions d'infarctus cérébraux, tandis que nous ne faisons pas de distinction entre les types de lésions vasculaires présentées par les patients. Les MCL représentaient 10,9% de notre échantillon et 15,1% des TCM. Cette proportion de MCL parmi les TCM est conforme aux 11 à 25% attendus dans la littérature^[17].

Âges de début des troubles, et âges de réalisation de l'EEG

Dans notre étude les patients MA+V étaient plus âgés que les patients des groupes TCL-V et MA-V ($77,4 \pm 9,5$ versus $69,8 \pm 15,8$ ans et $71,0 \pm 13,5$ ans ; $p=0,002$). La même différence était observée au niveau de l'âge de début des troubles ($71,9 \pm 9,4$ ans dans le groupe MA+V contre $62,6 \pm 16,5$ ans dans le groupe

TCL-V et $65,2 \pm 10,8$ ans pour les patients MA-V ; $p=0,001$). Ces différences sont attendues pour l'âge de début des troubles, et dès lors pour l'âge de réalisation de l'EEG. L'âge médian de début des troubles dans le groupe MA-V est de 64,8 ans. 48,4% des sujets de ce groupe avaient vu leur déclin cognitif débiter avant l'âge de 65 ans, et rentraient donc dans la catégorie des démences de survenue précoce. 69,7% des patients du groupe MA+V appartenaient à la catégorie des démences de survenue tardive, au-delà de 65 ans. Les modèles proposés par Jack et Holtzman en 2013 ^[113] résument les distinctions physiopathologiques entre MA de début précoce et MA de début tardif. La MA dite « pure », indemne de colésion vasculaire, y est assimilée à la MA de survenue précoce, dans laquelle la séquence d'évènements moléculaires induisant les troubles cognitifs correspond à ceux de l'hypothèse de la cascade amyloïde ^[114,115]. La surproduction et la diminution de clairance de l'A β 42 y serait responsable de la formation de plaques amyloïdes, induisant une tauopathie temporale médiale et promouvant sa diffusion au néocortex, à laquelle succèderaient les signes cliniques. Dans la MA tardive, faisant coexister les anomalies pathologiques de la MA et de pathologies non liées à la MA mais à l'âge, Jack et Holtzman évoquent une tauopathie initiale précédant les phénomènes amyloïdes, responsable d'une neurodégénérescence liée à l'âge. La pathologie A β surviendrait secondairement et potentialiserait la neurodégénérescence de la tauopathie, induisant sa dispersion dans le néocortex.

Traitements en cours

Consommation de benzodiazépines (BZD)

34,04% de nos patients recevaient un traitement par BZD. Ces thérapeutiques sont connues pour provoquer une activité rythmique rapide de type BETA de 20 à 30 Hz, faiblement voltée, à prédominance fronto-centrale apparaissant 6j après le début du traitement et disparaissant environ 7j après son arrêt [64]. Ils provoqueraient par ailleurs une diminution de l'alpha occipital et du delta pariétal [116].

Ceci n'explique donc pas les variations de puissance relative dans les bandes DELTA THETA et ALPHA qui sont les variables les plus discriminantes de notre étude.

Consommation d'antidépresseurs

27,3% des patients recevaient un traitement antidépresseur (27,42% des sujets MA-V, 30,23% des sujets MA+V, 37,93% des sujets MCL, 24,66% des sujets TCV, 25,58% des sujets TCL+V, 25,58% des sujets TCL-V). Les tricycliques et les tétracycliques induiraient une accentuation des activités THETA-DELTA, donneraient un aspect « pointu » aux tracés qui serait accentué par la stimulation lumineuse intermittente [64]. On note une augmentation des fréquences supérieures à 18Hz sous traitement par MIANSERINE [117]. Les réponses EEG aux IRS varient en fonction des molécules. Le traitement par ESCITALOPRAM renforcerait la puissance absolue BETA hémisphérique gauche, et induiraient une diminution de la puissance DELTA [118], alors que la PAROXETINE minimiserait la puissance ALPHA et renforcerait les puissances DELTA et THETA, ainsi que la puissance BETA antérieure [119]. La trop grande disparité inter-molécules et interindividuelle de l'effet des antidépresseurs sur l'EEG ne nous permet donc pas de prendre ces derniers en covariables de l'analyse même si ceux-ci ont pu avoir un effet potentiel sur la puissance spectrale de l'EEG de nos patients.

Consommation de nootropiques

Les nootropiques sont des traitements employés pour faciliter l'apprentissage, pour améliorer les performances mnésiques, et pour limiter le déclin cognitif. 12,4% de nos patients recevaient un traitement par nootropique, nommément le PIRACETAM, et la MEMANTINE (29,03% des sujets MA-V, 13,95% des sujets MA+V, 6,90% des MCL, 6,67% des TCL, 5,48% des TCV). Le PIRACETAM minimiserait les activités lentes et majorerait la puissance dans la bande de fréquence 8,5-12Hz et des hautes fréquences dans les régions antérieures ^[120]. Nous disposons de peu de données traitant de l'impact EEG de la MEMANTINE. Elle semble néanmoins minimiser les rythmes THETA pathologiques d'après l'étude de Sneddon et al en 2006 ^[121]. Nous retenons les mêmes réserves pour l'utilisation de ces molécules sur l'EEG de notre population que pour les antidépresseurs.

Consommation de traitements anticholinestérasiques

Dans notre travail, 41,94% des sujets MA-V, 20,93% des sujets MA+V, 10,96% des sujets TCV, 10,34% des sujets MCL et 6,67% des sujets TCL recevaient un traitement inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Or, l'altération du système cholinergique est au fondement du déclin cognitif comme des anomalies observées en EEG, qui sont étroitement associées aux biomarqueurs de neurodégénérescence ^[34,83,84,122]. L'équipe de Hartikainen retrouvait en 1992 ^[62] une corrélation entre le niveau d'activité DELTA et le taux d'acétylcholinestérase dans le liquide céphalo-rachidien. Soininen et al rapportaient la même année^[89] que la diminution du rythme de fond était corrélée à une réduction de l'activité dans le cortex frontal post-mortem de la choline acétyltransférase, enzyme clef de la synthèse d'acétylcholine. Adler et al^[123] rapportent sous traitement anticholinestérasique une diminution des puissances DELTA et THETA. Kogan et al^[124] décrivent également une diminution des rythmes THETA sous traitement par DONEPEZIL. Reeves et al^[125] rapportent une diminution de la puissance DELTA en région frontale. Cette équipe fait également état une diminution observée de la fréquence moyenne dans la bande de fréquence ALPHA sous traitement par DONEPEZIL. La GALANTAMINE réduirait la puissance absolue dans la bande beta dans les régions postérieures bilatérales et centrale droite ^[126]. L'importance de

l'usage d'anticholinestérasiques est dans ce travail une limite à la mise en évidence de différences significatives entre les groupes mais il n'apparaît pas éthique d'arrêter ces traitements afin de réaliser un EEG, cet arrêt ayant prouvé être délétère chez certains patients^[127,128]. Il s'agissait de plus d'une étude rétrospective visant à évaluer l'EEG dans une population traitée et non uniquement à visée étiopathogénique.

Discussion des résultats de l'analyse visuelle

EEG dans le groupe témoin

Le score GTE médian des sujets témoins était dans notre travail de 1,5. Une analyse plus fine nous apprend que 50% d'entre eux présentait un GTE 1, 24% un GTE à 2, 9,52% un GTE à 3, 7,14% un GTE à 6, 9,52% un GTE à 5, 2,38% un GTE à 6, 0% un GTE à 7 et 1,19% un GTE à 8. 70,24% présentaient donc un GTE ≤ 2 et 88,9% un GTE ≤ 4 et 96,42% un GTE < 6 . Le score de 6 a été évoqué comme le seuil de normalité par Strijers^[53] et Jonkman^[129], mais le faible nombre d'études portant sur le GTE ne permet pas d'en confirmer la valeur.

Les publications de Strijers et al en 1997^[53] et de Claus et al 1999^[54], qui exploitaient les données d'une même étude plus vaste parue en 1997^[130], rapportaient un GTE moyen chez les témoins de 4.4 ± 2.1 . Notre résultat plus faible doit être interprété à l'aune de l'âge des patients étudiés : $78,4 \pm 4,7$ ans pour Strijers et Claus contre $67 \pm 14,6$ ans dans notre étude. Il faut toutefois mentionner la prévalence bien plus haute des anomalies EEG rapportées dans des études plus anciennes et portant sur le vieillissement normal. Soininen et al en 1982^[85] rapportaient à ce sujet 29% d'EEG anormaux chez les sujets considérés comme sains, et s'étonnaient de la faiblesse de la prévalence des anomalies comparativement aux études qui leur étaient antérieures. Ce résultat est compatible avec la constatation dans notre groupe témoins de 30,95% d'anomalies focales (dont 13,10% légères unilatérales et 15,48% légères bilatérales), avec une nette prédominance d'asymétrie du rythme de fond et d'ondes THETA intermittentes temporales unilatérales notamment gauches,

GTE dans les troubles cognitifs : comparaison avec les études antérieures.

Dans ce travail le GTE est significativement plus élevé dans les groupes de patients (MA-V, MA+V, MCL, TCV, TCL+V et TCL-V) que dans le groupe témoin ($p < 0,0001$). Il est également plus élevé parmi les TCM que chez les TCL. Aucune différence n'atteint le seuil de significativité (corrigé de Bonferroni de 0,0024) entre les groupes de TCM. Nous n'observons donc pas de différence entre les patients MA+V, MA-V et MCL. Ces résultats contredisent les données de la littérature. Plusieurs raisons permettent de l'expliquer. Roks et al ^[55] et Lee et al ^[5] retrouvaient des scores GTE significativement plus élevés chez les MCL que chez les MA. Ces études se fondaient sur la comparaison de groupes appariés par âge et par sévérité de la maladie. Les patients avaient donc fait l'objet d'une sélection préalable. Si celle-ci permet effectivement une comparaison optimale des groupes, elle constitue en elle-même un biais potentiel de sélection. Nos données étaient quant à elles issues de la pratique quotidienne du service de neurophysiologie, et reflètent de ce fait davantage la disparité des résultats EEG observables dans chaque pathologie. Roks rapporte un GTE médian de 5 chez les MA, contre 11 chez les MCL. Lee fait état d'un GTE médian de 4 chez les MA et 9 chez les MCL. Les MMS médians des sujets MA étaient dans les études de Roks et Lee respectivement de 22 (13 à 29) et 24 (14 à 28), contre 20 (10 à 30) dans notre travail dans le groupe MA±V et 20 (10-30) dans le groupe MA-V. La plus grande sévérité et la plus grande amplitude de scores MMS dans le groupe MA de notre échantillon apportent une première explication à la non reproduction des résultats des études antérieures. On note également une grande différence dans la fréquence des traitements anticholinestérasiques entre les études. Les comparaisons sont résumées dans le tableau 2.

Groupe	Variables	Roks et al ^[23]	Lee et al ^[24]	Travail actuel	
MA	Effectif	35	54	91 (MA±V)	50 (MA-V)
	MMS	22 (13-29)	24 (14-28)	21 (10-30)	20 (10-30)
	I-Chol (%)	5,7	3,7	31,18	54,84
	GTE	5 (1 – 15)	4 (1 – 16,5)	8 (1 – 18)	8 (1-18)
MCL	Effectif	18	29	29	
	MMS	23 (12-29)	25 (18-28)	20 (10-29)	
	I-Chol (%)	11,1	3,4	10,71	
	GTE	11 (4 - 24)	9 (2,5 – 21)	9 (1 – 19)	

Tableau 24 : Comparaison des populations étudiées dans les études de Roks et al 2008, Lee et al 2015, et dans notre travail ; I-Chol = anticholinestérasique ; les résultats des scores MMS et GTE apparaissent sous la forme : médiane (valeur minimale – valeur maximale). La présence de lésions d'origine vasculaire n'étant pas précisée dans les articles de Lee et Roks, nous faisons apparaître les résultats de notre étude dans les groupes MA-V et MA±V, ce dernier correspondant à l'association des groupes MA-V et MA+V.

Applicabilité

Le GTE score permet à l'échelle du groupe de distinguer efficacement les patients en fonction de leur statut : sains, troubles cognitifs légers, troubles cognitifs majeurs. Son efficacité à l'échelle individuelle est faible. Associé au MMS il permet une classification de 37% des patients en fonction de leur pathologie sous-jacente dès lors que leur MMS est ≥ 10 . Si ce score permet effectivement d'affiner l'approche statistique uniquement basée sur l'argument de fréquence, l'usage dans ce travail d'arbres de régression dont l'efficacité est évaluée par l'application de la règle majoritaire ne permet pas d'exclure que le GTE ne participe qu'à constituer de plus nombreux groupes au sein desquels la probabilité d'une classification exacte pourrait relever du hasard.

Si le GTE apparaît au terme de cette première analyse comme un score de sévérité davantage que comme un score permettant de distinguer les sujets en fonction de leur pathologie, il faut noter la variabilité de son association avec le score MMS dans les différents groupes. Les scores de détermination (R^2 , marquant la fraction de la variance du GTE « expliquée » par la corrélation GTE-MMS) varient en effet d'un facteur 4 entre les groupes. C'est au sein du groupe MA-V que l'association des deux variables est la plus étroite ($R^2 = 0,4633$: le MMS rend compte de 46,33% de la variation du score GTE), suivi du groupe MCL ($R^2 = 0,2885$) et du groupe TCV ($R^2 = 0,1851$). C'est dans le groupe TCL+V que la corrélation est la moins importante ($R^2 = 0,1198$). L'association du GTE au MMS est illustrée en fonction des groupes par la figure 19. L'importance de la corrélation du GTE au MMS dans le groupe MA-V tient certainement à ce que ce score a initialement été conçu pour décrire au sein de cette pathologie l'aggravation du tracé EEG avec la sévérité des troubles. Depuis une première publication, signée par Jonkman et al 1989^[129], et bien que le GTE ait été évalué dans la démence associée à la Maladie de Parkinson par Weerd et al en 1990^[131], ce score s'est surtout distingué par sa capacité à discriminer différents stades de sévérité au sein des sujets présentant une MA^[54]. La relative spécificité du GTE à la MA permet d'expliquer une variabilité du score selon la pathologie (selon que les anomalies observées sont plus ou moins proches de celles attendues dans la MA).

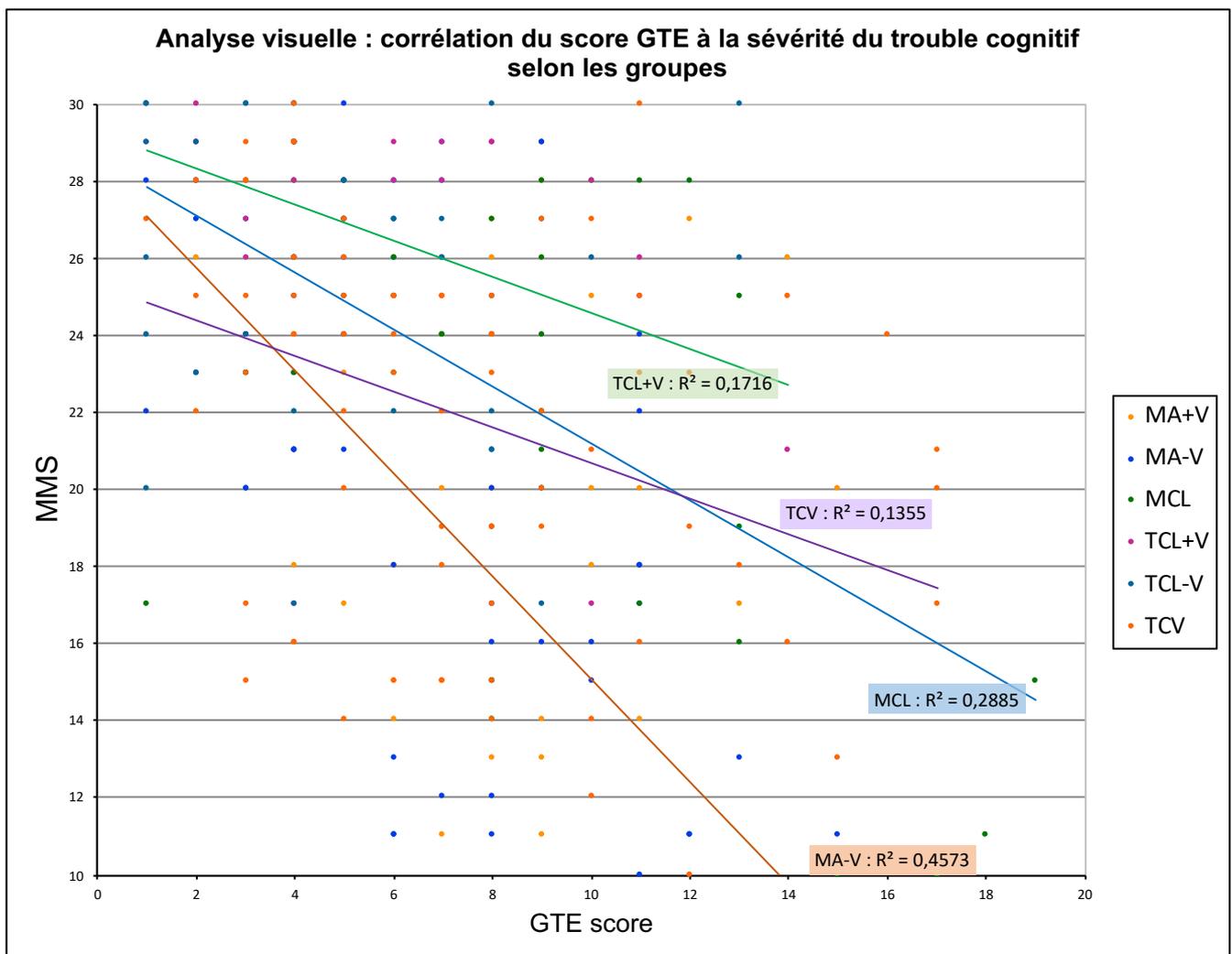


Figure 19 : Nuage de points et courbes de coefficient de détermination ; Analyse visuelle : corrélation du score GTE à la sévérité du trouble cognitif en fonction du groupe parmi MA-V (Maladie d'Alzheimer sans participation vasculaire), MCL (Maladie à Corps de Lewy), TCL+V (Troubles cognitifs légers d'origine vasculaire) et TCV (Troubles cognitifs d'origine vasculaire). Il n'existe pas de corrélation significative entre ces scores chez les patients MA+V.

Discussion sur l'évaluation EEG lorsque le MMS est particulièrement bas

Nous avons fait le choix dans ce travail de ne pas inclure de patient présentant des troubles cognitifs sévères associés à un score MMS < 10. Plusieurs raisons ont guidé ce choix. Au sein des patients suivis au CMRR du CHU de Lille ayant bénéficié d'au moins un EEG entre 2006 et 2017, 15 sujets seulement correspondaient à cette description. 80% (n=12) présentaient une MA sans atteinte vasculaire, 13% (n=2) une MA+V, et 7% (n=1) des troubles cognitifs d'origine vasculaire. La relative homogénéité étiologique des sujets les plus sévèrement atteints ne nous permettait pas de prétendre distinguer en leur sein les patients en fonction de leur pathologie selon les variables de l'analyse EEG. Le suivi évolutif des troubles cognitifs majeurs très marqués est limité. Le score MMS est conçu pour distinguer les troubles

cognitifs légers et modérés des sujets sains, et son efficacité diminue lorsque les troubles sont très avancés [132,133]. Si certains auteurs ont rapporté l'inefficacité de l'analyse visuelle pour évaluer l'aggravation des troubles des TCM avancés [60,85], la plupart ont exclu ces patients de leurs analyses.

L'apport diagnostique de l'EEG dans les troubles cognitifs les plus sévères n'est pas évaluable dans notre population. Il est possible que l'EEG apporte une information quant à la survenue de lésions n'entrant pas directement dans le cadre de la pathologie neurodégénérative dans le cas de la MA et de la MCL. Les lésions d'origine vasculaires, si peu homogènes qu'elles puissent être, semblent en effet avoir une signature EEG distincte de celle des pathologies neurodégénératives. L'apparition de lésions neuropathologiques de MCL dans le courant évolutif d'une MA semble selon les données de la littérature pouvoir être visualisée en EEG^[56]. La survenue d'évènements épileptiques est également corrélée aux données électroencéphalographiques.

Discussion sur les variables qEEG

Les puissances spectrales permettaient dans notre analyse de distinguer efficacement les sujets TCM des sujets TCL et des témoins. La figure 20 illustre la distribution dans chaque groupe des puissances relatives des différentes bandes de fréquence.

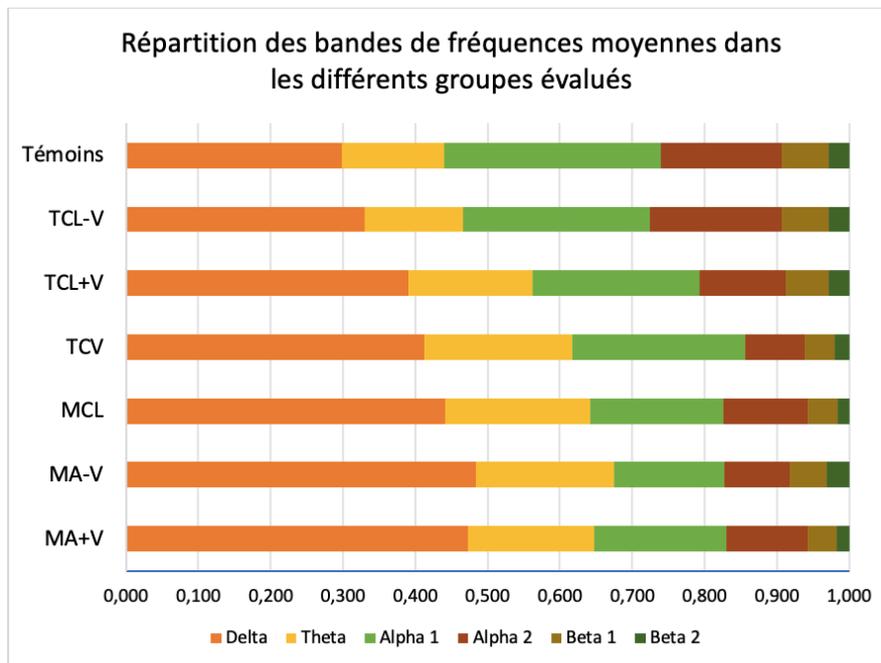


Figure 20 : Distribution dans chaque groupe des puissances relatives des différentes bandes de fréquence. TCL-V = troubles cognitifs légers non vasculaires ; TCL+V = troubles cognitifs légers d'origine vasculaire ; TCV = troubles cognitifs d'origine vasculaire ; MCL = Maladie à Corps de Lewy ; MA-V = Maladie d'Alzheimer sans participation vasculaire (« pure ») ; MA+V = Maladie d'Alzheimer avec participation vasculaire.

Caractéristique des TCM

La puissance DELTA permettait de distinguer les patients atteints de TCM (MA+V, MA-V, MCL, TCV) des témoins, où elle était moins élevée. Les puissances ALPHA 1 et ALPHA 2 était de même significativement différente entre ces groupes, plus élevées chez les témoins que chez les TCM. Les puissances THETA et BETA étaient légèrement moins performantes dans la distinction des TCM et des témoins. La puissance relative THETA n'était pas significativement différente entre les groupes MA+V et témoins, la puissance BETA 1 n'était pas significativement différente entre les groupes MA-V et témoins, et la puissance BETA 2 n'était significativement différente qu'entre les groupes MA+V et TCV comparativement aux témoins. Elle ne distinguait pas les patients MA-V et MCL des sujets sains. La variabilité dans sa description DFV1 distinguait les patients MA-V des sujets TCV et TCL-V, les TCL(±V) et les MA(±V) des témoins. La variable DFV2 permettait de distinguer les patients TCL(±V) des témoins, les MA-V des TCV et les MA-V des MCL.

A la lumière de ces résultats nous pouvons décrire les marqueurs qEEG les plus saillants de chacun des groupes de TCM quand ils sont comparés aux sujets « sains ». Les sujets MA+V seraient définis par une hausse de la puissance DELTA et une diminution des puissances ALPHA (1 et 2) et BETA (1 et 2). Les patients MA-V se définiraient sur le plan qEEG par une hausse des puissances DELTA et THETA et une baisse des puissances ALPHA 1 et 2, avec une augmentation de la variabilité de la fréquence dominante (THETA-ALPHA sur Pz). Les tracés des patients MCL seraient marqués par une élévation des puissances DELTA et THETA, et par une diminution des puissances ALPHA (1 et 2) et BETA 1. Les patients atteints de TCV présenteraient une augmentation des puissances DELTA et THETA, et une diminution des puissances ALPHA haute et BETA (1 et 2), ainsi qu'une augmentation de la variabilité de la fréquence dominante (DFV1). Ces résultats sont tous compatibles avec les données de la littérature que nous rapportons succinctement en introduction [37,39,56,57,68,73,77-79,88,91,92,94,102,104-107,134,135].

Caractéristiques des TCL

Nous notons qu'aucune bande de fréquence ne permettait isolément de distinguer efficacement les sujets TCL des sujets témoins. Les scores de significativité des comparaisons entre les patients TCL-V et les témoins en particulier excèdent systématiquement le seuil de 5%. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette discordance avec les données de la littérature rapportées en introduction. L'étude de Babiloni en 2006^[73] évaluait les pathologies par paires et n'avait donc pas recours à la correction de Bonferroni, ce qui facilitait la mise en évidence de différences. Les différences objectivées dans les publications de Babiloni en 2009 et 2011^[83,110], et dans la publication de Rossini en 2006^[76] n'étaient significatives qu'en région pariéto-occipitale. Celles décrites dans les études de Jelic étaient significatives uniquement au niveau des paires d'électrodes F4-C4 et P3-O1 en 1996, et T5-O1 en 2000^[77,78]. Pourtant selon notre analyse préalable, menée électrode par électrode, aucune puissance spectrale focale ne permettait d'obtenir de meilleur résultat que la moyenne de la puissance spectrale par bande sur le scalp.

Toutes les études mentionnées ci-dessus se basaient sur l'analyse EEG par paires d'électrodes, qui repose sur la réjection du mode commun en opérant une soustraction entre les signaux reçus par les deux

électrodes. Cette méthode fait disparaître une activité reçue à l'identique en deux points distinct du scalp et amplifie la différence entre les deux signaux.

Les publications citées signalaient toutes une diminution parmi les TCL de la puissance ALPHA1. Or le rythme alpha n'est pas un phénomène univoque. Si l'on observe en effet une grande variabilité en fréquence et en amplitude de ces oscillations en fonction de l'âge et des performances cognitives, on note également chez un même sujet une importante variabilité topographique de l'ALPHA^[48]. Les électrodes centrales affichent habituellement un ALPHA compris entre 7 et 10 Hz, là où les électrodes occipitales présentent une fréquence de l'ALPHA comprise entre 10 et 12 Hz. L'amplitude du rythme ALPHA, généralement faible en région frontale et élevée en région occipitale chez les adultes jeunes, évolue chez les sujets âgés vers une prédominance frontale du rythme ALPHA. Ces signaux sont générés par l'activité de « réseaux alphas » largement distribués dans le cerveau^[46], et pouvant être différemment affectés au cours des processus physiopathologiques responsables de troubles cognitifs. Il est dans ce contexte vraisemblable que l'identification dans ces travaux d'une différence de puissance spectrale ALPHA1 entre les TCL et les sujets contrôles soit expliquée par une différence d'altération des réseaux alphas générant ces activités dans les différents lobes cérébraux.

Cette hypothèse semble corroborée par la démonstration par l'équipe de Babiloni en 2009 d'une différence de puissance spectrale ALPHA1 pariéto-occipito-temporale entre les sujets TCL de profil amnésique et les sujets de profil non-amnésique. La même publication rapportait une corrélation entre la puissance ALPHA1 au niveau des carrefours et le volume hippocampique^[83].

Nous rapportons en figure 21 les résultats de l'étude de Barzegaran et al de 2017 analysant spécifiquement les phénotypes alphas occipito-pariétal (ACR1) et occipito-temporal (ACR2). Cette illustration permet de prendre la mesure de la diversité des phénomènes physiologiques à l'origine du « rythme alpha »^[136].

De plus les données d'évolution des troubles cognitifs des TCL dont nous disposons faisaient apparaître une grande dispersion des taux de déclin cognitif là où l'équipe de Babiloni décrivait en 2011 une

différence significative de puissance ALPHA1 pariéto-temporale au sein des TCL amnésiques selon leur évolution (stable, dégradation ou amélioration) [81].

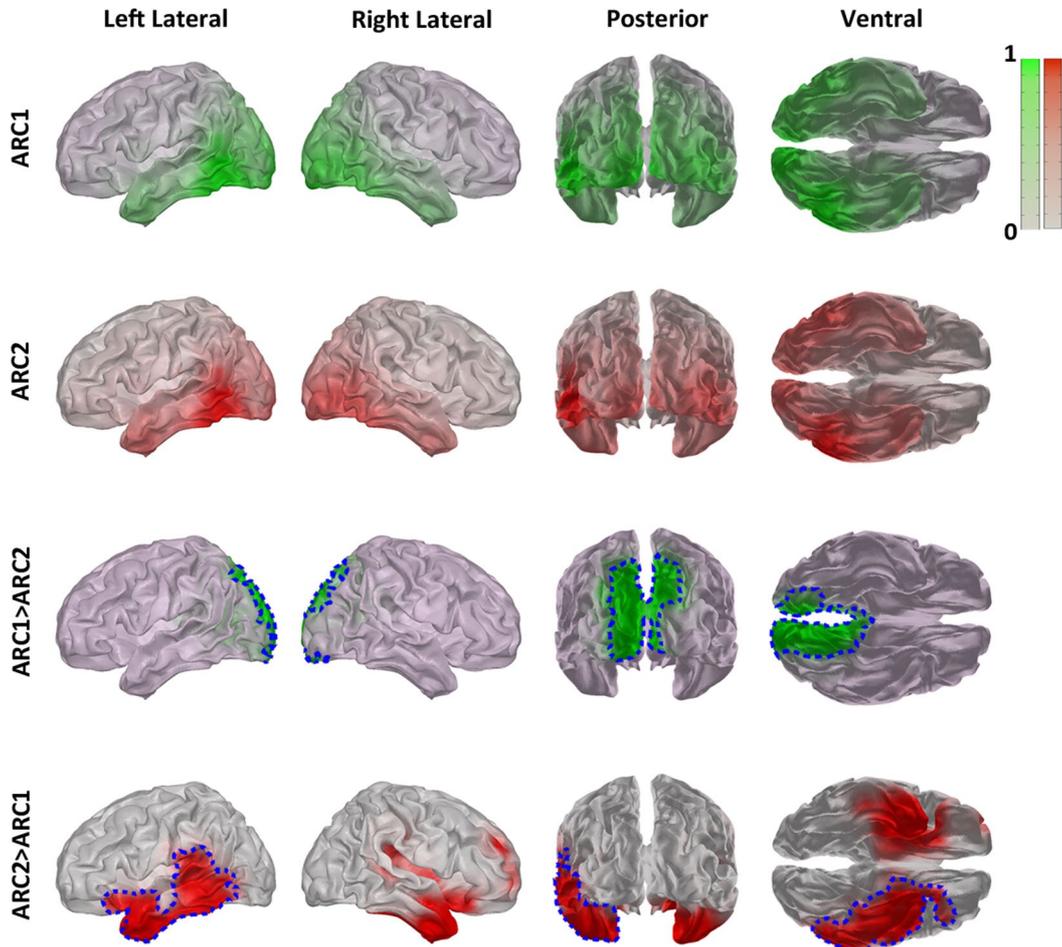


Figure 21 : Tirée de l'étude de Barzegaran et al 2017 décrivant deux phénotypes « alphas » retrouvés en région postérieure en analyse de source (33 sujets sains, âge compris entre 20 et 45 ans). ACR1 = composant occipito-pariétal, haute fréquence ; ACR2 = composant occipito-temporal, basse fréquence. Les auteurs précisent que 2 sujets (6%) présentaient un troisième composant (ACR1 prime), proche du composant ACR1. L'illustration figure sur les 4 faces des hémisphères cérébraux la localisation des composants ACR1 (en vert) et ACR2 (en rouge), puis fait apparaître dans les deux dernières lignes les régions dans lesquelles prédominent l'un ou l'autre de ces composants (ACR1 : vert détourné en bleu ; ACR2 : rouge détourné en bleu). On remarque dans cette analyse portant uniquement sur les régions postérieures une relative spécificité du composant ACR1 de haute fréquence pour les régions occipito-pariétales internes, là où le composant ACR2 de basse fréquence prédomine nettement en région temporale.

Différences entre les TCM et les TCL

La puissance relative DELTA était significativement plus faible parmi les patients TCL-V que dans les groupes MA+V et MA-V. La puissance relative THETA était légèrement plus performante dans la distinction des patients TCL et TCM, étant plus élevée dans les groupes MA-V, MCL et TCV que dans le groupe TCL-V. La puissance ALPHA1 était significativement plus faible dans le groupe MA-V que dans les groupes TCL-V et TCL+V. La puissance ALPHA 2 présentait la meilleure performance de discrimination

des groupes TCM et TCL, significativement plus faible dans tous les groupes de TCM (MA+V, MA-V, MCL et TCV) que dans le groupe TCL-V. La puissance relative BETA1 était plus élevée parmi les patients TCL-V que dans les groupes MA+V, MCL et TCV, là où la puissance BETA2 ne différait significativement qu'entre les patients TCL-V et MA+V. La variabilité de la fréquence dominante était plus élevée parmi les patients MA-V que dans le groupe TCL-V.

Au sein des TCM

La puissance ALPHA2 et la variabilité du tracé DFV1 étaient significativement différentes entre le groupe MA-V et le groupe TCV, plus élevée pour la première, plus faible pour la seconde. La variabilité DFV2 distinguaient les sujets MA-V des patients présentant une MCL et des TCV. La préservation de la bande de fréquence ALPHA 2 est ainsi meilleure parmi les TCV, et la variabilité plus élevée parmi les MA. Seule la variabilité de la fréquence dominante conçue comme son écart type (DFV2) permet de distinguer les sujets MA-V des patients MCL. Notons que la variabilité de la fréquence dominante des patients MCL était dans notre travail inférieure à celle observée chez les patients MA. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette discordance avec les données de la littérature.

L'étude d'Andersson et al en 2008^[104] comparait à un groupe contrôle une série de patients présentant une MA ou une MCL. Ils observaient de plus grandes puissances relatives et absolues DELTA et THETA et de plus faibles puissances relatives et absolues ALPHA et BETA chez les patients MCL que dans le groupe MA. Ils retenaient des différences atteignant un seuil de significativité $p < 0,01$ mais ne respectant pas le seuil corrigé pour des analyses multiples ($p < 0,001$). L'étude de Van der Zande et al^[56] comparait en 2018 les données qEEG entre un groupe MA, un groupe MCL et un groupe MA+MCL distinct par le profil de biomarqueurs du LCR. Cette équipe retrouvait une différence significative entre les patients MA et les patients MCL, avec et sans colésions MA, des puissances DELTA et THETA (plus élevées chez les MCL), et des puissances ALPHA 1, ALPHA 2 et BETA (plus élevées chez les MA). Ils n'objectivaient pas de différence significative entre les sous-groupes de malades MCL : les anomalies spécifiques

de la Maladie à Corps de Lewy invisibiliserait l'impact de la Maladie d'Alzheimer sur les tracés électroencéphalographiques. Dans cette étude cependant, les comparaisons entre groupes ont été menées par paires. Il en est de même pour l'étude de Stylianou et al en 2018, qui comparait des patients MA et MCL à des sujets contrôles. L'équipe rapportait que les patients MCL présentaient comparativement aux sujets MA une augmentation de la puissance THETA (de manière diffuse) et une diminution de la puissance ALPHA (en régions frontales, postérieures et latérales) et BETA (de manière diffuse). Nous ne retrouvons pas, contrairement à l'équipe de Barber et al en 2000^[71] de meilleure préservation de la fréquence ALPHA dans le groupe MA que parmi les patients MCL. La publication de Barber et al tentaient cependant de décrire des variations des données qEEG entre deux groupes dont certaines caractéristiques cliniques majeures différaient. L'âge des patients ($67,5 \pm 6,29$ ans dans le groupe MCL contre $60,7 \pm 7,32$ ans dans le groupe MA) et le MMS ($17,2$ dans le groupe MCL contre $9,4$ dans le groupe MA) étaient plus élevés parmi les MCL que chez les MA. Compte tenu de l'association régulièrement rappelée entre ralentissement du rythme de fond et du degré de déclin cognitif, ces données ne sont pas interprétables comme faisant la démonstration de différences entre les groupes de malades.

La variabilité souffre dans la littérature d'une description peu précise. Elle peut être décrite comme l'écart-type de la fréquence dominante dans une bande donnée, ou comme le rapport de l'écart-type sur la moyenne de cette fréquence dominante. Cette seconde méthode permet de s'affranchir de la dispersion de la valeur absolue de la fréquence dominante au sein de la bande d'intérêt. Dans notre travail les patients des groupes MCL et TCV présentaient une variabilité (DFV2 : écart type) inférieure à celle des patients MA. Ce résultat, en accord avec le travail de Stylianou et al^[39], se distingue du rapport de Bonanni^[37,57,105]. Les patients évalués par l'équipe de Bonanni et al appartenaient cependant à la classe des MA du sujet jeune, apparaissant avant l'âge de 65 ans, et dont les caractéristiques physiopathologiques et EEG sont spécifiques. Les patients de ces deux études présentaient tous un $MMS \geq 20$.

Nous ne revenons pas sur les proportions importantes au sein de nos patients de sujets recevant des traitements anticholinestérasiques et nootropes, déjà mentionnées plus haut, dont peu de publications comparables font état.

Discussion sur la classification automatisée des patients

Le tableau 25 résume les différences entre les groupes ayant atteint de score de signification corrigé de Bonferroni pour les différentes variables qEEG utilisées.

	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL-V	TCL+V	Témoins
MA-V			DFV 2**	Alpha 1*** DFV 1** DFV 2**	Alpha 1*** Alpha 2*** DFV 1**	Alpha 1***	Delta*** Theta*** Al- pha1*** Al- pha2*** DFV 2***
MA+V						Alpha 2*** Beta 1*** Beta 2***	Delta*** Al- pha1*** Al- pha2*** Beta 1*** Beta 2*** DFV 2***
MCL	DFV 2**					Alpha 2*** Beta 1***	Delta*** Theta*** Al- pha1*** Al- pha2*** Beta 1***
TCV	Alpha 1*** DFV 1*** DFV 2***					Alpha 2*** Beta 1*** Beta 2***	Delta*** Theta*** Al- pha2*** Beta 1*** Beta 2***
TCL-V	Alpha 1*** Alpha 2*** DFV 1**	Alpha 1** Alpha 2*** Beta 1*** Beta 2***	Alpha 2*** Beta 1***	Alpha 2*** Beta 1*** Beta 2***			DFV 2***
TCL+V	Alpha 1***						DFV 2***
Témoins	Delta*** Theta*** Alpha 1*** Alpha 2*** DFV 2***	Delta*** Alpha 1*** Alpha 2*** Beta 1*** Beta 2*** DFV 2***	Delta*** Theta*** Alpha 1*** Alpha 2*** Beta 1***	Delta*** Theta*** Alpha 2*** Beta 1*** Beta 2***	DFV 2***	DFV 2***	
Comparaisons par groupe, au sein de l'ensemble de l'échantillon évalué. P < seuil de signification corrigé de Bonferroni de 0,0024 (7 groupes) *** P < seuil de signification corrigé de Bonferroni de 0,0033 (6 groupes) **							

Tableau 25 : Variables qEEG atteignant le seuil de signification corrigé de Bonferroni dans la comparaison des différents groupes

Ces variables (puissances relatives ALPHA 1 ALPHA 2 BETA 1 BETA 2 THETA et DELTA) ont été intégrées avec le MMS dans un algorithme de classification automatisée (*MVS*) de *machine learning*. Nous avons choisi de ne pas intégrer les données de traitement dans ce protocole en dépit des différences significatives mentionnées plus haut en raison du faible effectif de patients recevant des traitements sédatifs (n=6) parmi les MCL. Les traitements anticholinestérasiques et les nootropes en ont été exclus en raison de la variabilité rapportée de l'impact de ces différentes molécules sur l'EEG.

En dépit de la faible efficacité des variables qEEG mentionnées pour distinguer au sein de l'échantillon global étudié les différents groupes de TCM entre eux, les résultats apportés par le SVM lors de l'apprentissage des variables sont excellents, puisque 100% des patients ont été correctement classés. Les résultats de la classification des patients dans le jeu de validation sont moins positifs, puisque 2/3 des sujets ont été attribués au mauvais groupe lors de la phase de validation.

Le succès de la phase d'apprentissage contraste avec la relative pauvreté des résultats obtenus dans la distinction initiale des TCM entre eux au sein du groupe entier des patients étudiés. Plusieurs raisons contribuent à expliquer cette différence. La méthodologie du SVM, examinant les patients selon les variables fournies à la recherche d'« hyperplans », ou plans de « re-description », au sein desquels de nouvelles variables peuvent apparaître discriminantes est au cœur de l'efficacité de cet algorithme. Il fait apparaître des modalités de discrimination qui restaient cachées lors de l'analyse globale au sein des 7 groupes, pour laquelle le seuil de significativité est abaissé par la correction de Bonferroni. Pour s'en rendre compte, nous avons récapitulé dans le tableau 26 les variables qEEG atteignant lors d'une analyse groupe par groupe le seuil de significativité classique de 0,05. Ces résultats ne remettent pas en question ceux qui sont rapportés plus haut, et ne peuvent pas prétendre à l'exactitude statistique garantie lors des évaluations antérieures. Cette méthodologie est plus pauvre que celle mise en place dans notre étude. Elle a cependant l'intérêt de mettre à jour dans l'espace plus restreint de la comparaison par paires les différences entre chaque groupe de malades quand ils sont conçus comme indépendants et n'appartenant pas au continuum des troubles cognitifs que nous prétendions investiguer dans ce travail.

	MA-V	MA+V	MCL	TCV	TCL-V	TCL+V	Témoins
MA-V		Beta 2	DFV 1 DFV 2	Delta Alpha 1 Beta 2 DFV 1+2	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1 DFV 1+2	Delta Alpha 1+2 DFV 1	Delta Theta Alpha1+2 Beta 1
MA+V	Beta 2		0	DFV 1 DFV 2	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1+2 DFV 1	Alpha 1 Beta 1+2	Delta Theta Alpha1+2 Beta 1+2
MCL	DFV 1 DFV 2	0		0	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1+2	0	Delta Theta Alpha1+2 Beta 1+2
TCV	Delta Alpha 1 Beta 2 DFV 1+2	DFV 1 DFV 2	0		Delta Theta Alpha 2 Beta 1+2	Theta Alpha 2 Beta 1+2	Delta Theta Alpha1+2 Beta 1+2
TCL-V	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1 DFV 1+2	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1+2 DFV 1	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1+2	Delta Theta Alpha 2 Beta 1+2		Alpha 2	0
TCL+V	Delta Alpha 1+2 DFV 1	Alpha 1 Beta 1 Beta 2	0	Theta Alpha 2 Beta 1+2	Alpha 2		Delta Theta Alpha1+2
Témoins	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1+2	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1+2	Delta Theta Alpha 1+2 Beta 1+2	0	Delta Theta Alpha 1+2	

Tableau 26 : variables qEEG atteignant le seuil de significativité de 0,005 lors d'une comparaison par paires

Problématique spécifique des pathologies mixtes en EEG

Association de lésions d'origine vasculaire aux lésions spécifiques de la MA

Un des résultats les plus saisissants de ce travail est l'inégalité de l'efficacité discriminante des paramètres EEG entre les groupes selon que des lésions vasculaires se surajoutent ou non à une pathologie neurodégénérative. Notre échantillon ne nous permettait pas de distinguer au sein des sujets MCL les patients présentant une pathologie mixte ou non et c'est donc au sein des groupes MA que ce résultat est le plus évident.

Analyse visuelle

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de scores GTE et short-GTE entre les patients MA+V et MA-V, mais il est remarquable qu'il existe une corrélation entre le score GTE et le score MMS dans le groupe MA-V alors que l'évolution de ces scores apparaît disjointe dans le groupe MA+V. On remarque en analysant la classification obtenue par l'arbre CHAID qu'au sein du groupe de 1^{er} ordre MMS >25, les patients MA+V sont plus représentés dans le groupe de 2nd ordre [MMS>25 ; GTE>7], où ils représentent 20% de l'effectif, que dans les groupes correspondant aux score GTE moins élevés pour un MMS similaire. Les patients MA-V semblent suivre une règle de répartition inverse : ils sont nettement plus représentés dans les groupes [MMS>25 ; GTE≤5] et [MMS>25 ; GTE]5-7]] où ils représentent respectivement 10 et 42,8% de l'effectif des groupes, là où les patients MA+V représentent 3,33% et 0% de l'effectif. La même constatation est faite dans les nœuds de 2nd ordre issus du groupe MMS≤25, comme le montre la figure 22. L'analyse des résultats des sous-scores du GTE des patients MA-V et MA+V pris isolément nous apprend que le sous-score « anomalies focales » est significativement plus élevé chez les sujets MA+V que chez les sujets MA-V. Cette analyse sortant du cadre du sujet traité dans ce travail, les résultats n'en figurent dans le tableau 27 qu'à titre indicatif.

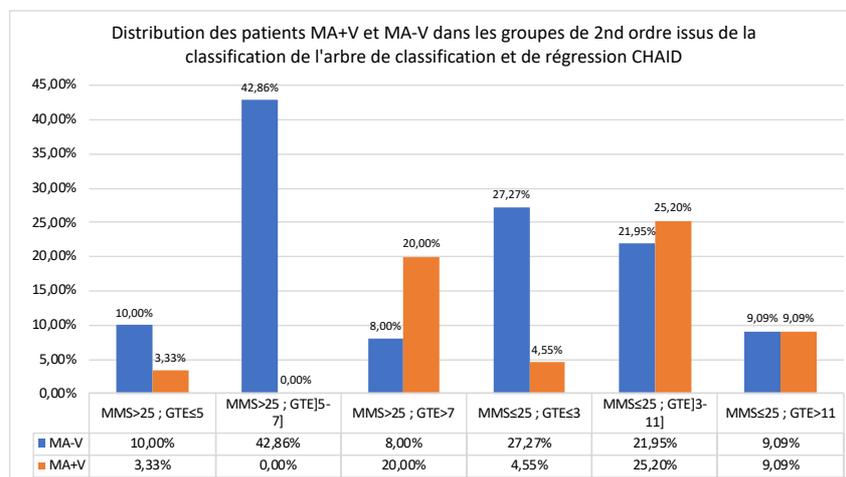


Figure 22 : Diagramme en bâtons ; illustration de la distribution des patients MA-V (bleu) et MA+V (orange) dans les groupes de 2nd ordre issus de la classification CHAID. On observe une tendance chez les patients MA+V à présenter à MMS égal, comparativement aux sujets MA-V, des scores GTE plus élevés. Les 3 premiers histogrammes en partant de la gauche correspondent au nœud de 2nd ordre MMS>25, présentant les troubles cognitifs les moins marqués. Les trois histogrammes de droite correspondent au nœud de 1^{er} ordre MMS≤25, dans lequel les troubles cognitifs sont les plus sévères.

Sous scores du GTE	MA-V	MA+V	p-value
1 – Rythme de fond	2 (0-5)	2 (0-5)	>5%
2- Activité d'ondes lentes	2 (0-4)	1 (0-4)	>5%
3- Réactivité du rythme de fond	1 (0-2)	1 (0-2)	>5%
4- Activités paroxysmiques	0 (0-5)	0 (0-3)	>5%
5- Anomalies focales	1 (0-4)	2 (0-3)	0,007
6 - Ondes aiguës	0 (0-4)	0 (0-3)	>5%

Tableau 27 : Résultats – fournis à titre indicatif - de l'analyse comparative MA+V versus MA-V des sous-scores du GTE ; seuil de significativité = $p < 0,05$.

Analyse quantifiée

Les sujets MA-V présentait une augmentation significative de la puissance relative THETA comparativement aux témoins, non retrouvée dans le groupe MA+V. Il n'existait pourtant pas de différence significative de puissance THETA moyenne entre les groupes MA+V et MA-V. La puissance alpha1 distinguait effectivement MA+V et MA-V des témoins mais permettait une distinction uniquement entre MA-V et les groupes TCL(±V) et TCV. La performance discriminante de l'alpha2 était équivalente dans les groupes MA+V et MA-V. Les puissances relatives BETA 1 et 2 ne distinguaient pas les sujets MA-V des autres groupes, alors qu'elle était plus faible chez les MA+V que chez les témoins et les TCL-V. La

variable DFV1 permettait de distinguer les MA+V et MA-V des témoins. Son efficacité était toutefois supérieure dans le groupe MA-V puisqu'elle le distinguait également des groupes TCV et TCL-V. La variable DFV2 permettait une distinction des MA-V des TCV et des MCL, alors qu'elle était inefficace à distinguer le groupe MA+V de quelque autre groupe que ce soit.

Aucune variable ne distinguait à l'échelle du groupe les patients MA+V des sujets MA-V ou des TCV. De fait les sujets MA+V présentent un profil EEG qui apparaît à bien des égards comme intermédiaire entre celui de la MA « pure » et celui des TCV, tantôt plus proche de l'un ou de l'autre, illustrée dans la figure

23.

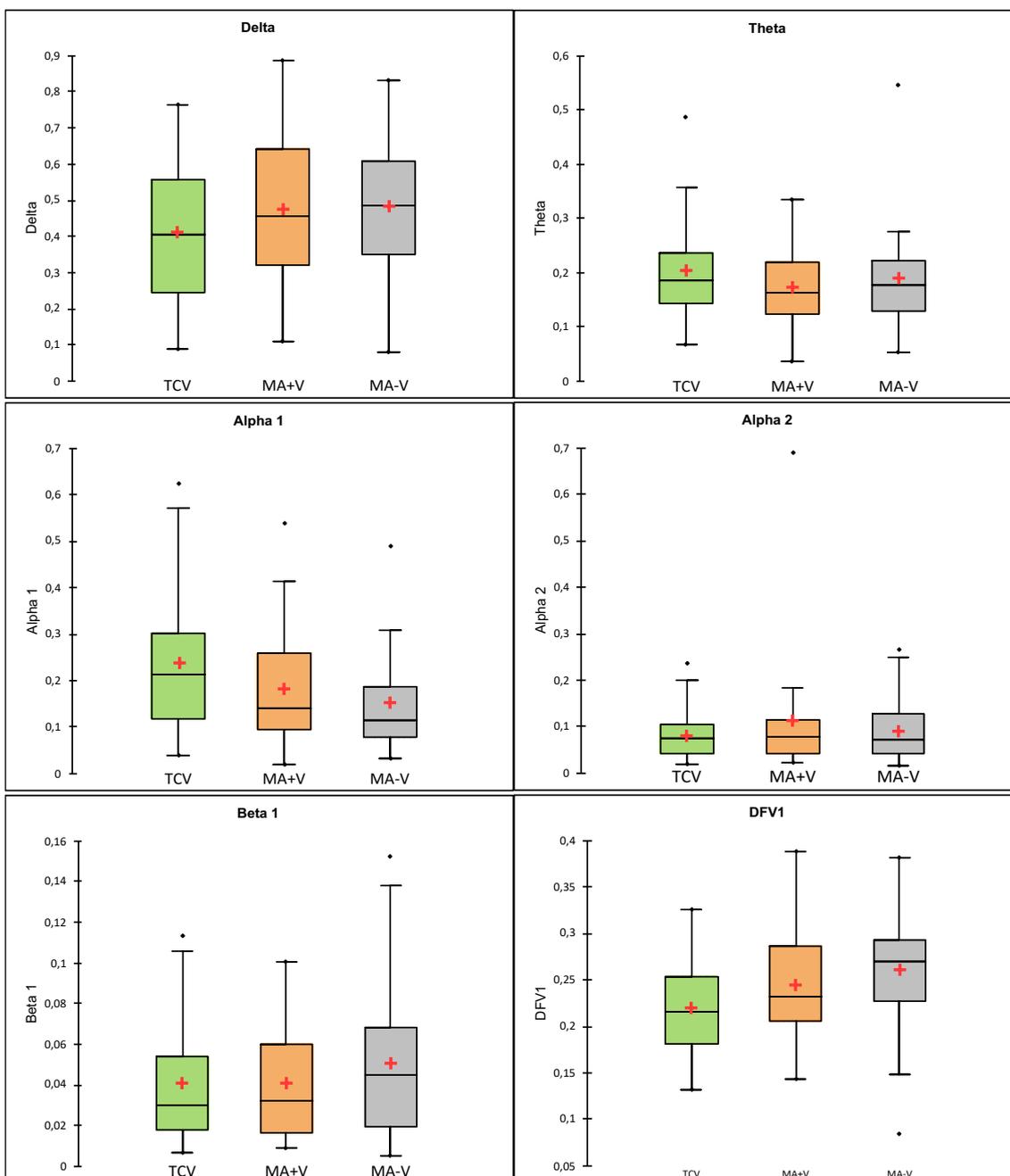


Figure 23 : Puissances relatives dans les bandes de fréquences Delta Theta Alpha1 Alpha2 et Beta, et variabilité DFV1 des sujets TCV, MA+V et TCV. Illustration de l'aspect intermédiaire du profil EEG des sujets MA+V entre les patients TCV et MA+V ; la moyenne est figurée par une croix rouge ; la médiane est figurée par une barre horizontale au milieu des boîtes à moustaches.

L'examen détaillé des résultats de l'algorithme VMS fait apparaître une grande différence d'efficacité de classification des malades MA selon qu'une pathologie vasculaire s'y surajoute ou non. La sensibilité de la classification non supervisée est de 80% pour le groupe MA-V contre seulement 11,11% dans le groupe MA+V, avec un profil de spécificité inverse (41,67% pour les sujets MA-V contre 95,08% pour les sujets MA+V). On observe que sur les 9 sujets appartenant au groupe MA+V dans l'échantillon de validation, 5 (soit 62,4%) ont été classés dans le groupe MA-V et 2 (soit 22,2%) dans le groupe TCV, 1 (soit 11,1%) dans le groupe MCL. 1 seul patient a été classé dans la bonne catégorie. A contrario sur les 10 sujets MA-V appartenant au jeu de validation, 8 (soit 80%) ont été adéquatement classés. 1 seul sujet MA-V a été classé dans la catégorie MA+V (cf matrice de confusion ; tableau 23). Ces résultats sont à mettre en perspective avec ceux de l'analyse visuelle qui faisaient apparaître une disjonction entre l'aggravation des troubles et l'aspect EEG dans le groupe MA+V.

Corrélations anatomo-électrophysiologiques

Le profil EEG facilement identifiable des patients MA-V par l'algorithme VMS se distingue donc de celui des sujets présentant une association de lésions de MA et de lésions d'origine vasculaire, moins aisément reconnaissable. Peu d'études d'EEG quantifiées ont exploré les anomalies rencontrées dans les pathologies mixtes, et leurs résultats n'atteignent pas de consensus. Celle menée par Gasser et al ^[137] en 2008 rapportait une augmentation des puissances DELTA et THETA chez les sujets MA+V comparativement aux sujets MA-V. La puissance ALPHA2 apparaissait mieux préservée parmi les pathologies mixtes que dans la MA pure. Babiloni et al ^[138] retrouvaient également une meilleure préservation de l'alpha (1 et 2) chez les sujets MA+V que chez les patients MA-V de manière diffuse, exception faite de la région frontale. Leurs résultats contredisaient cependant ceux de Gasser et al pour la puissance relative DELTA, supérieure dans les MA pures comparativement aux pathologies mixtes chez Babiloni. L'étude de l'équipe de Houmani et al en 2018 ^[97] se basait sur des marqueurs qEEG spécifiques que nous n'avons pas explorés (« epoch-based entropy » et « bump model »), mais se rapprochait de notre travail par l'usage d'un algorithme MVS pour tenter une classification automatisée des patients. Sur les 5 patients

MA (n=41) mal classés dans leur étude, 2/5 présentaient une pathologie mixte sur les 21 sujets que comptait ce groupe. Pour comparaison, dans notre travail, parmi les 19 patients présentant une MA (vasculaire ou non) dans le jeu de validation, 6 parmi les mixtes et 9 parmi les MA pures ont été classés dans un des deux groupes MA. En reprenant les termes de l'étude de Houmani et al, nous atteignons un taux de classification correcte de 78,9% dans le groupe MA.

Troubles cognitifs légers et participation vasculaire

Aucune variable qEEG ne permettait de distinguer à l'échelle du groupe les patients TCL+V des TCL-V. dans les analyses deux à deux, seule la puissance ALPHA1 apparaissait mieux préservée chez les TCL-V. La puissance THETA apparaît moins élevée parmi les TCL-V que chez MA-V MCL et TCV. Les puissances Beta (1 et 2) sont mieux préservées dans le groupe des troubles cognitifs légers sans atteinte vasculaire que dans les groupes MA+V et TCV. La puissance Beta2 est plus faible dans le groupe MCL que parmi les patients TCL-V.

Les TCL-V présentaient le moins bon taux de classification correcte, puisque seuls 7,69% des patients TCL-V ont été affectés dans la bonne catégorie. Ils étaient massivement classés MA-V (8/13) et dans une moindre mesure TCV (4/13). Les TCL+V présentaient un taux de classification correcte de 11,11%. Ils étaient également majoritairement classés dans le groupe MA-V (6/9). Si l'efficacité des marqueurs EEG dans la distinction des sujets TCL±V semble influencée par la présence de lésions vasculaires, l'hétérogénéité probable des étiologies sous-jacentes limite l'interprétation de ces résultats.

Précision(s) au sein du groupe MCL

Le faible effectif de notre groupe MCL ne nous permet pas de distinguer en son sein les sujets présentant des colésions de MA ou vasculaires. Notre classification des sujets MCL repose par ailleurs sur les résultats de l'étude de Van der Zande^[56], qui ne retrouvait pas de différence significative entre les sujets MCL selon la présence ou non de lésions de type MA. 17,2% de nos sujets MCL présentaient une

association MA+MCL, 27,6% une association MCL+V. Cette relative hétérogénéité explique probablement le peu de caractéristiques distinctives des MCL dans notre étude.

Problématique de la précision du diagnostic clinique

En l'absence de données anatomopathologiques ou génétiques pour la plupart de nos patients, notre étude se proposait de comparer les résultats des analyses EEG à une classification clinico-biologique et d'imagerie des sujets qui se conformait aux critères diagnostiques les plus récents des différentes pathologies étudiées. Le diagnostic de certitude (*gold-standard*) repose pourtant sur l'analyse neuropathologique et c'est donc à cette aune que les critères diagnostiques doivent être évalués.

L'efficacité du diagnostic des pathologies dites « pures » a été évaluée par de multiples études autopsiques. L'étude de Beach et al en 2012 ^[139], qui évaluait pourtant des critères diagnostiques relativement anciens de la Maladie d'Alzheimer, leur attribuait une sensibilité variant de 70,9% à 87,3% et une spécificité variant de 44,3% à 70,8%. Une méta-analyse plus récente ^[140] rapportait une sensibilité de 85,4% et une spécificité de 77,7% pour la distinction clinico-biologique et par l'imagerie de la Maladie d'Alzheimer vis-à-vis des autres pathologies responsables de troubles cognitifs. La méta-analyse menée par Rizzo et al en 2018 ^[141] nous enseigne que les critères diagnostiques de la Maladie à Corps de Lewy de McKeith 2005 ^[142], qui ont été révisés en 2017, présentaient une sensibilité de 88,8%, une spécificité de 77,5% et une précision de 88,4%.

Les données de la littérature apportent un éclairage moins favorable sur l'efficacité du diagnostic des pathologies dites mixtes. En effet, l'étude menée par Grandal Leiros et al en 2018 ^[143], pour ne citer qu'elle, retrouvait une concordance de 62% seulement entre les diagnostics clinique et anatomopathologique des sujets présentant une Maladie d'Alzheimer et une pathologie mixte MA+V.

Nous rapportons en introduction la fréquence importante des colésions vasculaires chez les patients atteints de Maladie d'Alzheimer, et certaines hypothèses étiopathogéniques esquissant des liens de causalité entre la survenue des différentes lésions observées dans les deux pathologies.

Au regard des éléments mentionnés ci-dessus, il nous semble essentiel de pondérer les résultats de notre propre étude. Ainsi la classification même sur laquelle nous basions l'entraînement des algorithmes de classification automatisée des patients, bien qu'opérateur, était probablement imparfaite. Il pourrait être pertinent d'analyser l'efficacité de notre méthode de classification par la reprise de l'ensemble des dossiers de patients mal classés par leurs variables EEG à la recherche d'arguments permettant d'en redresser le diagnostic.

Forces et limites

Forces

La grande force de notre étude est d'avoir pu démontrer l'efficacité des variables qEEG associées au MMS dans la classification des patients sur un échantillon d'apprentissage de 196 patients lorsque ces variables étaient intégrées à un algorithme de classification de type MVS. L'analyse dans ce travail de données issues d'explorations neurophysiologiques de pratique courante, l'EEG 19 électrodes au repos yeux fermés, non réalisées dans un but expérimental, rend cette efficacité remarquable.

Nous avons inclus pour cette étude un effectif de 266 patients et 84 sujets témoins. La taille de cet effectif est importante et excède celle de la plupart des études d'EEG et qEEG récentes. Nous avons étudié des patients issus de 6 groupes de malades. Ce nombre élevé a certes limité notre capacité à obtenir des différences significatives à l'échelle des groupes sans toutefois l'empêcher. Il constitue un niveau de difficulté supplémentaire et valorise d'autant les résultats que nous avons obtenus. Notre étude est par ailleurs une des seules à avoir mené une analyse identique sur des groupes aussi variés, ce qui contraste avec la diversité des analyses menées au gré des découvertes dans la littérature.

L'importance que nous avons accordée aux pathologies mixtes Alzheimer et vasculaires est rare dans la littérature et nous permet de décrire l'hétérogénéité des profils EEG des sujets atteints de colésions. Nous avons apporté la démonstration d'une moindre efficacité discriminante des variables EEG et d'une perte de la colinéarité des anomalies observées avec la sévérité des troubles cognitifs lorsque des

lésions vasculaires se surajoutent aux anomalies typiques de la MA. La fréquence importante de l'association d'une MA à des lésions vasculaires et les probables synergies entre ces pathologies rendent cette analyse essentielle.

Limites

Notre étude était rétrospective et recueillait des données issues de la base de données du CMRR du CHU de Lille et rapportées dans les dossiers médicaux informatisés de 2006 à 2017. Les scores MMS étaient évalués par des investigateurs différents et les résultats ont donc pu être influencés par la variabilité interindividuelle des cotations. L'analyse EEG visuelle n'a pas pu être réalisée par deux investigateurs indépendants, comme cela a pu être le cas dans certaines autres études.

Nous n'avons pas pu étendre nos investigations aux autres scores neuropsychologiques dont avaient pu bénéficier les patients, issus d'une unité spécialisée dans les troubles cognitifs, du fait de la moindre fréquence de leur réalisation induisant un délai trop important entre le bilan neuropsychologique exhaustif et la réalisation de l'EEG.

Certains groupes, au premier plan desquels le groupe MCL, étaient d'effectif significativement plus faible. Les groupes MA-V et TCV dominaient numériquement l'effectif de notre échantillon, et il n'est pas impossible que cette surreprésentation soit responsable d'une dispersion des données dans les groupes concernés, limitant l'efficacité de nos analyses statistiques. Le faible effectif du groupe MCL empêchait par ailleurs de prendre en compte l'association dans ce groupe de lésions de MA ou vasculaires, et les pathologies pures et mixtes ont donc dû être analysées au sein d'un seul groupe. Cette hétérogénéité a probablement conduit à sous-estimer les éléments distinctifs de la MCL comparative-ment aux autres pathologies pures.

Le groupe TCV, comme tous les groupes dans lesquels intervenaient des lésions vasculaires, n'a pas pu être classé en fonction du type de lésion ou de la charge lésionnelle. La topographie des anomalies non plus n'a pas pu être prise en compte. Le concept de troubles cognitifs d'origine vasculaire repose pourtant sur une grande variété de lésions sous-jacentes, dont on peut concevoir que l'impact en EEG sera

différent. Les lésions de substance blanche profonde sont associées à la perte des connexions afférentes et efférentes sous-cortico-frontales, alors que les infarctus peuvent dans certaines régions stratégiques altérer de vastes réseaux neuronaux corticaux et sous-corticaux. Les lésions des noyaux de la base, responsables d'une déplétion dopaminergique, peuvent mimer les altérations observées au cours des maladies neurodégénératives de type MA.

Nous ne disposons pas du score MMS dans l'ensemble du groupe témoins et cette variable n'a donc pas été prise en compte dans notre analyse. La sélection des témoins reposait sur l'absence de troubles cognitifs connus ou rapportés par le patient. L'âge avancé de notre échantillon nous a conduit à inclure de nombreux sujets hospitalisés ou ayant été hospitalisés en service de gériatrie. C'est parmi ces derniers que nous disposons du plus de données neuropsychologiques. Il était plus rare de retrouver la trace d'un bilan neuropsychologique réalisé chez les sujets jeunes. Cette pauvreté de la description du bilan neuropsychologique, liée à l'absence de base de données utilisable en la matière, a pu créer un biais dans la description des sujets témoins. Ils n'ont à ce titre pas été inclus dans les méthodes de classification automatisées utilisées dans ce travail.

Nous n'avons pas pu mener d'analyse sur le caractère proprement pronostique des anomalies EEG et qEEG. En particulier dans les groupes de TCL, les données issues de l'analyse exploratoire de l'évolution des troubles faisaient apparaître une trop forte dispersion des taux de déclin cognitif au regard des effectifs pour permettre d'en intégrer les résultats dans ce travail. De plus amples analyses prospectives sont nécessaires pour évaluer l'efficacité pronostique des EEG dans les troubles cognitifs.

Perspectives

Le score GTE apparaît au terme de notre analyse comme un outil efficace pour la description de la sévérité de la maladie. Une étude prospective longitudinale des scores GTE chez les patients atteints de MA pourrait permettre, par la perte de colinéarité entre le GTE et le MMS, de mettre en évidence la participation nouvelle de lésions d'origine non neurodégénératives dans le cours évolutif d'un

syndrome démentiel. Une des limitations des scores neuropsychologiques les plus courants est la perte de sensibilité dans le suivi des sujets présentant des MMS faibles. Notre étude n'a pas permis d'analyser la valeur du GTE dans ce contexte, et une étude dédiée permettrait d'évaluer la capacité de l'EEG à poursuivre le suivi évolutif des démences sévères quand elles ne sont plus accessibles au bilan neuropsychologique classique, potentiellement en l'associant à la sévérité estimée selon des scores cliniques dédiés aux troubles cognitifs les plus sévères. L'EEG étant un examen rapide, il permet d'évaluer un patient sans le fatiguer, et garde la même efficacité sur toute la durée du tracé, là où la longueur du bilan neuropsychologique peut altérer les résultats des tests menés en fin de session.

Les résultats obtenus dans le jeu d'apprentissage de l'algorithme MVS sont remarquables. Les variables qEEG devront être mieux sélectionnées pour prétendre obtenir une classification non supervisée optimale. Toutefois, les critères que nous avons choisis relèvent d'une analyse scrupuleuse de la littérature sur les variables d'intérêt. Une des pistes pourrait donc être la pondération des variables en fonction de leur spécificité dans les différents groupes de malades. Une étude prospective incluant des patients en début de maladie permettrait aussi de mieux définir les aspects qEEG des pathologies dites « pures ». Le suivi longitudinal de tels malades pourrait permettre de distinguer la part des colésions dans l'évolution de la maladie, et de corrélérer la charge lésionnelle vasculaire aux troubles qEEG. Ces dernières années le champ de l'analyse de la connectivité fonctionnelle a fait l'objet de publications remarquables [144–149]. Elles offraient, outre une approche neurophysiologique de la description physiopathologique des syndromes démentiels, une perspective intéressante en termes de diagnostic étiologique. La réorganisation des réseaux neuronaux dans les contextes neurodégénératifs de la MA et de la MCL semble en effet suffisamment distincte pour constituer un apport précieux à la démarche diagnostique. L'apport de résultats probabilistes et non pas définitifs paraît également essentiel pour accompagner le clinicien dans le cheminement diagnostique.

Conclusion

L'analyse visuelle avec le score GTE met en évidence des différences entre les groupes. En dépit d'une plus grande sensibilité du GTE dans l'évaluation des patients MA que pour les autres groupes de malades on ne peut pas en l'état le considérer comme un outil diagnostique valable. Cela étant le GTE est un outil pertinent d'évaluation de la sévérité des malades à l'échelle du groupe. Un suivi longitudinal des patients par EEG pourrait permettre de mettre en évidence l'accumulation de lésions cérébrales spécifiques et de distinguer au cours de l'évolution la participation relative de la pathologie neurodégénérative éventuelle et de l'accumulation de lésions neurovasculaires, ce qui permettrait au clinicien d'adapter la prise en charge en conséquence.

Dans ce travail introductif à la classification automatisée en fonction de leur groupe de troubles cognitifs, l'application d'un algorithme MVS permet une classification adéquate de 100% des sujets dans le jeu d'apprentissage, 30% dans le jeu de validation. L'amélioration de la sélection des variables, l'adjonction éventuelle d'une pondération permettant de distinguer les variables les plus spécifiques aux différentes pathologies, et l'ajout d'autres marqueurs qEEG issus des analyses de connectivité pourraient permettre d'obtenir un algorithme diagnostique plus efficace lors de la classification non supervisée. La présentation des résultats sous la forme de probabilités post-test d'appartenance aux différentes catégories diagnostiques ferait alors de l'EEG un outil précieux dans la démarche diagnostique étiologique des troubles cognitifs.

Les résultats de cette étude encouragent la poursuite des investigations EEG des troubles cognitifs. Cet outil paraît de fait être une aide potentiellement précieuse au diagnostic étiologique.

Références bibliographiques

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7(3):270-9.
2. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2018;25(1):59-70.
3. Ankri J. Épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2006;3.
4. Plan maladies neurodégénératives 2014-2019 : améliorer l'aide à domicile | CNSA.
5. Lee H, Brekelmans GJF, Roks G. The EEG as a diagnostic tool in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 2015;126(9):1735-9.
6. Robinson L, Tang E, Taylor J-P. Dementia: timely diagnosis and early intervention. *BMJ* 2015;350.
7. Fortin M-P, Krolak-Salmon P. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : vers un diagnostic plus précis et précoce. *La Revue de Médecine Interne* 2010;31(12):846-53.
8. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90(3):126-35.
9. Petersen RC. *Mild Cognitive Impairment*. 2016;15.
10. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2014;88(4):640-51.
11. Sarazin M, Hamelin L, Lamari F, Bottlaender M. Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer. 2013;15.
12. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018;14(4):535-62.
13. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 2014;13(6):614-29.
14. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer Disease: Operating Characteristics of PET— A Meta-Analysis. *Radiology* 2004;231(1):73-80.
15. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ. Pre-Clinical Detection of Alzheimer's Disease Using FDG-PET, with or without Amyloid Imaging. *J Alzheimers Dis* 2010;20(3):843-54.
16. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? *Clin Neuropathol* 1984;3(5):185-92.

17. Krolak-Salmon P, Xie J. Maladie à corps de Lewy. EMC - Neurologie 2014;
18. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *The Lancet* 2001;357(9251):169-75.
19. Isabelle L-P. Haute Autorité de santé. 2018;2.
20. Ubhi K, Peng K, Lessig S, Estrella J, Adame A, Galasko D, et al. Neuropathology of Dementia with Lewy Bodies in Advanced Age: a comparison with Alzheimer Disease. *Neurosci Lett* 2010;485(3):222-7.
21. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89(1):88-100.
22. Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. Épidémiologie des démences. *La Presse Médicale* 2007;36(10):1431-41.
23. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
24. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2014;28(3):206-18.
25. Snowdon DA, Greiner H, Mortimer JA. Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease. *The Nun Study. JAMA Neurology* 1997;5.
26. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nature Reviews Neurology* 2015;11(3):157-65.
27. Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Nochlin D, et al. Effect of Vascular Lesions on Cognition in Alzheimer's Disease: A Community-Based Study: MMSE SCORES AND PATHOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004;52(9):1442-8.
28. Haight TJ. Dissociable Effects of Alzheimer Disease and White Matter Hyperintensities on Brain Metabolism. *JAMA Neurology* 2013;70(8):1039.
29. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *Journal of the Neurological Sciences* 2012;322(1-2):141-7.
30. Kalaria RN. Small Vessel Disease and Alzheimer's Dementia: Pathological Considerations. *Cerebrovascular Diseases* 2002;13(2):48-52.
31. Lorus N, Locascio JJ, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA, Viswanathan A, et al. Vascular Disease and Risk Factors are Associated With Cognitive Decline in the Alzheimer Disease Spectrum: *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2015;29(1):18-25.
32. Jellinger KA, Attems J. Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathologica* 2008;115(4):427-36.

33. Howlett DR, Whitfield D, Johnson M, Attems J, O'Brien JT, Aarsland D, et al. Regional Multiple Pathology Scores Are Associated with Cognitive Decline in Lewy Body Dementias: Cognitive Decline in Lewy Body Dementias. *Brain Pathology* 2015;25(4):401-8.
34. Vecchio F, Babiloni C, Lizio R, De Vico Fallani F, Blinowska K, Verrienti G, et al. Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease [Internet]. In: *Supplements to Clinical Neurophysiology*. Elsevier; 2013 [cité 2018 août 5]. page 223-36. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702053078000156>
35. Micanovic C, Pal S. The diagnostic utility of EEG in early-onset dementia: a systematic review of the literature with narrative analysis. *Journal of Neural Transmission* 2014;121(1):59-69.
36. Malek N, Baker MR, Mann C, Greene J. Electroencephalographic markers in dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 2017;135(4):388-93.
37. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofrj M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 2008;131(3):690-705.
38. Cromarty RA, Elder GJ, Graziadio S, Baker M, Bonanni L, Onofrj M, et al. Neurophysiological biomarkers for Lewy body dementias. *Clinical Neurophysiology* 2016;127(1):349-59.
39. Stylianos M, Murphy N, Peraza LR, Graziadio S, Cromarty R, Killen A, et al. Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis. *Clinical Neurophysiology* 2018;129(6):1209-20.
40. Augustine J. G, Fitzpatrick D, Hall C. W, Lamantia A-S, Purves D, White L. *Neurosciences*. 5^e éd. De Boeck Université; 2015.
41. Nunez PL. A Study of Origins of the Time Dependencies of Scalp EEG: I - Theoretical Basis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1981;BME-28(3):271-80.
42. Sanei S, Chambers J. *EEG Signal Processing*. 2007;313.
43. Tong S, Thakor NV, éditeurs. *Quantitative EEG analysis methods and clinical applications*. Boston: Artech House; 2009.
44. Herrmann CS, Strüber D, Helfrich RF, Engel AK. EEG oscillations: From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology* 2016;103:12-21.
45. von Stein A, Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol* 2000;38(3):301-13.
46. Başar E. A review of alpha activity in integrative brain function: Fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *International Journal of Psychophysiology* 2012;86(1):1-24.
47. Başar E, Güntekin B. A short review of alpha activity in cognitive processes and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology* 2012;86(1):25-38.
48. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews* 1999;29(2-3):169-95.
49. Herrmann CS, Munk MHJ, Engel AK. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends in Cognitive Sciences* 2004;8(8):347-55.

50. Colgin LL. Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. *Annual Review of Neuroscience* 2013;36(1):295-312.
51. Huster RJ, Enriquez-Geppert S, Lavallee CF, Falkenstein M, Herrmann CS. Electroencephalography of response inhibition tasks: Functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology* 2013;87(3):217-33.
52. Harmony T. The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Front Integr Neurosci* 2013;7.
53. Strijers RLM, Scheltens P, Jonkman EJ, de Rijke W, Hooijer C, Jonker C. Diagnosing Alzheimer's Disease in Community-Dwelling Elderly: A Comparison of EEG and MRI. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1997;8(3):198-202.
54. Claus JJ, Strijers RLM, Jonkman EJ, Ongerboer de Visser BW, Jonker C, Walstra GJM, et al. The diagnostic value of electroencephalography in mild senile Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 1999;110(5):825-32.
55. Roks G, Korf ESC, van der Flier WM, Scheltens P, Stam CJ. The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008;79(4):377-80.
56. van der Zande JJ, Gouw AA, van Steenoven I, Scheltens P, Stam CJ, Lemstra AW. EEG Characteristics of Dementia With Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and Mixed Pathology. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2018;10.
57. Bonanni L, Franciotti R, Nobili F, Kramberger MG, Taylor J-P, Garcia-Ptacek S, et al. EEG Markers of Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016;54(4):1649-57.
58. Kai T, Asai Y, Sakuma K, Koeda T, Nakashima K. Quantitative electroencephalogram analysis in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2005;237(1-2):89-95.
59. Brunovsky M, Matousek M, Edman A, Cervena K, Krajca V. Objective Assessment of the Degree of Dementia by Means of EEG. *Neuropsychobiology* 2003;48(1):19-26.
60. Coben LA, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1985;61(2):101-12.
61. Anderer P, Saletu B, Klöppel B, Semlitsch HV, Werner H. Discrimination between demented patients and normals based on topographic EEG slow wave activity: comparison between z statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994;91(2):108-17.
62. Hartikainen P, Soininen H, Partanen J, Helkala EL, Riekkinen P. Aging and spectral analysis of EEG in normal subjects: a link to memory and CSF AChE. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992;86(2):148-55.
63. Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(2):116-31.
64. Hausser-Hauw C. *Manuel d'EEG de l'adulte: Veille et sommeil*. Elsevier Masson; 2011.

65. Franciotti R, Iacono D, Penna SD, Pizzella V, Torquati K, Onofri M, et al. Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects: A quantitative MEG study. *Neurobiology of Aging* 2006;27(8):1100-9.
66. Erkinjuntti T, Larsen T, Sulkava R, Ketonen L, Laaksonen R, Palo J. EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica* 1988;77(1):36-43.
67. Pritchard LS, John ER, Ferris SH, Reisberg B, Almas M, Alper K, et al. Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiology of Aging* 1994;15(1):85-90.
68. Hier DB, Mangone CA, Ganellen R, Warach JD, Van Egeren R, Perlik SJ, et al. Quantitative Measurement of Delta Activity in Alzheimer's Disease. *Clinical Electroencephalography* 1991;22(3):178-82.
69. Briel RC, McKeith IG, Barker WA, Hewitt Y, Perry RH, Ince PG, et al. EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(3):401-3.
70. van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH a. M, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, van Buchem MA, et al. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol* 2007;118(9):1931-9.
71. Barber PA, Varma AR, Lloyd JJ, Haworth B, Haworth JSS, Neary D. The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000;101(1):53-6.
72. Liedorp M, van der Flier WM, Hoogervorst ELJ, Scheltens P, Stam CJ. Associations between Patterns of EEG Abnormalities and Diagnosis in a Large Memory Clinic Cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009;27(1):18-23.
73. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Forno GD, Percio CD, Ferreri F, et al. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clinical Neurophysiology* 2006;117(2):252-68.
74. Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Vecchio F, Frisoni GB, Lanuzza B, et al. Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiol Aging* 2009;30(1):93-102.
75. Babiloni C, Vecchio F, Lizio R, Ferri R, Rodriguez G, Marzano N, et al. Resting State Cortical Rhythms in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Electroencephalographic Evidence. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011;26(s3):201-14.
76. Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P, Cassetta E, Binetti G, Dal Forno G, et al. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience* 2006;143(3):793-803.
77. Jelic V, Shigeta M, Julin P, Almkvist O, Winblad B, Wahlund L-O. Quantitative Electroencephalography Power and Coherence in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1996;7(6):314-23.
78. Jelic V, Johansson S-E, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2000;21(4):533-40.

79. Huang C, Wahlund L-O, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical Neurophysiology* 2000;111(11):1961-7.
80. Prichep LS, John ER, Ferris SH, Rausch L, Fang Z, Cancro R, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiology of Aging* 2006;27(3):471-81.
81. Babiloni C, Frisoni GB, Vecchio F, Lizio R, Pievani M, Cristina G, et al. Stability of clinical condition in mild cognitive impairment is related to cortical sources of alpha rhythms: an electroencephalographic study. *Hum Brain Mapp* 2011;32(11):1916-31.
82. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, Williamson PC, Hachinski VC. Electroencephalography as an Aid in the Exclusion of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology* 1994;51(3):280-4.
83. Babiloni C, Frisoni G, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttiglione M, et al. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *NeuroImage* 2009;44(1):123-35.
84. Rodriguez G, Nobili F, Copello F, Vitali P, Gianelli MV, Taddei G, et al. 99mTcHMPAO Regional Cerebral Blood Flow and Quantitative Electroencephalography in Alzheimer's Disease: A Correlative Study. 1999;9.
85. Soininen H, Partanen VJ, Helkala E-L, Riekkinen PJ. EEG findings in senile dementia and normal aging. *Acta Neurologica Scandinavica* 1982;65(1):59-70.
86. Kowalski JW, Gawel M, Pfeffer A, Barcikowska M. The Diagnostic Value of EEG in Alzheimer Disease: Correlation With the Severity of Mental Impairment. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001;18(6):570-5.
87. de Waal H, Stam CJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YAL, Scheltens P, van der Flier WM. EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease: understanding heterogeneity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011;82(1):67-71.
88. Dierks T, Ihl R, Frölich L, Maurer K. Dementia of the Alzheimer type: effects on the spontaneous EEG described by dipole sources. *Psychiatry Res* 1993;50(3):151-62.
89. Soininen H, Reinikainen KJ, Partanen J, Helkala E-L, Paljärvi L, Riekkinen PJ. Slowing of electroencephalogram and choline acetyltransferase activity in post mortem frontal cortex in definite Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1992;49(3):529-35.
90. Kuskowski MA, Mortimer JA, Morley GK, Malone SM, Okaya AJ. Rate of cognitive decline in Alzheimer's disease is associated with EEG alpha power. *Biological Psychiatry* 1993;33(8-9):659-62.
91. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1490-505.
92. Ponomareva NV, Korovaitseva GI, Rogaev EI. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging* 2008;29(6):819-27.

93. Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Helkala E-L, Laakso M, Riekkinen PJ. Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1989;72(4):290-7.
94. Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Pääkkönen A, Helkala EL, Riekkinen PJ. Serial EEG in Alzheimer's disease: 3 year follow-up and clinical outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79(5):342-8.
95. Calzetti S, Bortone E, Negrotti A, Zinno L, Mancina D. Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) in patients with dementia with Lewy bodies: a diagnostic tool? *Neurol Sci* 2002;23 Suppl 2:S65-66.
96. Adler G, Brassens S, Jajcevic A. EEG coherence in Alzheimer's dementia. *J Neural Transm (Vienna)* 2003;110(9):1051-8.
97. Houmani N, Vialatte F, Gallego-Jutglà E, Dreyfus G, Nguyen-Michel V-H, Mariani J, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease with Electroencephalography in a differential framework. *PLOS ONE* 2018;13(3):e0193607.
98. Fonseca LC, Prandi LR. Quantitative electroencephalography power and coherence measurements in the diagnosis of mild and moderate Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;7.
99. Bennys K, Rondouin G, Vergnes C, Touchon J. Diagnostic value of quantitative EEG in Alzheimer's disease. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2001;31(3):153-60.
100. Dauwels J, Srinivasan K, Ramasubba Reddy M, Musha T, Vialatte F-B, Latchoumane C, et al. Slowing and Loss of Complexity in Alzheimer's EEG: Two Sides of the Same Coin? *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011;2011:1-10.
101. Babiloni C, Lizio R, Vecchio F, Frisoni GB, Pievani M, Geroldi C, et al. Reactivity of Cortical Alpha Rhythms to Eye Opening in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: an EEG Study. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011;22(4):1047-64.
102. Claus JJ, Ongerboer de Visser BW, Walstra GJM, Hijdra A, Verbeeten B, van Gool WA. Quantitative Spectral Electroencephalography in Predicting Survival in Patients With Early Alzheimer Disease. *Archives of Neurology* 1998;55(8):1105.
103. Claus JJ, Kwa VI, Teunisse S, Walstra GJ, van Gool WA, Koelman JH, et al. Slowing on quantitative spectral EEG is a marker for rate of subsequent cognitive and functional decline in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12(3):167-74.
104. Andersson M, Hansson O, Minthon L, Rosén I, Londos E. Electroencephalogram variability in dementia with lewy bodies, Alzheimer's disease and controls. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26(3):284-90.
105. Bonanni L, Perfetti B, Bifulchetti S, Taylor J-P, Franciotti R, Parnetti L, et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 2015;36(1):434-45.
106. Gawel M, Zalewska E, Szmidt-Sałkowska E, Kowalski J. Does EEG (visual and quantitative) reflect mental impairment in subcortical vascular dementia? *Journal of the Neurological Sciences* 2007;257(1-2):11-6.

107. Neto E, Allen EA, Aurlien H, Nordby H, Eichele T. EEG Spectral Features Discriminate between Alzheimer's and Vascular Dementia. *Front Neurol* 2015;6:25.
108. Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F, Infarinato F, Geroldi C, et al. White matter vascular lesions are related to parietal-to-frontal coupling of EEG rhythms in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp* 2008;29(12):1355-67.
109. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1958;10(2):370-5.
110. Babiloni C, Vecchio F, Lizio R, Ferri R, Rodriguez G, Marzano N, et al. Resting state cortical rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: electroencephalographic evidence. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:201-14.
111. Pisetta V, Ritschard G, Zighed DA. Choix des conclusions et validation des règles issues d'arbres de classification. *EGC* 2007;485-96.
112. Hasan M, Boris F. SVM : Machines à Vecteurs de Support ou Séparateurs à Vastes Marges. :20.
113. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron* 2013;80(6):1347-58.
114. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;122(3):1131-5.
115. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297(5580):353-6.
116. Buchsbaum MS, Hazlett E, Sicotte N, Stein M, Wu J, Zetin M. Topographic EEG changes with benzodiazepine administration in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry* 1985;20(8):832-42.
117. Fink M, Irwin P, Gastpar M, Deridder JJ. EEG, blood level, and behavioral effects of the antidepressant mianserin (ORG GB-94). *Psychopharmacology* 1977;54(3):249-54.
118. Baskaran A, Farzan F, Milev R, Brenner CA, Alturi S, Pat McAndrews M, et al. The comparative effectiveness of electroencephalographic indices in predicting response to escitalopram therapy in depression: A pilot study. *Journal of Affective Disorders* 2018;227:542-9.
119. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *Journal of Affective Disorders* 2002;69(1-3):241-9.
120. Sannita WG, Balestra V, Rosadini G, Salama M, Timitilli C. Quantitative EEG and neuropsychological effects of piracetam and of the association piracetam-lecithin in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 1985;14(4):203-9.
121. Sneddon R, Shankle WR, Hara J, Rodriguez A, Hoffman D, Saha U. qEEG Monitoring of Alzheimer's Disease Treatment: A Preliminary Report of Three Case Studies. *Clinical EEG and Neuroscience* 2006;37(1):54-9.
122. Claus JJ, Ongerboer de Visser BW, Bour LJ, Walstra GJM, Hijdra A, Verbeeten Jr. B, et al. Determinants of Quantitative Spectral Electroencephalography in Early Alzheimer's Disease: Cognitive Function, Regional Cerebral Blood Flow, and Computed Tomography. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2000;11(2):81-9.

123. Adler G, Brassen S. Short-Term Rivastigmine Treatment Reduces EEG Slow-Wave Power in Alzheimer Patients. *Neuropsychobiology* 2001;43(4):273-6.
124. Kogan EA, Korczyn AD, Virchovsky RG, Klimovizky SSh, Treves TA, Neufeld MY. EEG changes during long-term treatment with donepezil in Alzheimer's disease patients. *Journal of Neural Transmission* 2001;108(10):1167-73.
125. Reeves RR, Struve FA, Patrick G. The Effects of Donepezil on Quantitative EEG in Patients with Alzheimer's Disease. *Clinical Electroencephalography* 2002;33(2):93-6.
126. Elgamal SA, Marriott M, Macqueen GM. Electroencephalographic effects of galantamine in major depressive disorder. *J Clin Neurophysiol* 2009;26(3):192-7.
127. Minett TSC, Thomas A, Wilkinson LM, Daniel SL, Sanders J, Richardson J, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(11):988-93.
128. Discontinuation syndrome following donepezil cessation - Singh - 2003 - *International Journal of Geriatric Psychiatry - Wiley Online Library*.
129. Jonkman EJ. A simple EEG scoring method for senile dementia of the Alzheimer type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72(44):34-39.
130. Walstra GJ, Teunisse S, van Gool WA, van Crevel H. Reversible dementia in elderly patients referred to a memory clinic. *J Neurol* 1997;244(1):17-22.
131. Weerd AW de, Perquin WVM, Jonkman EJ. Role of the EEG in the Prediction of Dementia in Parkinson's Disease. *DEM* 1990;1(2):115-8.
132. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research* 1975;12(3):189-98.
133. Tanaka H, Nagata Y, Ishimaru D, Ogawa Y, Fukuhara K, Nishikawa T. Clinical Utility of the Cognitive Test for Severe Dementia: Factor Analysis, Minimal Detectable Change, and Longitudinal Changes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2018;8(2):214-25.
134. Stevens A, Kircher T, Nickola M, Bartels M, Rosellen N, Wormstall H. Dynamic regulation of EEG power and coherence is lost early and globally in probable DAT. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2001;251(5):199-204.
135. Walker MP, Ayre GA, Perry EK, Wesnes K, McKeith IG, Tovee M, et al. Quantification and Characterisation of Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2000;11(6):327-35.
136. Barzegaran E, Vildavski VY, Knyazeva MG. Fine Structure of Posterior Alpha Rhythm in Human EEG: Frequency Components, Their Cortical Sources, and Temporal Behavior. *Sci Rep* 2017;7(1):8249.
137. Schreiter Gasser U, Rousson V, Hentschel F, Sattel H, Gasser T. Alzheimer disease versus mixed dementias: An EEG perspective. *Clinical Neurophysiology* 2008;119(10):2255-9.

138. Babiloni C, Lizio R, Carducci F, Vecchio F, Redolfi A, Marino S, et al. Resting state cortical electroencephalographic rhythms and white matter vascular lesions in subjects with Alzheimer's disease: an Italian multicenter study. *J Alzheimers Dis* 2011;26(2):331-46.
139. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71(4):266-73.
140. Cure S, Abrams K, Belger M, Dell'agnello G, Happich M. Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy in Alzheimer's disease and other dementia using autopsy as standard of truth. *J Alzheimers Dis* 2014;42(1):169-82.
141. Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, Alessandria M, Savica R, Fontana A, et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(4):358-66.
142. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-72.
143. Grandal Leiros B, Pérez Méndez LI, Zelaya Huerta MV, Moreno Eguinoa L, García-Bragado F, Tuñón Álvarez T, et al. Prevalencia y concordancia entre diagnóstico clínico y anatomopatológico de demencia en una clínica psicogeriátrica. *Neurología* 2018;33(1):13-7.
144. Vecchio F, Miraglia F, Maria Rossini P. Connectome: Graph theory application in functional brain network architecture. *Clin Neurophysiol Pract* 2017;2:206-13.
145. Franciotti R, Falasca NW, Arnaldi D, Famà F, Babiloni C, Onofri M, et al. Cortical Network Topology in Prodromal and Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease: Graph Theory Applied to Resting State EEG. *Brain Topogr* 2018;
146. López-Sanz D, Garcés P, Álvarez B, Delgado-Losada ML, López-Higes R, Maestú F. Network Disruption in the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease: From Subjective Cognitive Decline to Mild Cognitive Impairment. *Int J Neural Syst* 2017;27(8):1750041.
147. Blinowska KJ, Rakowski F, Kaminski M, De Vico Fallani F, Del Percio C, Lizio R, et al. Functional and effective brain connectivity for discrimination between Alzheimer's patients and healthy individuals: A study on resting state EEG rhythms. *Clin Neurophysiol* 2017;128(4):667-80.
148. Teipel S, Grothe MJ, Zhou J, Sepulcre J, Dyrba M, Sorg C, et al. Measuring Cortical Connectivity in Alzheimer's Disease as a Brain Neural Network Pathology: Toward Clinical Applications. *J Int Neuropsychol Soc* 2016;22(2):138-63.
149. van Dellen E, de Waal H, van der Flier WM, Lemstra AW, Sliemers AJC, Smits LL, et al. Loss of EEG Network Efficiency Is Related to Cognitive Impairment in Dementia With Lewy Bodies: Network Disturbance in Lewy Body Dementia. *Movement Disorders* 2015;30(13):1785-93.

Annexe : Constitution du GTE

Rythme de fond (%)	Témoins	Patients	TCL-V	TCL+V	MA+V	MA-V	MCL	TCV
> 9 Hz	64,29%	31,91%	46,51%	43,75%	32,56%	22,58%	20,69%	20,55%
8-9 Hz	22,62%	25,89%	37,21%	31,25%	16,28%	24,19%	24,14%	30,14%
7-8 Hz	9,52%	20,92%	9,30%	21,88%	23,26%	17,74%	10,34%	34,25%
6-7 Hz	3,57%	11,35%	2,33%	0,00%	18,60%	11,29%	27,59%	10,96%
5-7 Hz	0,00%	7,09%	4,65%	0,00%	4,65%	19,35%	10,34%	4,11%
< 5 Hz	0,00%	2,84%	0,00%	3,13%	4,65%	4,84%	6,90%	0,00%

Tableau 28 : Analyse visuelle : rythme de fond des tracés

Ondes lentes diffuses (%)	Témoins	Patients	TCL-V	TCL+V	MA+V	MA-V	MCL	TCV
Aucune	95,24%	44,33%	46,51%	53,13%	44,19%	32,26%	37,93%	52,05%
THETA intermittent	4,76%	19,50%	37,21%	18,75%	9,30%	11,29%	13,79%	24,66%
THETA intermittent et DELTA sporadique	0,00%	16,67%	9,30%	21,88%	25,58%	24,19%	13,79%	8,22%
THETA continu et DELTA intermittent	0,00%	9,22%	2,33%	3,13%	9,30%	12,90%	17,24%	9,59%
THETA et DELTA continus	0,00%	10,28%	4,65%	3,13%	11,63%	19,35%	17,24%	5,48%
DELTA continu	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tableau 29 : Analyse visuelle : activités d'ondes lentes diffuses des tracés

Réactivité du rythme de fond (%)	Témoins	Patients	TCL-V	TCL+V	TCV	MCL	MA+V	MA-V
Normale	96,43%	52,48%	83,72%	75,00%	53,42%	17,24%	44,19%	40,32%
Diminuée	3,57%	24,11%	13,95%	15,63%	21,92%	41,38%	30,23%	25,81%
Absente	0,00%	23,40%	2,33%	9,38%	24,66%	41,38%	25,58%	33,87%

Tableau 30 : Analyse visuelle : réactivité du rythme de fond

Activités paroxystiques (%)	Témoins	Patients	TCL-V	TCL+V	TCV	MCL	MA+V	MA-V
Aucune	100,00%	75,89%	81,40%	78,13%	72,60%	68,97%	74,42%	79,03%
Activité paroxystique d'activité lente	0,00%	22,34%	18,60%	18,75%	27,40%	24,14%	25,58%	17,74%
FIRDA	0,00%	1,77%	0,00%	3,13%	0,00%	6,90%	0,00%	3,23%

Tableau 31 : Analyse visuelle : activités paroxystiques

Anomalies focales (%)	Témoins	Patients	TCL-V	TCL+V	TCV	MCL	MA+V	MA-V
Absentes	69,05%	22,34%	27,91%	15,63%	17,81%	24,14%	13,95%	32,26%
Légères unilatérales	13,10%	24,11%	27,91%	31,25%	24,66%	6,90%	25,58%	24,19%
Légères bilatérales	15,48%	28,72%	27,91%	37,50%	24,66%	24,14%	25,58%	33,87%
Sévères unilatérales et légères controlatérales	2,38%	20,57%	16,28%	12,50%	24,66%	34,48%	34,88%	6,45%
Sévères bilatérales	0,00%	3,55%	0,00%	3,13%	5,48%	10,34%	0,00%	3,23%
Multifocales	0,00%	0,71%	0,00%	0,00%	2,74%	0,00%	0,00%	0,00%

Tableau 32 : Analyse visuelle : Anomalies focales

Ondes aiguës (%)	Témoins	Patients	TCL-V	TCL+V	TCV	MCL	MA+V	MA-V
Aucune	96,43%	79,79%	81,40%	84,38%	75,34%	75,86%	76,74%	85,48%
Pointes sporadiques	3,57%	17,73%	18,60%	15,63%	20,55%	17,24%	23,26%	11,29%
Pointes fréquentes	0,00%	1,06%	0,00%	0,00%	2,74%	3,45%	0,00%	0,00%
Ondes triphasiques	0,00%	0,35%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,61%
PLEDs	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Tableau 33 : Analyse visuelle : ondes aiguës

AUTEUR : Nom : Labidi

Prénom : Jordan

Date de Soutenance : 03 juin 2019

Titre de la Thèse : Apport de l'EEG dans l'exploration et dans l'orientation étiologique des troubles cognitifs.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Neurologie

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : EEG ; qEEG ; Troubles cognitifs ; Diagnostic étiologique

Résumé :

Contexte : L'incidence des troubles cognitifs augmente avec le vieillissement de la population. Malgré sa facilité de réalisation et son association avec les biomarqueurs couramment utilisés dans le diagnostic, l'EEG n'est actuellement pas préconisé systématiquement dans leur bilan initial.

Méthodes : Cette étude rétrospective avait pour buts d'identifier les variables d'EEG de repos associées aux différentes classes de troubles cognitifs et d'évaluer leur efficacité dans la classification automatisée des patients. 6 groupes de malades (n=266) suivis au CMRR du CHU de Lille et 1 groupe de témoins (n=84) ont été étudiés. 41 sujets présentaient une Maladie d'Alzheimer vasculaire (MA+V), 50 une Maladie d'Alzheimer non vasculaire (MA-V), 29 une Maladie à Corps de Lewy (MCL), 72 des troubles cognitifs majeurs vasculaires (TCV), 32 des troubles cognitifs légers vasculaires (TCL+V) et 42 des troubles cognitifs légers non vasculaires (TCL-V). Les EEG ont été analysés visuellement selon un score dédié aux troubles cognitifs (GTE) et quantitativement par comparaison des puissances relatives globales moyennes et de la variabilité ALPHA-THETA pariétale. Des méthodes de machine learning ont été utilisées pour classer les patients selon les variables EEG et de score MMS.

Résultats : Le GTE était plus élevé parmi les malades que dans le groupe témoin ($p < 0,0001$), dans les MA-V que dans les TCL-V ($p = 0,000$), dans les MA+V que dans les TCL+V ($p < 0,0001$), dans les MCL que dans les TCL-V et dans les TCV que dans les TCL-V ($p = 0,000$). La classification des patients selon le GTE et le MMS permettait un classement correct de 37% des sujets. L'analyse quantifiée révélait une augmentation des puissances DELTA et THETA et une diminution des puissances ALPHA et BETA parmi les troubles cognitifs majeurs comparativement aux témoins. La variabilité du tracé était supérieure dans les groupes de malades que chez les témoins. Elle est plus élevée chez les MA-V que chez les patients MCL ($p = 0,003$) et TCV ($p = 0,000$). La classification automatisée des malades a permis lors de la phase d'apprentissage de classer correctement 100% des patients et 30% lors de la phase de validation (80% des MA-V, 11% des MA+V, 8% des TCL-V, 11% des TCL+V, 13% des MCL et 43% des TCV).

Conclusion : Ces résultats confirment l'intérêt de l'EEG dans l'évaluation de la sévérité et dans l'orientation étiologique des troubles cognitifs. L'usage d'algorithmes de classification automatisée des patients pourrait participer au diagnostic et au suivi de ces pathologies.

Composition du Jury :

Président : Pr Philippe DERAMBURE

Assesseurs : Pr Luc DEFEBVRE, Pr Florence PASQUIER, Pr Arnaud DELVAL