



HAL
open science

Série de 50 cas nantais sur l'association entre biomarqueurs de maladie d'Alzheimer dans la ponction lombaire et facteurs gériatriques et cliniques

Nora Béguin

► **To cite this version:**

Nora Béguin. Série de 50 cas nantais sur l'association entre biomarqueurs de maladie d'Alzheimer dans la ponction lombaire et facteurs gériatriques et cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03940351

HAL Id: dumas-03940351

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03940351>

Submitted on 16 Jan 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES GERIATRIE

par

Nora Béguin

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2022

**Série de 50 cas nantais sur l'association entre biomarqueurs de maladie d'Alzheimer
dans la ponction lombaire et facteurs gériatriques et cliniques.**

Président : Monsieur le Professeur Gilles Berrut

Directeur de thèse : Dr Guillaume Chapelet

Remerciements

À l'attention des membres du jury :

Un grand merci au Professeur Berrut qui me fait l'honneur de présider cette thèse, merci pour votre enseignement au cours des années et des hôpitaux de jour du mercredi.

Merci au Professeure Laure De Decker de m'avoir permis de me former en gériatrie, pour vos encouragements et votre soutien.

Au Professeur Pascal Derkinderen de me suivre maintenant depuis 2 ans avec bienveillance, merci pour les enseignements en recherche, mais aussi en clinique.

Je remercie du fond du cœur mon directeur de thèse le Dr Guillaume Chapelet pour l'encadrement de cette thèse, mon master 2, et mon internat, que tu as pu suivre depuis le début. Merci pour ta disponibilité pendant l'écriture de cette thèse, tes relectures toujours détaillées et rapides. Merci pour ta gentillesse, ton enseignement, ton enthousiasme et ton soutien, j'en suis si reconnaissante !

Je tiens à remercier aussi :

Mes amis de la faculté de médecine et d'EBISOL, pour toutes ces années d'externat, qui sans vous n'auraient probablement pas eu la même saveur. Un merci tout particulier à ma colocataire Éléonore qui m'a permis de toujours travailler dans la bonne humeur, et grâce à qui j'ai pu devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

À toutes les personnes que j'ai rencontrées sur le chemin de l'internat, et à tous ceux qui sont maintenant des amis si proches. À tous mes copains de l'internat de Laennec, et à tous ses merveilleux.es. co-internes avec qui j'ai eu la joie de travailler. À toutes les promos de gériatrie toujours composées de belles personnes, et surtout à celle de 2018 qui est juste parfaite. À la gazette des zouettes, groupe de filles incroyables, qui reste un soutien au jour le jour et avec qui le mot sororité prend tout son sens.

Merci aux amis que j'ai rencontrés en M2, tout particulièrement Simon et Adrien qui sont juste incroyables !

Merci à Jérémie, pour avoir la même vie que moi, pour ton soutien tout au long de nos études, mais surtout pour ton amitié si fidèle.

À tous les services dans lesquels j'ai eu la chance de passer et de me former, la MPU à la Roche-sur-Yon, la neurologie au CHU ; et aux services de gériatries MAG, MPG, CSG et SSR qui m'ont donné le goût de la gériatrie et m'ont tout simplement conforté dans mon choix.

Un grand merci à toute l'équipe médicale et paramédicale de la psychiatrie de la personne âgée à Blain qui m'a fait découvrir le monde merveilleux de la psychiatrie et m'a soutenue tout au long de l'écriture de cette thèse. Un grand merci à ma co-interne Audrey pour sa bonne humeur au quotidien.

À mes parents, ma maman coach à toute épreuve, et mon papa qui m'a donné l'envie d'étudier le cerveau. À ma sœur, reine de l'accent circonflexe, merci pour la lecture si détaillée et pour ton soutien de tous les jours. Merci pour tout, et tout simplement « on les aura ! ». À tout le reste de la famille, et à mes grands-parents qui m'ont donné le goût de la gériatrie. Un merci tout particulier à Tara de m'avoir fait découvrir la gériatrie au tout début à Dublin.

À toute ma belle-famille pour vos encouragements, votre gentillesse et pour m'avoir accueillie les bras ouverts. Un merci tout particulier à mes beaux-grands-parents, de m'avoir permis de travailler et rédiger une grande part de cette thèse dans votre maison au Pouliguen.

Merci à Alexandre, pour ton précieux soutien, tes relectures, tes commentaires, et ton amour au quotidien. Merci d'être à mes côtés depuis déjà plusieurs années, j'ai hâte de vivre la suite de l'aventure avec toi !

Table des matières

Liste des abréviations :	4
Introduction	6
1. Généralités sur les pathologies ayant un retentissement cognitif chez la personne âgée	6
A. Qu'est-ce qu'un trouble cognitif ?	6
B. Peut-on relier les altérations des performances cognitives liées à l'âge à des modifications structurales ?	7
C. Comment diagnostiquer un trouble cognitif ?	8
D. Faut-il dépister les troubles cognitifs ?	10
2. La Maladie d'Alzheimer	10
A. Épidémiologie :	10
B. Physiopathologie :	11
C. Définir la MA, une longue histoire... ..	13
D. Les symptômes.....	17
E. Facteurs de risques :	21
F. Évolution :	21
3. Les biomarqueurs de la MA	22
A. Ponction lombaire	24
B. IRM.....	25
C. Imagerie isotopique.....	26
4. Pathologies non-Alzheimer	27
A. Troubles vasculaires.....	27
B. La maladie à corps de Lewy	28
C. Dégénérescence lobaire fronto-temporale	29
D. LATE	30
E. Émergence des concepts de SNAP et de PART.....	31
F. Lien phénotype/étiologie :	32
G. La copathologie, une particularité gériatrique	34
5. Intrications entre évaluation gériatrique, diagnostic, et évolution des troubles cognitifs chez la personne âgée	35
A. Facteurs gériatriques :	35
B. Autonomie : ADL, iADL	35

C.	Association comorbidités et MA :	36
D.	Troubles sensoriels :	37
E.	Évaluation de l'ordonnance et iatrogénie :.....	37
F.	Évaluation de la marche :	38
G.	Évaluation nutritionnelle :.....	38
H.	Évaluation thymique :.....	38
I.	La fragilité.....	39
6.	Présentation de l'étude	40
Matériels et méthodes.....		41
1.	La population.....	41
2.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	41
3.	Les données recueillies.....	41
4.	Les analyses statistiques.....	44
Résultats		45
1.	Description de la population	45
2.	Association entre fragilité et biomarqueurs.....	46
3.	Association entre biomarqueurs et évaluation cognitive et psychiatrique	47
4.	Association entre biomarqueurs et évaluation gériatrique	53
5.	Répartition des diagnostics dans le groupe biomarqueurs négatifs.....	55
Discussion		57
Bibliographie.....		61

Liste des abréviations :

ADL : activities of daily living

AGD : argyrophile grain disease

AMS : atrophie multi-systémique

APP : amyloid precursor protein

AVC : accident vasculaire cérébral

BREF : Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale

CANGC : Centre Ambulatoire Nantais de Gérontologie Clinique

CSF : Clinical Frailty Scale

DCB : dégénérescence cortico-basale

DCL : démence à corps de Lewy

DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale

DNF : dégénérescence neuro fibrillaire

EEG : électroencéphalogramme

EGS : évaluation gériatrique standardisée

GRECO : Groupe de Recherche et d'Evaluation des outils cognitifs

GWAS: large genome wide association study

HAS : Haute Autorité de Santé

HS : hippocampic sclerosis

HTO : hypotension orthostatique

iADL: instrumental activities of daily living

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

IWG: International Working Group

LATE : limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy

LCS : liquide cérébro-spinal

MA : maladie d'Alzheimer

MCI : mild cognitive impairment

MMSE : Mini Mental State Examination

MNA : Mini Nutritional Assesement

NIA-AA : National Institute of Aging and the Alzheimer Association

NINCDS-ADRDA : National Institute of neurological disorders and stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association

NPI : Inventaire NeuroPsychiatrique

NPS : neuropsychiatric symptoms

PART : primary age related tauopathy

PIB : Produit Intérieur Brut

PL : ponction lombaire

PSP : paralysie supra nucléaire progressive

SLA : sclérose latérale amyotrophique

SNAP : suspected non-Alzheimer disease pathophysiology

TDM : tomodensitométrie

TDP-43 : transactive response DNA binding protein

TEP : tomographie par émission de positons

Introduction

1. Généralités sur les pathologies ayant un retentissement cognitif chez la personne âgée

A. Qu'est-ce qu'un trouble cognitif ?

Il existe plusieurs types de troubles neurocognitifs, avec des niveaux de sévérité variés, allant de la plainte cognitive subjective, au trouble neurocognitif mineur, puis majeur, s'intégrant dans une maladie neurocognitive installée avec son impact dans la vie quotidienne.

La plainte cognitive subjective est un déficit d'une fonction cognitive exprimé par le patient, ou son entourage, mais sans éléments objectifs au bilan neuropsychologique ni retentissement (1).

Le DSM V définit le trouble neurocognitif comme étant *une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs*. *Ce déclin cognitif est persistant, non expliqué par une dépression ou des troubles psychotiques, souvent associé à un changement de comportement, de personnalité* (2,3). Ainsi, selon cette définition, les affections de début brutal (accident vasculaire cérébral (AVC), encéphalopathies...), la confusion mentale ou les troubles cognitivo-comportementaux ne sont pas des troubles de type neurocognitif majeurs, anciennement dénommés troubles « démentiels » (4). Un trouble neurocognitif est qualifié de majeur quand les troubles entraînent une perte d'autonomie à l'origine d'une incapacité à effectuer seul les activités de la vie quotidienne, en particulier les activités instrumentales.

Le terme de « *Mild cognitive impairment* » ou MCI est un terme apparu vers la fin des années 1980 par *Reisberg et al.* pour caractériser les patients avec des symptômes mineurs ou des plaintes subjectives de troubles cognitifs et qui n'entraînent pas d'impact sur les activités de la vie quotidienne (5). Le MCI peut être considéré comme la première expression cognitive d'une maladie neurocognitive, ou ne pas être en lien avec une maladie neurodégénérative et rester stable dans le temps, voir même être réversible chez certaines personnes (6).

Ainsi, le concept de MCI est vaste, et s'accorder sur une définition dans la littérature est difficile. Par exemple, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, le plus souvent, le trouble neurocognitif exprimé est un déficit de la mémoire épisodique, mais il peut également toucher d'autres domaines (6).

Les étiologies principales de troubles neurocognitifs sont les pathologies neurodégénératives, et la cause principale est la maladie d'Alzheimer (MA) (7). Toutes ces pathologies partagent un facteur de risque commun qui est l'avancée en âge (8,9).

B. Peut-on relier les altérations des performances cognitives liées à l'âge à des modifications structurales ?

Beaucoup d'idées préconçues sur le vieillissement persistent, possiblement influencées par la difficulté de faire la distinction entre pathologie et vieillissement cérébral physiologique. Malheureusement, le vieillissement cérébral physiologique est encore trop peu étudié même si la recherche en biologie du vieillissement a beaucoup avancé ces dernières années.

Le vieillissement cérébral est complexe, intégrant le vieillissement du tissu cérébral dans le processus de vieillissement de l'organisme. Ainsi, comme tous les autres organes, le cerveau est exposé au vieillissement biologique qui affecte les molécules, les cellules, les vaisseaux, et entraîne des modifications morphologiques (10).

En dépit de la difficulté d'étude, certaines modifications sont toutefois bien décrites. Par exemple, avec l'avancée en âge, il est observé une diminution du tissu cérébral, appelée atrophie, démontrée dans plusieurs études. La réduction est tardive et peu importante, il y a une diminution du volume cérébral à partir de 50 ans et une perte d'environ 10% du poids cérébral en comparant avec un cerveau à l'âge de 20 ans (11,12). Cette réduction en volume cérébral entraîne un élargissement des ventricules latéraux (10). L'atrophie cérébrale est plus marquée avec l'âge et débute plus précocement chez les hommes (11,13). Il existe cependant une grande variabilité inter-individuelle, en fonction de la taille du crâne, de l'ethnie, du sexe, etc. Cette atrophie peut être expliquée par une perte neuronale (8), et plus particulièrement une perte de volume neuronale ; ainsi qu'une diminution des arborisations dendritiques et axonales avec l'âge (10,14). Il est aussi décrit une dysfonction du phénomène de myélinisation avec une perte de fibres nerveuses myélinisées ; et une augmentation de l'épaisseur de certains nerfs (10). Une atteinte des cellules gliales est également décrite, avec une augmentation du nombre, et une activation microgliale, associée à un statut pro inflammatoire. Cette neuroinflammation pourrait augmenter la susceptibilité des neurones à la neurodégénération et la perte des synapses (9,10).

Par ailleurs, il a été mis en évidence des changements neurochimiques avec l'âge (effets sur les différents systèmes cholinergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques, glutamatergiques) et une altération de la réponse au stress oxydatif (8). Il en est de même pour les modifications des

réseaux préfrontaux et diminutions des neurones exprimant certains récepteurs glutamatergiques (15).

En plus des atteintes décrites précédemment, il existe aussi des changements au niveau de l'architecture microvasculaire, avec une perte capillaire (16), une vascularisation terminale du cortex cérébral plus vulnérable ; corrélés avec une réduction du débit sanguin cérébral avec l'avancée en âge.

Sur le plan biologique, les biomarqueurs « piliers du vieillissement » sont évidemment impliqués : instabilités génomiques, raccourcissement télomérique, altérations épigénétiques, dysfonction du protéasome, diminution de la sensibilité aux nutriments, épuisement de la régénération des cellules souches, altération des communications intercellulaire, sénescence cellulaire et dysfonction mitochondriale (10,17).

C. Comment diagnostiquer un trouble cognitif ?

En France, le diagnostic de troubles cognitifs est encadré par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) établies en 2011 (18). Dans ce texte, une démarche diagnostique doit être proposée devant l'association d'une plainte cognitive (émanant du patient ou de l'entourage) et de symptômes pouvant accompagner ou provoquer le déclin cognitif. Cette démarche peut être réalisée en consultation, lors d'une hospitalisation, et à l'entrée ou au cours d'un séjour en structure d'hébergement (18).

Malgré des recommandations d'initier la démarche diagnostique, un sous-diagnostic des maladies cognitives est majeur en France, comme à travers le monde, puisque seulement 50% à 60% des personnes malades bénéficieraient d'un diagnostic (19).

Dans ce contexte, le Collège de Médecine Générale et la Fédération des Centres Mémoires français ont proposé une stratégie commune de diagnostic en 2017. La première phase est l'évaluation par le médecin généraliste. La deuxième phase comprend les explorations préconisées par la HAS (détaillées ci-dessous) si un trouble neurocognitif est avéré. Enfin, pour les cas complexes ou à la demande du patient une troisième phase d'examen est proposée avec réalisation de biomarqueur biologique ou de neuro-imagerie (20). Si le médecin généraliste ne met pas en évidence de troubles cognitifs, il est proposé un suivi régulier et des actions de prévention (20).

L'évaluation initiale réalisée dans la cadre de la recherche de complications et de causes curables peut être réalisée au cours de plusieurs consultations. Ainsi, l'interrogatoire doit être exhaustif, et recueillir les antécédents, dont les antécédents familiaux de troubles cognitifs. L'examen physique doit être complet (18,21). Il convient de rechercher des situations qui peuvent être à l'origine ou source d'aggravation d'un trouble cognitif (iatrogénie, dépression, prise de toxique, maladies infectieuses ...) (18). Dans le cadre de cette démarche diagnostique, une évaluation cognitive de dépistage est souvent réalisée à l'aide du Mini Mental State Examination (MMSE), dans sa version consensuelle, établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO). D'autres tests de dépistage des troubles cognitifs peuvent aussi être utilisés comme : les 5 mots de Dubois, le test de l'horloge, le test de fluence verbale, la Batterie Rapide d'Efficiences Frontales (BREF), la Montréal Cognitive Assessment (MOCA)....

Par la suite, des examens paracliniques de première intention sont recommandés, comprenant un hémogramme, une TSH, une CRP, un ionogramme avec une calcémie, une glycémie, une albuminémie et un bilan rénal ; et une imagerie morphologique systématique avec une IRM ou une TDM cérébrale. En fonction du contexte clinique, on peut rechercher un dosage de vitamine B12, de folates, un bilan hépatique, une sérologie syphilis, VIH, ou maladie de Lyme (18).

La démarche étiologique est ensuite établie par un médecin spécialiste psychiatre, neurologue ou gériatre. Elle se fera après une évaluation clinique, une évaluation du retentissement fonctionnel, une évaluation psychique et comportementale, une évaluation neuropsychologique (évaluation de la mémoire épisodique, mémoire sémantique, fonctions exécutives, attention, fonctions instrumentales) (18,20,21).

Si le diagnostic est difficile ou atypique, il peut être proposé, en complément, une imagerie isotopique, une analyse du liquide cérébro-spinal (LCS) par ponction lombaire (PL), un électroencéphalogramme (EEG), une étude génétique, et de manière exceptionnelle une biopsie cérébrale (18).

En dépit de ces recommandations claires, le diagnostic de certitude n'est jamais affirmé. Par exemple, malgré un phénotype évocateur, le diagnostic de MA est difficile à poser et sa présentation peut être en lien avec plusieurs entités nosologiques, ou lié à des comorbidités (26). Ainsi, le diagnostic reste « probable » ; et la problématique d'écarter les diagnostics

alternatifs repose sur une difficulté de réalisation d'examens complémentaires (caractère invasif ou simplement contre-indication), notamment dans la population de personnes âgées.

D. Faut-il dépister les troubles cognitifs ?

En France ou à l'étranger, il n'existe pas de consensus concernant le dépistage systématique des troubles cognitifs (18,23) mais un concept émergent est le diagnostic opportun chez des patients à risques ou au stade débutant (19,23). Il permettrait de limiter le délai diagnostique, de préserver l'indépendance, et de renforcer l'alliance médecin-malade.

2. La Maladie d'Alzheimer

A. Épidémiologie :

La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de déclin cognitif dans le monde, et il a été récemment estimé que près de 50 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de MA, et que ce chiffre pourrait tripler d'ici 2050 (24). La MA est responsable d'un coût total de 818 milliards de dollars, soit 1.09% du Produit Intérieur Brut (PIB) mondial, estimé en 2015 par l'Organisation Mondiale de la Santé (25).

En Europe, la prévalence de la maladie d'Alzheimer tous sexes confondus est de 12.1% dans la tranche d'âge 80-84 ans, puis de 21.9% dans la tranche d'âge 85-89 ans, et enfin à 40.8% chez les plus de 90 ans (26). On note une nette prédominance féminine, et on estime un doublement du nombre de cas dans les années 2050.

La France suit la même tendance avec une estimation du nombre de cas doublée en 2050 soit environ 2 millions de personnes malades (*figure 1*). Une des explications possibles est l'augmentation de l'espérance de vie, avec une augmentation de la population de plus de 75 ans, mais surtout au-delà de 85 ans (26).

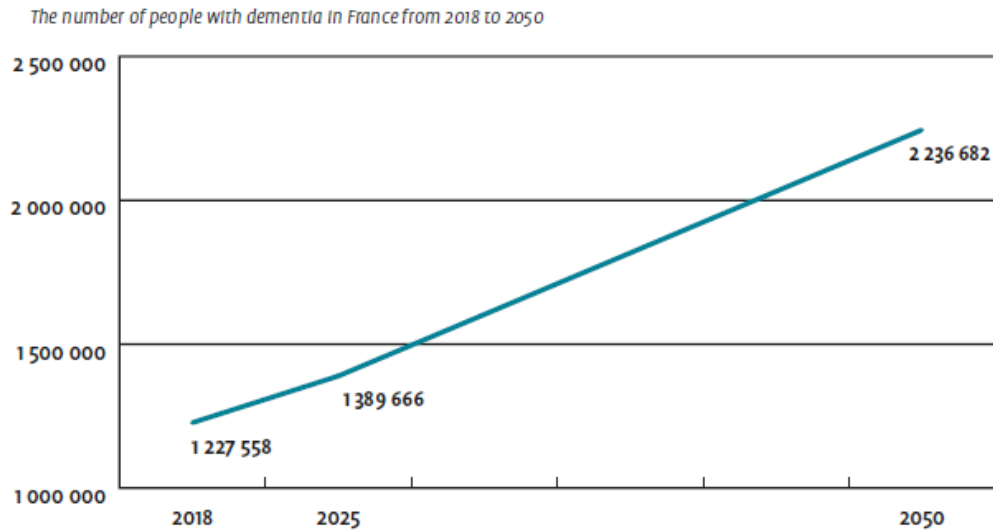


Figure 1 : Estimation de l'évolution du nombre de personnes atteintes de la Maladie d'Alzheimer en France de 2018 à 2050. D'après *Dementia in Europe, Yearbook 2019*.

B. Physiopathologie :

La neuropathologie de la maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation de deux protéines intra cérébrales : (i) peptide A β sous forme de plaques amyloïdes au niveau extracellulaire et (ii) protéine tau hyperphosphorylée causant l'apparition de dégénérescences neuro fibrillaires (DNF) au niveau intracellulaire.

La protéine tau, de manière physiologique, participe à l'assemblage et la stabilisation des microtubules dans les neurones, éléments constitutifs du cytosquelette (27). Elle est sujette à de nombreuses modifications post traductionnelles dont la principale est la phosphorylation. L'ajout d'un groupement phosphate entraîne une diminution de l'affinité de tau pour le microtubule. Elle se retrouve donc sous forme soluble dans le cytoplasme, et serait à l'origine d'une dysfonction synaptique (28). La protéine tau sous forme soluble et hyperphosphorylée a tendance à s'agréger et former les DNF, lésion principale de la MA (29). L'évolution pathologique de la protéine tau au niveau cérébral débute dans le cortex entorhinal, puis dans l'hippocampe et finalement dans tout le cortex, selon le stade dit de Braak (30) (*figure 2*).

L'avancée de la pathologie tau est corrélée aux troubles cognitifs contrairement au peptide A β (31).

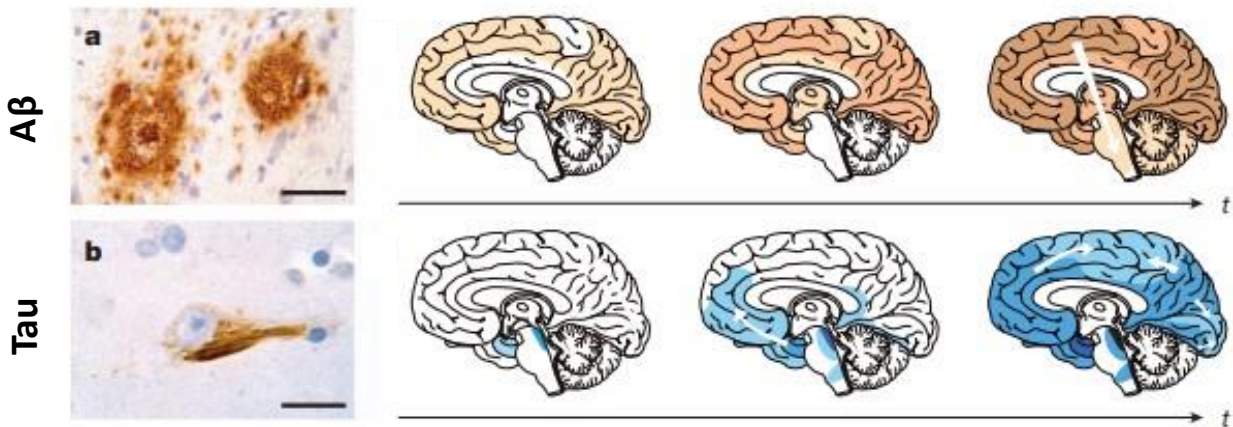


Figure 2 : Progression de la pathologie amyloïde et tau avec le temps. D'après Jucker et al. 2013.

La protéine amyloïde β ou A β est le résultat de deux clivages de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) (32). Elle est la principale composante des plaques amyloïdes dans la MA (33). Ces plaques s'accumulent à la fois dans le parenchyme neuronal et dans les parois vasculaires intra cérébrales. La protéine A β n'évolue pas de la même manière que tau avec un début dans le néocortex, puis dans le diencephale et le striatum, puis dans les noyaux gris centraux et finalement dans le cervelet (34) (*figure 2*). L'accumulation de la protéine A β précède de plusieurs années les changements du volume cérébral, et notamment des troubles cognitifs (35).

Une des principales hypothèses physiopathologiques avancées est celle de la cascade amyloïde. Celle-ci décrit l'accumulation des plaques amyloïdes comme étant à l'origine de l'accumulation des DNF dans un second temps (33). Les protéines A β et tau auraient des fonctions « prion-like » et pourraient se déplacer de cellule en cellule (32,36). Cette hypothèse est encore largement débattue, et nous ne sommes probablement qu'au début de la compréhension de cette maladie. Ces dernières années, nous avons observés des avancées spectaculaires en sciences dans ce domaine, et nous espérons que le futur nous apportera des réponses afin de comprendre et traiter au mieux la MA.

Par ailleurs, on retrouve une neuroinflammation dans les tissus cérébraux de MA. Il existe une activation des cellules gliales, notamment autour des plaques amyloïdes (37) ; ainsi qu'une activation de la microglie dans le processus de neurodégénération (38). Cette activation entraîne une réponse inflammatoire (39), dont le rôle n'est pas encore clairement établi non plus.

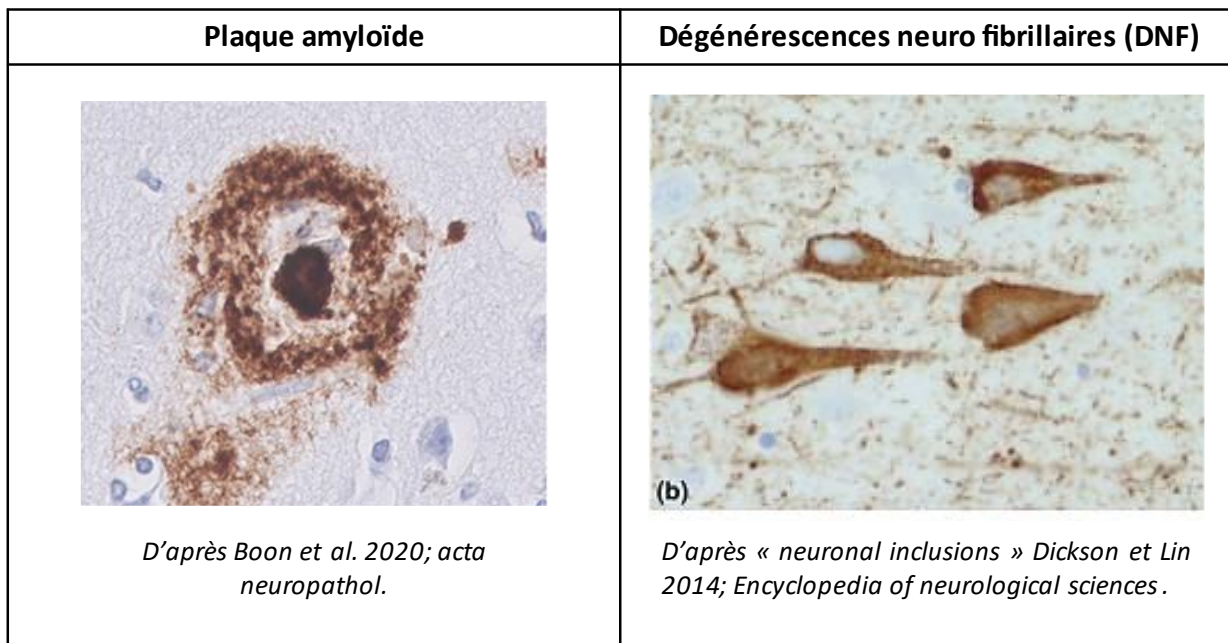


Figure 3 : Images en immunohistochimie des deux principales lésions pathologiques dans le cerveau de patients Alzheimer. À gauche une plaque amyloïde (d'après Boon et al. 2020) et à droite plusieurs dégénérescences neuro fibrillaires (DNF) (d'après Dickson et Lin 2014).

C. Définir la MA, une longue histoire...

Depuis Alois Alzheimer et sa première patiente Auguste Deter (40), la définition de la MA a beaucoup évolué, notamment avec la découverte récente des biomarqueurs.

En 1906, M. Alzheimer décrit une patiente de 51 ans (**Figure 4**) avec des troubles du comportement, et des troubles cognitifs diffus d'apparition progressive depuis 5 ans. L'analyse du cerveau de cette patiente avait mis en évidence une atrophie diffuse, une perte neuronale et des lésions fibrillaires à la coloration argentique de Bielchowski, ainsi que des dépôts miliars non marqués (41). La démence présénile décrite à l'époque est alors renommée Maladie d'Alzheimer par Emil Kraepelin, et la maladie est classée encore comme rare. De manière intéressante, Alzheimer va décrire qu'il n'y a pas de différence entre la forme présénile, et la forme sénile de la maladie. C'est un concept important puisqu'il montre la possibilité qu'il

existe une maladie, et donc un traitement potentiel ; et non la simple conséquence d'un vieillissement normal (42).



Figure 4 : Photos d'Alois Alzheimer à gauche et Auguste Deter à droite. D'après les images tirées du site Fondation Recherche Alzheimer.

En 1948, le *National Institute of neurological disorders and stroke-Alzheimer Disease and Related disorders* (NINCDS-ADRDA) propose des premiers critères diagnostiques avec caractérisation d'un phénotype clinique (43). Les critères cliniques incluent un début insidieux, et un déficit progressif de la mémoire et des autres fonctions cognitives. Pour autant, la MA reste un diagnostic d'élimination (43).

Dans les années 1970, il a été démontré une plus forte prévalence des plaques séniles et des lésions fibrillaires chez les patients atteints de démence sénile que chez les sujets non déments (44).

En 1980, le concept de démence apparaît dans le DSM-III, et reconnaît la MA comme la principale cause de démence sénile. Elle devient alors une maladie fréquente.

Entre les années 1980 et 2000, la recherche avance à grands pas.

- Sur le plan neuropathologique, mise en évidence de la protéine β amyloïde au sein des plaques séniles et de la protéine tau hyperphosphorylée à l'origine des DNF (45,46). Les

neuropathologistes définissent des stades de progression de la maladie, appelés stades de Braak (30).

- Sur le plan génétique, on découvre les gènes de la MA (APP, PSEN1 et PSEN2) (47,48) et sur le plan clinique, on décrit les différentes formes de MA.
- L'imagerie cérébrale fait son apparition avec la mise en exergue de l'atrophie hippocampique dans la MA, puis l'hypométabolisme postérieur au TEP FDG.
- Découverte des biomarqueurs dans le liquide cérébro-spinal (LCS) avec diminution du taux de la protéine A β (49) et augmentation du taux de la protéine tau phosphorylée (50). On voit alors naître l'hypothèse de la cascade amyloïde.

En 2007, du fait de toutes ces nouvelles découvertes, les critères diagnostiques sont revus et le concept de *mild cognitive impairment* (MCI) est précisé. Le MCI est défini comme un déficit subjectif de la mémoire et/ou de la cognition, sans altération des activités de la vie quotidienne (51). Le NINCDS-ADRDA propose un diagnostic de « MA probable » (51) comme décrit dans le tableau ci-dessus (*tableau 1*).

MA « probable »	Critères d'exclusion
<p>Critère A + un des critères B, C, D ou E</p> <ul style="list-style-type: none"> • A : déficit de la mémoire épisodique pour une période de plus de 6 mois, rapporté par le patient ou un proche, et une mise en évidence objective. Il peut être isolé ou associé avec d'autres changements cognitifs. • B : atrophie temporale à l'IRM • C : biomarqueurs anormaux à la PL • D : pattern spécifique à l'imagerie métabolique • E : mutations génétiques familiales 	<ul style="list-style-type: none"> • Début soudain • Signes neurologiques focaux • Convulsions • Un trouble de la marche ou des signes extra pyramidaux.

Tableau 1 : Critères de "MA probable" selon le NINCDS-ADRDA en 2007, d'après Dubois et al. 2007.

En 2011, l'*International Working Group* (IWG) avance dans le diagnostic avec la description de la MA prodromique et des formes atypiques (52). Le terme de MA englobe alors la phase prodromale et la phase démentielle de la maladie. Les formes non typiques sont : l'aphasie

progressive primaire non fluente, l'aphasie logopénique, le variant frontal de MA et l'atrophie corticale postérieure (52).

En 2013, il y a une révolution dans l'imagerie fonctionnelle avec l'arrivée de traceur tau dans l'imagerie par TEP permettant une meilleure évaluation de la charge lésionnelle tau au niveau cérébral (53).

En 2018, la NINCDS-ADRDA devient la NIA-AA (*National Institute of Aging and the Alzheimer Association*) et introduit la notion de MA biologique, définissant la présence de MA sur la base des biomarqueurs, avec instauration du cadre A/T/N (23).

- (A) pour agrégation de la protéine A β ou état pathologique associé, soit dosée dans le LCS soit par l'imagerie TEP amyloïde.
- (T) pour agrégation de la protéine tau (DNF) ou état pathologique associé, soit dosée sous forme phosphorylée dans le LCS soit par l'imagerie TEP tau.
- (N) pour neurodégénération ou perte neuronale, mesurée par l'IRM morphologique, la TEP FDG, le dosage de la protéine tau totale dans le LCS.

En 2021, la dernière recommandation européenne de Dubois, introduit des probabilités cliniques au concept de définition des biomarqueurs (54) (*tableau 2*).

Profil ATN	Biomarqueurs		Probabilité du diagnostic
A-T-(N)-	Profil de biomarqueurs normaux		Très peu probable – diagnostic exclu
A+T-(N)-	Changements pathologiques de MA	Continuum de la MA	Probable
A+T+(N)-	MA		Très probable
A+T+(N)+	MA		Très probable
A+T-(N)-	MA associée à des changements pathologiques non-MA		Probable
A-T+(N)-	Pas MA		Peu probable
A-T-(N)+	Pas MA		Peu probable
A-T+(N)+	Pas MA		Peu probable

Tableau 2: Profil de biomarqueurs et probabilité diagnostique. D'après Jack et al. 2018 et Dubois et al. 2021.

D. Les symptômes

Le continuum de la MA, proposé par *Jack et al.* en 2010 est caractérisée par l'apparition prévisible et séquentielle (sur plusieurs années) de marqueurs neuropathologiques de la MA avant l'arrivée des symptômes (55). Ce continuum peut être divisé en trois phases (25,55) (*figure 5*) :

- La phase présymptomatique où la cognition est normale, mais des modifications pathologiques cérébrales de MA sont présentes
- La phase prodromale/MCI avec début des symptômes, mais sans diagnostic de trouble neurocognitif majeur
- La phase de trouble neurocognitif majeur, avec déficience dans plusieurs domaines cognitifs qui entraînent une perte de fonctionnalité

À noter que la plainte cognitive subjective est à prendre en compte. En effet, les études ont montré que le déclin cognitif subjectif est lié à une augmentation des biomarqueurs neuropathologique de la maladie d'Alzheimer (MA) ; et est un symptôme à part entière de la forme prodromale (1).

La phase présymptomatique est une phase asymptomatique, mais où il existe déjà des lésions neuropathologiques cérébrales. Elle s'étendrait de l'apparition des premières lésions cérébrales aux premiers symptômes cliniques. Dans un futur proche, le diagnostic de cette phase sera critique pour la mise en place de thérapeutiques médicamenteuses et d'actions de prévention très précoces (56). Il a été proposé de diviser cette phase ensuite en fonction de la présence d'un ou deux biomarqueurs (amyloïde β et tau) en faible et haut risque (56).

Dans ce modèle, et en comparaison à des personnes du même âge, les patients ayant un MCI sont à plus haut risque de progresser vers des troubles cognitifs majeurs, et l'évolution est liée à plusieurs facteurs, dont l'âge (57). Après 65 ans, 15% des MCI développent des troubles cognitifs majeurs dans les 2 ans, et environ un tiers évolue vers une MA dans les 5 ans (57).

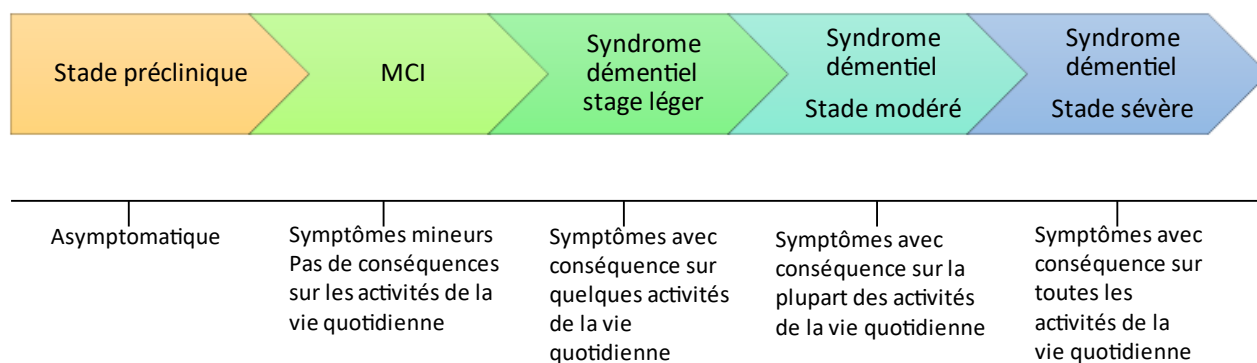


Figure 4: Continuum de la MA. D'après *Alzheimer's facts and figures 2021*, Alzheimer's Association.

Il existe également un continuum clinique qui va des formes familiales avec mutation génétique, aux formes atypiques langagières/frontales, en passant par les formes typiques avec déficit de la mémoire épisodique. Concernant ces présentations cliniques, et malgré la description d'un continuum lésionnel, la symptomatologie n'est pas toujours typique, et des formes atypiques sont décrites.

1. Les formes typiques :

En neuropathologie, les lésions typiques de MA débutent dans le cortex entorhinal, puis évoluent vers l'hippocampe et le lobe médial temporal, avant d'atteindre le néocortex (30,58). Cette évolution est corrélée à la progression des signes cliniques avec, le plus souvent, des troubles des fonctions exécutives, un déficit attentionnel, et une anomie (52). Les symptômes principaux sont des troubles insidieux de la mémoire épisodique, et particulièrement les souvenirs récents. Il existe aussi des troubles des fonctions exécutives avec difficulté à la programmation et au contrôle des tâches complexes ; des troubles du langage ; une apraxie avec difficultés pour les séquences gestuelles, manipulation des nouveaux objets, reproduction des figures géométriques ; une agnosie avec difficulté à reconnaître les objets, les visages, les sons, les formes ou les odeurs (54). On retrouve aussi des troubles visuels ou visuo-spatiaux, avec désorientation spatiale précoce dans les lieux familiers, des difficultés à la lecture, de trouver les objets, ou de traverser la rue (54). Les signes cliniques qui alertent sur un éventuel diagnostic différentiel sont les troubles attentionnels, les troubles de la mémoire sémantique, les troubles du langage/praxiques/exécutifs au premier plan.

2. Les formes atypiques :

Certaines formes sont dites « atypiques », car elles ne présentent pas de trouble de mémoire au premier plan, en particulier l'atteinte épisodique (59).

L'aphasie primaire progressive logopénique (APP logopénique) ou variant langagier de MA est une maladie progressive du langage. Il est retrouvé une difficulté d'accès au lexique, un déficit de la mémoire de travail auditive, un manque du mot dans le discours spontané et la dénomination, des paraphrasies phonémiques sans distorsions, une répétition altérée pour les mots et les phrases. L'imagerie montre une atrophie de la jonction temporo-pariétale et du cortex temporal postérieur. L'évolution finale est une atteinte temporelle globale (60). L'APP logopénique peut être associée à d'autres pathologies neurodégénératives comme une dégénérescence lobaire fronto-temporale associée à tau (DLFT-tau), ou une dégénérescence cortico-basale (DCB) ou une maladie à prion (59).

L'atrophie corticale postérieure ou variant visuel de MA se présente de manière typique entre 55 et 60 ans, avec des déficits précoces au niveau visuo-perceptif, et une neurodégénération dans les régions corticales postérieures. Le début est insidieux, et l'évolution est progressive avec des déficits visuels au premier plan associés à d'autres déficits des fonctions cognitives postérieures. Il y a un déficit de la perception spatiale, un déficit de la perception des objets, une apraxie oculomotrice et des membres, une acalculie, une alexie, et autres symptômes. La mémoire antérograde, le langage, les fonctions exécutives, et le comportement sont relativement préservés. A l'imagerie, on retrouve une atrophie occipito-pariétale ou occipito-temporale. Ce syndrome peut être aussi retrouvé dans la maladie à corps de Lewy (DCL), une dégénérescence cortico-basale (DCB) ou une maladie à prions (61).

Le variant frontal de la MA a des symptômes proches de ceux décrits dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), avec une apathie progressive, une désinhibition comportementale, des comportements stéréotypés, et dysfonctions exécutives prédominantes. Contrairement aux DLFT, les patients ayant un variant frontal de MA présentent des atteintes de la mémoire similaires aux formes typiques de MA (62). L'imagerie retrouve une atrophie légèrement plus profonde du lobe frontal que les formes typiques mais c'est l'atrophie temporo-pariétale qui reste prédominante (62).

3. Les symptômes neuro-psycho-comportementaux

Après analyse rétrospective, dans les formes présymptomatiques de la MA, on retrouve des symptômes dépressifs et anxieux, une apathie et un isolement.

Les symptômes comportementaux et psychologiques sont des manifestations de la MA, ils peuvent survenir à tous les stades de la maladie. Leur évolution contribue à une perte d'autonomie, ils peuvent apparaître à des phases très précoces, et sont présents chez quasi tous les patients (63). En effet, 97% des patients développeront au moins un symptôme neuro-psycho-comportemental (NPS) au cours de sa maladie (64). Ils sont le résultat d'une combinaison de facteurs comme l'environnement et l'aidant, le patient et ses comorbidités, ainsi que la localisation et l'extension des lésions neurodégénératives (65).

Il existe une corrélation entre la sévérité des symptômes NPS et une évolution du déclin cognitif, ce qui entraîne des hospitalisations répétées et une entrée en institution précoce. Leur intensité et fréquence augmentent avec le temps. Il n'existe pas de classification véritablement consensuelle, mais ces symptômes sont classiquement répartis en 5 catégories (65) :

- Symptômes psychotiques : idées délirantes, hallucinations, trouble de l'identification
- Symptômes affectifs ; trouble de l'humeur, anxiété, euphorie, labilité thymique
- Symptômes de type hyperactivité : agitation, désinhibition, agressivité, vocalisation, comportement moteur aberrant
- Trouble de la motivation : apathie
- Autres : perturbation du sommeil et de l'alimentation

Différentes échelles permettent de mesurer la présence et la sévérité des symptômes NPS, la plus connue étant l'inventaire neuropsychologique (NPI) qui évalue les 12 symptômes psycho-comportementaux les plus fréquents (66). Parmi eux, les plus souvent décrits sont la dépression, l'apathie, et l'anxiété (64). Ainsi, dans une cohorte française multicentrique réalisée en 2000, la cohorte REAL FR, *Benoit et al.* ont évalués les troubles neuro-comportementaux grâce à l'évaluation du MMSE et NPI, afin d'essayer de les regrouper en fonction du stade de la maladie. De manière intéressante, les symptômes psychotiques, l'euphorie et les comportements moteurs aberrants sont plus fréquents chez les patients avec une altération du MMSE plus sévère ; et l'apathie, l'anxiété et la dépression ont des taux de prévalence déjà élevés aux stades modérés et ont une tendance à augmenter avec l'aggravation cognitive.

E. Facteurs de risques :

La MA présente plusieurs facteurs de risques modifiables et non modifiables. L'âge est le facteur de risque non modifiable le plus important pour la MA. Il y a aussi le sexe féminin, notamment après 80 ans, et les porteurs d'un ou deux allèles APOε4 (67). L'association entre troubles cognitifs et facteurs de risques cardio-vasculaires a déjà été démontrée. La dernière commission de *The Lancet* sur la prévention des troubles cognitifs a mis en évidence 12 facteurs de risques modifiables (68). De nouveaux critères ont été rajoutés tels que l'alcoolisme chronique, le traumatisme crânien et la pollution de l'air (**figure 6**). Récemment, avec l'émergence des études de large *Genome Wide Association* (GWAS), les chercheurs ont pu mettre en évidence de nombreux *loci* avec des variants fréquents associés au risque de la MA (69). Il est intéressant de souligner que les principaux *loci* mis en évidence sont des gènes impliqués dans l'inflammation (70).

F. Évolution :

En prenant en compte l'âge, le sexe, le génotype APOε, et le taux de tau-totale dans le LCS, la maladie peut évoluer pendant 12 à 25 ans. Le stade préclinique peut durer entre 2 et 15 ans, le stade prodromal entre 3 et 7 ans, le stade léger de démence entre 2 et 6 ans, et modéré entre 1 et 7 ans (71).

La première cause de mortalité de la MA est la pneumopathie, puis les maladies du système circulatoire avec notamment les atteintes cardiaques ischémiques (72). Ces étiologies peuvent être expliquées par les troubles de la déglutition avec l'avancée de la maladie ainsi que la dénutrition, et les complications de l'immobilisation.

La MA est une maladie ayant un grand impact sur les patients, mais également sur leur famille et les aidants. En effet, en 2016, aux États-Unis, la MA est la 6^{ème} maladie classée la plus pénible en termes d'incapacité mesurée en DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*) après les maladies cardiaques ischémiques, le cancer pulmonaire, la bronchite pulmonaire chronique obstructive (BPCO), le diabète et les lombalgies chroniques (25,73).

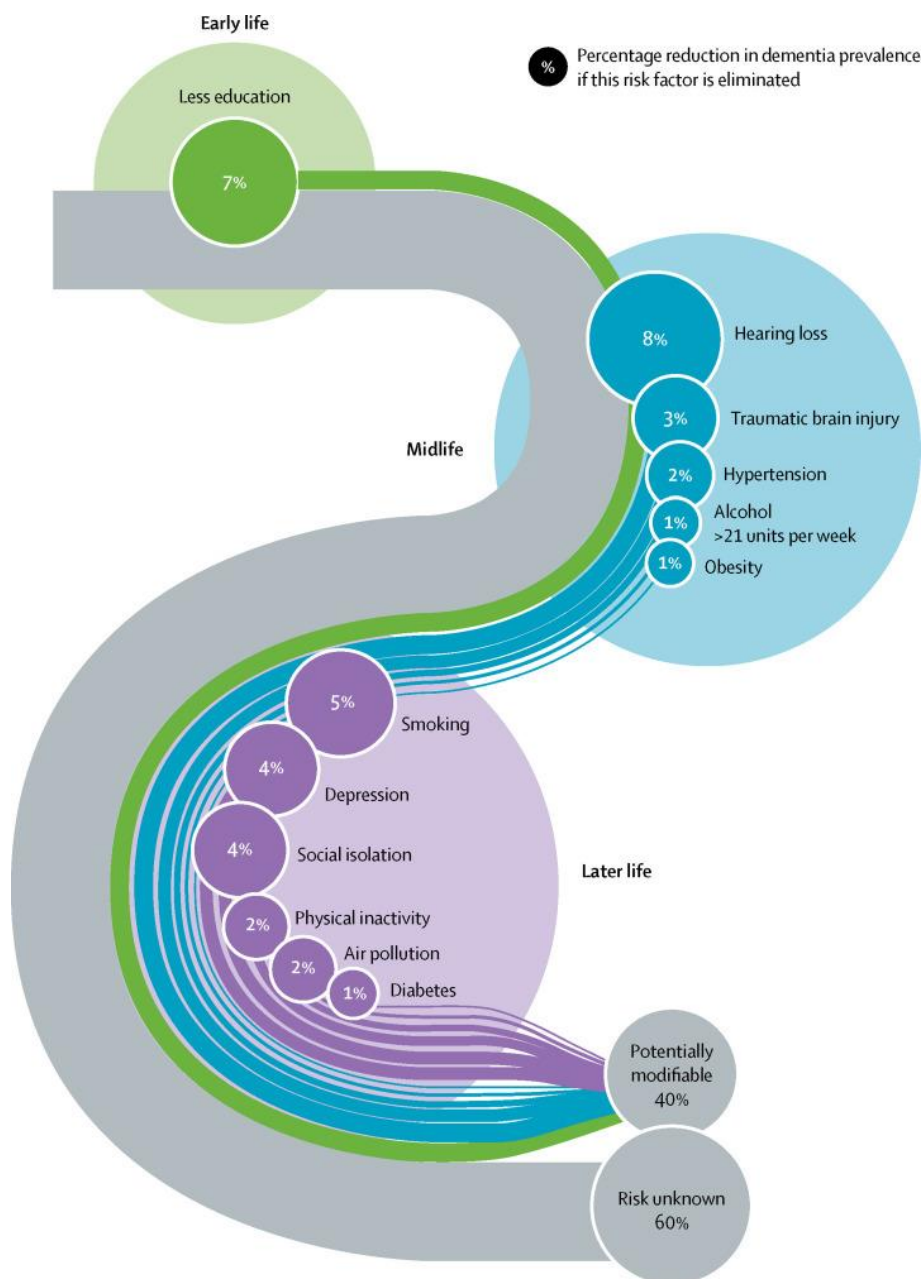


Figure 5 : Facteurs de risques modifiables, d'après la commission The LANCET 2017, Livingston et al. 2020.

3. Les biomarqueurs de la MA

Actuellement, le diagnostic de certitude de MA se fait en post mortem, sur autopsie cérébrale, ce qui est donc irréalisable en la pratique clinique quotidienne. La recherche s'est donc intéressée aux biomarqueurs pour des diagnostics précoces et précis. Les ressources thérapeutiques actuelles sont limitées, et l'intérêt des biomarqueurs serait de mieux comprendre la maladie ; et ainsi de développer des traitements, et les proposer le plus tôt possible dans

l'évolution de la maladie. La difficulté de ces dernières années a été de mettre en évidence des biomarqueurs fiables et faisables en pratique courante. Aujourd'hui, ils sont utiles au diagnostic, mais ne sont pas réalisés de manière systématique devant un retard diagnostic fréquent et une proposition thérapeutique très limitée. Les biomarqueurs A β et tau sont présents bien avant les symptômes cliniques (*figure 7*). Par exemple, on retrouve des lésions significatives de dépôts amyloïdes chez environ 20 à 40% des personnes âgées sans déficit cognitif (55).

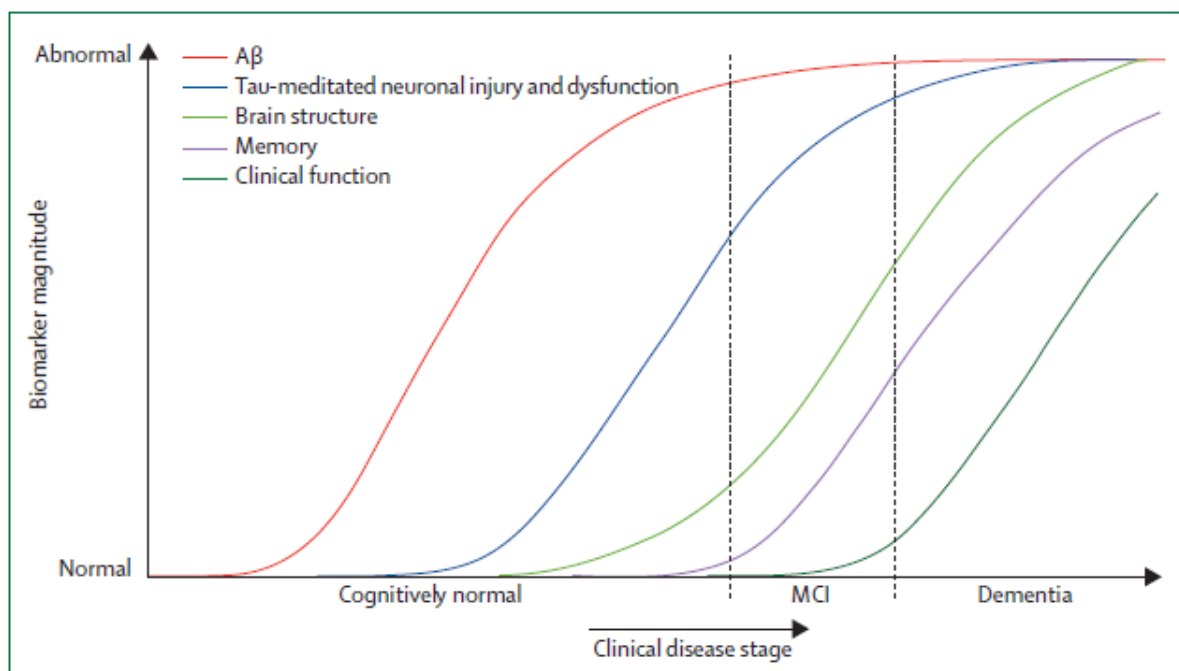


Figure 6: Cinétiques des biomarqueurs de la MA d'après Jack et al. 2010.

Les biomarqueurs de la MA peuvent être classés en deux catégories, les biomarqueurs de plaques amyloïdes et de neurodégénération (*tableau 3*). Les marqueurs de neurodégénération sont corrélés au déclin cognitif contrairement aux dépôts amyloïdes (74).

Biomarqueurs de plaques amyloïdes	Biomarqueurs de neurodégénération
<ul style="list-style-type: none"> - Dosage de Aβ42 dans le LCS - Imagerie amyloïde par PET 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage tau dans le CSF (marqueur de pathologie tau mais aussi de mort neuronale) - Imagerie FDG PET (marqueur de l'activité synaptique) - Imagerie par IRM (mesure de l'atrophie cérébrale)

Tableau 3 : Les biomarqueurs de la MA, adapté de Jack et al. 2010.

A. Ponction lombaire

La ponction lombaire (PL) est un geste invasif, réalisé à l'hôpital, qui peut être responsable d'effets indésirables tels que : le syndrome post-PL, l'hématome, les douleurs lombaires, ou encore le risque infectieux. C'est un geste nécessitant une bonne connaissance de l'anatomie autant qu'une formation dans la pratique du geste (75). A noter qu'il a été constaté que les patients plus âgés font moins de syndromes post-PL que les patients plus jeunes (76). Les contre-indications à la PL sont l'hypertension cérébrale, une infection au point de ponction, les traitements ou pathologies fluidifiants le sang, ou des déformations congénitales (76).

La recherche de biomarqueur dans le liquide cérébro-spinal (LCS) est l'une des approches de plus en plus fréquentes en pratique courante. Cette méthode repose sur le dosage de la protéine A β et la protéine tau totale et phosphorylée dans le LCS après ponction lombaire (PL). En France, la Haute Autorité de Santé (HAS), préconise la réalisation d'une PL dans l'exploration de troubles cognitifs pour le jeune âge, les cas atypiques et les maladies relativement évolutives (18).

L'équipe de *Mouton-Liger et al.* a montré, dans une étude multicentrique, prospective, que l'étude des biomarqueurs du LCS est intéressante quand les résultats diffèrent avec la clinique en pratique courante (77). Les biomarqueurs permettent d'améliorer la confiance que le praticien met dans son diagnostic (77).

Dans le LCS d'un patient ayant une MA, il est décrit une augmentation de la protéine tau (tau-totale et tau-phosphorylée) et une diminution de la protéine A β (A β 42) ; ces modifications sont corrélées sur le plan neuropathologique après étude de cerveau post mortem (78). Le pouvoir discriminant de ces biomarqueurs est élevé avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 80% (79).

Cependant, le dosage d'A β 42 seul est limité dans un contexte clinique car il peut être diminué chez des patients n'ayant pas de MA. De plus, il n'existe pas de mesures standardisées et les seuils pathologiques des dosages sont variables d'un laboratoire à un autre (80).

Le peptide A β 40 est le peptide A β le plus abondant dans le LCS. Des différences inter-individuelles constitutives du taux total de peptide au niveau du LCS ont été mises en évidence en comparant le dosage de A β 42 seul avec le ratio A β 42/40. Ainsi, la stratégie diagnostique actuelle est d'utiliser le ratio A β 42/40 quand les résultats du LCS sont non concluants ou

indéterminés. Il a été montré que le calcul du ratio dans cette situation entraîne une amélioration de la classification des patients (80). *Troussière et al.* ont décrit que les biomarqueurs du LCS sont beaucoup utilisés en France, par des neurologues et des gériatres, et plus spécifiquement selon les indications proposées par l'HAS (81). En revanche, à notre connaissance, aucune étude n'a spécifiquement travaillé sur les indications plus particulières de la PL en gériatrie.

B. IRM

Les recommandations HAS de 2011 préconisent une IRM cérébrale (IRMc) devant tout trouble cognitif (18). Le scanner cérébral est réalisé uniquement si l'IRM est contre-indiquée, ou si l'immobilité du patient est impossible, ou en cas d'indisponibilité de l'IRMc. L'objectif de l'imagerie cérébrale devant des troubles cognitifs est d'éliminer un diagnostic différentiel (processus expansif intracrânien, hématome sous-dural, hydrocéphalie chronique), de rechercher une cause vasculaire (AVC, lacunes, microangiopathies, angiopathie amyloïde), et d'orienter le diagnostic vers une maladie neurodégénérative. En effet, l'imagerie structurelle par IRM permet une bonne mesure de l'atrophie cérébrale, qui est le reflet de la perte neuronale et synaptique. L'apport de l'imagerie structurelle peut aussi être de faire le diagnostic différentiel avec la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) (82).

L'IRM d'un patient ayant une MA met en évidence une atrophie avec un gradient antéro-postérieur (atrophie plus importante en postérieur). L'évolution de cette atrophie est la même que la progression neurofibrillaire dans la MA qui débute dans le cortex entorhinal. L'atrophie est retrouvée au niveau du lobe temporal médial, en particulier l'hippocampe et le cortex entorhinal, le cingulaire postérieur, le précunéus, et le néocortex temporo-pariétal associatif ; et est associée à une dilatation des ventricules (83). L'atrophie temporale médiale n'est pas spécifique de la MA, et son absence n'exclue pas le diagnostic (83).

Une technique automatisée « *voxel based morphometry (VBM)* » a été étudiée dans la MA et permet d'identifier des patterns d'atrophie cérébrale sur tout le cerveau (basé sur la comparaison du cerveau de plusieurs patients). Il est intéressant de noter qu'il existe des patterns différents entre les patients avec un début précoce ou tardif de la maladie. En effet, les patients avec un début tardif ont un pattern d'atrophie centré sur le lobe médial temporal, alors que chez les patients avec un début plus précoce il est retrouvé des patterns d'atrophie plus globaux (cortex associatif temporo-pariétal, précunéus, et lobes frontaux) (83).

En pratique, l'atrophie hippocampique se mesure avec l'échelle de Scheltens (84). Il s'agit d'une échelle visuelle basée sur la hauteur de l'hippocampe, la largeur de la corne temporale et la largeur de la fissure choroïdienne. L'imagerie cérébrale permet, en plus de la stadification de l'atrophie, de rechercher d'autres lésions associées comme des hypersignaux de la substance blanche (85), des microbleeds (86), des microinfarctus (87), ou une dilatation des espaces de Virchow Robin (88).

C. Imagerie isotopique

L'imagerie isotopique contrairement à l'IRM (imagerie de la structure), permet une exploration de processus biochimiques in vivo intracérébrale.

1. TEP au 18FDG

Le TEP au 18FDG permet de mesurer la consommation de glucose cérébrale qui est fortement corrélée avec l'activité neuronale et synaptique. Son indication principale est le diagnostic de maladie neurodégénérative lorsque l'IRM et/ou la TDM sont normales. Le TEP au 18FDG a également un intérêt dans la détection de la maladie à un stade très précoce (89). Dans la MA, il est retrouvé un hypométabolisme dans les cortex associatifs pariétal et temporal, le cortex cingulaire postérieur, et le précunéus (89).

2. Imagerie amyloïde et tau

À l'instar de la TEP au 18 FDG, des traceurs spécifiques amyloïde et tau ont été conçus, qui permettent de mesurer ces biomarqueurs à l'imagerie nucléaire. De nombreux marqueurs isotopiques (Pittsburg compound B, florbetaben, florbetavir) ont été créés afin de mesurer la charge amyloïde cérébrale (90). Ces marqueurs ont été validés et sont bien corrélés avec la charge cérébrale amyloïde (91). Cette imagerie est très intéressante et utile dans le diagnostic différentiel MA/non-MA. En considérant la charge amyloïde régionale, cela pourrait permettre une détection très précoce de la maladie (7). Les ligands tau pour la TEP permettent une caractérisation in vivo de l'accumulation du traceur tau et la visualisation des stades de Braak (92). Tout comme pour la neuropathologie, la TEP tau est corrélée au déclin cognitif et à l'atrophie cérébrale contrairement à l'imagerie amyloïde (7). Son principal intérêt est de faire le diagnostic différentiel avec les autres tauopathies neurodégénératives (90). En 2020, un traceur tau (flortaucipir) a été approuvé aux États-Unis par la *US Food and Drug Administration (FDA)* (7). Actuellement, ces techniques d'imagerie sont uniquement utilisées dans le cadre de

la recherche. D'autres marqueurs sont en cours de développement tels que : la densité synaptique, les marqueurs de l' α -synucléine, de TDP43, ou d'autres neurotransmetteurs.

4. Pathologies non-Alzheimer

La présence de troubles neurocognitifs n'est pas toujours liée à la MA chez le patient âgé et, le plus souvent, plusieurs autres pathologies, ou copathologies, sont retrouvées chez les patients.

A. Troubles vasculaires

Les troubles neurocognitifs d'origine vasculaire sont la deuxième plus grande cause de troubles cognitifs, après la MA, et leur prévalence augmente avec l'âge. Ces troubles sont un ensemble hétérogène de syndromes cliniques, qui inclut les troubles cognitifs, dont l'origine sont des lésions cérébrales ischémiques, hémorragiques, anoxiques, ou hypoxiques. Les lésions peuvent être d'origine micro ou macro-vasculaire (93).

Le diagnostic différentiel entre des troubles vasculaires et la MA est particulièrement difficile, notamment parce que les deux sont souvent associés. En effet, il existe une association neuropathologique entre les protéines tau/amyloïde et les lésions vasculaires (93). Cette association se retrouve également sur le plan clinique. Malgré la prépondérance des dysfonctions exécutives dans les troubles neurovasculaires, tous les domaines cognitifs majeurs peuvent être perturbés. In fine, le diagnostic se fait à l'aide de la clinique et de l'imagerie (94).

Les critères VASCOG sont proposés en 2014 (*tableau 4*). Pour le diagnostic de troubles neurovasculaires, il faut d'une part la mise en évidence de trouble cognitif et d'autre part la démonstration de son origine vasculaire, en séparant les cas sans et avec accident vasculaire cérébral (AVC) (95).

Signes cliniques	Neuroimagerie (IRM ou TDM)
<p>1- Signes cliniques ≥ 1 mois après AVC et durent ≥ 3 mois (souvent début brutal, progression en marche d’escalier ou fluctuante)</p> <ul style="list-style-type: none"> - AVC documenté avec signes cliniques associés concordants temporellement - Signes cliniques d’un AVC (hémiparésie, paralysie faciale, etc.) <p>2- Mise en évidence de déclin cognitif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la vitesse de traitement de l’information - Déficit de l’attention et/ou des fonctions exécutives - Des troubles de la marche - Des troubles urinaires - Un changement de personnalité (aboulie, dépression, difficulté de contrôle des émotions) 	<p>Mise en évidence de maladie neurovasculaire.</p>

Tableau 4 : Critères VASCOG 2014 d'après Sachdev et al. 2014.

B. La maladie à corps de Lewy

Les α -synucléopathies sont caractérisées par l’accumulation de formes agrégées de la protéine α -synucléine dans les cellules neuronales et gliales. Elles sont associées à l’âge et sont la deuxième cause de maladie neurodégénérative, après la MA. Les causes les plus fréquentes sont associées à des corps de Lewy comme la maladie de Parkinson, la démence parkinsonienne, et la démence à corps de Lewy (DCL) (96).

Le diagnostic d’une démence à corps de Lewy se fait à l’aide des critères de Mc Keith. Une DCL est dite « probable » si un biomarqueur est associé à un des 4 critères majeurs ; ou dite « possible » si un biomarqueur est associé à un syndrome démentiel ou à un des critères secondaires (*tableau 5*).

Critères majeurs	Critères mineurs	Biomarqueur
<ul style="list-style-type: none"> • Fluctuation cognitive • Hallucinations visuelles récurrentes • Troubles du comportement dans le sommeil paradoxal (<i>peut précéder les troubles cognitifs</i>) • Syndrome parkinsonien (1 ou plus des critères, dont la bradykinésie, le tremblement de repos, ou la rigidité) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité aux neuroleptiques • Instabilité posturale • Chutes à répétitions • Syncopes • Dysautonomie sévère : constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire • Hypersomnie • Hyposmie • Hallucinations dans les autres modalités • Délire systématisé • Apathie • Anxiété • Dépression 	<ul style="list-style-type: none"> • DAT TDM positif • Hypofixation sur la scintigraphie myocardique au MIBG • Trouble du sommeil paradoxal confirmé sur la polysomnographie (perte d'atonie)

Tableau 5: Critères diagnostiques de la DCL d'après Mc Keith et al. 2019.

La démence parkinsonienne et la DCL se démarquent par le délai d'apparition des signes moteurs associés à l'altération des fonctions cognitives, les troubles moteurs apparaissant au moins 1 an avant les troubles cognitifs dans la démence parkinsonienne. Ce sont des maladies complexes et hétérogènes. La prise en charge de la DCL est particulièrement difficile du fait que les symptômes sont souvent variables et fluctuants (97).

C. Dégénérescence lobaire fronto-temporale

La complexité des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) réside dans leur diversité phénotypique et neuropathologique. Ainsi, la présentation cognitive représente plus de 50% des DLFT et deux formes cliniques principales sont décrites :

- Variante comportementale (DLFT-c)
- Variantes langagières, se manifestant soit par une aphasie primaire progressive, soit par une atteinte sémantique, ou non fluente

La présentation de DLFT associée à des signes moteurs, est beaucoup moins fréquente chez le patient âgé, avec soit une maladie du motoneurone (DLFT-SLA), un syndrome de paralysie supranucléaire progressive ou un syndrome cortico-basal.

Sur le plan neuropathologique, les DLFT sont diverses, et peuvent être regroupées en plusieurs protéinopathies, avec la présence soit de tau, soit de *TAR DNA binding protein 43* (TDP43), soit de *fused-in-sarcoma protein* (FUS) (98).

Le diagnostic de la forme comportementale de la pathologie est défini par les critères de Rascovsky (99). Les symptômes cliniques sont les suivants :

- Les symptômes comportementaux : désinhibition précoce avec comportement social inapproprié, perte des convenances, comportement imprudent ou impulsif
- Apathie ou inertie précoce
- Perte de sympathie et d'empathie : réponse diminuée aux besoins et sentiments des autres personnes, baisse de l'intérêt social
- Comportement persévérant, stéréotypé, compulsif ou ritualisé et discours stéréotypé
- Hyperoralité et changement des habitudes alimentaires : avec modifications des préférences alimentaires, augmentation de la consommation d'alcool et glotonnerie, exploration orale avec consommation d'objets non mangeables

Le profil neuropsychologique retrouve un déficit des fonctions exécutives, avec une relative préservation de la mémoire et des fonctions visuospatiales. L'imagerie met en évidence une atrophie ou hypoperfusion dans les régions frontale et temporale, qui peuvent être bilatérales ou asymétriques (99).

D. LATE

L'entité LATE, pour « *limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy* », a été décrite par Nelson et al en 2019 (22). La protéine TDP43 est une *transactive response DNA-binding* protéine de 43 kDa, elle appartient à la famille des protéines se liant au ribonucléotide. TDP43 est associée au métabolisme des ARN, la régulation de l'épissage du gène *C9orf72*, et l'épissage de tau. Sa localisation est principalement nucléaire, mais on peut la retrouver aussi dans le cytoplasme et les mitochondries (100).

Cliniquement, le LATE est un syndrome amnésique ayant un phénotype très similaire à celui décrit dans la MA, mais causé par des lésions neuropathologiques complètement différentes. Le LATE est un syndrome très fréquent chez des patients âgés, puisqu'il est estimé qu'au moins 20% des patients âgés ayant une atteinte cognitive à prédominance mnésique présenteraient un LATE et non pas une MA. D'autres symptômes sont décrits associés à la plainte mnésique

dans le LATE, comme des symptômes cognitifs, des symptômes dépressifs, des troubles de l'orientation et, moins fréquemment, des hallucinations ou des symptômes moteurs. Sur le plan neuropathologique et de l'imagerie, il est décrit une sclérose hippocampique, ainsi qu'une artériosclérose, en lien avec des dépôts de la protéine TDP43 ; initialement au niveau de l'amygdale puis évoluant vers l'hippocampe et le gyrus frontal médian (101). Cependant en dépit de la description récente, l'entité LATE reste débattue et de nombreux questionnements restent encore en suspens : faut-il considérer le LATE comme une entité clinico-pathologique à part entière, ou le rattacher au spectre des DFLT ?

E. Émergence des concepts de SNAP et de PART

La nouvelle ère des biomarqueurs a permis l'émergence de nouveaux concepts nosologiques très fréquents. En effet, plusieurs études ont remarqué qu'environ un quart des patients sans troubles cognitifs avaient des marqueurs de neurodégénération, mais pas de marqueurs amyloïdes, ce phénomène était également retrouvé chez les patients MCI. Cette cohorte a été renommée SNAP pour « *Suspected Non Alzheimer's Pathophysiology* » (102). En 2016, *Jack et al.*, légitime le concept en confirmant une proportion de 23% de SNAP dans son étude (103). Dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative des profils cognitifs entre les patients SNAP et les patients cliniquement normaux. Cependant, il n'y a pas encore de consensus concernant cette population (103). Ces patients évoluent souvent vers une positivité du marqueur amyloïde, ce qui fait évoquer un seuil limite haut au moment du diagnostic. De plus, le SNAP est un concept basé sur des biomarqueurs, et non clinique, ce qui soulève le débat car il n'existe pas à ce jour de mesures standardisées de ces biomarqueurs.

En comparant avec les MA à un stade préclinique, il est constaté que les patients SNAP sont plus âgés, et le statut APOε4 est moins fréquent. En outre, les patients combinant un MCI et des marqueurs SNAP ont un risque surajouté d'évoluer vers une des troubles neurocognitifs majeurs, en comparaison aux patients ayant des biomarqueurs négatifs (103). Ainsi, ce concept, bien qu'encore mal défini, semblerait avoir un impact clinique.

Le PART, pour « *primary age-related tauopathy* », est une entité proposée pour décrire le continuum entre la distribution des lésions de tauopathies causant des dégénérescences fibrillaires, chez les patients âgés cognitivement normaux, jusqu'à la pathologie observée chez les patients avec des DNF jusqu'ici décrit par plusieurs termes dont « *tangle predominant senile dementia* ». Les lésions sont catégorisées PART quand les DNF sont retrouvées dans le lobe

médial temporal, la formation hippocampique et les régions associées ; avec peu ou pas de lésions amyloïdes (104).

Ces patients sont souvent diagnostiqués comme une MA cliniquement possible ou probable. Néanmoins, il a été remarqué une espérance de vie plus longue chez les patients avec des lésions PART(104). De plus, il a été montré que plus la pathologie de PART est sévère, plus les patients sont âgés et les tests cognitifs sont bas (104,105). PART (tau+/A β -) serait donc classée dans les SNAP (N+/ A β -) (105). Les hypothèses physiopathologiques pour l'existence de cette entité PART sont que : (i) la topographie de tau serait liée au vieillissement et non pas à la MA et que (ii) les patients ne progresseraient pas au-delà d'un stade IV de Braak et une phase 2 A β (105). Une question reste cependant en suspens : comment et quand est-ce que les patients ayant un PART évolueraient vers une MA, avec apparition de lésions amyloïdes dans un second temps ? Est-ce que le PART ne serait pas dans un continuum différent de MA ? Pour certains auteurs, toutes ces questions pourraient être résumées de la manière suivante : « *PART is part of Alzheimer Disease* » (105).

Finalement, en dépit de caractéristiques neuropathologiques différentes, les populations PART et SNAP ont beaucoup de points en commun notamment concernant leur fréquence augmentée chez les personnes âgées, le statut APO ϵ 4 sous-représenté, et la prédominance de l'atteinte du lobe médial temporal (103).

F. Lien phénotype/étiologie :

A ce jour, chez la personne âgée, compte tenu des recommandations de la HAS, et en raison de la faible disponibilité de certains biomarqueurs, le diagnostic de ces entités reste partiel, basé sur des critères principalement cliniques, exploré par un bilan neuropsychologique. Ci-dessous, un tableau présentant les différents diagnostics différentiels de la MA, en fonctions des atteintes cognitives (**tableau 6**).

Fonctions cognitives principalement atteintes	Drapeaux rouges	Diagnostic différentiel
Mémoire épisodique	Troubles attentionnels Vieillessement « physiologique » : oubli noms propres, attention divisée Mémoire sémantique Trouble du langage Troubles praxiques	Démence sémantique
Fonctions exécutives	Si déficit des fonctions exécutives au premier plan	Démence à corps de Lewy Trouble cognitif vasculaire DLFT comportementale
Fonction langagière	Si troubles isolés sans trouble de la mémoire épisodique	Aphasie progressive primaire fluente ou non fluente Dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT)
Les praxies	Si les troubles sont initiaux et prédominants	Forme pariétale de MA (symétriques) Dégénérescence cortico-basale (asymétriques)
Les gnosies	Si trouble isolé	Démence sémantique
La vision ou visuo-spatiaux	Si pas de désorientation spatiale à un stade évolué	Dégénérescence lobaire fronto-temporale Si associée à une apraxie visuo-motrice : atrophie corticale postérieure
La thymie	Si épisodes dépressifs et anxieux non accompagnés de troubles de la mémoire Idées délirantes	Autres causes neurologiques Démence à corps de Lewy
Le comportement	Troubles du comportement initiaux et progressifs	Dégénérescence fronto-temporale Démence à Corps de Lewy Troubles cognitifs vasculaires Syndrome confusionnel (si modifications aiguës)

Tableau 6 : Diagnostic différentiel de la MA en fonction de la présentation phénotypique.

G. La copathologie, une particularité gériatrique

Toutes les entités décrites précédemment sont associées à une répartition de lésions neuropathologiques différentes, et à un pronostic clinique différent. Ces pathologies neurodégénératives sont principalement en lien avec des lésions neuropathologiques impliquant 4 protéines principales : A β , tau, α -synucléine, et TDP43.

Cependant, malgré la pertinence en pratique clinique, à ce jour, peu de biomarqueurs permettent de faciliter le diagnostic des entités neuropathologiques associées à la symptomatologie décrite précédemment (**tableau 6**). Cela illustre bien la difficulté du diagnostic clinique des pathologies neurocognitives chez la personne âgée. Cependant, dans de prochaines années, ces classifications vont être amenées à changer avec l'ère de nouveaux biomarqueurs innovants et non invasifs, tels que les biomarqueurs plasmatiques (106,107).

Une autre difficulté se surajoute, et complexifie le diagnostic de ces maladies neurodégénératives. En effet, ces maladies sont très peu rencontrées sous formes « pures » et il est observé de manière fréquente l'accumulation de plusieurs protéinopathies au niveau intra cérébrale (108). Cette accumulation, principalement retrouvée chez la personne âgée, entraîne des copathologies, et des présentations cliniques différentes. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer ces associations. Premièrement, ces pathologies ont des facteurs de risque en communs, comme l'âge, et les facteurs génétiques (APO ϵ 4). Deuxièmement, sur le plan physiopathologique, la présence d'une protéine mal conformée est un facteur de risque pour le développement d'une autre protéinopathie (108).

A titre illustratif, en 2021, *Spina et al*, ont comparé de manière neuropathologique des cerveaux de MA avec début précoce (avant 65 ans, sans mutation génétique) et avec début plus tardif. Les auteurs ont montré que 100% des patients âgés avec une MA avaient une ou plusieurs pathologies non-MA associées. Dans cette population, il y avait associé à la MA, 79% d'angiopathie amyloïde, 65% de lésions vasculaires, 58% de maladie à grains argyrophiles, 42% de maladie à corps de Lewy, 35% de pathologies associées à TDP43 et 15% de sclérose hippocampique (109). Les copathologies étaient représentées de façon significativement plus importantes chez les patients plus âgés, et l'effet cumulatif des copathologies dans le déclin cognitif était identique selon l'âge ou le sexe (109).

5. Intrications entre évaluation gériatrique, diagnostic, et évolution des troubles cognitifs chez la personne âgée

À l'hétérogénéité des copathologies correspond une hétérogénéité de facteurs retrouvés chez les patients âgés augmentant le risque de protéinopathie cérébrale.

A. Facteurs gériatriques :

L'évaluation gériatrique standardisée (EGS) est « *une méthode de diagnostic multidimensionnelle et interdisciplinaire, dont le but est de déterminer les capacités médicales, fonctionnelles et psychologiques d'une personne âgée fragile dans le but de développer un plan de soins coordonné et intégré, et un suivi à long terme* » (110,111). Cette évaluation comprend l'évaluation de l'autonomie, des fonctions instrumentales, des traitements, des comorbidités, de la marche, de la nutrition, de la thymie, de la cognition, et des sens. La littérature reste pauvre sur l'effet cumulatif des facteurs de l'EGS sur le déclin cognitif. Probablement car l'EGS est difficile à mesurer précisément (chronophage) et à modéliser. Ainsi, fréquemment, les études tendent à démontrer des associations entre chaque facteur de l'EGS et le déclin cognitif plutôt que sur le résultat global de l'EGS, qui, de toute façon, n'aurait pas de pertinence cliniquement.

B. Autonomie : ADL, iADL

L'autonomie, et la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne, sont le plus souvent évaluées par les échelles ADL (*activities of daily living*) de Katz (112) et iADL (*instrumental activities of daily living*) de Lawton (113). Plusieurs études ont mis en avant un lien entre déclin de l'autonomie et aggravation des troubles cognitifs, représenté par des scores ADL et iADL (114). La participation de la cognition aux activités de la vie quotidienne est une explication possible de ce retentissement. En effet, les fonctions cognitives, et notamment exécutives, sont étroitement liées aux fonctions instrumentales (iADL) (115). De surcroît, la diminution des iADL est un bon marqueur de prédiction de progression d'un MCI à une MA clinique. En effet, les patients avec un MCI ou une MA débutante qui souffre d'un déficit des fonctions exécutives tôt dans l'évolution, ont un retentissement fonctionnel important (115). De plus, fait intéressant, l'altération des fonctions exécutives et des iADL peuvent apparaître plusieurs années avant le diagnostic (116), alors que les ADL sont initialement préservés. Toutefois, les ADL sont aussi en lien avec les fonctions exécutives mais de manière plus modérés (116).

Finalement, il est important de souligner que les symptômes neuro-comportementaux (NPS) prennent aussi une place considérable dans le déclin de l'autonomie (117,118) et que l'évaluation de l'autonomie des patients doit se faire à la lumière de la présence de ces symptômes.

C. Association comorbidités et MA :

Initialement, il existait des théories selon lesquelles les patients MA souffraient moins de problèmes de santé que les patients sans troubles cognitifs (119). Finalement, il a été montré qu'il y a peu de différence entre les patients atteints de troubles cognitifs et les personnes âgées cognitivement saines, mais ces patients rapportent moins de plaintes que les autres (120,121). C'est un élément très important pour les praticiens, afin d'être extrêmement prudent dans la prise en charge d'un patient avec des troubles cognitifs (121).

La recherche de comorbidités est un élément clé de l'EGS, notamment dans le cadre de troubles cognitifs, car plusieurs comorbidités sont spécifiquement associées au déclin cognitif. De plus, les comorbidités augmentent avec l'âge mais aussi avec la sévérité du trouble cognitif, et il existe une association entre accumulation de comorbidités et déclin cognitif (121). Cela a un impact sur l'espérance de vie, en effet, il existe une association entre comorbidités et diminution de la survie chez les patients atteints de troubles cognitifs majeurs admis en EHPAD (122). Il y a une association entre augmentation de la mortalité et le nombre de comorbidités chez les patients avec troubles cognitifs gériatriques (123). Il en est de même pour les comorbidités spécifiques comme l'hypertension artérielle et le diabète, qui augmente également la mortalité dans les troubles neurocognitifs majeurs (123).

L'association entre facteurs de risques cardio-vasculaire et troubles cognitifs est actuellement bien démontrée (124). Cependant, il n'a pas encore été mis en évidence que la prise en charge de ces facteurs de risques, comme l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie, ai une influence sur le déclin cognitif (125). Il existe aussi un lien entre diabète et cognition, avec une évolution cognitive vers un pronostic défavorable et un plus haut risque d'hypoglycémies sévères (126).

De surcroît, l'hypotension orthostatique (HTO) est également un facteur de risque de troubles cognitifs, la présence d'HTO augmente le risque de troubles cognitifs de 50% dans la population générale (127). La présence d'HTO est surtout retrouvée dans les α -synucléopathies (127). L'avancée en âge, et les troubles cognitifs majeurs ont aussi un lien avec l'augmentation de cancers. De même, les patients avec des troubles neurocognitifs majeurs ont des diagnostics

de cancer à des stades d'extension plus évolués, sont souvent sous-traités et il a été observé une diminution de survie (128).

Il existe plusieurs scores permettant de mesurer les comorbidités en population gériatrique, le plus fréquemment utilisé étant l'index de Charlson (123,129,130). Il attribue une pondération de 1 à 6 à 19 situations cliniques. L'indice de Charlson peut être pondéré par l'âge, la somme des points attribués pour chaque pathologie, à laquelle s'ajoute la pondération pour l'âge donne le score total (130). L'autre score fréquemment utilisé est la CIRS-G (131).

D. Troubles sensoriels :

Il a été démontré que l'hypoacousie due à l'âge avait un lien fort avec la survenue de troubles cognitifs (132), ce qui a conduit à le considérer comme un facteur de risque à part entière (133). Une équipe américaine, *Armstrong et al.* a aussi montré une association entre hypoacousie et atrophie des structures cérébrales temporales (134).

Les troubles visuels font partie de la clinique de la MA, et sont aussi le symptôme inaugural dans l'atrophie corticale postérieure. L'examen ophtalmologique est le plus souvent normal, et une évaluation neuropsychologique plus spécifique doit être réalisée, pour mettre en évidence les agnosies visuelles, les troubles visuo-perceptifs, et les troubles visuo-spatiaux. Il peut y avoir des atteintes du champ visuel dans la MA, et de manière générale, les comorbidités ophtalmologiques augmentent avec la MA (135).

La recherche de troubles sensoriels fait partie intégrante de l'EGS car les diagnostiquer et les prévenir permettent un moindre isolement social, une meilleure qualité de vie mais aussi le dépistage de facteur de risque de démence.

E. Évaluation de l'ordonnance et iatrogénie :

Le nombre de médicaments pris par le patient est associé avec le déclin fonctionnel (136). En effet, les patients souffrant de MA ont un risque plus élevé de prendre un potentiel traitement inapproprié et sont également plus vulnérables aux effets secondaires des traitements que les patients sans troubles neurocognitifs (137).

La polymédication est très fréquente chez la personne âgée, et est à l'origine de plusieurs syndromes gériatriques entraînant alors un coût considérable en soins. L'évaluation de l'ordonnance est un élément clé du métier de gériatre afin de minimiser ces risques.

F. Évaluation de la marche :

Les patients atteints de MA ont plus de troubles de la marche comparés à la population de personnes âgées (138), avec un risque majoré de chutes et une diminution de la mobilité. Les troubles de la marche, et la diminution de vitesse de marche peuvent être observés dès le stade MCI (139), mis en évidence par le test de la double tâche (réalisation d'une tâche cognitive pendant la marche).

G. Évaluation nutritionnelle :

L'équipe de *Guérin et al.* a montré que dans la cohorte REAL FR 2.5 à 3% des patients étaient dénutris, et que chez les patients souffrant de MA, 1 sur 5 patients au domicile étaient dénutris ou à risque de l'être (140). Cette dénutrition semble être en lien avec le déclin cognitif et la perte des capacités fonctionnelles.

C'est un sujet d'actualité car il existe de nombreuses études sur la prévention de la MA par des régimes alimentaires différents (141,142) ; et sur des formations particulières aux aidants pour travailler la nutrition au domicile.

La théorie physiopathologique repose sur un terrain intéressant et en pleine expansion, le « *brain and gut axis* » (143). En effet, le système nerveux entérique communique en permanence avec le système nerveux central, définissant un axe de communication neuronal intestin-cerveau faisant le lien entre nutrition, fonctionnement du SNE, fonctionnement du SNC, et augmentation des dépôts de MA.

H. Évaluation thymique :

Les symptômes neuro-comportementaux (NPS) font partie des symptômes de la MA, mais l'évaluation thymique reste cependant fondamentale, car syndrome dépressif et MA s'entremêlent. La moitié des patients avec MA souffrent de dépression ou de symptômes dépressifs (144). Les symptômes dépressifs peuvent apparaître à plusieurs stades de la maladie voir très tôt dans l'évolution (145). Dans la cohorte française REAL FR, la prévalence de la dépression représente 39% (130).

Le lien physiopathologique entre dépression et MA n'est pas encore complètement élucidé (144). Cela soulève plusieurs questionnements, il y a-t-il des facteurs de risques communs ? Peut-on considérer la dépression comme un prodrome de la démence ? Est-elle réactionnelle au déclin cognitif ?

I. La fragilité

La fragilité est un terme utilisé pour décrire un syndrome multidimensionnel lié à une perte des réserves (performances physiques, cognition, état de santé) qui entraîne une vulnérabilité accrue. C'est un concept vaste qui a plusieurs définitions dans la littérature (146,147). Il est important de souligner que la fragilité n'est pas synonyme de comorbidités ou d'invalidité (148).

La fragilité, selon Fried, est définie comme une accumulation de symptômes (148). Le patient est considéré fragile s'il existe 3 ou plus des symptômes suivants : perte de poids involontaire, asthénie rapportée par le patient, diminution de la force de préhension, diminution de la vitesse de marche et diminution de l'activité physique (148). Rockwood définit la fragilité comme la somme de comorbidités (147). Néanmoins, ces deux définitions ne sont pas facilement réalisables en pratique clinique du fait du temps imparti aux scores, et de leur praticabilité en situation courante. La fragilité a souvent été étudiée par une approche d'accumulation que par une approche phénotypique (149). Ainsi, *Rockwood et al.*, ont permis la création de Clinical Frailty Scale (CSF) qui permet une mesure de la fragilité syndromique, basée sur le jugement clinique (146).

La prévalence de la fragilité augmente avec l'âge, et entraîne une augmentation de la mortalité, d'institutionnalisation, de chute, et d'hospitalisation (146). La fragilité a été identifiée comme un facteur de risque de troubles cognitifs majeur et est associée à une augmentation de la mortalité (123).

La fragilité et les troubles cognitifs sont d'origine multifactorielle ; ils partagent des facteurs de risques communs et des voies étiologiques communes. De plus, la prévalence de la fragilité est élevée chez les patients avec des troubles cognitifs (150). Il est retrouvé une association entre neuropathologie de MA, déclin cognitif et fragilité. *Wallace et al.*, en 2019, ont montrés que la fragilité influence l'expression clinique des troubles cognitifs majeurs dans la MA (149). L'hypothèse est que la fragilité réduit le seuil neuropathologique nécessaire vers le déclin cognitif, et contribue à des mécanismes physiopathologiques qui accélèrent les troubles cognitifs (inflammation, immunosénescence). La fragilité doit donc être considérée comme un outil de stratification du risque et une aide à la prise en charge de la MA (149).

6. Présentation de l'étude

Les troubles cognitifs et la MA sont des problèmes majeurs de santé publique, avec le vieillissement de la population française mais aussi mondiale. L'apparition de troubles cognitifs est un processus complexe, du fait de l'intrication entre vieillissement physiologique cérébral, de multiples protéinopathies, et de la présence, très fréquemment, de copathologies neurologiques. A cela s'ajoute la complexité des patients gériatriques associée à l'incidence du déclin cognitif, en lien avec la présence de nombreuses comorbidités, de polymédication, et d'autres syndromes comme la dénutrition et la dépression.

A l'ère des biomarqueurs, et de la nouvelle classification ATN, nous avons voulu décrire, dans le cadre de cette Thèse de Médecine, une cohorte de cas de patients âgés, suivis à Nantes, afin de mettre en évidence les phénotypes des patients et leurs caractéristiques gériatriques en fonction des biomarqueurs de la PL. Notre intention était de faire une étude préliminaire, en vue d'une étude de plus grand impact, qui pourrait faire le lien entre entités neuropathologiques (mesurées par des biomarqueurs moins invasifs), descriptions cliniques cognitive et gériatrique, et suivi des patients. Ce travail de Thèse repose sur l'hypothèse que la présence de copathologies, y compris neuropathologique et gériatrique, pourrait être associée à la trajectoire clinique des patients.

Matériels et méthodes

1. La population

Les patients étaient issus des données du CHU de Nantes. Notre cohorte était composée de patients ayant consultés entre 2015 et 2020 en hôpital de jour mémoire au Centre Ambulatoire Nantais de Gérontologie Clinique (CANGC) sur le site de l'hôpital Bellier. Les patients sélectionnés étaient ceux pour lesquels il y avait un codage pour une ponction lombaire dans le cadre d'exploration de trouble cognitif (extraction d'un listing de patients par analyse PMSI). Il n'y avait pas de critères d'âge de la population.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients ayant eu une ponction lombaire entre 2015 et 2020 au CANGC étaient inclus. Les patients non inclus étaient ceux pour lesquels il y a eu un échec de la ponction lombaire. Il n'y avait pas d'autres critères de non-inclusion.

3. Les données recueillies

Les données ont été recueillies, de manière rétrospective, après analyse des documents numérisés sur le logiciel Millennium (Cerner Millennium®). Ces données étaient principalement issues de courriers de la consultation mémoire ayant entraînée la prescription d'une ponction lombaire, ou de celles des consultations de suivi, après la ponction lombaire. Ci-dessous, un tableau détaillé des données recueillies en fonction de l'évaluation gériatrique, et neuropsychologique.

Description de la population	<ul style="list-style-type: none">• Sexe• Âge
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none">• Diagnostic MA ou non MA : en fonction de la clinique et des biomarqueurs. Si les biomarqueurs étaient positifs, ils étaient considérés MA. Si les biomarqueurs étaient négatifs, ils étaient considérés non-MA, à l'exception de 2 patients qui avaient un profil de biomarqueurs de MA avec des dosages dans les limites de références.• Sévérité en fonction du MMSE : léger si >20, modéré si >15 ou < 20, modérément sévère si >10 ou <15, et sévère si <10

	<ul style="list-style-type: none"> • Résultats des biomarqueurs de la PL : dosage t-tau (tau totale, P-tau (tau phosphorylée), Aβ (peptide amyloïde), et après 2017 le ratio Aβ1-42/1-40. Si les biomarqueurs étaient compatibles avec une MA sur le compte rendu de la PL, ils étaient considérés comme positifs en faveur d'une MA biologique. Les normes du laboratoire de Nantes étaient Aβ > 800 pg/ml, t-tau < 350 pg/ml, P-tau < 50 pg/ml (entre 50 et 60 les valeurs normales et pathologiques se recouvrent), ratio Aβ1-42/1-40 >0.06. • Imagerie : compte rendu du TDM, de l'IRM ou de la scintigraphie cérébral. Les données recueillies étaient : la présence d'une atrophie hippocampique, de lésions vasculaires, ou d'autres types de lésions.
Fragilité	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical Frailty Scale de Rockwood
Mode de vie	<ul style="list-style-type: none"> • Statut : vit seul, vit avec conjoint, ou vit en EHPAD • Absence ou présence d'enfants • Le score ADL de Katz simplifié à 6 items • Le score iADL de Lawton sur 4 items • Présence ou non d'aides humaines à domicile : infirmières, aides ménagères, aides-soignantes, ou auxiliaires de vie • Présence ou non d'aides techniques à la marche : déambulateur, cannes, fauteuil roulant • Niveau étude : bas niveau d'étude, niveau intermédiaire, haut niveau d'étude • Présence d'une protection juridique : sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle • Les métiers étaient classifiés en 4 catégories, la 1^{ère} catégorie comprenant les cadres, 2^{ème} catégorie les employés, 3^{ème} catégorie les agriculteurs et ouvriers, et la 4^{ème} catégorie les autres métiers et les femmes au foyer.
Antécédents	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'antécédents familiaux de troubles cognitifs peu importe l'âge • Calcul du score de Charlson non ajusté à l'âge, 1 point était attribué à tous les patients pour la catégorie « démence »

Évaluation de l'ordonnance	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de médicaments sur l'ordonnance habituelle • Calcul du nombre de classes médicamenteuses • Présence de psychotropes dans l'ordonnance : antidépresseurs, anxiolytiques ou neuroleptiques
Évaluation de la marche et des performances physiques	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation des chutes dans la dernière année : pas de chute, 1 chute ou > 1 chute • Recherche hypotension orthostatique • Test du lever de chaise (mesure du temps que le patient met à se lever et s'asseoir à 5 reprises le plus vite possible) avec un test pathologique si >12 secondes • Test de l'appui unipodal : (tenir en appui unipodal à gauche puis à droite) test pathologique si <5 secondes à gauche et/ou à droite
Évaluation sensorielle	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche de troubles sensoriels (vision et audition) : pas de troubles, atteinte d'un sens, atteinte de deux sens
Évaluation cognitive	<ul style="list-style-type: none"> • Score du MMSE sur 30 items dans l'année de la PL • Rappel des mots au MMSE sur 3 items • Score du BREF sur 18 items (pathologique si <11/18) • Evaluation neuropsychologique réalisée par la neuropsychologue avec une cotation pour atteinte mnésique, atteinte dysexécutive, atteinte instrumentale, atteinte comportementale et calcul du nombre de fonctions cognitives atteintes
Évaluation Thymique	<ul style="list-style-type: none"> • Présence ou non de troubles du sommeil • Présence ou non de symptômes positifs (agitation, hallucinations, troubles du comportement) • Présence de symptômes négatifs (anxiété, dépression, apathie, indifférence) • Présence d'une symptomatologie anxiodépressive • Cotation des éléments du NPI : idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité, dépression/dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur/euphorie, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité/instabilité de l'humeur, comportement moteur aberrant (déambulation)

Évaluation nutritionnelle	<ul style="list-style-type: none"> • Poids habituel en kilogrammes • Perte de poids dans la dernière année • Indice de Masse Corporelle IMC en kg/m² • Score de dépistage MNA à 14 items • Statut nutritionnel : nutrition normale, dénutrition suspectée, dénutrition avérée
----------------------------------	---

Tableau 7: Données recueillies selon évaluation gériatrique et neuropsychologique.

4. Les analyses statistiques

Les patients étaient analysés en deux catégories, en fonction du résultat des biomarqueurs de la ponction lombaire : présence ou non d'une maladie d'Alzheimer d'après le résultat de la ponction lombaire. Les biomarqueurs pour la MA étaient considérés positifs s'il était retrouvé une augmentation de la protéine tau totale et phosphorylée, et une diminution de la protéine A β selon les normes du laboratoire du CHU de Nantes. Depuis 2017, était rajouté dans le compte rendu des biomarqueurs le ratio A β 1-42/1-40.

Les données étaient ensuite analysées avec le logiciel Jamovi®. Les variables quantitatives étaient présentées sous forme d'effectif avec expression en pourcentage n(%), et les variables qualitatives étaient présentées sous formes de moyennes et écart type m(σ). Les données étaient ensuite analysées en fonction de deux groupes « biomarqueurs positifs » et « biomarqueurs négatifs ». Les variables quantitatives étaient analysées avec un test du X² avec une différence significative si p-value < 0.05. Les variables qualitatives étaient analysées avec un t-test des échantillons indépendants avec une différence significative si p-value < 0.05.

Résultats

1. Description de la population

Les patients inclus dans cette étude étaient convoqués pour une ponction lombaire (PL) en hôpital de jour mémoire gériatrique à l'hôpital Bellier, entre 2015 et 2020. Durant cette période, 55 patients ont été convoqués pour réalisation de PL, dont 3 patients non inclus dans l'étude en raison d'un échec de PL (*Figure 7*). Il y avait 31 patients avec des biomarqueurs positifs en faveur d'une MA, et 21 ayant des biomarqueurs négatifs.

Les caractéristiques de la population totale sont détaillées dans le *tableau 8*. L'âge moyen de la population était de 78,4 ans, et il y avait une majorité d'hommes (n=27, soit 51.9% de la population). Par ailleurs, 51% de la population vivait avec son conjoint.e, 45.1% vivait seul et 2 patients vivaient en EHPAD. Quasiment tous les patients (92.2%) avaient des enfants. De manière globale, les patients étaient autonomes, avec peu d'aides humaines (37.5%), et des moyennes de scores ADL et iADL respectivement de 5.6 +/-0.8 et 2.5 +/-1.5). La population présentait peu de comorbidités, avec un score de Charlson moyenne à 1.9 +/-1.3, et les patients avaient une forte consommation de médicaments, avec un nombre de médicaments sur l'ordonnance en moyenne à 4.1 +/-2.7 (*tableau 8*).

La population était de haut niveau socio culturel avec 75% de métiers en 1^{ère} ou 2^{ème} catégories (cadres et employés). Le MMSE était en moyenne à 21.4 +/-4.9, et la BREF a 10.4 +/-3.7, néanmoins il y avait beaucoup de données manquantes pour la BREF (36 données manquantes sur 52) (*tableau 8*).

L'évaluation des symptômes neuropsychiatriques par l'échelle NPI mettait en évidence une prédominance des symptômes négatifs avec 51% de la population, et 46.9% présentait une symptomatologie anxiodépressive (*tableau 8*).

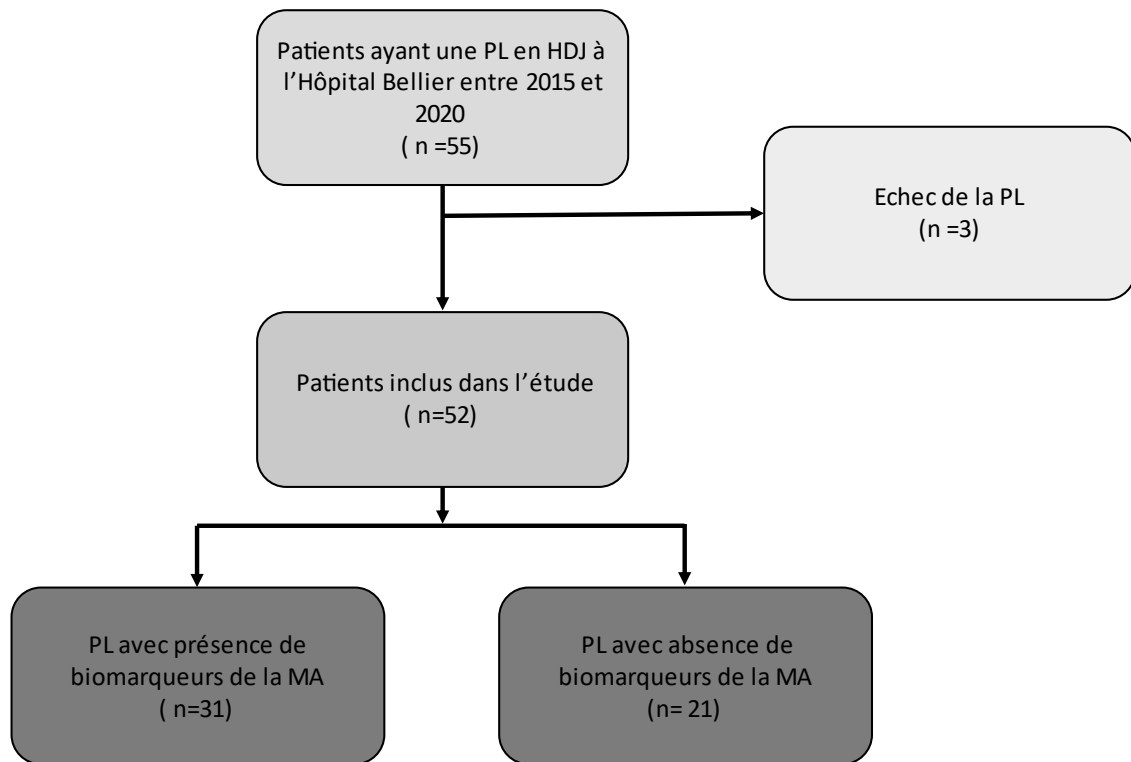


Figure 7: Flow chart.

2. Association entre fragilité et biomarqueurs

Le score CSF était analysé en fonction des biomarqueurs négatifs et positifs (**Figure 8**). Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes ($p=0.39$).

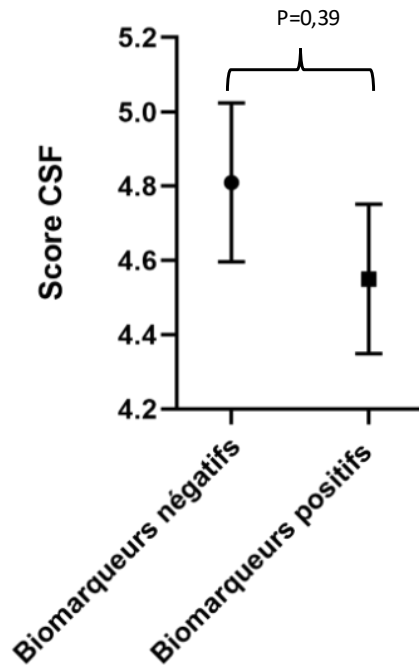


Figure 8: Association entre fragilité et biomarqueurs.

CSF pour Clinical Frailty Scale. Les variables étaient des variables quantitatives et l'analyse statistique était un test du χ^2 .

3. Association entre biomarqueurs et évaluation cognitive et psychiatrique

Les données sur le statut cognitif et psychiatrique étaient ensuite analysées en fonction des groupes biomarqueurs positifs et négatifs (*Tableau 9*).

Il y avait une différence significative entre les biomarqueurs et le diagnostic de MA posé ($p < 0.001$). Tous les patients avec des biomarqueurs positifs avaient un diagnostic de MA, alors que 2 patients avec des biomarqueurs négatifs avaient un diagnostic de MA (*Figure 9*). Les 2 patients avec diagnostic de MA et biomarqueurs négatifs sont détaillés dans le *tableau 10* avec description des comptes rendus de PL, d'imagerie, et du bilan neuropsychologique. Les deux patients avaient le même profil de biomarqueurs à la PL, avec quasi tous les biomarqueurs de la MA hormis une phospho-tau dans les normes. Le patient 1 avait une hypotrophie hippocampique bilatérale à l'imagerie, ainsi qu'une atrophie diffuse. L'évolution des troubles cognitifs a montré une perte de 9 points de MMSE en 5 ans ; associé à un AVC ischémique (*tableau 10*). Le patient 2 a montré une évolution de la maladie extrêmement rapide avec une perte de 4 points de MMSE en 1 an (*tableau 10*).

Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes concernant le niveau de sévérité du trouble ($p = 0.83$), le niveau socio culturel avec les métiers ($p = 0.46$), le niveau d'étude

($p=0.63$) les antécédents de troubles cognitifs familiaux ($p=0.69$), l'imagerie ($p=0.89$), et le score du MMSE ($p=0.93$) ou de la BREF ($p=0.19$) (**Tableau 9**).

Il y avait une différence significative dans le bilan neuropsychologique, le groupe des patients avec biomarqueurs négatifs présentait une atteinte comportementale plus importante ($p=0.008$). L'évaluation du NPI retrouvait aussi des différences significatives pour l'anxiété ($p=0.007$) et l'irritabilité ($p=0.03$). Les patients biomarqueurs positifs étaient plus anxieux, mais moins irritables que les patients avec biomarqueurs négatifs. De plus, le groupe biomarqueurs négatifs prenait plus de psychotropes que le groupe biomarqueurs positifs ($p=0.03$) (**Tableau 9**).

Enfin, il a été observé une tendance à l'augmentation de l'agitation ($p=0.06$) et de comportement moteur aberrant ($p=0.09$) dans le groupe biomarqueurs négatifs (**Tableau 9**).

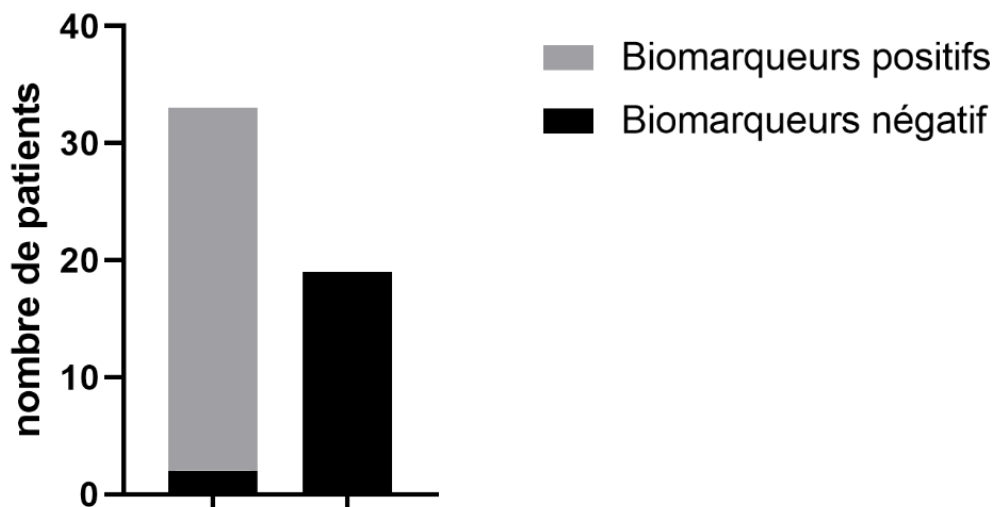


Figure 9 : Répartition MA et non-MA en fonction des biomarqueurs.

	n	Ensemble population	Données manquantes
Données démographiques			
Âge	52	78,4 (5,4)	0
Sexe féminin	52	25(48,1%)	0
IMC (kg/m ²)	22	23,2(4,1)	30
Evaluation fragilité			
Score CSF	52	4,6(1,1)	0
Mode de vie :			
Statut	51		1
Vit avec conjoint		25(49,0%)	
Vit seul		24(47,1%)	
Vit en EHPAD		2(3,9%)	
Enfants	51	47(92,2%)	1
Aides humaines	48	18(37,5%)	4
Aides techniques	48	3(6,3%)	4
ADL	47	5,6(0,8)	5
iADL	48	2,5(1,5)	4
Diagnostic			
MA	52	33(63,5%)	0
PL	52		0
Présence biomarqueurs MA		31(59,6%)	
Absence biomarqueurs MA		21(40,4%)	
Imagerie	52		0
Atrophie hippocampique		21(40,4%)	
Atteinte vasculaire		12(23,1%)	
Autres		16(30,8%)	
Pas d'imagerie		3(5,8%)	
Comorbidités			
Charlson	52	1,9(1,3)	0
Nb de médicaments	49	4,1(2,7)	3
Nb de classes médicamenteuses	49	3,5(2,1)	3
Statut cognitif			
Sévérité	49		3
MMSE > 20		28(57,1%)	
15 < MMSE < 20		14(28,6%)	
10 < MMSE < 15		6(12,2%)	
MMSE <10		1(2,0%)	
Niveau d'étude	45		8
Haut niveau d'étude		14(31,8%)	
Niveau intermédiaire		17(38,6%)	
Bas niveau d'étude		13(29,5%)	
Métier	44		8
1er catégorie		20(45,5%)	
2ème catégorie		18(40,9%)	
3ème catégorie		5(11,4%)	
Autres		1(2,3%)	
ATCD familiaux	52	19(36,5%)	0
MMSE	49	21,4(4,9)	3
Rappel des mots (MMSE)	33	1,1(0,9)	19
BREF	16	10,4(3,7)	36
Nb de fonctions cognitives atteintes	42	2,6(0,7)	10
Protection juridique	52	7(13,5%)	0

Statut nutritionnel			
Dénutrition	40		12
Nutrition normale		16(40,0%)	
Dénutrition avérée		4(10%)	
Dénutrition suspectée		20(50,0%)	
Poids	45	65,7(11,3)	7
Perte de poids	24	14(58,3%)	28
IMC	22	23,2(4,1)	30
MNA	18	10,9(1,5)	34
<hr/>			
Statut psychiatrique			
Sommeil	45	10(22,2%)	7
Symptômes positifs	49	11(22,4%)	3
Symptômes négatifs	49	25(51%)	3
Symptômes anxiodépressif	49	23(46,9%)	3
Psychotropes	49	18(36,7%)	3
<hr/>			
Performances physiques			
Chute	38		14
Pas de chutes		27(71,1%)	
1 chute		6(15,8%)	
> 1 chute		5(13,2%)	
HTO positive	18	3(16,7%)	34
Lever de chaise pathologique	19	7(36,8%)	33
Appui unipodal pathologique	20	6(30%)	32
<hr/>			
Troubles sensoriels			
Troubles sensoriels	36		16
Pas de troubles		15(41,7%)	
1 sens atteint		16(44,4%)	
2 sens atteints		5(13,9%)	

Tableau 8: Description de la population.

ADL : activités de la vie quotidienne, iADL : activités instrumentales de la vie quotidienne, IMC : indice de masse corporelle, ATCD : antécédents, métier de 1^{er} catégorie (cadres), de 2^{ème} catégorie (employés), de 3^{ème} catégorie (agriculteurs, ouvriers), et autres (femmes au foyer, autres métiers). Le Score de Charlson était non ajusté à l'âge.

Les variables quantitatives sont présentées comme moyenne(écart type) et les variables qualitatives comme effectif(%).

Variables	n	Biomarqueurs négatifs (n=21)	Biomarqueurs positifs (n=31)	p-value
Diagnostic				
MA	33	2(9,5%)	31(100%)	<0,001
Non MA	19	19(90,5%)	0(0%)	
Antécédents				
Antécédents familiaux de tb cognitifs	19	7(33,3%)	12(38,7%)	0,69
Sévérité				
MMSE > 20	28	12(57,1%)	16(57,1%)	0,83
15 < MMSE < 20	15	6(28,6%)	8(28,6%)	
10 < MMSE < 15	5	3(14,3%)	3(10,7%)	
MMSE <10	1	0(0%)	1(3,6%)	
Statut				
Métier				
1ère catégorie	20	6(37,5%)	14(50%)	0,46
2ème catégorie	18	6(37,5%)	11(39,3%)	
3ème catégorie	5	3(18,8%)	3(10,7%)	
Autres	1	1(6,3%)	0(0%)	
Niveau d'étude				
Haut niveau d'étude	14	4(25%)	10(35,7%)	0,63
Niveau intermédiaire	17	6(37,5%)	11(39,3%)	
Bas niveau d'étude	13	6(37,5%)	7(25%)	
Protection juridique	8	2(11,8%)	6(24%)	0,32
Imagerie				
Atrophie hippocampique	21	8(38,1%)	13(41,9%)	0,89
Atteinte vasculaire	12	6(28,6%)	6(19,4%)	
Autres	16	6(28,6%)	10(32,3%)	
Pas d'imagerie	3	1(4,8%)	2(6,5%)	
Evaluation neuropsychologique				
MMSE	49	21,3(4,8)	21,5(5,1)	0,93
Rappel des mots (MMSE)	33	1,2(1,1)	0,9(0,8)	0,36
BREF	16	8,8(4,3)	11,4(3,1)	0,19
Atteinte mnésique	44	17(94,4%)	27(100%)	0,22
Atteinte dysexécutive	38	14(82,4%)	24(88,9%)	
Atteinte instrumentale	25	8(50%)	17(35,4%)	0,32
Atteinte comportementale	9	7(41,2%)	2(7,7%)	0,008
Nb de fonctions cognitives atteintes	42	2,6(0,6)	2,6(0,7)	0,97
Evaluation psychiatrique (NPI)				
Troubles du sommeil	10	5(27,8%)	5(18,5%)	0,46
Symptômes positifs	11	5(25%)	6(20,7%)	0,72
Symptômes négatifs	25	8(40%)	17(58,6%)	0,20
Symptôme anxiodépressif	23	7(35%)	16(55,2%)	0,16
Idées délirantes	6	3(15%)	3(10%)	0,59
Hallucinations	8	4(20%)	4(13,3%)	0,52
Agitation/agressivité	5	4(20%)	1(3,4%)	0,06
Dépression/dysphorie	12	3(15%)	9(31%)	0,20
Anxiété	21	4(20%)	17(58,6%)	0,007
Exaltation humeur/euphorie	2	0(0%)	2(6,9%)	0,23
Apathie/indifférence	12	7(35%)	5(17,2%)	0,15
Désinhibition	4	3(15%)	1(3,4%)	0,15
Irritabilité/instabilité de l'humeur	14	9(45%)	5(17,2%)	0,03
Comportement moteur aberrant	7	5(23,8%)	2(6,9%)	0,09
Traitement				
Prise de psychotropes	18	11(55%)	7(24,1%)	0,03

Tableau 9 : Association entre biomarqueurs et évaluation cognitive et psychiatrique.

Les variables quantitatives sont exprimées sous forme effectif(%) et les analyses sont des tests de X^2 . Les variables qualitatives sont exprimées sous forme moyenne(écart type) et les analyses sont des t-test avec échantillons indépendants.

Patient	Biomarqueurs	CR imagerie	Evaluation neuropsychologique	Diagnostic posé
Patient n°1 Femme 77 ans PL en 2016	<ul style="list-style-type: none"> • ↓Ab1-42 (784 pg/ml) • ↑t-tau (472 pg/ml) • P- tau normale (68 pg/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> • TDM avril 2015 : atrophie relativement diffuse, associée à une atrophie hippocampique bilatérale Scheltens 2 à droite et 3 à gauche. Pas de microangiopathie. • IRM en 2017 : lésion ischémique capsulo-lenticulaire gauche aiguë. 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte majeure des processus de stockage, de récupération, et de consolidation. • Atteinte sphère exécutive, et ralentissement de la vitesse de traitement de l'information. • Fonctions instrumentales préservées. 	<p>Ma débutante</p> <p><i>MMSE 28/30 en 2016 et à 19/30 en mars 2021. AVC ischémique en 2017.</i></p> <p><i>Mise sous exelon mal toléré et switch pour mémantine.</i></p>
Patient n°2 Femme 81 ans PL en 2018	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Aβ 1-42 (543 pg/ml) • Ratio Aβ1-42/1-40 pathologique (0.049) • ↑ t-tau (440 pg/ml) • P-tau zone recouvrement entre valeurs normales et pathologiques (52 pg/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> • IRM août 2018 : atrophie des régions pariétales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte exécutive et attentionnelle au premier plan. • Atteinte de la mémoire sémantique avec trouble de compréhension orale, la dénomination d'images est affaiblie avec des paraphasies sémantiques et un manque du mot. • Les fluences sémantiques sont pathologiques. En critère littéral, les fluences sont satisfaisantes. • Apraxie constructive. • Altération de la mémoire épisodique antérograde verbale avec des rappels libres effondrés et un indigage sémantique pathologique. • Désorientation temporelle. • La mémoire de travail est atteinte. 	<p>MA et part de troubles cognitifs sur OH chronique</p> <p><i>Evolution rapide avec MMSE à 12/30 en 2019, perte de poids et thymie triste avec entrée en EHPAD.</i></p> <p><i>AVC basilaire avril 2020</i></p>

Tableau 10: Fiche patients ayant un diagnostic de MA et des biomarqueurs négatifs.

4. Association entre biomarqueurs et évaluation gériatrique

Les données recueillies de l'évaluation gériatrique standardisée étaient ensuite analysées en fonction des groupes biomarqueurs positifs et négatifs (*tableau 11*).

On ne retrouvait pas de différence significative pour l'âge et le sexe respectivement ($p=0.68$, et $p=0.34$), ni sur les éléments du mode de vie. En effet, il n'y avait pas de différence selon le lieu de vie ($p=0.21$), la présence d'enfants ($p=0.54$) ; et les aides humaines ($p=0.59$) ou techniques ($p=0.32$). Il n'y avait pas de différences significatives concernant les scores d'autonomie ADL et iADL ($p=0.41$ et $p=0.16$) (*tableau 11*).

Concernant les comorbidités, évaluées par le score de Charlson non ajusté à l'âge, il n'y avait pas de différence significative ($p=0.45$). Il en était de même pour l'évaluation de l'ordonnance avec le nombre de médicaments ($p=0.71$) ou le nombre de classes médicamenteuses ($p=0.48$) (*tableau 11*).

On ne retrouvait pas non plus de différences entre les deux groupes pour les troubles sensoriels ($p=0.48$) (*tableau 11*). L'IMC était plus bas dans le groupe biomarqueurs positifs de manière significative ($p=0.04$), mais il n'y avait pas de différence ni sur le statut nutritionnel ($p=0.41$) ni sur la perte de poids ($p=0.52$), ni sur le score MNA ($p=0.90$) (*tableau 11*).

A l'évaluation de la marche, il avait été mis en évidence une tendance à l'augmentation des chutes dans le groupe des biomarqueurs négatifs ($p=0.08$) (*tableau 11*).

Variables	n	Biomarqueurs négatifs (n=21)	Biomarqueurs positifs (n=31)	p-value
Données démographiques				
Âge	52	78,8(5,7)	78,2(5,3)	0,68
Sexe féminin	25	8(38,1)	17(54,8%)	0,24
Mode de vie :				
Statut				
Vit avec conjoint	25	9(42,9%)	16(53,3%)	
Vit seul	24	10(47,6%)	14(46,7%)	0,21
Vit en EHPAD	2	2(9,5%)	0(0%)	
Enfants	47	19(95%)	28(90,3%)	0,54
Aides humaines	18	8(42,1%)	10(34,5%)	0,59
Aides techniques	3	2(10,5%)	1(3,4%)	0,32
ADL	47	5,5(0,8)	5,7(0,7)	0,41
iADL	48	2,2(1,6)	2,8(1,4)	0,16
Comorbidités				
Charlson	52	1,7(0,8)	2,0(1,6)	0,45
Ordonnance				
Nb de médicaments	49	4,2(2,4)	4,0(2,9)	0,71
Nb de classes médicamenteuses	49	3,7(1,9)	3,3(2,3)	0,48
Performances physiques				
Chute				
Pas de chutes	27	9(52,9%)	18(85,7%)	
1 chute	6	4(23,5%)	2(9,5%)	0,08
> 1 chute	5	4(23,5%)	1(4,8%)	
HTO	3	2(22,2%)	1(11,1%)	0,53
Lever de chaise pathologique	7	3(50%)	4(30,8%)	0,42
Appui unipodal pathologique	6	1(14,3%)	5(38,5%)	0,26
Troubles sensoriels				
Pas de troubles				
1 sens atteint	15	5(38,5%)	10(43,5%)	
2 sens atteints	16	5(38,5%)	11(47,8%)	0,48
2 sens atteints	5	3(23,1%)	2(8,7%)	
Statut nutritionnel				
Nutrition				
Nutrition normale	16	4(28,6%)	12(46,2%)	
Dénutrition avérée	4	1(7,1%)	3(11,5%)	0,41
Dénutrition suspectée	20	9(64,3%)	11(42,3%)	
Poids	45	68,2(9,7)	63,9(12,1)	0,20
Perte de poids	14	6(66,7%)	8(53,3%)	0,52
IMC	22	25,7(4,4)	22(3,4)	0,04
MNA	18	11(1,1)	10,9(1,7)	0,90

Tableau 11 : Association entre biomarqueurs et évaluation gériatrique.

Les variables quantitatives sont exprimées sous forme effectif(%) et les analyses sont des tests de X^2 . Les variables qualitatives sont exprimées sous forme moyenne(écart type) et les analyses sont des t-test avec échantillons indépendants.

5. Répartition des diagnostics dans le groupe biomarqueurs négatifs

Il y avait 21 patients dans le groupe des biomarqueurs négatifs. Les différents diagnostics posés par les praticiens en consultations retrouvés pour ces patients sont présentés dans le tableau suivant (*tableau 12*) et la répartition des diagnostics représentée dans la *figure 10*.

Le diagnostic le plus fréquemment retrouvé, dans le groupe des biomarqueurs négatifs était celui de DLFT (23.8%), puis les formes mixtes (14.3%), puis les troubles en lien avec la consommation d'alcool chronique (9.5%), la DCL (9.5%), le MCI amnésique (9.5%), les troubles neurovasculaires (9.5%), et la MA (9.5%).

Catégories	Description	n(%)
Trouble psychiatrique	Syndrome anxiodépressif	1(4.8%)
DLFT	DLFT	5(23.8%)
	DLFT à variant comportemental	
OH	Troubles cognitifs en lien avec exogénose chronique	2(9.5%)
MA	MA	2(9.5%)
	MA avec exogénose chronique	
Démence à corps de Lewy	DCL confirmée par DAT TDM	2(9.5%)
MCI amnésique	Pathologie étiquetée MA en consultation	2(9.5%)
Troubles cognitifs d'origine vasculaire	Troubles confirmés par l'imagerie	2(9.5%)
Troubles mixtes	Exogénose chronique et syndrome frontal	
	DCL et troubles vasculaires	3(14.3%)
	Troubles vasculaires et exogénose chronique et possible tauopathie	
Troubles cognitifs non étiquettes avec manque du mot	Anomie, étiquetée MA en consultation	1(4.8%)
PART	Biomarqueur amyloïde négatif	1(4.8%)

Tableau 12 : Diagnostics du groupe biomarqueur négatif.

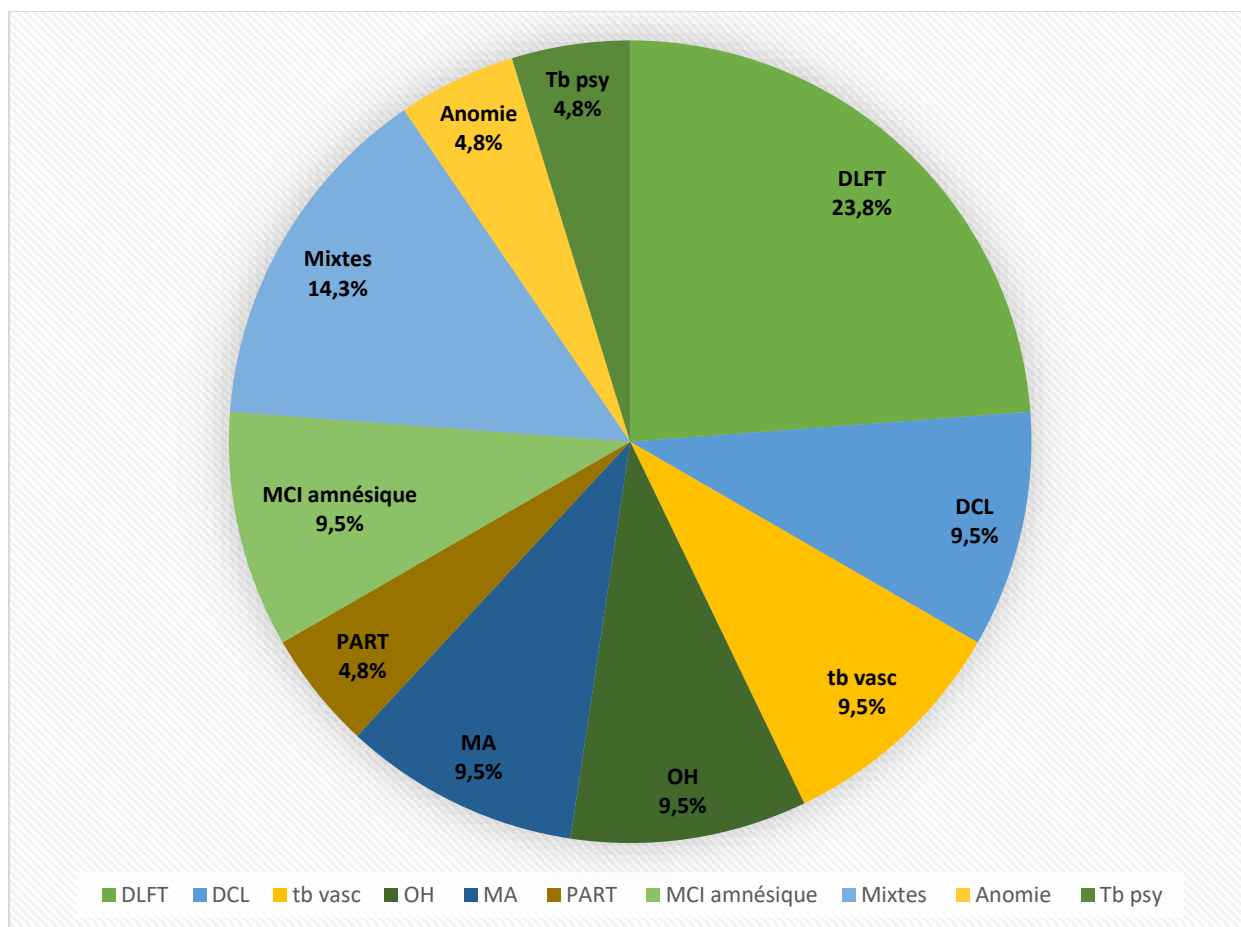


Figure 10 : Répartitions des diagnostics chez les patients biomarqueurs négatifs.

DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale, DCL : démence à corps de Lewy, tb vasc : troubles neurocognitifs vasculaires, OH : troubles cognitifs en lien avec exogénose chronique, MA : maladie d'Alzheimer, PART : primary age related tauopathy, MCI : mild cognitive impairment, Mixtes : troubles cognitifs d'origine mixte, Tb psy : troubles psychiatriques

Discussion

Dans cette étude préliminaire, notre intention était de décrire une cohorte de patients âgés nantais afin de mettre en évidence les phénotypes et les caractéristiques gériatriques en fonction de la détection de biomarqueurs tau et A β dans la ponction lombaire. Notre hypothèse principale était que la présence de copathologies, y compris neuropathologique et gériatrique, pourrait être associée à une présentation clinique et, possiblement, à une trajectoire clinique et une évolution différente des patients.

Il existe un lien fort entre fragilité et cognition, avec une augmentation de la prévalence avec l'âge mais aussi des facteurs de risques communs (149). Par conséquent, nous avons comparé la fragilité en fonction des biomarqueurs de la MA, positifs ou négatifs, par le score *Clinical Frailty Scale* (CFS) des patients dans notre cohorte. Le CFS est un score intéressant car il étudie la fragilité via le jugement clinique du praticien en prenant en compte l'autonomie, les comorbidités et les troubles cognitifs (146). De plus, il a été validé dans des études rétrospectives (151). Dans notre population, il n'y avait pas de différences significatives du CFS entre les patients biomarqueurs positifs et négatifs.

Il n'y avait pas non plus de différences significatives pour les différents facteurs gériatriques en fonction des biomarqueurs. A l'exception de l'IMC, qui était diminué dans le groupe des biomarqueurs positifs, sans différences significatives cependant sur le statut nutritionnel des patients. A noter tout de même une tendance à l'augmentation du nombre de chutes chez les patients ayant des biomarqueurs négatifs. Ces résultats nous apportent quelques données préliminaires intéressantes, notamment sur le statut nutritionnel et le risque de chute, et nécessitent de poursuivre les explorations. En effet, le statut nutritionnel pourrait être un facteur de risque précoce à rechercher en consultation mémoire. De plus, la MA est bien corrélée avec les facteurs cardiovasculaires plutôt en lien avec le surpoids et l'obésité (124) ; ainsi une perte de poids importante ou l'apparition d'une dénutrition pourrait nous orienter vers un symptôme précoce de MA chez les patients âgés.

Ces résultats n'étaient pas ceux attendus, mais plusieurs choses peuvent l'expliquer. Tout d'abord le manque de puissance avec une petite cohorte (52 patients) ; et d'autre part notre population avait peu de comorbidités. En effet, il n'y avait pas de différence sur l'autonomie, et les comorbidités dans notre population. Une des explications possibles se trouve dans les

indications de la HAS pour la réalisation d'une PL qui sont le jeune âge et les formes atypiques (18) ; et ainsi le manque de recommandations spécifiques en gériatrie de réalisation de la PL. En effet, *Mouton et al*, dans une étude française, ont montré que les patients qui consultaient pour une PL, étaient des patients jeunes (77). Il a été déjà démontré qu'il existe une association entre comorbidités, déclin cognitif et avancée en âge (121).

De surcroît, la plupart du temps les patients vus en consultation ou en hospitalisation sont trop avancés dans la pathologie pour pouvoir affiner les diagnostics ; et donc réaliser la PL ; ce qui entraîne très souvent un sous-diagnostic des troubles cognitifs et notamment de la MA (19). De ce fait, il est important de sensibiliser les médecins à un diagnostic plus précoce des troubles cognitifs (21). Notre population était donc possiblement peu représentative d'une population purement « gériatrique », avec plus de comorbidités, mais nous donne des informations précieuses sur les stades précoces de troubles cognitifs en gériatrie. A notre connaissance, il existe peu d'études dans la littérature sur la description des facteurs gériatriques et des biomarqueurs de MA. Notre étude était donc une première étape de description d'une cohorte gériatrique nantaise ayant eu une PL. L'objectif serait de proposer, à terme, une étude prospective de l'association de facteurs gériatriques et des biomarqueurs, ainsi que l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Dans notre étude, le groupe de patients avec des biomarqueurs négatifs prenait plus de psychotropes de manière significative ; et à l'évaluation neuropsychologique, il y avait plus d'atteinte comportementale, plus d'irritabilité et une tendance à l'agitation. Au contraire, le groupe de patients avec des biomarqueurs positifs avait plus de symptômes anxieux. Il été donc retrouvé plus de symptômes neuro-psychocomportementaux (NPS) dans notre population chez les patients avec des biomarqueurs négatifs. Il a été montré dans plusieurs études que la présence de NPS entraîne la prescription d'un à plusieurs traitements psychotropes (152) chez les patients avec des troubles neurocognitifs majeurs, malgré leur peu d'efficacité dans cette population (153). Toutefois, il existe en France et en Europe, une tendance à la diminution de leur prescription dans la population âgée et cognitivement atteinte, du fait de leurs nombreux effets secondaires (153). Les indications HAS de la PL dans les situations atypiques sont également un biais possible à ce résultat (18).

L'anxiété était le symptôme prédominant chez les MA dans notre étude, et notre population était plutôt à des stades précoces de la maladie avec des scores MMSE élevés. *Benoit et al*, dans

la cohorte française REAL FR de patients MA ont montrés que les NPS retrouvés aux stades plus précoces étaient l'apathie, l'anxiété et la dépression (63). Par ailleurs, la fréquence et la sévérité des troubles psycho-comportementaux chez les MA sont liées à la sévérité du trouble cognitif (154). De ce fait, une orientation de l'examen gériatrique par une évaluation des NPS précoce serait une aide précieuse au diagnostic.

Par ailleurs, les diagnostics différentiels les plus fréquemment retrouvés dans notre étude étaient les DLFT, et les formes mixtes. Ces résultats sont concordants avec les prévalences des pathologies « mixtes » chez la personne âgée (109). Nos résultats sont similaires à la littérature, en effet, *Beach et al*, a comparé dans une étude le diagnostic clinique et neuropathologique d'une cohorte de patients avec des troubles cognitifs (155). Dans le groupe considéré « non MA » le diagnostic le plus fréquent était la DLFT, puis la DCL, puis la maladie de creutzfeld-Jacob, et la PSP (155). Chez les patients « MA probables », le seuil nécessaire pour un diagnostic histopathologique de MA n'était pas toujours présent ; et les lésions les plus fréquentes étaient soit des seuils inférieurs de lésions de MA, soit des dégénérescences neurofibrillaires ou maladie à grains argyrophiles, ou des lésions de DLFT (155).

La prévalence plus élevée de DLFT dans notre population peut être également attribuée aux critères HAS de la PL qui sont les formes atypiques, et ainsi les formes avec une atteinte comportementale au premier plan (18). Il serait donc indispensable d'étudier les indications spécifiques de la PL en gériatrie dans le contexte de troubles cognitifs.

De plus, les biomarqueurs de la MA sont plus discriminants chez les patients plus jeunes que les plus âgés (77). Effectivement, les taux de tau et A β dans le LCS sont plus importants chez les patients plus jeunes, il en est de même à l'observation neuropathologique des cerveaux et à l'imagerie amyloïde au PIB (Pittsburg Compound B) (156).

Actuellement, la difficulté avec les biomarqueurs du LCS de la MA est le manque de seuil consensuel et les variabilités inter laboratoire (80). En effet, nous avons été confrontés dans notre étude à des difficultés de classement de certains biomarqueurs qui étaient dans les seuils limites.

De plus, les biomarqueurs sont spécifiques de la MA, mais n'aident pas au diagnostic différentiel des autres pathologies. Il a été montré, que le ratio tau phosphorylée/tau totale peut être un marqueur de pathologie TDP43 (157). Effectivement, il a été montré que la présence de biomarqueurs de neurodégénération était un facteur pronostic de mauvaise évolution chez les

patients MCI avec des biomarqueurs amyloïdes négatifs. Les patients avec un ratio P-tau/T-tau diminué avaient plus de risque d'évoluer vers des troubles cognitifs majeur, et leur ratio était plus bas chez les patients avec une MA, une DLFT, une démence sémantique ; alors qu'il était augmenté chez les patients avec une PSP (157). Ce ratio pourrait être intéressant pour identifier les patients avec un risque élevé de conversion vers des troubles neurocognitifs majeurs ou ceux avec une pathologie TDP43 sous-jacente telle LATE ou DFLT(157).

Dans le futur, et afin de mieux décrire les patients avec des troubles cognitifs, il faudrait établir des seuils consensuels pathologiques des biomarqueurs du LCS de plusieurs protéinopathies, en particulier chez le patient âgé. Néanmoins, il serait également important d'orienter la recherche en gériatrie vers des biomarqueurs moins invasifs, comme les biomarqueurs plasmatiques (106,107,158).

La nouvelle ère des biomarqueurs nous ouvre de nombreuses portes dans la compréhension de ces maladies mais il faut souligner qu'il y a des risques à une classification purement biologique (54). Il existe un risque de confusion entre présences de lésions cérébrales et la maladie, mais aussi une difficulté de prévoir l'évolution de la pathologie. Le modèle pathogénique de la MA reste encore incertain et les biomarqueurs tau/amyloïde ne sont pas suffisants pour définir la trajectoire d'une MA. Il y a aussi une difficulté de généralisation et d'accessibilité dans la pratique clinique de ces biomarqueurs (54).

Cette étude a des limites. Premièrement, cette étude manque de puissance, en lien avec un faible effectif de patients. Deuxièmement, c'est une étude rétrospective, la quantité de données manquantes est importante en en lien ce design. Troisièmement, notre étude était monocentrique et quatrièmement certaines données intéressantes n'étaient pas disponibles au recueil comme le statut APOε4.

Cependant, malgré ces limites, cette étude préliminaire servira de base pour une plus large étude, possiblement de cohorte multicentrique. L'objectif ambitieux serait d'étudier l'évolution des maladies neurologiques, des syndromes gériatriques, associés à l'évolution de la neuropathologie.

Bibliographie

1. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* nov 2014;10(6):844-52.
2. *fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf* [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf
3. American Psychiatric Association, Boyer P, Crocq M, Guelfi J, Pul C, Pull-Erpelding M. *Mini DSM5 critères diagnostiques*. Elsevier Masson. 2016.
4. Confusion, troubles cognitifs et démence [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/confusion-troubles-cognitifs-d%C3%A9mence>
5. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Franssen ESE, Kluger A, Mir P, et al. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Dev Res.* 1988;15(2-3):101-14.
6. Golomb J, Kluger A, Ferris SH. Mild cognitive impairment: historical development and summary of research. *Dialogues Clin Neurosci.* déc 2004;6(4):351-67.
7. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 24 avr 2021;397(10284):1577-90.
8. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab.* 5 juin 2018;27(6):1176-99.
9. Azam S, Haque MdE, Balakrishnan R, Kim IS, Choi DK. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.683459>
10. Teissier T, Boulanger E, Deramecourt V. Normal ageing of the brain: Histological and biological aspects. *Rev Neurol (Paris).* nov 2020;176(9):649-60.
11. Dekaban AS, Sadowsky D. Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol.* 1978;4(4):345-56.
12. MacDonald ME, Pike GB. MRI of healthy brain aging: A review. *NMR Biomed.* sept 2021;34(9):e4564.
13. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 1995;16(2):241-51.

14. Page TL, Einstein M, Duan H, He Y, Flores T, Rolshud D, et al. Morphological alterations in neurons forming corticocortical projections in the neocortex of aged Patas monkeys. *Neurosci Lett.* 4 janv 2002;317(1):37-41.
15. Hof PR, Duan H, Page TL, Einstein M, Wicinski B, He Y, et al. Age-related changes in GluR2 and NMDAR1 glutamate receptor subunit protein immunoreactivity in corticocortically projecting neurons in macaque and patas monkeys. *Brain Res.* 22 févr 2002;928(1-2):175-86.
16. Buée L, Hof PR, Bouras C, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH, et al. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol (Berl).* 1994;87(5):469-80.
17. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 6 juin 2013;153(6):1194-217.
18. recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf
19. Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G, et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open.* 1 févr 2017;7(2):e011146.
20. Krolak-Salmon P, Letrilliart L, Ceccaldi M, Andrieu S, Guérin O, Dubois B, et al. Vers une stratégie nationale de diagnostic des troubles cognitifs. Approche commune du Collège de médecine générale et des spécialistes des troubles neurocognitifs. *Presse Médicale.* 1 janv 2018;47(1):75-83.
21. Chapelet G, Beguin N, El Haj M, Berrut G. Pratique de l'annonce du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Presse Médicale Form.* 1 juin 2022;3(3):234-40.
22. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain J Neurol.* 1 juin 2019;142(6):1503-27.
23. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* avr 2018;14(4):535-62.
24. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. :87.
25. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mars 2021;17(3):327-406.

26. Dementia in Europe Yearbook 2019 - Estimating the prevalence of dementia in Europe. Disponible sur: <https://www.alzheimer-europe.org/reports-publication/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe>
27. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci.* janv 2016;17(1):22-35.
28. Buée L, Bussièrè T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders¹¹These authors contributed equally to this work. *Brain Res Rev.* 1 août 2000;33(1):95-130.
29. Brion JP, Couck AM, Passareiro E, Flament-Durand J. Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study. *J Submicrosc Cytol.* janv 1985;17(1):89-96.
30. Braak H, Braak E. Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging.* mai 1995;16(3):271-8.
31. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* mai 2012;71(5):362-81.
32. Eisele YS, Duyckaerts C. Propagation of A β pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol (Berl).* janv 2016;131(1):5-25.
33. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 19 juill 2002;297(5580):353-6.
34. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology.* 25 juin 2002;58(12):1791-800.
35. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* avr 2013;12(4):357-67.
36. Clavaguera F, Duyckaerts C, Haïk S. Prion-like properties of Tau assemblies. *Curr Opin Neurobiol.* 1 avr 2020;61:49-57.
37. Rodríguez JJ, Olabarria M, Chvatal A, Verkhratsky A. Astroglia in dementia and Alzheimer's disease. *Cell Death Differ.* mars 2009;16(3):378-85.
38. Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu Rev Immunol.* 26 avr 2017;35:441-68.
39. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2 août 2019;14(1):32.
40. About a peculiar disease of the cerebral cortex. By Alois Alzheimer, 1907 (Translated by L. Jarvik and H. Greenson). *Alzheimer Dis Assoc Disord [Internet].* 1987 ;1(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3331112/>

41. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, « Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde ». *Clin Anat N Y N*. 1995;8(6):429-31.
42. Small DH, Cappai R. Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective. *J Neurochem*. 1 nov 2006;99(3):708-10.
43. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. juill 1984;34(7):939-44.
44. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. sept 1970;11(3):205-42.
45. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. juill 1986;83(13):4913-7.
46. Kosik KS, Joachim CL, Selkoe DJ. Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. juin 1986;83(11):4044-8.
47. Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, Campion D, Chi H, Rogaeva EA, et al. Alzheimer's Disease Associated with Mutations in Presenilin 2 is Rare and Variably Penetrant. *Hum Mol Genet*. 1 juill 1996;5(7):985-8.
48. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*. janv 2006;38(1):24-6.
49. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, Galasko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide₄₂ in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. oct 1995;38(4):643-8.
50. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, Van de Voorde A, Martin JJ, et al. Detection of Proteins in Normal and Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid with a Sensitive Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *J Neurochem*. 1993;61(5):1828-34.
51. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 1 août 2007;6(8):734-46.
52. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. nov 2010;9(11):1118-27.

53. Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Walsh JC, Mu F, Su MY, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis JAD*. 2013;34(2):457-68.
54. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. juin 2021;20(6):484-96.
55. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. janv 2010;9(1):119-28.
56. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. mars 2016;12(3):292-323.
57. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 16 janv 2018;90(3):126-35.
58. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 12 avr 1999;52(6):1158-65.
59. Villain N, Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Semin Neurol*. avr 2019;39(2):213-26.
60. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 15 mars 2011;76(11):1006-14.
61. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. août 2017;13(8):870-84.
62. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 1 sept 2015;138(Pt 9):2732-49.
63. M B, P S, P B, T B, C B, L L, et al. [Behavioral and psychologic symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL.FR study]. *Rev Med Interne [Internet]*. oct 2003 ;24 Suppl 3. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14710451/>
64. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. févr 2008;23(2):170-7.

65. J.M. Dorey, M. Herrmann, T. Desmidt, M. Soto-Martin. Neuropsychiatric symptoms of neurodegenerative diseases: when and how to prescribe psychotropic drugs? *Correspondances en Médecine Cognition & Vieillesse* - Vol IV - n°3 - sept 2021;
66. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. déc 1994;44(12):2308-14.
67. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, et al. APOE AND ALZHEIMER DISEASE: A MAJOR GENE WITH SEMI-DOMINANT INHERITANCE. *Mol Psychiatry*. sept 2011;16(9):903-7.
68. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 8 août 2020;396(10248):413-46.
69. Bellenguez C, Charbonnier C, Grenier-Boley B, Quenez O, Le Guennec K, Nicolas G, et al. Contribution to Alzheimer's disease risk of rare variants in TREM2, SORL1, and ABCA7 in 1779 cases and 1273 controls. *Neurobiol Aging*. nov 2017;59:220.e1-220.e9.
70. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 24 sept 2018;15:276.
71. Vermunt L, Sikkes SAM, Hout A van den, Handels R, Bos I, Flier WM van der, et al. Duration of Preclinical, Prodromal and Dementia Alzheimer Disease Stages in Relation to Age, Sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. juill 2019;15(7):888.
72. Brunnström HR, Englund EM. Cause of death in patients with dementia disorders. *Eur J Neurol*. avr 2009;16(4):488-92.
73. US Burden of Disease Collaborators, Mokdad AH, Ballestros K, Echko M, Glenn S, Olsen HE, et al. The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *JAMA*. 10 avr 2018;319(14):1444-72.
74. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects. *Neurology*. 28 juill 2009;73(4):294-301.
75. fm_ponction_lombaire.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.e-ma2.fr/wp-content/uploads/sites/2/2021/11/fm_ponction_lombaire.pdf
76. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement Amst Neth*. 2017;8:111-26.
77. Mouton-Liger F, Wallon D, Troussière AC, Yatimi R, Dumurgier J, Magnin E, et al. Impact of cerebro-spinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice: a multicentric study. *J Neurol*. janv 2014;261(1):144-51.

78. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol.* mars 2009;66(3):382-9.
79. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P, et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging.* août 2008;29(8):1143-59.
80. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercruyssen O, Bombois S, Laplanche JL, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):30.
81. Troussière AC, Wallon D, Mouton-Liger F, Yatimi R, Robert P, Hugon J, et al. Who Needs Cerebrospinal Biomarkers? A National Survey in Clinical Practice. *J Alzheimers Dis.* 1 janv 2014;40(4):857-61.
82. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis LA, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2000;95(3):721-5.
83. Whitwell JL, Jack CR. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin.* août 2007;25(3):843-57, viii.
84. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 1992;55(10):967-72.
85. Lee S, Viqar F, Zimmerman ME, Narkhede A, Tosto G, Benzinger TLS, et al. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Ann Neurol.* juin 2016;79(6):929-39.
86. Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao FQ, Szilagy G, Nadkarni NK, St George-Hyslop P, et al. Microbleed Topography, Leukoaraiosis, and Cognition in Probable Alzheimer Disease From the Sunnybrook Dementia Study. *Arch Neurol.* 1 juin 2008;65(6):790-5.
87. van Rooden S, Goos JDC, van Opstal AM, Versluis MJ, Webb AG, Blauw GJ, et al. Increased number of microinfarcts in Alzheimer disease at 7-T MR imaging. *Radiology.* janv 2014;270(1):205-11.
88. Banerjee G, Kim HJ, Fox Z, Jäger HR, Wilson D, Charidimou A, et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden. *Brain J Neurol.* 1 avr 2017;140(4):1107-16.
89. Minoshima S, Mosci K, Cross D, Thientunyakit T. Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Types of Dementing Disorders. *Semin Nucl Med.* 1 mai 2021;51(3):230-40.

90. Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol.* avr 2018;14(4):225-36.
91. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* août 2012;11(8):669-78.
92. Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, Shcherbinin S, Dickson J, Navitsky M, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain J Neurol.* mai 2016;139(Pt 5):1539-50.
93. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Res Int.* 2014;2014:908915.
94. Verdelho A, Biessels GJ, Chabriat H, Charidimou A, Duering M, Godefroy O, et al. Cerebrovascular disease in patients with cognitive impairment: A white paper from the ESO dementia committee – A practical point of view with suggestions for the management of cerebrovascular diseases in memory clinics. *Eur Stroke J.* 1 juin 2021;6(2):111-9.
95. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: A VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206-18.
96. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener.* 21 janv 2019;14(1):5.
97. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol.* févr 2020;19(2):157-69.
98. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry.* févr 2002;180(2):140-3.
99. 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 J Neurol.* sept 2011;134(Pt 9):2456-77.
100. François-Moutal L, Perez-Miller S, Scott DD, Miranda VG, Mollasalehi N, Khanna M. Structural Insights Into TDP-43 and Effects of Post-translational Modifications. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2019;12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2019.00301>
101. Besser LM, Teylan MA, Nelson PT. Limbic Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Clinical and Neuropathological Associations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1 mars 2020;79(3):305-13.
102. Jack CR, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, et al. An Operational Approach to NIA-AA Criteria for Preclinical Alzheimer's Disease. *Ann Neurol.* juin 2012;71(6):765-75.

103. Jack CR, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology—concept and controversy. *Nat Rev Neurol*. févr 2016;12(2):117-24.
104. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 déc 2014;128(6):755-66.
105. Duyckaerts C, Braak H, Brion JP, Buée L, Del Tredici K, Goedert M, et al. PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 mai 2015;129(5):749-56.
106. Hanon O, Vidal JS, Lehmann S, Bombois S, Allinquant B, Tréluyer JM, et al. Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. juill 2018;14(7):858-68.
107. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. oct 2018;14(10):577-89.
108. Robinson JL, Lee EB, Xie SX, Rennert L, Suh E, Bredenberg C, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain J Neurol*. 1 juill 2018;141(7):2181-93.
109. Spina S, La Joie R, Petersen C, Nolan AL, Cuevas D, Cosme C, et al. Comorbid neuropathological diagnoses in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 17 août 2021;144(7):2186-98.
110. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL. Effectiveness of a geriatric evaluation unit: a randomized clinical trial. *N Engl J Med*. 1984;311(26):1664-70.
111. Somme D, Rousseau C. L'évaluation gériatrique standardisée ou l'approche gérontologique globale : où en est-on ? *Rev Médecine Interne*. 1 févr 2013;34(2):114-22.
112. Katz S. Assessing Self-maintenance: Activities of Daily Living, Mobility, and Instrumental Activities of Daily Living. *J Am Geriatr Soc*. 1983;31(12):721-7.
113. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
114. Saari T, Hallikainen I, Hänninen T, Rätty H, Koivisto A. Relationships between Cognition and Activities of Daily Living in Alzheimer's Disease During a 5-Year Follow-Up: ALSOVA Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;64(1):269-79.
115. Marshall GA, Rentz DM, Frey MT, Locascio JJ, Johnson KA, Sperling RA, et al. Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. mai 2011;7(3):300-8.

116. Martyr A, Clare L. Executive Function and Activities of Daily Living in Alzheimer's Disease: A Correlational Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):189-203.
117. Okabe K, Nagata T, Shinagawa S, Inamura K, Tagai K, Nukariya K, et al. Effects of neuropsychiatric symptoms of dementia on reductions in activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. juin 2020;20(6):584-8.
118. Delgado C, Vergara RC, Martínez M, Musa G, Henríquez F, Slachevsky A. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease Are the Main Determinants of Functional Impairment in Advanced Everyday Activities. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;67(1):381-92.
119. Wolf-Klein GP, Siverstone FA, Brod MS, Levy A, Foley CJ, Termotto V, et al. Are Alzheimer patients healthier? *J Am Geriatr Soc*. mars 1988;36(3):219-24.
120. McCormick WC, Kukull WA, van Belle G, Bowen JD, Teri L, Larson EB. Symptom patterns and comorbidity in the early stages of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. mai 1994;42(5):517-21.
121. Doraiswamy PM, Leon J, Cummings JL, Marin D, Neumann PJ. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2002;57(3):M173-177.
122. Van Dijk PT, Dippel DW, Van Der Meulen JH, Habbema JD. Comorbidity and its effect on mortality in nursing home patients with dementia. *J Nerv Ment Dis*. mars 1996;184(3):180-7.
123. Taudorf L, Nørgaard A, Brodaty H, Laursen TM, Waldemar G. Dementia increases mortality beyond effects of comorbid conditions: A national registry-based cohort study. *Eur J Neurol*. juill 2021;28(7):2174-84.
124. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke J Cereb Circ*. sept 2011;42(9):2672-713.
125. Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, Lonn EM, Sharma M, Dagenais G, et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition. *Neurology*. 26 mars 2019;92(13):e1435-46.
126. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. oct 2018;14(10):591-604.
127. Robertson AD, Udow SJ, Espay AJ, Merola A, Camicioli R, Lang AE, et al. Orthostatic hypotension and dementia incidence: links and implications. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2 août 2019;15:2181-94.
128. Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, Raji MA, Singh A, Goodwin JS. Effect of Mental Disorders on Diagnosis, Treatment, and Survival of Older Adults with Colon Cancer. *J Am Geriatr Soc*. juill 2011;59(7):1268-73.

129. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
130. Artaz MA, Boddaert J, Hériche-Taillandier E, Dieudonné B, Verny M. Comorbidités et maladie d'Alzheimer : données à l'inclusion de la cohorte gériatrique REAL.FR. *Rev Médecine Interne.* 1 févr 2006;27(2):91-7.
131. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* mars 1992;41(3):237-48.
132. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* févr 2018;144(2):115-26.
133. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673620303676?token=E3EDDA84EC8584709337319C9202B00C6DA07AF3C5F7B1D1D3D1EAE4759BECF5824002A2F1E756C11E36CCE2BD02E033&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220328132124>
134. Armstrong NM, An Y, Doshi J, Erus G, Ferrucci L, Davatzikos C, et al. Association of Midlife Hearing Impairment With Late-Life Temporal Lobe Volume Loss. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1 sept 2019;145(9):794-802.
135. Leruez S, Annweiler C, Annweiler C, Etcharry-Bouyx F, Verny C, Beauchet O, et al. [Alzheimer's disease and visual impairment]. *J Fr Ophtalmol.* avr 2012;35(4):308-11.
136. Borda MG, Castellanos-Perilla N, Tovar-Rios DA, Oesterhus R, Soennesyn H, Aarsland D. Polypharmacy is associated with functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Arch Gerontol Geriatr.* oct 2021;96:104459.
137. Delgado J, Bowman K, Clare L. Potentially inappropriate prescribing in dementia: a state-of-the-art review since 2007. *BMJ Open.* 1 janv 2020;10(1):e029172.
138. Castrillo A, Olmos LMG, Rodríguez F, Duarte J. Gait Disorder in a Cohort of Patients With Mild and Moderate Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* mai 2016;31(3):257-62.
139. Montero-Odasso M, Oteng-Amoako A, Speechley M, Gopaul K, Beauchet O, Annweiler C, et al. The Motor Signature of Mild Cognitive Impairment: Results From the Gait and Brain Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* nov 2014;69(11):1415-21.
140. Guerin O, Soto ME, Brocker P, Robert PH, Benoit M, Vellas B, et al. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (the REAL French Study Group). *J Nutr Health Aging.* 2005;9(2):81-4.
141. Swaminathan A, Jicha GA. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci.* 20 oct 2014;6:282.

142. Kigozi E, Egwela C, Kamoga L, Nalugo Mbalinda S, Kaddumukasa M. Nutrition Challenges of Patients with Alzheimer's Disease and Related Dementias: A Qualitative Study from the Perspective of Caretakers in a Mental National Referral Hospital. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:2473-80.
143. Chapelet G, Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Neunlist M, Derkinderen P. Can the gut be the missing piece in uncovering PD pathogenesis? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;59:26-31.
144. Guo P, Chen S, Wang H, Wang Y, Wang J. A Systematic Analysis on the Genes and Their Interaction Underlying the Comorbidity of Alzheimer's Disease and Major Depressive Disorder. *Front Aging Neurosci*. 20 janv 2022;13:789698.
145. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry*. nov 2011;24(6):461-72.
146. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 30 août 2005;173(5):489-95.
147. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 16 janv 1999;353(9148):205-6.
148. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2001;56(3):M146-156.
149. Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K. Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project. *Lancet Neurol*. 1 févr 2019;18(2):177-84.
150. Borda MG, Soennesyn H, Steves CJ, Osland Vik-Mo A, Pérez-Zepeda MU, Aarsland D. Frailty in Older Adults with Mild Dementia: Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2019;9(1):176-83.
151. Kay RS, Hughes M, Williamson TR, Hall AJ, Duckworth AD, Clement ND. The Clinical Frailty Scale can be used retrospectively to assess the frailty of patients with hip fracture: a validation study. *Eur Geriatr Med*. 20 août 2022;
152. Gareri P, De Fazio P, Manfredi VGL, De Sarro G. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2014;34(1):109-23.
153. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2014;24(1):95-104.

154. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R. Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. mai 2000;15(5):393-400.
155. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. avr 2012;71(4):266-73.
156. Dumurgier J, Gabelle A, Vercausse O, Bombois S, Laplanche JL, Peoc'h K, et al. Exacerbated CSF abnormalities in younger patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 1 juin 2013;54:486-91.
157. Tondelli M, Salemme S, Vinceti G, Bedin R, Trenti T, Angela Molinari M, et al. Predictive value of phospho-tau/total-tau ratio in amyloid-negative Mild Cognitive Impairment. *Neurosci Lett*. 20 juill 2022;136811.
158. Andreasson U, Blennow K, Zetterberg H. Update on ultrasensitive technologies to facilitate research on blood biomarkers for central nervous system disorders. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 25 juin 2016;3:98-102.

Titre de Thèse : Série de 50 cas nantais sur l'association entre biomarqueurs de maladie d'Alzheimer dans la ponction lombaire et facteurs gériatriques et cliniques.

RESUME

Les troubles cognitifs et la MA sont des problèmes majeurs de santé publique, avec le vieillissement de la population française et mondiale. A l'ère des biomarqueurs, nous avons voulu décrire une cohorte de cas gériatrique nantais afin de décrire leur phénotype, et leur caractéristiques gériatriques en fonction des biomarqueurs du LCS. Nous avons recueilli les données rétrospectives de 52 patients ayant eu une PL en hôpital de jour mémoire à l'hôpital Bellier, et nous avons comparé la fragilité par le *Clinical Frailty Scale* (CSF) en fonction des biomarqueurs. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes ($p=0.39$) pour le CSF. Il n'y avait pas de différences significatives sur l'évaluation gériatrique hormis l'IMC plus bas chez les patients biomarqueurs positifs ($p=0.04$). Le groupe biomarqueurs négatifs présentait plus d'atteinte comportementale ($p=0.008$), plus d'irritabilité ($p=0.03$) et prenait plus de psychotrope ($p=0.03$). Le groupe biomarqueurs positifs présentait plus d'anxiété ($p=0.007$). Le diagnostic le plus fréquemment rencontré chez les biomarqueurs négatifs était la DLFT (23.8%).

Notre intention était de faire une étude préliminaire, en vue d'une étude de plus grand impact qui pourrait faire le lien entre entités neuropathologiques (mesurées par des biomarqueurs moins invasifs), description cliniques cognitive et gériatriques, et suivi des patients.

MOTS-CLES

Maladie d'Alzheimer, Biomarqueurs, Fragilité, Clinical Frailty Scale, évaluation gériatrique standardisée, évaluation neuropsychologique