



HAL
open science

Importance des troubles cognitifs en médecine interne : physiopathologie, évaluation, prise en charge. L'exemple du lupus systémique

E Peter, M Robert, V Guinet, Pierre Krolak-Salmon, V Desestret, Sophie
Jacquin-Courtois, F Cohen, P Sève, A Garnier-Crussard

► To cite this version:

E Peter, M Robert, V Guinet, Pierre Krolak-Salmon, V Desestret, et al.. Importance des troubles cognitifs en médecine interne : physiopathologie, évaluation, prise en charge. L'exemple du lupus systémique. *La Revue de medecine interne*, 2022, 43 (1), pp.39-47. 10.1016/j.revmed.2021.08.012 . hal-03939327

HAL Id: hal-03939327

<https://hal.science/hal-03939327>

Submitted on 8 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Importance des troubles cognitifs en médecine interne : physiopathologie, évaluation, prise en charge. L'exemple du lupus systémique.

Importance of cognitive disorders in internal medicine: pathophysiology, diagnosis, management. The example of systemic lupus erythematosus.

Elise Peter^{a*}, Marie Robert (MSc)^{b*}, Victoria Guinet (MSc)^c, Pierre Krolak-Salmon (MD, PhD)^d, Virginie Desestret (MD, PhD)^{d,e}, Sophie Jacquin-Courtois (MD, PhD)^f, Fleur Cohen (MD, PhD)^g, Pascal Sève (MD, PhD)^a, Antoine Garnier-Crussard (MD, MSc)^d

^a Service de Médecine Interne, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, France

^b Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, France

^c Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie, Hôpital Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

^d Centre Mémoire Ressource et Recherche de Lyon (CMRR), Hôpital des Charpennes, Institut du Vieillissement I-Vie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

^e Service de Neurocognition et de Neuro-ophtalmologie, Hôpital Pierre-Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

^f Service de Médecine Physique et de Réadaptation, rééducation neurologique, hôpital Henry-Gabrielle, Hospices Civils de Lyon, 69230 Saint-Genis-Laval, France

^g Service de médecine Interne 2, institut E3M, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France

*Les auteures ont contribué de façon égale au manuscrit.

Auteur correspondant antoine.garnier-crussard@chu-lyon.fr (Antoine Garnier-Crussard)

1 **Importance des troubles cognitifs en médecine interne : physiopathologie,**
2 **évaluation, prise en charge. L'exemple du lupus systémique.**

3 Importance of cognitive disorders in internal medicine: pathophysiology, diagnosis,
4 management. The example of systemic lupus erythematosus.

5 **Mots clés :** troubles cognitifs, atteintes neuropsychiatriques, maladies multi-systémiques, lupus
6 systémique.

7 **Key words:** cognitive dysfunction, neuropsychiatric manifestations, systemic diseases, systemic lupus
8 erythematosus.

9

10 **Résumé**

11 Les maladies multi-systémiques, dont la plupart sont, en France, prises en charge en médecine
12 interne, touchent par définition plusieurs organes ou tissus. Si les atteintes cutanées ou
13 articulaires sont fréquentes, les atteintes neurologiques sont souvent synonymes de gravité.
14 Parmi ces dernières, les atteintes du système nerveux périphérique (par exemple neuropathies)
15 ou du système nerveux central (par exemple myélites) sont généralement de diagnostic aisé, à
16 l'aide de l'expertise clinique et d'examens complémentaires adaptés. Les atteintes
17 neuropsychologiques, c'est-à-dire touchant le fonctionnement cognitif, et notamment la
18 mémoire, l'attention, les fonctions exécutives ou les capacités de raisonnement, sont de
19 diagnostic plus difficile, parfois banalisées par les cliniciens. Leurs causes sont souvent
20 multiples et intriquées. Pourtant, ces manifestations cognitives sont cruciales dans le
21 retentissement fonctionnel et le ressenti des patients, et sont étroitement liées à leur qualité de
22 vie. Elles affectent ainsi l'insertion sociale, familiale et professionnelle des patients, et
23 peuvent avoir des retentissements sur le suivi médical ou l'observance médicamenteuse.
24 L'objectif de cette mise au point, sur les troubles cognitifs associés au lupus systémique, de
25 leur physiopathologie à leur prise en charge, est de sensibiliser les médecins internistes aux
26 manifestations cognitives des maladies multi-systémiques, à leur prise en charge diagnostique
27 et thérapeutique, ainsi que de catalyser les futurs efforts de recherche et de mise en place de

28 parcours de soins pour les patients suivis en médecine interne présentant des difficultés
29 cognitives.

30

31 **Abstract**

32 Systemic diseases, which are, in France, mainly monitored in internal medicine, affect
33 multiple organs or tissues. While cutaneous or articular manifestations are the most common,
34 neurological involvement is often associated with severity. Diagnosis of peripheral (e.g,
35 neuropathies) or central (e.g, myelitis) nervous disorders is quite easy, through clinical
36 examination and dedicated complementary tests. However, neuropsychological manifestations
37 that affect cognition, including memory, attention, executive functions or reasoning, are
38 difficult to diagnose, sometimes trivialized by practitioners. Their causes are often numerous
39 and interrelated. Nevertheless, these cognitive manifestations are closely related to patients'
40 quality of life, affecting their social life, family dynamics and professional integration but also
41 the treatment adherence. The purpose of this review, focused on the example of systemic
42 lupus erythematosus, is to raise awareness of cognitive dysfunction in systemic diseases
43 including their management from diagnosis to treatments. The final aim is to go further into
44 setting up research groups and care programs for patients with cognitive impairment followed
45 in internal medicine.

46

47

48

49 1. Introduction

50 La cognition correspond à l'ensemble des fonctions supérieures permettant la création et la
51 manipulation de représentations mentales et favorisant l'interaction adaptée entre l'individu et
52 son environnement. Elle comprend notamment les fonctions instrumentales (langage,
53 fonctions visuo-perceptives et visuo-constructives, praxies, gnosies), mais aussi des fonctions
54 plus largement distribuées comme la mémoire, l'attention, la cognition sociale ou les
55 fonctions exécutives (planification et organisation, contrôle inhibiteur, flexibilité mentale...).

56 La cognition n'est bien sûr pas l'exclusivité d'une discipline : les troubles cognitifs, par la
57 variété des mécanismes sous-jacents, par leur retentissement souvent conséquent sur
58 l'autonomie, et par la fréquence des facteurs associés, concernent de fait un grand nombre de
59 spécialités et de praticiens [1,2]. A travers l'exemple du lupus systémique (LS), nous
60 entendons illustrer l'importance de la prise en compte des troubles cognitifs dans le suivi des
61 patients de médecine interne, depuis le recueil et l'évaluation de leur plainte jusqu'à la prise
62 en charge en passant par la difficile question du diagnostic étiologique.

63

64 2. Troubles cognitifs dans les maladies multi-systémiques

65 2. 1. Généralités

66 Les maladies multi-systémiques peuvent, pour la grande majorité, être responsables
67 d'atteintes du système nerveux central (SNC). Des troubles cognitifs sont décrits dans la
68 plupart des maladies multi-systémiques comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde, la
69 sclérodermie systémique, la sarcoïdose, le syndrome de Sjögren primaire, les vascularites
70 associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), la maladie
71 de Behçet, etc. [2]. Tout interniste va donc être confronté à cette problématique cognitive et à
72 son retentissement sur la qualité de vie de patients, souvent jeunes et en activité

73 professionnelle. La question de l'impact cognitif de la maladie systémique est donc
74 incontournable pour le praticien.

75

76 2. 2. Manifestations cognitives dans le LS

77 Les critères de classification de l'ACR/EULAR 2019 identifient le « lupus
78 neuropsychiatrique» comme une entité regroupant des problématiques de sévérité variable et
79 de physiopathologie très probablement distinctes, allant des céphalées aux manifestations
80 psychotiques, qui pourraient concerner au moins 30% des patients [3,4], et parfois mettre en
81 jeu le pronostic vital [5]. L'imputabilité du lupus dans la survenue de ces manifestations
82 neuropsychiatriques est en pratique très inconstante [4]. Ce terme englobe 19 symptômes et
83 syndromes repris dans le Tableau 1, qui surviennent le plus souvent au début de la maladie,
84 affectent essentiellement le système nerveux central et entraînent une diminution de la qualité
85 de vie [4,5]. Les troubles cognitifs concernent 21% à 80% des patients [6], et le risque relatif
86 de développer des troubles cognitifs est de 2,80 [intervalle de confiance 95% : 2,06-3,81] par
87 rapport à la population générale [7]. Ces troubles cognitifs affectent notamment
88 l'apprentissage verbal et non verbal, la mémoire de travail, l'attention, la vitesse de traitement
89 de l'information et les fonctions exécutives [7]. Il en résulte une altération de la qualité de vie
90 [8].

91

92 3. Immunopathologie des troubles cognitifs : l'exemple du LS

93 Le rôle physiologique du système immunitaire dans certains processus clés de la cognition
94 comme la potentialisation à long terme, la plasticité synaptique et la neurogénèse adulte a été
95 démontré principalement sur des études *in vivo* de modèles animaux [9,10]. Les modalités du
96 dialogue neuro-immun sont multiples et peuvent être influencées par les mécanismes mis en

97 jeu dans la physiopathologie du LS et par les effets secondaires des traitements
98 immunomodulateurs (Fig. 1).

99

100 3. 1. Dialogue intercellulaire neuro-immun et cognition

101 Les cellules microgliales, macrophages résidents du SNC, possèdent des fonctions
102 d'immunosurveillance et de phagocytose. Leur capacité spécifique de modulation et d'élagage
103 synaptique et leurs nombreux moyens de communication avec le système immunitaire en font
104 un élément clé du dialogue neuro-immun [11]. Le rôle des cellules immunes périphériques
105 (lymphocytes T CD4+) dans la promotion de l'apprentissage a déjà été démontré *in vivo* [12],
106 la communication entre cellules périphériques et microgliales étant probablement orchestrée
107 au niveau des plexus choroïdes [13]. Un excès d'afflux de cellules immunes dans le
108 parenchyme cérébral via les plexus choroïdes est observé chez les souris lupiques [14] et
109 introduit le concept de balance dans l'interaction neuro-immune : une intervention du système
110 immunitaire est physiologiquement requise au bon fonctionnement des mécanismes
111 d'apprentissage mais un excès d'effecteurs est potentiellement délétère. En effet, sur des
112 modèles de souris lupiques, l'importance de l'atteinte cognitive est liée à l'intensité de
113 l'infiltration des plexus choroïdes par les cellules T [15,16]. La barrière sang-LCR, localisée
114 dans les plexus choroïdes, est une interface centrale dans la physiopathologie du lupus : sur
115 modèle murin, la rupture de cette barrière est une condition indispensable à l'infiltration des
116 plexus choroïdes et l'apparition de troubles cognitifs [16,17].

117

118 3. 2. Dialogue moléculaire

119 *Cytokines pro-inflammatoires*

120 La plupart des cellules du SNC expriment des récepteurs aux cytokines pro-inflammatoires
121 (interleukines (IL)-1 et 6, *tumor necrosis factor* (TNF) α) [18]. Les cellules microgliales

122 peuvent relayer voire amplifier l'inflammation périphérique dans le compartiment intra-
123 cérébral [19]. Cette inflammation dérégule les synapses, inhibe la neurogénèse adulte, et est
124 directement corrélée à une diminution des performances mnésiques des modèles animaux
125 [20]. En population clinique, une augmentation des niveaux sériques d'IL-6 est corrélée chez
126 les patients lupiques à une dysfonction mnésique [21]. A l'instar de ce que nous décrivions
127 précédemment à l'échelle cellulaire, de faibles doses de médiateurs inflammatoires sont
128 cependant physiologiquement nécessaires au bon fonctionnement des processus
129 d'apprentissage sur des modèles animaux : par exemple, les souris dont les gènes de l'IL-1
130 ont été inactivés ont une potentialisation à long terme moins efficace et une diminution de la
131 plasticité synaptique corrélées à de moins bonnes performances mnésiques [22].

132

133 *Interféron alpha (IFN α)*

134 L'IFN α a des effets neurologiques centraux connus, probablement via la médiation de la
135 synthèse d'autres cytokines inflammatoires et de neurotransmetteurs (démontrés
136 respectivement chez l'humain [23] et sur modèles animaux [24]). Les études en population
137 psychiatrique et de patients sous traitement par IFN α montrent une corrélation robuste entre
138 syndrome dépressif et taux circulant d'IFN α [23]. Dans le LS, la prévalence de la dépression
139 augmente avec l'activité de la maladie et l'intensité de la signature IFN [25]. La question de
140 l'imputabilité de symptômes dépressifs dans le bilan diagnostique d'une plainte mnésique
141 et/ou attentionnelle est donc incontournable dans toute interféronopathie et sera discutée
142 ultérieurement.

143

144 *Rôle des anticorps*

145 Il existe dans le LS de nombreux anticorps dirigés contre le SNC [26], dont le rôle pathogène
146 est controversé [16]. Aucun rôle pathogénique des anticorps antinucléaires *per se* n'a pu être

147 démontré. En revanche, les anticorps anti-NMDAR (*N-methyl-D-aspartate receptor*) et les
148 anticorps anti-P ont un rôle pathogène suspecté [16,27,28]. Par ailleurs, un sous-groupe
149 d'anticorps anti-ADN double brin présente des réactions croisées avec les récepteurs NMDA,
150 et pourrait mimer l'excitotoxicité du glutamate [16].

151

152 3. 3. Retentissement sur le parenchyme cérébral

153 Les études neuropathologiques de patients lupiques rapportent principalement des lésions
154 vasculaires (dont les mécanismes ne sont pas détaillés dans cette mise au point) mais peu de
155 lésions cérébrales macroscopiques [29]. A l'échelle moléculaire, une élévation des marqueurs
156 de souffrance neuronale et d'activation astrogliale (Neurofilaments [NfL] et *Glial fibrillary*
157 *acidic protein [GFAP]*) est décrite chez les patients atteints de LS même en l'absence
158 d'atteinte neurologique [30] et soulève la question de possibles atteintes cérébrales
159 infracliniques en réponse à une inflammation systémique chronique. La prise en compte de ce
160 risque évolutif chez nos patients est donc essentielle dès lors que leur pathologie les expose à
161 un syndrome inflammatoire chronique.

162

163 4. Évaluation cognitive : principes et outils

164 4. 1. Différence entre plainte cognitive et déficit cognitif

165 La plainte cognitive est recueillie lors de l'interrogatoire du patient, et peut également être
166 objectivée à l'aide de questionnaires de plainte [31]. Rechercher des difficultés dans le
167 fonctionnement quotidien et notamment dans l'activité professionnelle (diminution des
168 capacités de concentration, fatigabilité, difficultés d'organisation, constat d'une baisse
169 d'efficience ou de performance) permet de préciser la plainte et son retentissement.

170 C'est l'évaluation cognitive par l'utilisation de tests standardisés qui permettra de mettre en
171 évidence un déficit cognitif, c'est-à-dire des performances se situant en deçà de celles

172 obtenues par des personnes de même âge et de même niveau d'études constituant l'échantillon
173 normatif de référence. Le groupe de travail de *l'American College of Rheumatology* (ACR)
174 sur les déficits cognitifs dans le cadre du LS retient un « déficit cognitif » quand les
175 performances sont inférieures à 2 écart-types par rapport à la moyenne des données
176 normatives, et un « déclin cognitif » quand les performances sont entre 1,5 et 2 écart-types
177 [32]. En pratique clinique, cette distinction est rarement utilisée, et la plupart des
178 neuropsychologues considèrent un score « pathologique » s'il est inférieur ou égale à 1,65
179 écart-types, ce qui correspond au 5^e percentile. On précisera ensuite le caractère focal (un seul
180 domaine cognitif atteint) ou multifocal (plusieurs domaines cognitifs atteints) [32].
181 Les deux aspects (plainte subjective et déficit objectif) sont importants à prendre en compte,
182 avec de possibles dissociations : c'est leur évaluation conjointe qui permettra d'apprécier au
183 mieux le niveau de gêne fonctionnelle du patient.

184

185 4. 2. Dépistage, repérage, diagnostic

186 Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune indication à un dépistage cognitif systématique au cours du
187 suivi d'une maladie multi-systémique. Il faut cependant être en mesure de proposer un
188 repérage de ces éventuelles perturbations cognitives dans le sous-groupe de patients à haut
189 risque (par exemple, avec manifestations vasculaires ou inflammatoires du SNC), ou
190 rapportant une plainte cognitive. On s'attachera à prendre en compte les facteurs influençant
191 les performances cognitives : niveau de scolarité, origine culturelle et linguistique, état
192 affectif, déficiences sensorielles non compensées, environnement lors de l'administration des
193 tests, état somatique, troubles du sommeil, ainsi que prise de certains médicaments,
194 notamment psychotropes.

195

196 4. 3. Quels outils ?

197 L'ACR recommande une batterie neuropsychologique standardisée (batterie ACR-SLE) pour
198 l'évaluation cognitive dans le cadre du LS [33]. D'une durée de passation estimée à une heure
199 et disponible en langue française, elle a montré de bonnes qualités psychométriques mais
200 nécessitera le concours d'un(e) neuropsychologue [33].

201 Elle comprend des épreuves évaluant les fonctions exécutives et attentionnelles, incluant la
202 vitesse de traitement de l'information (« *Digit Symbol Substitution Test* » - DSST) [34], la
203 flexibilité mentale (« *Trail-Making Test* – TMT), les capacités d'inhibition (*Stroop Test*) [35]
204 et de mémoire de travail (« Séquences Lettres-Chiffres » [34]) ; des épreuves de fluences
205 verbales phonologiques et catégorielles (« *Controlled Oral Word Association Test* » -
206 COWAT [36] et noms d'animaux [35]) ; des épreuves de mémoire épisodique verbale («
207 *California Verbal Learning Test* » - CVLT) [37] et visuelle (test de la figure complexe de
208 Rey-Osterrieth [38]) et enfin une épreuve de coordination et de vitesse motrice (« *Finger*
209 *Tapping Test* ») [39].

210 Le bilan neuropsychologique constitue le « gold standard » de l'évaluation cognitive mais sa
211 durée et le faible temps humain alloué aux neuropsychologues en service de médecine interne
212 rendent nécessaire l'utilisation en amont de tests de repérage cognitif, plus facilement
213 implantables en pratique de soins courants.

214 Certains outils d'évaluation cognitive rapides, utilisables en médecine interne, sont décrits ici
215 et repris dans le Tableau 2.

216 Le MMSE (*Mini-Mental State Examination*) [40] propose un débrouillage du fonctionnement
217 cognitif, utilisé parfois dans le contexte du LS [7] mais comporte des limites qui restreignent
218 sa pertinence en population de médecine interne. En effet, il est peu sensible aux déficits
219 cognitifs légers, n'explore pas le fonctionnement exécutif, et met l'accent sur l'orientation
220 temporo-spatiale (un tiers des points). Le MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) [41] est
221 fréquemment utilisé en pratique clinique, et notamment dans le LS [7]. Il permet une

222 évaluation des principales sphères cognitives, dont le fonctionnement exécutif, avec une plus
223 grande sensibilité pour détecter des déficits cognitifs légers. Le test de l'horloge [42], simple
224 et rapide à réaliser, mobilise confusément différentes fonctions cognitives potentiellement
225 déficitaires dans les maladies multi-systémiques (notamment exécutives et visuo-spatiales).
226 Cependant, son interprétation est délicate et sa méthodologie non standardisée, rendant son
227 utilisation en pratique courante difficile pour les non spécialistes. L'outil BEARNI (*Brief*
228 *Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments*) [43], validé pour le
229 dépistage des troubles cognitifs dans le contexte addictologique, présente des caractéristiques
230 psychométriques intéressantes pour le repérage des déficits cognitifs en médecine interne. Il
231 est actuellement en cours d'évaluation dans la drépanocytose de l'adulte (*ClinicalTrials*
232 *NCT04244240*). Le SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) [44], simple et rapide à réaliser,
233 évalue quant à lui la vitesse de traitement de l'information et les fonctions attentionnelles,
234 mobilisant également les capacités de mémoire de travail. Fréquemment utilisé dans le
235 repérage des troubles cognitifs associés à la sclérose en plaques (SEP) [45], il semble
236 intéressant dans le LS [46]. La batterie ANAM (*Automated Neuropsychological Assessment*
237 *Metrics*) montre de bonnes qualités psychométriques [47] mais n'a pas encore fait l'objet
238 d'une validation en langue française. La facilité d'utilisation d'un outil automatisé rend cette
239 solution séduisante mais la présence humaine pour interpréter les résultats et orienter les
240 patients reste indispensable.

241 Au-delà de l'évaluation cognitive, un recueil attentif des symptômes d'anxiété et de
242 dépression est nécessaire. L'outil HADS (*Hospital Anxiety and Depression scale*) [48] est un
243 instrument, traduit en langue française, et évalué dans le LS [49], qui permet de dépister les
244 troubles anxieux et dépressifs, à l'aide de 14 items cotés de zéro à trois.

245 Les troubles cognitifs associés au LS sont habituellement d'intensité légère à modérée, et
246 touche préférentiellement les fonctions attentionnelles et exécutives [50]. En raison des

247 propriétés des tests précédemment cités (sensibilité, faisabilité, durée de passation), une
248 approche associant plusieurs tests de repérage semble pertinente. Nous pourrions proposer
249 aux patients, après un recueil soigneux de la plainte cognitive (éventuellement à l'aide de
250 questionnaires de plainte [31], une évaluation cognitive rapide associant l'échelle MoCA [41]
251 et le SDMT [44], ainsi qu'un repérage standardisé des troubles anxieux et dépressifs avec
252 l'outil HADS [48]. Une telle stratégie, facilement réalisable en consultation ou en hôpital de
253 jour par des non neuropsychologues, nécessiterait toutefois d'être validée en pratique clinique
254 de médecine interne.

255

256 5. La difficile question du diagnostic étiologique des déficits cognitifs

257 5. 1. Stratégie diagnostique

258 Un examen neurologique approfondi pourra mettre en évidence des signes associés ayant une
259 valeur d'orientation diagnostique. Le bilan neuropsychologique permettra de décrire l'atteinte
260 cognitive et son retentissement fonctionnel. L'imagerie cérébrale par résonance magnétique
261 (IRM) [51], l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) ainsi qu'un bilan biologique seront
262 incontournables dans toute démarche diagnostique face à des troubles cognitifs du sujet jeune.
263 Ces examens chercheront notamment à mettre en évidence, outre l'atteinte inflammatoire, les
264 possibles diagnostics différentiels (infectieux, tumoral, carenciel, métabolique,
265 cérébrovasculaire ou neurodégénératif) [52].

266

267 5. 2. Les apports de la neuro-imagerie

268 La présentation radiologique des atteintes cognitives dans le LS est dominée par les atteintes
269 microvasculaires, avec principalement les hypersignaux de la substance blanche [53] en IRM
270 conventionnelle [54], mais des études rapportent également des diminutions de volume
271 hippocampique et amygdalien chez les patients lupiques présentant une dysfonction cognitive

272 [55]. Une étude utilisant l'IRM fonctionnelle a établi un lien entre les perturbations cognitives
273 et une diminution d'activation au sein du réseau par défaut et des noyaux caudés,
274 proportionnellement à l'inflammation systémique et à la sévérité de la maladie [56].
275 L'intérêt principal de l'imagerie structurale dans une démarche diagnostique face à un patient
276 présentant un trouble cognitif est triple : (i) rechercher un diagnostic différentiel (par exemple,
277 un processus expansif intracrânien, une hydrocéphalie chronique, une séquelle d'accident
278 vasculaire cérébral, une complication néoplasique ou infectieuse de l'immunosuppression
279 etc.) ; (ii) quantifier la charge lésionnelle vasculaire, afin d'orienter le diagnostic et de
280 renforcer la prévention cardiovasculaire secondaire et (iii) estimer le degré d'atrophie
281 corticale [57]. Toutefois, les anomalies neuroradiologiques rencontrées manquent de
282 spécificité, et, bien qu'indispensable, l'apport de l'imagerie structurale en pratique clinique
283 est souvent limité.

284

285 5. 3. La dépression : diagnostic uniciste, différentiel ou intrication psychiatrique et
286 cognitive ?

287 La prévalence de la dépression dans le LS est évaluée entre 17 à 75% selon les méthodes
288 diagnostiques [58]. Toute maladie chronique pouvant conduire à des incapacités physiques et
289 des douleurs chroniques est potentiellement pourvoyeuse de symptômes dépressifs [59].
290 Biologiquement, le rôle central de l'IFN α dans cette pathologie est un facteur causal
291 indépendant pour l'apparition de symptômes dépressifs, de même que la présence d'anticorps
292 anti-NMDAR2 [60,61]. La présence de troubles cognitifs elle-même est un facteur de risque
293 de survenue de troubles de l'humeur dans le lupus [62].

294 La dépression peut être responsable d'une plainte cognitive, et les perturbations cognitives
295 affectent également la sphère thymique. Ainsi, 40% des patients dépressifs présentent une
296 atteinte dans au moins un domaine de la cognition [63]. Les domaines les plus fréquemment

297 atteints sont la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions
298 exécutives [64]. Ces domaines sont également fréquemment atteints dans le LS, rendant le
299 diagnostic différentiel plus difficile. De plus, certaines études décrivent une majoration de la
300 sévérité des troubles cognitifs lorsqu'un épisode dépressif est associé au LS, indépendamment
301 des domaines atteints [65]. Sur le versant paraclinique, ni l'IRM cérébrale, ni l'imagerie par
302 émission de positons, ni même la ponction lombaire ne semblent être suffisantes à ce jour
303 pour dichotomiser de façon définitive une atteinte neurologique primitive d'une complication
304 de la dépression [66]. L'apport du dosage des neurofilaments dans le LCR semble cependant
305 prometteur dans cette indication spécifique et pourrait prendre une place centrale dans la
306 démarche diagnostique dans les années à venir [67].

307 Les atteintes cognitives liées à la dépression sont potentiellement réversibles après rémission
308 [64]. L'enjeu est donc plutôt la reconnaissance de cette intrication somatique et psychique
309 fréquente et le traitement d'un éventuel syndrome dépressif qui permettra d'améliorer tous les
310 aspects de la prise en charge.

311

312 5. 4. Iatrogénie et cognition

313 Au-delà de la corticothérapie (dont les effets neurotropiques bien connus peuvent avoir une
314 incidence sur les fonctions exécutives et la mémoire à court terme [68]), de nombreux
315 traitements régulièrement utilisés en médecine interne peuvent être responsables d'une
316 iatrogénie cognitive. Toute exposition chronique à un traitement anticholinergique (dont les
317 antidépresseurs tricycliques utilisés pour leurs propriétés antalgiques) augmente le risque de
318 développer une altération cognitive à long terme [69]. De la même façon, les antiépileptiques
319 utilisés dans le traitement de la douleur peuvent avoir des effets secondaires cognitifs [70]. Au
320 sein des traitements immunosuppresseurs, il a été démontré que les molécules cytotoxiques
321 (méthotrexate et cyclophosphamide) ont des effets négatifs sur la cognition y compris à de

322 faibles doses lors d'expositions chroniques [71]. Les inhibiteurs de calcineurines peuvent
323 quant à eux être responsables d'une altération neuropsychologique touchant principalement
324 les fonctions visuo-spatiales [72]. Les effets démyélinisants des anti-TNF α [73] peuvent
325 également être responsables d'une diminution des performances cognitives. Enfin, les
326 troubles thymiques induits par certains médicaments peuvent eux aussi participer aux
327 manifestations cognitives (corticoïdes mais aussi mycophenolate mofetil [74]). Au contraire,
328 la prescription d'hydroxychloroquine au long cours ne semble pas être risquée sur le plan
329 cognitif [75], tout comme l'utilisation de certains anticorps monoclonaux (rituximab,
330 tocilizumab). L'imputabilité de la iatrogénie ou au contraire d'un contrôle insuffisant de la
331 maladie sous-jacente dans la survenue des troubles cognitifs sera une question cruciale pour
332 orienter la prise en charge, les immunosuppresseurs pouvant également avoir des effets « pro-
333 cognitifs » par diminution de la neuroinflammation [50].

334

335 5. 5. Troubles cognitifs chez les patients de médecine interne vieillissants

336 L'âge étant le facteur de risque principal de la majorité des causes de troubles neurocognitifs
337 [76], le vieillissement des patients suivi en médecine interne est naturellement associé à une
338 surreprésentation des troubles cognitifs. La présence de maladies auto-immunes, et
339 notamment le LS, est un facteur de risque de développer un trouble neurocognitif [77]. De
340 futures recherches sont nécessaires pour mieux comprendre les intrications probables entre
341 vieillissement immunologique, lésions cérébrovasculaires et risque de neurodégénérescence,
342 afin de permettre un diagnostic personnalisé de qualité.

343

344 6. Vers une prise en charge spécifique

345 6. 1. Prise en charge de la maladie multi-systémique : l'exemple du LS

346 La prise en charge des troubles cognitifs commence par celle de tous les facteurs
347 potentiellement aggravants, notamment les troubles psychiques (anxiété, dépression) et les
348 facteurs de risque cardiovasculaires [51]. Un contrôle optimal de la maladie lupique est
349 indispensable, le dysfonctionnement cognitif ayant une évolution parallèle à celle des
350 séquelles de la maladie [78]. Des processus immunologiques et vasculaires concourent, dans
351 des proportions variées, au développement de troubles cognitifs et la prise en charge différera
352 selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent suspecté et le caractère aigu ou chronique
353 de l'atteinte neuropsychiatrique. Les traitements symptomatiques (par exemple, les
354 antidépresseurs) seront systématiquement associés aux traitements étiologiques.

355 Lorsque l'atteinte neuropsychiatrique est essentiellement médiée par un processus
356 inflammatoire ou auto-immun, les thérapeutiques immunomodulatrices ou
357 immunosuppressives seront privilégiées, bien que leur utilisation ne repose sur aucun essai
358 contrôlé de grande envergure. L'hydroxychloroquine fait partie intégrante du traitement dans
359 l'ensemble des cas de LS. Les patients avec une atteinte neuropsychiatrique modérée
360 bénéficieront d'un traitement par corticoïdes et azathioprine ou mycophénolate mofétil [79].

361 En cas d'atteintes sévères, des immunosuppresseurs plus puissants seront utilisés. Ainsi, une
362 étude en ouvert auprès de 13 patients présentant une psychose lupique a montré le bénéfice
363 d'un traitement par cyclophosphamide et corticoïdes relayé par de l'azathioprine [8]. Une
364 corticothérapie à fortes doses puis des perfusions mensuelles de cyclophosphamide ont
365 également été proposées dans les cas d'atteintes neuropsychiatriques aiguës avec un bénéfice
366 pour 75% des patients évalué sur des critères cliniques, biologiques et électro-
367 encéphalographiques [80]. Enfin, il a été suggéré dans un essai incluant 32 patients que le
368 cyclophosphamide était intéressant tant à visée d'épargne cortisonique qu'en terme
369 d'efficacité chez les patients lupiques souffrant d'épilepsie, de neuropathies périphériques, de
370 névrite optique ou d'atteinte du tronc cérébral [81]. En plus de la corticothérapie et du

371 cyclophosphamide, les échanges plasmatiques semblent efficaces dans les tableaux de
372 catatonie avec une amélioration des symptômes et une diminution de l'activité de la maladie
373 [82]. En l'absence d'efficacité des immunosuppresseurs conventionnels (cyclophosphamide,
374 azathioprine, ciclosporine) et des échanges plasmatiques, des séries de cas rapportent que le
375 rituximab pourrait être intéressant sur l'activité biologique de la maladie, sur les anomalies
376 radiologiques inflammatoires et sur les symptômes [16]. Dans les cas les plus sévères
377 résistants au cyclophosphamide, l'intérêt de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
378 a même été suggéré [79]. Si cette prise en charge des troubles neuropsychiatriques aigus
379 associés au LS est agressive de par sa composante immunosuppressive, elle peut permettre
380 dans les cas médiés par un processus inflammatoire ou auto-immun, une régression des
381 symptômes et une amélioration des fonctions cognitives [83]. Concernant les troubles
382 cognitifs consécutifs de processus inflammatoires chroniques, un traitement par prednisone
383 0,5mg/kg/j a été associé à une amélioration cognitive chez cinq patients [84]. Ces résultats
384 sont cependant à modérer selon l'âge des malades [85].

385 Lorsqu'un processus vasculaire est au premier plan, il est plutôt le fait d'une
386 microangiopathie non inflammatoire responsable de micro-infarctus cérébraux plus que d'une
387 vascularite. Les manifestations thrombotiques artérielles sont également en cause notamment
388 chez les patients avec anticorps anti-phospholipides [8]. En cas de mécanisme ischémique
389 artériel avec syndrome des anti-phospholipides associé, le traitement anticoagulant sera le
390 pilier de la prise en charge, éventuellement associé à l'utilisation de statines [16]. Dans un
391 contexte de syndrome catastrophique des anti-phospholipides et d'atteinte neurologique,
392 l'utilisation combinée d'anticoagulants, de corticoïdes fortes doses et d'échanges
393 plasmatiques est requise. Les immunoglobulines intraveineuses ou le cyclophosphamide étant
394 ajouté en cas de LS sous-jacent. L'éculizumab, en plus de la trithérapie décrite ci-dessus, a
395 montré son efficacité dans des séries plus restreintes [86]. En l'absence d'évènement

396 thrombotique aigu, l'utilisation d'aspirine chez les patients lupiques avec anti-phospholipides
397 est aussi associée à de meilleures performances cognitives, en particulier chez les patients les
398 plus âgés aux facteurs de risque cardiovasculaires multiples [85].

399 Enfin, en dehors des thérapeutiques ciblant les mécanismes inflammatoires ou vasculaires,
400 l'utilisation de la mémantine, antagoniste NMDAR, a été étudié à visée symptomatique mais
401 n'a pas montré d'efficacité dans le LS [87].

402 Les études sont actuellement peu nombreuses et concernent de faibles effectifs de patients
403 dont la symptomatologie est souvent très hétérogène, sous-tendue à la fois par des
404 mécanismes immunologiques et vasculaires. Ces études ne permettent pas actuellement de
405 proposer une thérapeutique codifiée, et la prise en charge bénéficiera toujours d'une
406 discussion interdisciplinaire.

407

408 6. 2. Remédiation cognitive

409 La précocité des symptômes cognitifs chez les patients atteints de maladies multi-systémiques
410 en fait un enjeu majeur, à l'instar de ce qui est décrit dans la SEP [78]. La remédiation
411 cognitive correspond à l'ensemble des méthodes d'intervention non médicamenteuses ayant
412 pour but de réhabiliter les fonctions cognitives altérées, de solliciter les fonctions préservées,
413 de mettre en place de nouvelles stratégies et de développer les capacités de métacognition
414 dans le but de diminuer le retentissement des troubles sur la vie quotidienne. Elle s'inscrit
415 dans une prise en charge écologique du patient. Depuis plusieurs années, des expériences de
416 remédiation cognitive sont menées chez les patients atteints de SEP et suggèrent que les
417 interventions ciblées sur un domaine semblent être prometteuses (particulièrement dans
418 l'attention et la vitesse de traitement) [88]. Il y a cependant peu de transfert aux fonctions et
419 aux situations non entraînées, c'est-à-dire que les compétences apprises lors des séances ne
420 sont malheureusement pas toujours généralisables dans le quotidien. Dans le cadre du LS, une

421 étude a spécifiquement évalué un programme de remédiation dénommé *Mindfull*, combinant
422 un soutien psycho-social à des entraînements fonctionnels stratégiques. Malgré un faible
423 nombre de patients, les résultats montrent une amélioration des performances mnésiques et
424 particulièrement de l'auto-perception de l'efficacité mnésique [89]. Il semble donc légitime
425 d'orienter dès que possible les patients présentant des troubles cognitifs vers ce type de prise
426 en charge rééducative, plutôt globale et fonctionnelle [90].

427

428 7. Conclusion

429 Au travers de cette mise au point, nous avons montré l'importance du repérage, du diagnostic
430 et de la prise en soins globale et spécifique des troubles cognitifs chez les patients atteints de
431 maladies multi-systémiques. Ces troubles peuvent profondément altérer la qualité de vie de
432 ces patients, souvent en activité professionnelle. La démarche diagnostique dans ce contexte
433 est particulièrement complexe, avec l'intrication de multiples facteurs rendant la réalisation
434 d'un diagnostic uniciste souvent impossible (atteintes cérébrales inflammatoires et/ou
435 vasculaires, comorbidité anxio-dépressive, iatrogénie).

436 Un grand nombre de patients suivis en médecine interne peut être exposé à l'apparition de
437 troubles cognitifs et, prenant exemple sur la prise en charge des patients atteints de SEP, il
438 semble indispensable dans les années à venir d'améliorer nos performances dans tous les
439 aspects de ce domaine : une démocratisation du repérage, une amélioration de nos processus
440 de diagnostic avec le recours à des équipes dédiées et une ouverture sur les modalités de prise
441 en charge médicamenteuses et non médicamenteuses avec dans l'idéal, la création de filières
442 de prise en charge, en clinique et en recherche.

443

444

445

446

447 Tableau 1. Manifestations neuropsychiatriques du lupus systémique telles que définies par l'ACR [32].

448

Atteintes neurologiques centrales	Atteintes neurologiques périphériques
<ul style="list-style-type: none">• Méningite aseptique• Pathologie cérébrovasculaire• Atteinte démyélinisante• Céphalées• Mouvements anormaux• Convulsions• Myélopathie• Confusion aiguë• Anxiété• Troubles cognitifs• Troubles de l'humeur• Psychose	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome de Guillain-Barré• Dysautonomie• Mononévrite simple/multiple• Myasthénie• Neuropathie des nerfs crâniens• Plexopathie• Polyneuropathie

449

450

451 Tableau 2. Avantages et limites des principaux outils de repérage des troubles cognitifs en
 452 pratique clinique

Outil d'évaluation	Avantages	Limites
Batterie ACR-SLE	<ul style="list-style-type: none"> • Batterie de référence • Gold-standard dans les études • Évaluation des grandes fonctions cognitives 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de passation longue • Nécessité d'un(e) neuropsychologue
MMSE	<ul style="list-style-type: none"> • Connu de tous • Simple à réaliser • Rapide 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu sensible pour les troubles légers • Reproductibilité inter-examineurs insuffisante • N'évalue pas les fonctions exécutives • Non libre de droit
MoCA	<ul style="list-style-type: none"> • Simple à réaliser • Rapide • Sensible pour les troubles légers • Évalue les fonctions exécutives • Évalué dans le LS 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu spécifique si faible niveau de scolarité • Validé initialement dans une population âgée
Test de l'horloge	<ul style="list-style-type: none"> • Simple à réaliser • Rapide • Évalue les fonctions exécutives 	<ul style="list-style-type: none"> • Interprétation difficile (fait intervenir les fonctions exécutives, sémantiques et visuo-constructives)
BEARNI	<ul style="list-style-type: none"> • Simple à réaliser • Rapide • Très sensible • Évalue les fonctions exécutives 	<ul style="list-style-type: none"> • Validé uniquement dans une population spécifique (mésusage de l'alcool) • Peu spécifique
SDMT	<ul style="list-style-type: none"> • Simple à réaliser • Rapide • Validé dans la sclérose en plaques 	<ul style="list-style-type: none"> • N'évalue que la vitesse de traitement
ANAM	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation cognitive globale • Automatisé • Ne nécessite pas de personnel formé 	<ul style="list-style-type: none"> • Doit être interprété par les cliniciens • Non validé en langue française

453 ACR-SLE: American College of Rheumatology- Systemic Lupus Erythematosus, MMSE: Mini Mental State Examination,
 454 MoCA: Montreal Cognitive Assessment, BEARNI: Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments ,
 455 SDMT: Symbol Digit Modality Test, ANAM: Automated Neuropsychological Assessment Metrics

456

457 Fig. 1. Éléments clés de la physiopathologie des atteintes cognitives dans le lupus systémique.

458

459 Description de gauche à droite du compartiment le plus périphérique au plus central en considérant
460 séparément les mécanismes cellulaires et moléculaires en jeu. Le sang, siège d'une expansion
461 lymphocytaire T CD4+ et d'une sécrétion importante de cytokines pro-inflammatoires va entrer en
462 contact avec le liquide céphalo-rachidien (LCR) au niveau des plexus choroïdes (= barrière sang-
463 LCR). Le plexus choroïde est le siège d'un important infiltrat lymphocytaire T CD4+ qui entre en
464 contact avec les cellules microgliales. La présence de récepteurs cytokiniques, d'un récepteur au
465 fragment Fc des immunoglobulines et des complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I et II sur
466 les cellules microgliales permet de leur communiquer au niveau moléculaire les signaux
467 inflammatoires systémiques. Au contact des plexus choroïdes, le LCR se charge en médiateurs
468 inflammatoires, en immunoglobulines sécrétées localement ainsi qu'en lymphocytes T CD4+. Dans le
469 parenchyme cérébral, les cellules microgliales transmettent et amplifient l'inflammation également
470 relayée par les médiateurs moléculaires et cellulaires présents dans le LCR. Les cellules microgliales
471 inflammatoires ont au niveau cellulaire un effet inhibiteur sur la neurogénèse et entraînent au niveau
472 moléculaire une dysrégulation synaptique et une altération de la potentialisation à long terme. Les
473 anticorps dirigés contre le récepteur NMDA, en se fixant sur celui-ci vont entraîner une altération
474 fonctionnelle du récepteur résultant principalement en des troubles thymiques venant aggraver les
475 troubles cognitifs.

476

477 **Conflits d'intérêt** : aucun.

478

479 **Références**

480 [1] Capron J. Assessment of cognitive functions in internal medicine. *Rev Médecine Interne*
481 2015;36:818–24.

482 [2] Peter E, Robert M, Guinet V, Krolak-Salmon P, Desestret V, Jacquin-Courtois S, et al.
483 Towards a better recognition of cognitive disorders in internal medicine? *Rev Médecine Interne*
484 2021;42:299-301.

485 [3] Tomietto P, Annese V, D'agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al. General and
486 specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus.
487 *Arthritis Rheum* 2007;57:1461–72.

488 [4] Hanly JG, Urowitz MB, Gordon C, Bae S-C, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, et al.
489 Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of outcomes in an
490 international inception cohort using a multistate model approach. *Ann Rheum Dis* 2020;79:356–62.

491 [5] Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, et al. The American College
492 of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis*
493 *Rheum* 1999;42:599–608.

494 [6] Mackay M. Lupus brain fog: a biologic perspective on cognitive impairment, depression, and
495 fatigue in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 2015;63:26–37.

496 [7] Rayes HA, Tani C, Kwan A, Marzouk S, Colosimo K, Medina-Rosas J, et al. What is the
497 prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A
498 systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:240–55.

499 [8] Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*
500 2014;10:338–47.

501 [9] Marin I, Kipnis J. Learning and memory... and the immune system. *Learn Mem* 2013;20:601–
502 6.

503 [10] Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and
504 neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011;25:181–213.

505 [11] Tremblay M-E, Stevens B, Sierra A, Wake H, Bessis A, Nimmerjahn A. The role of microglia
506 in the healthy brain. *J Neurosci* 2011;31:16064–9.

507 [12] Kipnis J, Avidan H, Caspi RR, Schwartz M. Dual effect of CD4+ CD25+ regulatory T cells in
508 neurodegeneration: a dialogue with microglia. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:14663–9.

509 [13] Baruch K, Schwartz M. CNS-specific T cells shape brain function via the choroid plexus.
510 *Brain Behav Immun* 2013;34:11–6.

511 [14] Rudick RA, Eskin TA. Neuropathological features of a lupus- like disorder in autoimmune
512 mice. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc* 1983;14:325–32.

513 [15] Ma X, Foster J, Sakic B. Distribution and prevalence of leukocyte phenotypes in brains of
514 lupus-prone mice. *J Neuroimmunol* 2006;179:26–36.

515 [16] Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and
516 future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:137–52.

517 [17] Gelb S, Stock AD, Anzi S, Putterman C, Ben-Zvi A. Mechanisms of neuropsychiatric lupus:
518 The relative roles of the blood-cerebrospinal fluid barrier versus blood-brain barrier. *J Autoimmun*
519 2018;91:34–44.

520 [18] Schöbitz B, De Kloet ER, Holsboer F. Gene expression and function of interleukin 1,
521 interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain. *Prog Neurobiol* 1994;44:397–432.

522 [19] Perry VH. Stress primes microglia to the presence of systemic inflammation: implications for
523 environmental influences on the brain. *Brain Behav Immun* 2007;21:45–6.

524 [20] Crowther AJ, Song J. Activity-dependent signaling mechanisms regulating adult hippocampal
525 neural stem cells and their progeny. *Neurosci Bull* 2014;30:542–56.

526 [21] Kozora E, Laudenslager M, Lemieux A, West SG. Inflammatory and hormonal measures
527 predict neuropsychological functioning in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis
528 patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:745–54.

529 [22] Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalzstein Y, Ben-Hur T, et al. A dual role
530 for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*
531 2007;32:1106–15.

532 [23] Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M. Interferon- α -induced
533 depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom*
534 *Res* 2007;62:207–14.

535 [24] Kitagami T, Yamada K, Miura H, Hashimoto R, Nabeshima T, Ohta T. Mechanism of
536 systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as
537 a signal crossing the blood–brain barrier. *Brain Res* 2003;978:104–14.

538 [25] Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women
539 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:822–9.

540 [26] Rekvig OP, Putterman C, Casu C, Gao H-X, Ghirardello A, Mortensen ES, et al.
541 Autoantibodies in lupus: culprits or passive bystanders? *Autoimmun Rev* 2012;11:596–603.

542 [27] Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B, et al.
543 Cognition and immunity: antibody impairs memory. *Immunity* 2004;21:179–88.

544 [28] Segovia- Miranda F, Serrano F, Dyrda A, Ampuero E, Retamal C, Bravo- Zehnder M, et al.
545 Pathogenicity of Lupus Anti–Ribosomal P Antibodies: Role of Cross- Reacting Neuronal Surface P
546 Antigen in Glutamatergic Transmission and Plasticity in a Mouse Model. *Arthritis Rheumatol*
547 2015;67:1598–610.

548 [29] Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus
549 erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann*
550 *Neurol* 1988;23:380–4.

551 [30] Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in
552 systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum*
553 2003;48:2881–7.

554 [31] Buelow MT, Tremont G, Frakey LL, Grace J, Ott BR. Utility of the cognitive difficulties scale
555 and association with objective test performance. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2014;29:755–61.

556 [32] Mikdashi JA, Esdaile JM, Alarcón GS, Crofford L, Fessler BJ, Shanberg L, et al. Proposed
557 response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus*
558 2007;16:418–25.

559 [33] Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of
560 Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*
561 2004;51:810–8.

562 [34] Wechsler D. WAIS-IV: échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. Éditions du Centre de
563 psychologie appliquée; 2011.

564 [35] Godefroy O, GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques.
565 Évaluation en pratique clinique. Solal Marseille. 2008.

566 [36] Ross TP, Calhoun E, Cox T, Wenner C, Kono W, Pleasant M. The reliability and validity of
567 qualitative scores for the Controlled Oral Word Association Test. *Arch Clin Neuropsychol*
568 2007;22:475–88.

569 [37] Delis DC, Freeland J, Kramer JH, Kaplan E. Integrating clinical assessment with cognitive
570 neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol*
571 1988;56:123.

572 [38] Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'étude de la perception
573 et de la memoire. *Arch Psychol* 1944;30:206–356.

574 [39] Schmitt L. Finger-tapping test. *Encycl Autism Spectr Disord* 2013:1296–1296.

575 [40] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading
576 the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.

577 [41] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The
578 Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am*
579 *Geriatr Soc* 2005;53:695–9.

580 [42] Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg*
581 *Psychiatry* 1998;64:588–94.

582 [43] Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, Vabret F, Bordas N, Segobin S, et al. Validation of a Brief
583 Screening Tool for Alcohol- Related Neuropsychological Impairments. *Alcohol Clin Exp Res*
584 2015;39:2249–60.

585 [44] Smith A. Symbol digit modalities test. Western Psychological Services Los Angeles; 1973.

586 [45] Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the
587 Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis.
588 *Mult Scler* 2017;23:721–33.

589 [46] Vogel A, Bhattacharya S, Larsen JL, Jacobsen S. Do subjective cognitive complaints correlate
590 with cognitive impairment in systemic lupus erythematosus? A Danish outpatient study. *Lupus*
591 2011;20:35–43.

592 [47] Tayer- Shifman OE, Green R, Beaton DE, Ruttan L, Wither JE, Tartaglia MC, et al. Validity
593 Evidence for the Use of Automated Neuropsychologic Assessment Metrics As a Screening Tool for
594 Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res* 2020;72:1809–19.

595 [48] Zigmund A. Hosp Anxiety Depress Scale *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.

596 [49] de Almeida Macêdo E, Appenzeller S, Costallat LTL. Assessment of the Hospital Anxiety and
597 Depression Scale (HADS) performance for the diagnosis of anxiety in patients with systemic lupus
598 erythematosus. *Rheumatol Int* 2017;37:1999–2004.

599 [50] Ho RC, Husain SF, Ho CS. Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus
600 erythematosus: The challenge in diagnosis and management. *Rheumatol Pract Res*
601 2018;3:2059902118792434.

602 [51] Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR
603 recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric
604 manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann*
605 *Rheum Dis* 2010;69:2074–82.

606 [52] Wallon D. Stratégie diagnostique devant des troubles cognitifs majeurs du sujet jeune.
607 *Pratique Neurologique - FMC* 2019;10:84–95.

608 [53] Garnier-Crussard A, Desestret V, Cotton F, Chételat G, Krolak-Salmon P. White matter
609 hyperintensities in ageing: Pathophysiology, associated cognitive disorders and prevention. *Rev Med*
610 *Interne* 2020;41:475-484.

611 [54] Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, Espinosa G, Giles I, Rahman A, et al. Brain abnormalities in
612 newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and
613 laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun Rev* 2015;14:153–9.

614 [55] Zimmermann N, Corrêa DG, Kubo TA, Netto TM, Pereira DB, Fonseca RP, et al. Global
615 cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients: a structural MRI study. *Clin*
616 *Neuroradiol* 2017;27:23–9.

617 [56] Barraclough M, McKie S, Parker B, Jackson A, Pemberton P, Elliott R, et al. Altered
618 cognitive function in systemic lupus erythematosus and associations with inflammation and functional
619 and structural brain changes. *Ann Rheum Dis* 2019;78:934–40.

620 [57] Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en
621 charge. HAS 2011.

622 [58] Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and
623 systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* 2013;22:409–16.

624 [59] Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature
625 review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433–45.

626 [60] Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, Takada K, Roebuck-Spencer T, Weickert T, et al. Anti-N-
627 methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus
628 erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2505–14.

629 [61] Nantes SG, Su J, Dhaliwal A, Colosimo K, Touma Z. Performance of screening tests for
630 cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2017;44:1583–9.

631 [62] Hanly JG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae S-C, et al. Mood Disorders in
632 Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis*
633 *Rheumatol* 2015;67:1837–47.

634 [63] Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety,
635 depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*
636 2008;69:1122–30.

637 [64] Ahern E, Semkowska M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive
638 disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology* 2017;31:52.

639 [65] Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Bernstein RM, et al. Psychiatric disorder
640 and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:411–6.

641 [66] Sailer M, Burchert W, Ehrenheim C, Smid HGOM, Haas J, Wildhagen K, et al. Positron
642 emission tomography and magnetic resonance imaging for cerebral involvement in patients with
643 systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 1997;244:186–93.

644 [67] Fourier A, Formaglio M, Kaczorowski F, Mollion H, Perret- Liaudet A, Sauvee M, et al. A
645 combination of total tau and neurofilaments discriminates between neurodegenerative and primary
646 psychiatric disorders. *Eur J Neurol* 2020;27:1164–9.

647 [68] Prado CE, Crowe SF. Corticosteroids and Cognition: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*
648 2019;29:288–312.

649 [69] Gray S, Anderson M, Dublin S, Hanlon J, Hubbard R, Walker R. Cumulative use of strong
650 anticholinergic medications and incident dementia Shelly. *JAMA Intern Med* 2015;175:401–7.

651 [70] Valentin A, Moran N, Hadden R, Oakes A, Elwes R, Delamont R, et al. Pregabalin as
652 adjunctive therapy for partial epilepsy: an audit study in 96 patients from the South East of England.
653 *Seizure* 2009;18:450–2.

654 [71] Pamuk ON, Kisacik B, Pamuk GE, Onat AM, Sayarlioglu M, Donmez S, et al. Do impaired
655 memory, cognitive dysfunction and distress play a role in methotrexate-related neutropenia in
656 rheumatoid arthritis patients? A comparative study. *Rheumatol Int* 2013;33:2631–5.

657 [72] Pflugrad H, Schrader A, Tryc AB, Ding X, Lanfermann H, Jäckel E, et al. Longterm
658 calcineurin inhibitor therapy and brain function in patients after liver transplantation. *Liver Transpl*
659 2018;24:56–66.

660 [73] Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other
661 neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2014;13:54–8.

662 [74] Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, Amodio P. Neurocognitive-neurological
663 complications of liver transplantation: a review. *Metab Brain Dis* 2010;25:115–24.

664 [75] Berende A, Ter Hofstede HJ, Vos FJ, Vogelaar ML, van Middendorp H, Evers AW, et al.
665 Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. *Neurology*
666 2019;92:e1447–55.

667 [76] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia
668 prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413–46.

669 [77] Wotton CJ, Goldacre MJ. Associations between specific autoimmune diseases and subsequent
670 dementia: retrospective record-linkage cohort study, UK. *J Epidemiol Community Health*
671 2017;71:576–83.

672 [78] Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, Mina C, et al. Cognitive
673 dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLoS*
674 *One* 2018;13:e0196103.

675 [79] Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and
676 psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis*
677 *Rheum* 2021;51:49–71.

678 [80] Fernandes Moça Trevisani V, Castro AA, Ferreira Neves Neto J, Atallah ÁN.
679 Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic
680 lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD002265

681 [81] Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olgúin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón
682 JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe
683 neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:620.

684 [82] Marra D, Amoura Z, Soussan N, Haroche J, Consoli A, Ghillami-Dalbin P, et al. Plasma
685 exchange in patients with stuporous catatonia and systemic lupus erythematosus. *Psychother*
686 *Psychosom* 2008;77:195.

687 [83] Fujita Y, Fukui S, Ishida M, Endo Y, Tsuji S, Takatani A, et al. Reversible Cognitive
688 Dysfunction in Elderly-onset Systemic Lupus Erythematosus, Successfully Treated with Aggressive
689 Immunosuppressive Therapy. *Intern Med* 2018;57:3025–8.

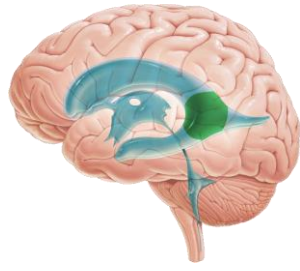
690 [84] Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Corticosteroids and neuropsychological functioning
691 in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1311–20.

- 692 [85] McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in
693 patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64:297–303.
- 694 [86] Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of
695 antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2019;78:155–61.
- 696 [87] Petri M, Naqibuddin M, Sampedro M, Omdal R, Carson KA. Memantine in systemic lupus
697 erythematosus: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Semin Arthritis Rheum*
698 2011;41:194–202.
- 699 [88] Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple
700 sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci* 2015;354:1–9.
- 701 [89] Harrison M, Morris K, Horton R, Toglia J, Barsky J, Chait S, et al. Results of intervention for
702 lupus patients with self-perceived cognitive difficulties. *Neurology* 2005;65:1325–7.
- 703 [90] Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, Rosenbaum A, Wethe JV, Langenbahn DM, et al.
704 Evidence-based cognitive rehabilitation: systematic review of the literature from 2009 through 2014.
705 *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:1515–33.
706
- 707

Sang



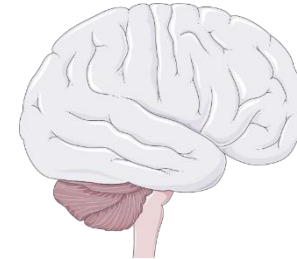
Plexus choroïde



Liquide céphalo-rachidien



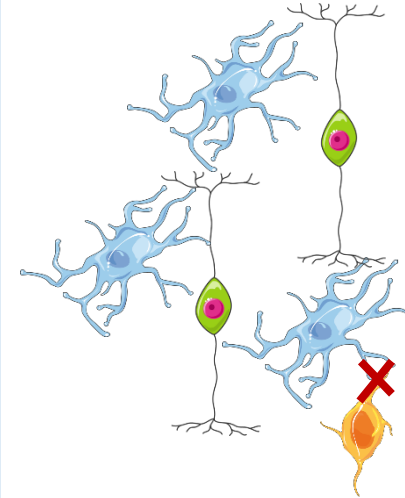
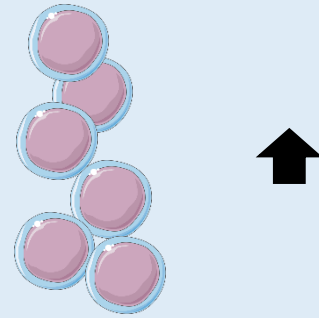
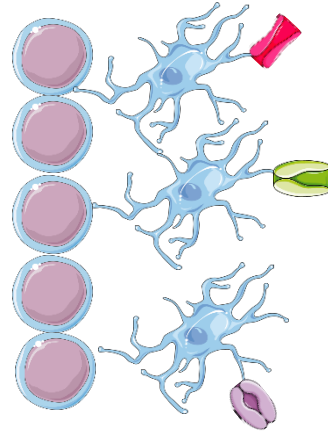
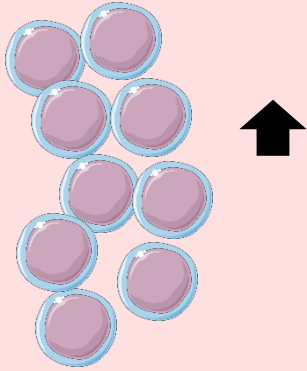
Parenchyme cérébral



Fonction



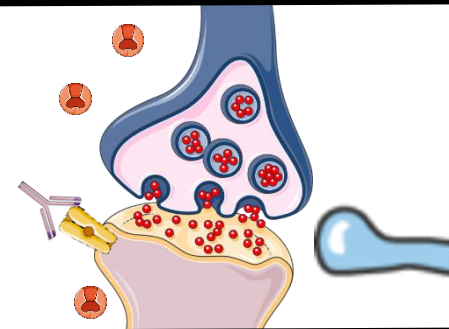
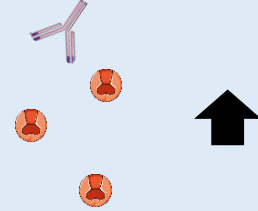
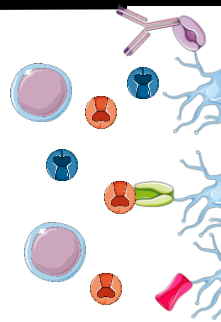
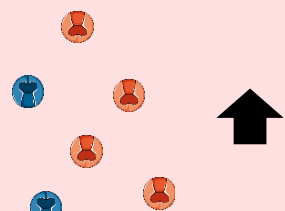
Cellulaire



Inhibition neurogénèse
Amplification neuroinflammation

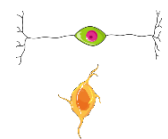
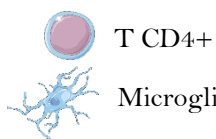
Diminution
performances
mnésiques

Moléculaire



Dysrégulation synaptique
Altération de la PLT
Dysfonction NMDAR

Altération
capacité
apprentissage
Dépression



Neurone
Neuroblaste

