

# Stratégie diagnostique devant des troubles cognitifs majeurs du sujet jeune



## Diagnostic strategy for major neurocognitive disorders in the young subject

D. Wallon <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Département de neurologie et CNR-MAJ, CHU de Rouen, 1, rue de Germon, 76000 Rouen, France

<sup>b</sup>Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie université, 76000 Rouen, France

<sup>c</sup>Normandy center for genomic and personalized medicine, 76000 Rouen, France

### RÉSUMÉ

Les troubles cognitifs majeurs du sujet jeune sont définis par un âge de début précoce, avant 65 ans et regroupent un grand nombre d'étiologies possibles. Toutefois, un diagnostic le plus précis possible de la cause est capital compte tenu de certaines maladies curables, de mesures de prévention ou de limitation des conséquences cliniques, ou enfin d'informations à transmettre à l'entourage familial notamment par le conseil génétique. Les causes patentes toxiques, infectieuses ou traumatiques doivent pouvoir être rapidement identifiées, puis il convient de mettre en place une approche structurée tenant compte des éléments neuropsychologiques, cliniques, généalogiques, de l'imagerie cérébrale et de la biologie pour restreindre les hypothèses et proposer certaines analyses génétiques. Cet article propose de détailler chacune des étapes en listant les étiologies à envisager.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### SUMMARY

Major neurocognitive disorders in young subjects are defined by an early age of onset, before 65 years old, and are associated with a large number of possible etiologies. However, the most precise diagnosis of the cause is essential to identify curable diseases, to propose measures for the prevention or reduction of clinical consequences, and finally to inform family members, in particular by genetic counselling. The classical toxic, infectious and traumatic causes should be quickly identified and then a structured approach must be implemented considering neuropsychological, clinical, genealogical, brain imaging and biological elements to envisage hypotheses and possibly request genetic analyses. This article details each step of this approach by listing the etiologies to be considered.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### INTRODUCTION

Si les troubles cognitifs sont fréquemment associés aux maladies neurodégénératives, il est important de considérer l'ensemble des étiologies possibles. Chez les patients jeunes, l'étendue des diagnostics possibles est particulièrement large. L'impact des troubles cognitifs chez le sujet jeune, en activité

professionnelle ou responsable de charges familiales, nécessite une approche systématique intégrant notamment les maladies disposant d'un traitement ou celles ayant une cause génétique compte tenu de la possibilité d'un conseil génétique.

Les troubles cognitifs sont classiquement considérés à début précoce (ou du sujet jeune) s'ils apparaissent avant l'âge de 65

### MOTS CLÉS

Troubles cognitifs majeurs à début précoce  
Approche diagnostique  
Adulte jeune  
Maladies neurodégénératives  
Maladies neurométaboliques  
Génétique  
IRM

### KEYWORDS

Early-onset major neurocognitive disorders  
Diagnosis approach  
Young adult  
Neurodegenerative diseases  
Neurometabolic diseases  
Genetics  
MRI

### Correspondance :

D. Wallon,  
département de neurologie et CNR-MAJ, CHU de Rouen, 1, rue de Germon, 76000 Rouen, France.  
Adresse e-mail : david.wallon@chu-rouen.fr

ans. La stratégie diagnostique doit s'attacher à approcher le plus près possible de la certitude diagnostique et éviter de conclure à tort à une maladie neurodégénérative. Les causes médicales des troubles cognitifs regroupent certes comme pour les cas tardifs, des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (MA) ou les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT), mais de nombreux patients présentent des symptômes cognitifs en lien avec des causes métaboliques, infectieuses, inflammatoires, vasculaires, carenciales ou toxiques. Certaines pathologies comportent un traitement curatif comme sur le plan infectieux (VIH [1], Syphilis [2]), auto-immun (Lupus [3], sclérose en plaques [4]), carenciel (vitamine B12 ou folates) ou même parfois métabolique (Niemann Pick type C (NPC) [5]). Les conséquences psychosociales et l'évolution sont différentes selon l'étiologie. En outre, pour une même maladie neurologique sous-jacente, une hétérogénéité des phénotypes cognitifs peut être décrite entre les sujets à début précoce et ceux à début tardif, comme par exemple dans la MA [6] ou dans les DLFT [7].

Le corollaire de cette diversité des étiologies et hétérogénéité des phénotypes est le large panel d'examen complémentaires à envisager pour parvenir au diagnostic étiologique le plus certain. Cet article propose, après un rappel de la fréquence des principales étiologies, une démarche pratique et structurée permettant d'aider le clinicien à hiérarchiser les stratégies diagnostiques en fonction des symptômes cognitifs, de la généalogie familiale, des signes neurologiques ou somatiques et des examens complémentaires notamment l'imagerie cérébrale et la biologie.

## DISTRIBUTION DES ÉTIOLOGIES

Les données de la littérature montrent que les études épidémiologiques sont rarement comparables strictement compte tenu de critères d'inclusion et de modalités de recrutement différents. Il apparaît qu'une fois les causes patentes éliminées, comme les troubles cognitifs majeurs (TCM) en lien avec

l'alcool (représentant environ 10 % des cas selon [8]) ou l'encéphalopathie chronique traumatique (dont la prévalence est difficile à estimer compte tenu de biais d'information à l'interrogatoire et des critères retenus cf. [9]), les principales étiologies comprennent la MA, la DLFT, les troubles neurocognitifs vasculaires, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie à corps de Lewy (MCL). Les distributions de fréquence sont décrites dans le *Tableau 1*. Il est important de retenir que la part attribuable aux maladies neurodégénératives décroît avec l'âge [10].

## TYOLOGIE ET ÉVOLUTION DES TROUBLES COGNITIFS

Si la caractérisation syndromique des troubles cognitifs n'est en rien spécifique d'une étiologie donnée, elle permet toutefois d'établir un profil cognitif qui offre une première orientation vers la cause sous-jacente. De plus le mode évolutif de ces troubles constituera une information importante avant d'envisager un diagnostic. Ainsi un trouble de la mémoire épisodique est considéré comme typique d'une MA ([11]), mais il peut concerner une épilepsie temporale interne [12], un syndrome paraneoplasique [13], une maladie auto-immune comme le lupus [3] ou une encéphalite limbique dans un contexte viral par exemple [14]. De même, un syndrome pariétal avec trouble visuoperceptif ou visuospatial, dysgraphie, dyscalculie, apraxie ou altérations des processus visuels avec ou sans désorientation peuvent tout à fait rendre compte de présentations atypiques de MA [11] selon un variant postérieur incluant le variant occipito-temporal et bipariétal. Toutefois, ce type de sémiologie peut se rencontrer dans la MCL [15], la dégénérescence cortico-basale (DCB) [16], les maladies à prions [17]. Le syndrome dysexécutif comportemental regroupe la désinhibition, l'apathie, les modifications de la personnalité, la perte d'empathie, l'augmentation de l'appétence pour les produits sucrés ou l'activité sexuelle et les persévérations. Selon la sémiologie rencontrée, ils représentent jusqu'à 90 % des

**Tableau 1. Distribution des étiologies au sein de cohortes de patients jeunes.**

Études	Taille effectif (n patients)	Âge début moyen (ans)	Maladie d'Alzheimer (%)	DFT (%)	TCM vasculaire (%)	Maladie de Huntington (%)	Maladie à corps de Lewy (%)	TCM lié à l'alcool (%)
Ferran et al., 1996 [58]	200	52,5	27	4	17	NR	2	12
Harvey et al., 2003 [59]	185	< 65	34	12	18	4,9	7,5	10
Yokota et al., 2005 [60]	34	< 65	39	14,7	23,5	NR	2,9	NR
McMurtray et al., 2006 [61]	278	51,5	17	3	29	NR	NR	5
Kelley et al., 2008 [62]	235	34,7	1,7	13,2	5,9	7,7	0,4	0,4
Ikejima et al., 2009 [63]	617	53,4	25,6	2,8	42,5	NR	6,2	NR
Papageorgiou et al., 2009 [64]	114	55,1	27,2	24,6	6,1	2,6	4,4	NR
Picard et al., 2011 [65]	811	55,9	22,3	9,7	15,9	3	5,3	9,4
Renvoize et al., 2011 [66]	55	< 65	24,2	2,4	6	2,4	1,2	10,9
Withall et al., 2014 [67]	141	55	17,7	11,3	12,8	5,7	4,9	18,4

DFT : démence fronto-temporale ; TCM : troubles cognitifs majeurs.

patients avec mutation causale de dégénérescence lobaire fronto-temporale (mutations pathogènes des gènes *MAPT*, *GRN* ou *C9ORF72*). On parle alors de variant comportemental de démence fronto-temporale [18,19]. Toutefois, ce syndrome peut se rencontrer dans la MA [20], les troubles cognitifs d'origine vasculaire (TCMVa) [21], la paralysie supranucléaire progressive (PSP) [22], la maladie de Huntington [23] ou la démence à grains argyrophiles [24]. Il peut également concerner des maladies métaboliques plus rares comme la maladie de Niemann Pick type C [25] ou la phénylcétonurie [26].

Les troubles du langage prédominants se rencontrent principalement au sein des maladies neurodégénératives. On distingue au sein des aphasies progressives primaires trois variants possibles [27] :

- le variant non-fluent ou agrammatical caractérisé par une production langagière agrammaticale ou apraxie de la parole associée à une altération de la compréhension syntaxique des phrases ;
- le variant sémantique caractérisé par un trouble de la dénomination et de la compréhension de mots isolés associé à une dyslexie ou dysorthographe de surface ou des paraphrasies sémantiques ;
- le variant logopénique caractérisé par un manque du mot spontané et en dénomination ainsi qu'un trouble de la répétition de phrase associé à des paraphrasies phonologiques.

Si le dernier variant est largement associé à une maladie d'Alzheimer [11], les 2 premiers sont plus classiquement rencontrés en lien avec les DLFT [28].

L'évaluation neuropsychologique peut en fonction du profil évoquer préférentiellement une cause. À titre d'illustration, le *Tableau II* résume les principaux éléments caractéristiques des profils en fonction de l'étiologie. Néanmoins, la sémiologie étant l'expression de la topographie des lésions et non de la protéinopathie, cette classification a vocation d'orientation diagnostique et n'est pas suffisante pour approcher une certitude sur le diagnostic.

Enfin si la typologie des signes peut s'avérer utile, l'évolution de ceux-ci est très importante pour hiérarchiser les causes à envisager. Un début aigu ou subaigu avec une détérioration rapide peut refléter un effet de masse telle qu'une tumeur cérébrale ou un hématome sous-dural, une condition inflammatoire telle qu'une vascularite cérébrale ou une encéphalite limbique paranéoplasique anti-VGKC [29], une maladie à prions [17], un agent infectieux comme le VIH [1], la leuco-encéphalopathie multifocale progressive [30], la méningite tuberculeuse [31] ou la maladie de Whipple [32].

L'apparition insidieuse et une progression lente orientent vers un trouble neurodégénératif tel que la MA ou la DLFT. Une fluctuation des troubles cognitifs peut suggérer une MCL, des crises partielles complexes récurrentes voire même des troubles du rythme cardiaque ou insuffisance cardiaque [33], une sclérose en plaques [4], une exposition récurrente aux toxines comme l'alcool ou aux drogues à visée récréative, enfin une perturbation intermittente du métabolisme, comme des épisodes récurrents d'hypoglycémie dans un diabète mal équilibré, une hyperammoniémie avec l'encéphalopathie hépatique, une anomalie du cycle de l'urée [34], une encéphalopathie pancréatique et une porphyrie [35]. Il est important de considérer l'apnée obstructive du sommeil qui est une pathologie fréquente (entre 3 et 7 % en population générale selon le sexe et la définition du syndrome) et associée à des troubles

cognitifs fluctuants du sujet jeune [36] tout comme l'anxiété ou la dépression.

## ENQUÊTE GÉNÉALOGIQUE

Cette étape est primordiale dans une démarche diagnostique de troubles cognitifs du sujet jeune. En effet, en cas de cause génétique, la structure de l'arbre généalogique va pouvoir révéler le mode de transmission. Les mutations autosomiques dominantes (AD) vont entraîner l'existence de cas de tout sexe dans chaque génération. Parmi les formes AD de maladies entraînant des troubles cognitifs, nous pouvons citer la maladie de Huntington [23], la maladie d'Alzheimer avec les mutations génétiques concernant les gènes *PSEN1*, *PSEN2* et *APP* [37], les dégénérescences lobaires frontotemporales dont majoritairement les mutations de *GRN*, *C9ORF72* et *MAPT* [38], la MCL avec le gène *SNCA* ou enfin les pathologies à prions en lien avec le gène *PRNP*. L'enquête généalogique doit être méthodique et comporter les informations suivantes : fratrie complète, descendants et ascendants (avec date et lieu de naissance au minimum pour ces derniers ainsi que cause et âge ou date de décès le cas échéant). L'idéal est de disposer de minimum 3 générations informatives. La notion de pénétrance est importante à envisager selon la maladie suspectée et le caractère « sporadique » peut être à remettre en cause en cas d'effet de censure, c'est-à-dire le fait qu'un ascendant soit décédé ou perdu de vue avant l'âge où il aurait dû « théoriquement » développer des signes s'il était bien porteur d'une anomalie génétique causant un TCM. Dans la MA, la très grande majorité des formes autosomiques dominantes entraînent un début des signes avant 65 ans. En revanche, il n'est pas rare de rencontrer dans les DLFT, un début variable et parfois même une pénétrance incomplète, comme cela a été montré pour *GRN* ou *C9ORF72* [38]. L'enquête peut également faire apparaître des arguments pour une consanguinité qui oriente alors vers des maladies autosomiques récessives (AR) et notamment les anomalies congénitales du métabolisme comme dans la maladie de Gaucher [39] ou la xanthomatose cérébrotendineuse [40,41]. Il faut rappeler ici qu'un lieu de naissance des parents géographiquement très proche (même localité, ou même village) peut orienter vers une consanguinité même si celle-ci n'est pas établie. Enfin, il convient de rechercher des arguments pour d'autres mode de transmission comme liée à l'X pour le syndrome de l'X-Fragile [42] ou maternelle pour les mitochondriopathies [43].

## SÉMILOGIE SOMATIQUE

L'examen physique des patients constitue une étape d'orientation essentielle. En effet, si classiquement, les maladies neurodégénératives comme la MA ou la DLFT sont rarement associées à des signes somatiques neurologiques ou généraux, d'autres au contraire associent aux troubles cognitifs des signes qui peuvent parfois contribuer singulièrement au diagnostic. Pour conserver une approche pragmatique, les éléments sémiologiques sont répartis en 2 catégories : sémiologie clinique neurologique (*Tableau III*) et sémiologie

Tableau II. Profils cognitifs initiaux classiquement rencontrés selon les différentes étiologies (adapté de Sitek et al., 2015) [68].

Fonctions cognitives							
Maladie	Variant	Mémoire	Langage	Comportement	Fonctions exécutives	Praxies	F° visuospatiales
Maladie d'Alzheimer	Amnésique	Trouble sévère de la mémoire épisodique verbale	Trouble de la dénomination modéré	Irritabilité/Trouble de l'humeur	Légèrement altérées	Peuvent être altérées	Légèrement altérées
	Variant logopéniq ue d'APP	Altération mémoire verbale	Trouble de la dénomination sévère	Normal	Relativement préservées	Relativement préservées	Relativement préservées
	Frontal	Altération mnésique mais bénéfice de l'indiciage	Réduction fluence verbale	Désinhibition, persévérations, indifférence	Altérées précocément	Relativement préservées	Relativement préservées
	ACP (occipital)	Relativement préservée	Relativement préservé	Normal	Relativement préservées (sauf attention visuelle)	Altérée majoritairement en copie	Altération sévère
TCM vasculaire	Pure (type CADASIL)	Altération mnésique mais bénéfice de l'indiciage	Trouble possible de la dénomination	Irritabilité/Trouble de l'humeur	Altérées	Peuvent être altérées	Peuvent être altérées
DLFT	Variant comportemental	Peut être altérée	Réduction fluence verbale	Désinhibition, persévérations, indifférence	Altérées précocément	Relativement préservées	Relativement préservées
	Variant sémantique d'APP	Altération mémoire sémantique	Dénomination perturbée, paraphasie sémantique	Parfois persévérations idéiques	Initialement préservées	Relativement préservées	Relativement préservées
Syndrome Corticobasal	Variant non-fluent d'APP	Relativement préservée	Agrammatisme, apraxie de la parole	Parfois trouble de l'humeur	Initialement préservées	Peuvent être altérées	Relativement préservées
		Altération mnésique mais bénéfice de l'indiciage	Réduction fluence verbale et dysarthrie	Apathie, ralentissement	Le plus souvent altérées	Altération sévère et souvent asymétrique	Parfois héminégligence visuelle
Paralysie supranucléaire progressive		Altération mnésique mais bénéfice de l'indiciage	Possible apraxie de la parole	Persévération, indifférence, impulsivité	Altération précoce et sévère	Habituellement préservées	Relativement préservées
Maladie de Huntington		Altération mnésique mais bénéfice de l'indiciage	Réduction fluence verbale	Souvent impulsivité, trouble de l'humeur, irritabilité	Le plus souvent perturbées	Parfois légèrement altérées	Parfois légèrement altérées
Maladie à corps de Lewy		Altération mnésique mais bénéfice de l'indiciage	Parfois réduction fluence verbale	Fluctuation de l'apathie et ralentissement	Altération fluctuante	Relative préservation	Altérations visuoconstructives sévères
TCM en lien avec l'alcool		Trouble sévère de la mémoire épisodique verbale	Fluence légèrement réduite	Irritabilité/Trouble de l'humeur	Altérées	Préservées	Parfois légèrement altérées

ACP : atrophie corticale postérieure ; APP : aphasie progressive primaire ; CADASIL : cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukopathy ; DLFT : dégénérescences lobaires fronto-temporales.

Tableau III. Étiologies à envisager selon la sémiologie neurologique associée.

Signes neurologiques accompagnant le déclin cognitif	Étiologies possibles
<i>Aucun signe associé</i>	MA, DLFT
<i>Syndrome extra-pyramidal précoce et prédominant</i>	Maladie de Parkinson, MCL, TCMVa, DLFT (liée à <i>MAPT</i> et <i>GRN</i> notamment), PSP, SCB, Maladie à prions, MH, neurosyphilis, maladie de Wilson, CCP, neuroferritinopathie, acéculéoplasminémie, hémochromatose, SCA, hyperhomocystéinémie, gangliosidose GM2, maladie de Gaucher, leucopathie avec sphéroïdes neuro-axonaux, maladie de Kufs, XCT, maladie d'Alexander
<i>Syndrome pyramidal précoce et prédominant, paraparésie spastique</i>	TCMVa, MA (forme AD lié à <i>PSEN1</i> ), SEP, déficit en vitamine B12, SCA, surcharge de métaux, mitochondriopathie, maladie de Whipple, maladie à prions, neurosyphilis, neurosarcoïdose, maladie de Krabbe, leucodystrophie métachromatique, ALD liée à l'X, leucodystrophie avec sphéroïdes neuro-axonaux, maladie de Kufs, XCT, Maladie de Nasu-Hakola, maladie d'Alexander
<b>Mouvements anormaux</b>	
Chorée, choréoathétose	MH, Maladie de Wilson, maladie à prions, SCA, DRPLA, SAPL, neuroacanthocytose, hyperhomocystéinémie, NPC, neuroferritinopathie, acéculéoplasminémie, maladie de Kufs
Dystonie	SCB, maladie de Wilson, SCA, MH, DRPLA, CCP, hémochromatose et autre maladie de surcharge de métaux, neuroacanthocytose, neuroferritinopathie, hyperhomocystéinémie, NPC, maladie de Gaucher, leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe, mitochondriopathie
Hémiballisme	TCMVa, néoplasie tissulaire intracérébrale, VIH, toxoplasmose, surcharge en métaux
Myoclonies	MA (forme AD), SCB, TCMVa, MCL, maladie à prions, VIH, mitochondriopathie, maladie de Kufs
<i>Ataxie</i>	TCMVa, déficit en vitamine B12, toxique (alcool, solvant), syndrome paranéoplasique, SEP, maladie de Behçet, maladie de Wilson, maladie à prions, neurosyphilis, maladie caeliaque, encéphalopathie hépatique ou pancréatique, SCA, DRPLA, MH, CCP, neuroacanthocytose, déficit en vitamine E, maladie de Whipple, neuroferritinopathie, acéculéoplasminémie, hémochromatose, NPC, gangliosidose GM2, Maladie de Gaucher, leucodystrophie métachromatique, adrénoleucodystrophie, maladie de Krabbe, Maladie de Kufs, XCT, maladie d'Alexander
<b>Anomalies ophtalmologiques et oculomotrices</b>	
Retinite pigmentaire	Mitochondriopathie, surcharge en métaux, mucopolysaccharidose
Tâche rouge-cerise	Gangliosidose GM2, leucodystrophie métachromatique, NPC, maladie de Gaucher, surcharge en métaux
Atrophie optique	SEP, neurosarcoïdose, déficit en vitamine B12, mitochondriopathie, porphyrie, déficit en vitamine E, maladie de Krabbe, neuroacanthocytose, acéculéoplasminémie
Microangiopathie rétinienne	TCMVa, SAPL, vascularites, syndrome de Susac
Paralysie supranucléaire progressive	PSP, TCMVa, SCB, MH, NPC, Maladie de Gaucher, déficit en vitamine E, mitochondriopathie, maladie à prions, neurosyphilis, maladie de Whipple
Anneau de Kayser-Fleischer	Maladie de Wilson
Pupille d'Argyll-Robertson (abolition du réflexe photomoteur)	Neurosyphilis, neurosarcoïdose
Dystrophies cornéennes	Maladie de Fabry (cornée verticillée)
Cataracte précoce	XCT, maladie de Fabry, mitochondriopathie
Syndrome sec, uvéite	Connectivite, Gougerot-Sjögren, maladie de Behçet, neurosarcoïdose, neurosyphilis

**Tableau III. Étiologies à envisager selon la sémiologie neurologique associée (suite).**

Signes neurologiques accompagnant le déclin cognitif	Étiologies possibles
<i>Crise comitiale</i>	Epilepsie temporale, MA (forme AD), TCMVa, maladie à prions, neurosyphilis, encéphalite limbique, neurosarcoïdose, maladie caeliaque, mitochondriopathie, NPC, maladie de Gaucher, leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe, leucopathie avec sphéroïde neuro-axonaux, maladie de Kufs
<i>Neuropathie périphérique</i>	Déficit en vitamine B12 ou folates, alcool, solvants, maladie caelique, VIH, neurosyphilis, maladie de Lyme, syndrome paranéoplasique, connectivite, vascularite, neurosarcoïdose, neuroacanthocytose, SCA, mitochondriopathie, porphyrie, ALD lié à l'X, leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe, gangliosidose GM2, maladie de Fabry, XCT, hyperhomocystéinémie
<i>Accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique)</i>	TCMVa, CADASIL, AAC liée à A $\beta$ , AAC familiale à transthyréline, MA (liée à l'AAC), SAPL, hyperhomocystéinémie, neurosyphilis, maladie de Behçet, Maladie de Fabry,
<i>Atteinte du motoneurone</i>	DLFT-SLA (notamment liée à C9ORF72, TBK1, SQSTM1)
<i>Myopathie</i>	Protéinopathie multisystémique (notamment si association avec maladie de Paget : les gènes VCP, SQSTM1 et HNRNPA2/B1), Hypothyroïdie, Hypercorticisme, déficit en vitamine E, neurosarcoïdose, VIH, mitochondriopathie
<i>Dysautonomie</i>	Maladie de Parkinson, MCL, déficit en vitamine B12, mitochondriopathie, porphyrie, ALD liée à l'X
<i>Surdité</i>	Mitochondriopathie, maladie de Whipple, VIH, syndrome de Susac, maladie de Fabry
<i>Trouble du sommeil (paradoxal)</i>	Maladie de Parkinson, MCL

AD : autosomique dominant ; ALD liée à l'X : adrénoleucodystrophie liée à l'X ; CCP : calcifications cérébrales primaires ; DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale ; DRPLA : atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne ; MA : maladie d'Alzheimer ; MCL : maladie à corps de Lewy ; MH : maladie de Huntington ; NPC : Niemann Pick type C ; PSP : paralysie supranucléaire progressive ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; SCA : ataxie spinocérébelleuse (spinocerebellar ataxia) ; SCB : syndrome corticobasal ; SEP : sclérose en plaques ; SLA : sclérose latérale amyotrophique ; TCMVa : troubles cognitifs majeurs d'origine vasculaire ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; XCT : xanthomatose cérébrotendineuse.

clinique générale (Tableau IV). Ces tableaux ne peuvent être exhaustifs mais permettent de décrire les signes déterminants qui orienteront vers un diagnostic étiologique.

## IMAGERIE CÉRÉBRALE

Dans l'algorithme des investigations complémentaires nécessaires au diagnostic étiologique des TCM du sujet jeune, l'imagerie cérébrale occupe une place incontournable. Elle repose sur 2 modalités distinctes et complémentaires : l'imagerie structurale par IRM encéphalique et l'imagerie fonctionnelle par tomographie par émission de positons (TEP) en utilisant le fluorodésoxyglucose (TEP-FDG). Ces examens s'utilisent de façon séquentielle en commençant par l'IRM. Les séquences recommandées sont alors au minimum : T1, T2-FLAIR, Diffusion et T2\* ou SWI (*susceptibility weighted imaging*) permettant de révéler les saignements, calcifications et dépôts de métaux intracérébraux. D'autres techniques d'exploration des troubles cognitifs sont utilisables uniquement en recherche comme l'IRM volumétrique en VBM (*voxel based morphometry*), l'IRM fonctionnelle ou les marqueurs de protéinopathies des maladies neurodégénératives grâce à la

médecine nucléaire (TEP marquant les dépôts amyloïdes ou de Tau) [44,45].

Les résultats de l'IRM sont déterminants pour permettre d'identifier des anomalies de signal au niveau parenchymateux ainsi qu'un profil d'atrophie corticale (global ou au contraire focal) [46]. Cet examen joue donc un rôle central pour orienter le diagnostic étiologique et on peut alors s'appuyer sur l'algorithme proposé en Fig. 1. Des hypersignaux de substance blanche compatibles avec des lésions vasculaires orientent vers un TCMVa [21] ou une maladie de CADASIL [47]. Une leucopathie diffuse en plage permet d'identifier une leucodystrophie qui orientera alors vers un diagnostic de maladie métabolique [48]. Des anomalies en séquences de diffusion notamment des noyaux gris centraux ou du ruban cortical sont des arguments importants pour envisager une maladie à prions [17]. L'atrophie corticale ou sous-corticale renforce l'hypothèse d'un processus neurodégénératif. La spectro-IRM peut être utile pour le diagnostic de maladie neurométabolique comme la leucodystrophie métachromatique [49]. Enfin, une IRM cérébrale normale peut se rencontrer dans les maladies neurodégénératives notamment à la phase débutante et pour certaines maladies métaboliques comme dans la maladie de Niemann Pick type C [25]. Dans un second temps, l'examen TEP-FDG peut contribuer au diagnostic en révélant des profils

Tableau IV. Etiologies à envisager selon la sémiologie générale associée.

Organe ou système impliqué	Signes physiques associés	Etiologies possibles
Cœur, système artériel périphérique	Ischémie cardiaque ou périphérique	TCMVa, Hyperhomocystéinémie, Maladie de Fabry
	Cardiomyopathie	Alcool, mitochondriopathie, neuroacanthocytose, hémochromatose, maladie de Fabry
Système musculosquelettique	Myopathie à inclusion	Protéinopathie multisystémique (liée à VCP, SQSTM1 ou HNRNPA2/B1)
	Maladie de Paget	Protéinopathie multisystémique (liée à VCP, SQSTM1 ou HNRNPA2/B1)
	Fractures récidivantes	Multiples carences vitaminiques, mitochondriopathie, maladie de Gaucher, maladie de Nasu-Hakola
	Xanthomes tendineux	XCT
	Arthralgies	Connectivites, vascularites, maladie de Whipple, Maladie de Lyme
Système endocrinien	Diabète	TCMVa, mitochondriopathie, acéruleoplasminémie, hémochromatose,
	Dysthyroïdie	Troubles cognitifs secondaires aux dysthyroïdies, mitochondriopathie
	Insuffisance surrénalienne	ALD liée à l'X
Peau	Hypercalcémie	Néoplasie, syndrome paranéoplasique, neurosarcoïdose
	Lésions péri-unguéales	Vascularites
	Ulcères génitaux	Maladie de Behçet, neurosyphilis
	Erythème facial en masque de loup	Connectivite (Lupus)
	Erythème migrant	Maladie de Lyme
	Photosensibilité anormale	Porphyrie
	Glossite et stomatite	Déficit en vitamine B12
	Facies ou répartition des graisses Cushinoïde	Hypercorticisme primaire ou secondaire
	Livedo	Connectivites, vascularites
	Angiokeratome	Maladie de Fabry
	Xanthomes sous-cutanés	XCT
	Hyperpigmentation cutanée	Hémochromatose, hypercorticisme primaire
Poumon, médiastin	Adénopathies, tumeurs primitives ou métastases	Neurosarcoïdose, neurotuberculose, tumeurs avec syndrome paranéoplasique
	Fibrose	Neurosarcoïdose, toxique
	Infections pulmonaires	Neurosarcoïdose, VIH, neurotuberculose
	SAOS	Troubles congénitifs secondaire au SAOS
Système digestif	Gastrite auto-immune	Déficit en vitamine B12
	Diarrhées, malabsorptions, douleurs abdominales	Maladie de Whipple, maladie caéliqua, syndrome paranéoplasique, porphyrie, neuroacanthocytose
	Perturbation du bilan hépatique	Alcool, syndrome paranéoplasique, hémochromatose, maladie de Wilson, encéphalopathie hépatique
	Hépatosplénomégalie	Syndrome paranéoplasique, NPC, Maladie de Gaucher, neuroacanthocytose
Rein, vessie	Insuffisance rénale	Connectivite, vascularites, TCMVa, Maladie de Fabry, toxique (métaux lourds)
	Troubles sphinctériens	CADASIL, TCMVa, maladie adulte des polyglucosans, maladie d'Alexander

MA : maladie d'Alzheimer ; AD : autosomique dominant ; ALD liée à l'X : adrénoleucodystrophie liée à l'X ; DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale ; NPC : Niemann Pick type C ; SLA : sclérose latérale amyotrophique ; TCMVa : troubles cognitifs majeurs d'origine vasculaire ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; XCT : xanthomatose cérébrotendineuse.



d'hypométabolismes intéressant une ou des régions cérébrales (par exemple frontale dans le variant comportemental de DFT). Il reste important de rappeler que cet examen se limite à documenter l'anomalie du métabolisme neuronal au niveau d'une région corticale donnée sans présager de la nature des lésions sous-jacentes.

## LA BIOLOGIE DU PLASMA ET DU LIQUIDE CÉPHALO-SPINAL

Les examens biologiques compte-tenu du nombre d'étiologies possibles sont très nombreux et doivent donc être hiérarchisés selon un bilan de première intention et puis secondairement dépendant du contexte. C'est à ce stade que les éléments neuropsychologiques (Tableau II), de l'examen neurologique (Tableau III) et général (Tableau IV) revêtent une grande importance sans oublier la généalogie familiale qui orientera vers une cause génétique et son mode de transmission. L'imagerie structurale permet généralement de restreindre le nombre d'hypothèses étiologiques et d'étayer celles qui justifieraient d'investigations biologiques spécifiques comme dans le cas des maladies métaboliques. Dans un premier temps, le bilan biologique doit explorer les causes curables et fréquentes ou comporter les examens facilement accessibles et peu invasifs (Encadré 1). À l'issue de ce bilan, si aucune étiologie n'est retenue, le contexte permettra de cibler les étiologies les

plus pertinentes en tenant compte de l'ensemble des éléments positifs et négatifs du bilan clinique et de l'imagerie. Hormis si le diagnostic d'une cause clairement patente peut être retenu (tumeur cérébrale, mutation causale de maladie neurodégénératives déjà connue dans la famille), l'analyse du liquide céphalo-spinal (LCS) est très souvent justifiée pour étayer l'origine des troubles cognitifs d'un sujet jeune. En effet, s'agissant de patient jeune, même une hypothèse neurodégénérative comme par exemple la MA nécessite la réalisation d'une ponction lombaire [50]. Le clinicien doit s'assurer, d'une part, de l'absence de diagnostics différentiels en tenant compte du contexte : par exemple maladie inflammatoire à l'IRM (avec recherche de bandes oligoclonales [51]), maladie à prions si troubles rapidement évolutifs (avec dosage de la protéine 14.3.3 [17]). Il est de plus nécessaire de documenter le processus en cause en dosant les biomarqueurs Alzheimer dans le LCS. Ces derniers comportent le peptide amyloïde de A $\beta$ 1-42, la protéine Tau totale et la protéine Tau phosphorylée sur la thréonine en position 181 (P-Tau). Ils reflètent les lésions neuropathologiques cérébrales caractéristiques de la MA (plaques amyloïdes, lyse neuronale, dégénérescences fibrillaires constituées de protéine Tau) [52]. Le profil caractéristique d'une MA associe une baisse de la concentration du peptide A $\beta$ 1-42 et une augmentation de la protéine Tau totale et P-Tau. Le dosage du peptide amyloïde A $\beta$  1-40 aide également à l'interprétation du dosage de l'A $\beta$  1-42 [53]. Ces mêmes biomarqueurs peuvent servir pour d'autres situations cliniques envisagées comme la protéine Tau dans les maladies à prions [54] et la MCL [55].

### Encadré 1

#### Bilan biologique systématique de première intention pour un TCM du sujet jeune.

##### Sang :

- ionogramme plasmatique ;
- numération de formule sanguine ;
- urée, créatinine ;
- homocystéine ;
- calcémie ;
- ammoniémie ;
- bilan hépatique ;
- sérologie VIH ;
- sérologie de Lyme ;
- TPHA + VDRL ;
- VS, CRP ;
- ferritine ;
- TSH ;
- vitamine B12, Folates ;
- enzyme angiotensine convertase (ACE) ;
- anticorps anti-thyroïdiens (anti-TPO, anti-TG).

##### Liquide céphalorachidien :

- cellularité ;
  - protéinorachie ;
  - biomarqueurs Alzheimer (A $\beta$ 1-42, Tau et P-Tau ; sauf contexte écartant une cause neurodégénérative).
- CRP : C-reactive protein ; TSH : thyrostimuline ;  
 TPHA : *treponema pallidum hemagglutininations assay* ;  
 VDRL : *venereal disease research laboratory* ; VIH :  
 virus de l'immunodéficience humaine.

## CONCLUSION

Pour avancer parmi les nombreuses causes possibles de troubles cognitifs du sujet jeune, c'est-à-dire débutant avant 65 ans, il est important de suivre une approche structurée et priorisée vers les causes curables, infectieuses, inflammatoires ou génétiques compte tenu des conséquences thérapeutiques et généalogiques. L'identification de la cause nécessite le rapprochement des éléments présents ou absents à chacune des étapes clés de la démarche diagnostique. L'évaluation neuropsychologique renseigne sur le type d'atteinte cognitive, son mode d'évolution et tient compte de l'âge et du contexte. L'enquête familiale permet d'envisager une origine héréditaire de maladie neurodégénérative ou métabolique et apporte de précieux renseignements sur le mode de transmission. L'examen neurologique et physique va apporter les arguments étayant la ou les causes notamment en cas d'atteinte systématique associée. L'imagerie cérébrale objective l'atrophie cérébrale classiquement évocatrice de maladie neurodégénérative. Selon la topographie, l'étendue et l'évolution de la leucopathie, l'imagerie renseigne alors sur l'existence de processus inflammatoire, vasculaire ou métabolique. Il ne faudra pas hésiter à la renouveler dans les cas d'évolution rapidement progressive. Enfin les examens complémentaires notamment biologiques (biomarqueurs sanguins ou du LCS) apportent des arguments en faveur du diagnostic. Compte tenu de son coût, l'étape de l'analyse génétique ne peut s'envisager qu'à l'issue d'une démarche complète où l'identification du phénotype a été menée à son terme. L'Annexe 1 rappelle les principales maladies avec cause génétique identifiée et les biomarqueurs éventuellement associés

permettant d'aider au diagnostic. Il est important toutefois de rappeler que les cadres phénotypiques évoluent de façon constante et que les centres de référence constituent pour les cliniciens une source utile d'informations validées et actualisées. Nous pouvons citer ici, sans pouvoir être exhaustif, les centres de référence « Démences rares et précoces » (<https://cref-demreres.fr>), maladie de Huntington (<http://huntington.aphp.fr>), maladies Alzheimer Jeunes (CNR-MAJ <http://www.centre-alzheimer-jeunes.fr> et pour la génétique : [www.alzheimer-genetique.fr](http://www.alzheimer-genetique.fr)), maladies lysosomales (<http://www.cetl.net>), maladie de Wilson (<https://www.cmrwilson.com>), maladies mitochondriales (réseau CARAMMEL), maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil (CERVCO <https://www.cervco.fr>) et le centre leucodystrophies et leuco-encéphalopathie rares (réseau LEUKOFRANCE). Les prochaines évolutions attendues dans la stratégie diagnostique des TCM du sujet jeune sont la disponibilité de marqueurs plasmatiques de la MA [56] et la place que devrait prendre le séquençage de nouvelle génération permettant d'envisager l'analyse simultanée de panel de gènes [57].

### Points essentiels

- Les causes de troubles cognitifs du sujet jeunes sont très nombreuses.
- Une approche structurée est nécessaire en privilégiant la recherche de causes curables, fréquentes ou génétiques
- L'examen neurologique et physique minutieux est essentiel pour apporter des éléments d'orientation diagnostique.
- L'enquête généalogique apporte, en cas de maladie génétique héréditaire, des informations sur l'âge de début des signes chez les apparentés, l'hétérogénéité éventuelle du phénotype et le mode de transmission.
- L'IRM cérébrale doit être systématiquement réalisée et oriente à propos de la pathologie en cause selon la topographie, l'étendue et l'évolution des lésions.
- Le diagnostic du phénotype doit être le plus précis possible avant d'envisager de rechercher des anomalies génétiques.

### DÉCLARATION DES LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### ANNEXE A. MATÉRIEL COMPLÉMENTAIRE

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2019.02.001>.

### RÉFÉRENCES

- [1] Thakur KT, Boubour A, Saylor D, Das M, Bearden DR, Birbeck GL. Global HIV neurology: a comprehensive review. *AIDS* 2019;33:163–84.
- [2] Hook EW, Syphilis. *Lancet* 2017;389:1550–7.
- [3] Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol* 2014;10:579–96.
- [4] Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018;90:278–88.
- [5] Heitz C, Epelbaum S, Nadjar Y. Cognitive impairment profile in adult patients with Niemann pick type C disease. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:166.
- [6] Joubert S, Gour N, Guedj E, Didic M, Gueriot C, Koric L, et al. Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex* 2016;74:217–32.
- [7] Ye BS, Choi SH, Han S-H, Kim S, Yang D-W, Park KH, et al. Clinical and neuropsychological comparisons of early-onset versus late-onset frontotemporal dementia: a CREDOS-FTD study. *JAD* 2015;45:599–608.
- [8] Cheng C, Huang C-L, Tsai C-J, Chou P-H, Lin C-C, Chang C-K. Alcohol-related dementia: a systemic review of epidemiological studies. *Psychosomatics* 2017;58:331–42.
- [9] Asken BM, Sullan MJ, Dekosky ST, Jaffee MS, Bauer RM. Research gaps and controversies in chronic traumatic encephalopathy: a review. *JAMA Neurol* 2017;74:1255–62.
- [10] Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1502–8.
- [11] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614–29.
- [12] Tramoni-Negre E, Lambert I, Bartolomei F, Felician O. Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173:490–7.
- [13] Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:1039–50.
- [14] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404.
- [15] 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;89:88–100.
- [16] Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496–503.
- [17] Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* 2012;11:618–28.
- [18] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456–77.
- [19] Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015;24:1672–82 [386].
- [20] Warren JD, Fletcher PD, Golden HL. The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:451–64.

- [21] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015;386:1698–1706.
- [22] Boxer AL, Yu J-T, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2017;16:552–63.
- [23] Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15005.
- [24] Rodriguez RD, Suemoto CK, Molina M, Nascimento CF, Leite REP, de Lucena Ferretti-Rebustini RE, et al. Argyrophilic grain disease: demographics, and neuropathological features from a large autopsy study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75:628–35.
- [25] Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: an update. *Neurol Clin Pract* 2017;7:499–511.
- [26] Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Rev Mol Diagn* 2014;14:655–71.
- [27] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–14.
- [28] Mesulam M-M, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol* 2014;10:554–69.
- [29] Vincent A, Buckley C, Lang B, Irani S. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2009;72:99–100.
- [30] Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425–37.
- [31] Chen H-L, Lu C-H, Chang C-D, Chen P-C, Chen M-H, Hsu N-W, et al. Structural deficits and cognitive impairment in tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis* 2015;15:279.
- [32] Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e13–22.
- [33] Eggermont LHP, Aly MFA, Vuijk PJ, de Boer K, Kamp O, van Rossum AC, et al. Cardiac function and cognition in older community-dwelling cardiac patients. *Psychogeriatrics* 2017;17:356–63.
- [34] van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2012;105:368–81.
- [35] Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010;375:924–937.
- [36] Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2018;38:39–49.
- [37] Lanoiselée H-M, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med* 2017;14:e1002270.
- [38] Van Mossevelde S, Engelborghs S, van der Zee J, Van Broeckhoven C. Genotype-phenotype links in frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Neurol* 2018;14:363–78.
- [39] Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of gaucher disease pathophysiology clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 2017;18:441.
- [40] Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:179.
- [41] Lionnet C, Carra C, Aygnac X, Levade T, Gayraud D, Castelnovo G, et al. [Cerebrotendinous xanthomatosis: a multicentric retrospective study of 15 adults, clinical and paraclinical typical and atypical aspects]. *Rev Neurol (Paris)* 2014.
- [42] Bostrom C, Yau S-Y, Majaess N, Vettrici M, Gil-Mohapel J, Christie BR. Hippocampal dysfunction and cognitive impairment in Fragile-X Syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;68:563–74.
- [43] Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16080.
- [44] Rathore S, Habes M, Iftikhar MA, Shacklett A, Davatzikos C. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *Neuroimage* 2017;155:530–48.
- [45] Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, De Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388:505–17.
- [46] Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:692–8.
- [47] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8:643–53.
- [48] Yang E, Prabhu SP. Imaging manifestations of the leukodystrophies, inherited disorders of white matter. *Radiol Clin North Am* 2014;52:279–319.
- [49] van Rappard DF, Klauser A, Steenweg ME, Boelens JJ, Bugiani M, van der Knaap MS, et al. Quantitative MR spectroscopic imaging in metachromatic leukodystrophy: value for prognosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:105–11.
- [50] Haute Autorité de santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge; 2011.
- [51] Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006;180:17–28.
- [52] Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;11:58–69.
- [53] Gabelle A, Roche S, Gény C, Bennys K, Labauge P, Tholance Y, et al. Decreased sA $\beta$ PP $\beta$ , A $\beta$ 38, and A $\beta$ 40 cerebrospinal fluid levels in frontotemporal dementia. *JAD* 2011;26:553–63.
- [54] Grangeon L, Paquet C, Bombois S, Quillard-Muraine M, Martinaud O, Bourre B, et al. Differential diagnosis of dementia with high levels of cerebrospinal fluid tau protein. *JAD* 2016.
- [55] Bousiges O, Bombois S, Schraen S, Wallon D, Quillard MM, Gabelle A, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer biomarkers can be useful for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease at the prodromal stage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:467–75.
- [56] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Dore V, et al. High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018;1–24.
- [57] Adams DR, Eng CM. Next-generation sequencing to diagnose suspected genetic disorders. *N Engl J Med* 2018;379:1353–62.
- [58] Ferran J, Wilson K, Doran M, Ghadiali E, Johnson F, Cooper P, et al. The early onset dementias: a study of clinical characteristics and service use. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:863–9.
- [59] Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1206–9.
- [60] Yokota O, Sasaki K, Fujisawa Y, Takahashi J, Terada S, Ishihara T, et al. Frequency of early and late-onset dementias in a Japanese memory disorders clinic. *Eur J Neurol* 2005;12:782–90.

- 
- [61] McMurtray A, Clark DG, Christine D, Mendez MF. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:59–64.
- [62] Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1502–8.
- [63] Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke* 2009;40:2709–14.
- [64] Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:347–51.
- [65] Picard C, Pasquier F, Martinaud O, Hannequin D, Godefroy O. Early onset dementia: characteristics in a large cohort from academic memory clinics. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:203–5.
- [66] Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:106–7.
- [67] Withall A, Draper B, Seeher K, Brodaty H. The prevalence and causes of younger onset dementia in Eastern Sydney, Australia. *Int Psychogeriatr* 2014;26:1955–65.
- [68] Sitek EJ, Barczak A, Harciarek M. Neuropsychological assessment and differential diagnosis in young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015;38:265–79.