

COMMUNICATION

Vers une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer

MOTS-CLÉS : TROUBLES DE LA MÉMOIRE. BIOMARQUEURS PHARMACOLOGIQUES. NEURO-IMAGERIE. DIAGNOSTIC

A new definition for Alzheimer's disease

KEY-WORDS (Index medicus): MEMORY DISORDERS. BIOMARKERS, PHARMACOLOGICAL. NEUROIMAGING. DIAGNOSIS

Bruno DUBOIS *

L'auteur déclare une activité de conseil avec AMIVID pour le développement d'un traceur amyloïde.

RÉSUMÉ

Nous avons dirigé, au cours de ces dernières années, un collège d'experts internationaux pour conduire la révision des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (MA) et au-delà pour proposer une refonte complète du concept de cette maladie. Nous souhaitons faire le point sur cette nouvelle conception de la MA et présenter les résultats des travaux conduits par une équipe française.

SUMMARY

In 2007 and 2010, the International Working Group on Research Criteria for Alzheimer's Disease introduced a new conceptual framework that included a diagnostic algorithm covering early prodromal stages. There is a growing consensus that Alzheimer's disease (AD) should be considered as a clinical-biological entity characterized by: i) a well-defined clinical phenotype (an amnesic syndrome of the hippocampal type in typical AD), and ii) biomarkers, especially pathophysiological biomarkers, of the underlying disease process. The IWG criteria created the possibility for AD to be diagnosed prior to the onset of dementia, and also integrated biomarkers into the diagnostic framework. Although these criteria were intended for research purposes, they are increasingly used in expert centers for early diagnosis, for example of young-onset AD and complex cases (posterior cortical

* Centre des Maladies Cognitives et Comportementales, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'hôpital — 75013 Paris ; e-mail : bruno.dubois@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Bruno DUBOIS, même adresse

Article reçu le 26 septembre 2012, accepté le 3 décembre 2012

atrophy, primary progressive aphasia, etc.), where biomarkers can improve the diagnostic accuracy. In this article we present this new approach, together with the results of ongoing validation studies and data obtained by a French research team.

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative progressive responsable de troubles cognitifs et comportementaux qui retentissent sur l'autonomie du sujet. Décrite initialement dans le presenium, et longtemps considérée comme une démence ne concernant que les sujets de moins de soixante-cinq ans, sa définition s'est secondairement élargie pour englober aujourd'hui la forme dite sénile dans une seule et même entité. Dans cette acception élargie, elle représente la plus fréquente des démences, rendant compte de plus des 70 % des cas. Mais si la maladie est liée à l'âge, elle n'est pas due au vieillissement : un début précoce, avant soixante-cinq ans n'est pas rare. La MA se caractérise sur le plan clinique par des troubles cognitifs (troubles de la mémoire épisodique, du langage, des schémas gestuels, des fonctions visuo-spatiales et exécutives) et des modifications du comportement (apathie, délires) qui vont progressivement interférer avec les activités de la vie quotidienne et créer un état de dépendance, marqueur du syndrome démentiel. L'examen neurologique est généralement normal. Le bilan neuropsychologique permet de mieux qualifier les déficits cognitifs. Les examens complémentaires (bilans sanguins, neuro-imagerie cérébrale) sont classiquement proposés pour écarter une étiologie secondaire au syndrome démentiel. Il n'y a pas de traitement de la MA. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont un effet très limité et les médicaments physiopathologiques n'ont pas démontré leur efficacité, tout au moins sur des paramètres cliniques. Les agents psychotropes (thymo-régulateurs, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, etc.) peuvent être utilisés avec parcimonie en cas de troubles comportementaux ou de syndromes neuropsychiatriques. L'éducation des aidants est un objectif important pour une prise en charge optimale des patients.

LE DIAGNOSTIC DE MALADIE D'ALZHEIMER SELON LES CRITÈRES CLASSIQUES

Nous avons appris, et nous l'enseignons toujours à nos étudiants, que le diagnostic clinique de la MA ne pouvait être que « probable », la certitude n'étant établie que sur la base d'une preuve histologique, le plus souvent post-mortem. Cette définition, sanctuarisée par les critères du NINCDS-ADRDA de 1984 [1], se justifiait par la difficulté de ne poser le diagnostic de MA que sur des arguments cliniques. C'est la raison pour laquelle le diagnostic de MA n'était envisagé que lorsque la maladie avait atteint un stade évolué, celui de la démence. Selon les critères du NINCDS-ADRDA, le diagnostic de MA probable se faisait donc en deux temps : 1) tout d'abord la caractérisation du syndrome démentiel par la mise en évidence d'un déficit d'au moins deux secteurs cognitifs avec un impact significatif sur les activités de la vie quotidienne ; puis 2) l'exclusion de toute autre étiologie de syndrome

déméntiel par les examens complémentaires. Le diagnostic n'était donc qu'un diagnostic d'élimination. La performance des critères du NINCDS-ADRDA était médiocre, avec une spécificité de l'ordre de 70 % quand elle est confrontée aux données de l'examen post-mortem [2]. Cela tient au fait que ces critères, proposés en 1984, ne pouvaient intégrer les éléments positifs qui sont aujourd'hui disponibles. Ces critères étant peu spécifiques, la MA était souvent confondue avec d'autres maladies neurodégénératives [2]. Cette hétérogénéité diagnostique explique en partie les résultats négatifs des récentes études d'immunothérapie réalisées chez les patients atteints de MA selon les critères du NINCDS-ADRDA.

Cette définition de la MA, reconnue uniquement au stade de démence, a eu aussi pour conséquence d'ouvrir le champ au concept de troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment — MCI) qui regroupe les différentes maladies responsables de troubles cognitifs ou mnésiques d'intensité modérée n'entravant pas l'autonomie du sujet. Ce concept, introduit dans les années 90 par Petersen [3], nous semble avoir plusieurs inconvénients, liés là encore à l'hétérogénéité des étiologies sous-jacentes. Sur un plan purement clinique, il est important pour le clinicien moins de reconnaître le syndrome dont se plaint le patient que la maladie qui en est responsable (dépression ou MA débutante par exemple) car le pronostic ou la prise en charge thérapeutique en seront radicalement différents. Sur le plan de la recherche, l'hétérogénéité sous-jacente du concept des troubles cognitifs légers a eu pour conséquence de diluer les éventuels effets thérapeutiques et de contribuer aux résultats négatifs d'études visant à tester l'efficacité des médicaments au stade pré-déméntiel.

LE RATIONNEL POUR UN NOUVEAU CONCEPT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Un certain nombre de considérations nous ont conduit à revoir le cadre conceptuel de la MA. Les critères du NINCDS-ADRDA n'étaient plus adaptés car à la fois peu spécifiques, ne prenant pas en compte les biomarqueurs apparus à la fin des années 90, et trop tardifs, le processus pathologique étant déjà présent bien avant la démence. Il n'y a pas de raison de lier le diagnostic d'une maladie à un certain degré de sévérité et d'exclure ainsi du cadre diagnostique (et potentiellement du traitement) un grand nombre de patients qui ont déjà pourtant exprimé la maladie. Si nous nous référons à la maladie de Parkinson, le diagnostic est porté dès les tout premiers symptômes moteurs, par exemple le tremblement de repos d'une main, sans attendre que le patient soit grabataire. Reconnaître la MA dès les premiers symptômes permettrait de tester des nouveaux médicaments en développement à un stade beaucoup plus précoce, quand la charge amyloïde cérébrale est moins importante comme l'ont montré des études récentes en tomographie par émission de positons (TEP) avec un marqueur amyloïde [4]. Pour conclure cette perspective historique, la définition classique de la MA avait deux limitations principales : elle ne prenait pas en compte des aspects spécifiques de la MA, qu'il s'agisse du phénotype clinique spécifique et de biomarqueurs de la maladie ; elle n'intervenait qu'au stade de démence.

Le nouveau cadre conceptuel que nous avons proposé en 2007 [5] est fondé sur ces deux objectifs : permettre un diagnostic à la fois plus précoce mais aussi plus spécifique, même au tout début de la maladie. Il repose sur un certain nombre d'arguments :

La MA doit être identifiée dès les premiers symptômes de la maladie. Nous proposons de définir la maladie dès les premiers symptômes, pour peu que ceux-ci soient spécifiques et d'englober ainsi la phase pré-déméntielle dans le cadre général de la maladie. Cela permet d'éviter l'errance diagnostique des troubles de mémoire non identifiés, de prendre des décisions concernant les choix de vie alors que le patient est encore pleinement compétent, d'informer l'entourage pour qu'il comprenne la situation et qu'il puisse s'y adapter, de permettre au patient d'accéder précocement au système de prise en charge ou de participer à des essais thérapeutiques innovants, etc. *A contrario*, cette approche peut avoir l'inconvénient majeur de faire prendre conscience au patient de la gravité de l'affection qu'il présente alors qu'il n'y a pas de traitement établi à proposer à ce stade. Cela étant, il s'agit là d'un risque relativement fréquent en médecine et en particulier dans les affections neurologiques : l'enquête étiologique d'une atrophie des petits muscles de la main dans un contexte de fasciculations peut conduire à faire très précocement le diagnostic de maladie de Charcot, pour laquelle il n'y a pas de traitement disponible. Il y a donc un risque certain qui doit être clairement évalué au moment de l'annonce d'un diagnostic qui doit être prudente, mesurée et partielle si besoin.

La MA est une dégénérescence amnésique progressive. Dans plus de 85 % des cas, la MA débute par un syndrome amnésique progressif et prédominant, en lien direct avec les lésions du cortex entorhinal et des formations hippocampiques. Depuis longtemps, les travaux notamment de J.J. Hauw et de son équipe et de E. Braak, ont montré que les lésions de la MA (en particulier les neurodégénérescences neurofibrillaires) débutaient au sein de ces structures temporales internes [6]. Dans une étude multicentrique nationale (étude Pré-AI), réalisée au début des années 2000, nous avons ainsi montré que, parmi tous les champs cognitifs étudiés, l'atteinte de la mémoire épisodique était de loin le meilleur marqueur pour prédire, chez les deux cent cinquante-et-un patients atteints de troubles cognitifs légers, ceux qui allaient évoluer vers une démence de type Alzheimer au terme des trois années de suivi évolutif [7].

Les troubles de la mémoire épisodique de la MA sont non seulement précoces mais aussi relativement spécifiques. Les troubles de mémoire épisodique sont donc un élément central du syndrome clinique de la MA, tout au moins dans sa forme typique. Mais il faut rappeler qu'un trouble du rappel est le propre de toute affection/dysfonction cérébrale s'accompagnant de troubles de la mémoire qu'il s'agisse de démence fronto-temporale, de démence sous cortico-frontale, de troubles attentionnels, de confusion mentale, de syndrome d'apnées du sommeil, d'un syndrome anxio-dépressif, de lésions vasculaires cérébrales, de prises de certains médicaments, voire même vieillissement normal, etc.

Pour identifier l'affection responsable d'un trouble du rappel, il faut garder à l'esprit les trois étapes de la mémoire épisodique. La première concerne l'enregistrement de l'information quelle qu'en soit la modalité (mots, phrases, images, événements personnels, etc.). Cette étape d'enregistrement repose principalement sur les capacités attentionnelles et sera perturbée lors d'une dépression par exemple. La deuxième étape concerne le processus de mise en mémoire proprement dit, c'est à dire la transformation de l'information perçue en trace mnésique distribuée dans les régions néocorticales. Cette étape repose principalement sur le fonctionnement de l'hippocampe et des structures qui lui sont reliées. Elle est altérée dans la MA. La dernière étape consiste dans la récupération de l'information, processus qui demande l'activation des stratégies cognitives sous le contrôle en grande partie du cortex préfrontal. Elle est perturbée dans les dysfonctions frontales (démence fronto-temporale, démence sous cortico-frontale, voire vieillissement normal, etc.). L'utilisation de tests spécifiques comme le test RL/RI-16 qui contrôlent l'encodage et facilitent la récupération par l'utilisation d'indices sémantiques, permettent de qualifier le trouble de mémoire et d'opposer le syndrome amnésique véritable par atteinte hippocampique des troubles de l'attention ou de la récupération. C'est ainsi que nous avons identifié et décrit le « syndrome amnésique de type hippocampique », défini par une performance effondrée en rappel libre (comme dans tout syndrome amnésique) mais qui ne bénéficie que de façon marginale des indices sémantiques proposés pour faciliter la récupération des items [8]. Cette absence de normalisation lors du rappel indicé témoigne d'un défaut de stockage lié à l'atteinte hippocampique, le propre de la MA. Une étude allemande a montré récemment que le RL-RI 16 était, parmi tous les tests de mémoire étudiés, celui qui permettait de prédire de façon la plus certaine la présence d'une pathologie de type Alzheimer évoquée sur la présence des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) dans un groupe de cent quatre-vingt-cinq sujets.

Des biomarqueurs sont maintenant disponibles qui augmentent la spécificité du diagnostic. Plusieurs biomarqueurs ont été développés au cours de ces vingt dernières années qui sont associés avec une plus ou moins grande spécificité au processus pathologique Alzheimer.

— Il s'agit en particulier des marqueurs en IRM volumique. Dès 1996 avec Stéphane Lehericy, nous avons montré pour la première fois que le volume de l'hippocampe était significativement diminué chez des patients atteints de MA au stade léger avec un score moyen au Mini Mental Status de 24 [9]. Par la suite, nous avons validé avec Marie Chupin un logiciel de segmentation automatique de l'hippocampe dans la MA [10] et montré que cette méthode rapide et purement automatique permettait dans 84 % des cas une classification individuelle correcte des patients MA comparés à des témoins de même âge [11]. Nous avons obtenu, par la suite, des performances encore plus élevées avec un « classifieur » automatique (Support Vector Machine — SVM ; 97 % de spécificité) intégrant dans l'analyse l'ensemble des régions cérébrales [12] et avec une approche fondée sur la modification de forme de l'hippocampe (94 % de spécificité) [13].

- Les marqueurs d'imagerie fonctionnelle visualisent des modifications dans les régions temporo-pariétales et cingulaire postérieure, qu'il s'agisse d'une hypoperfusion en tomographie d'émission mono-photonique (SPECT) ou d'un hypométabolisme de ces mêmes aires dans des études en tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose (PET-FDG). Une importante méta-analyse portant sur neuf études a montré que la réduction du métabolisme dans ces aires associatives avait une spécificité et une sensibilité pour la MA supérieures à 85 % en comparaison à des sujets témoins [14]. Cet hypométabolisme est également observé au stade prodromal. Nous avons ainsi montré avec Marie-Odile Habert qu'il était possible de prédire avec une spécificité supérieure à 90 % ceux des patients MCI qui évolueraient vers une démence de type Alzheimer sur la base d'une hypoperfusion des régions pariéto-temporales [15].
- Plus récemment, un marquage direct, *in vivo*, des lésions amyloïdes par des ligands marqués au Carbone 11 (11C-PIB) ou au fluore 18 (18FAV-45 et 18Fluoro-PIB) ont été proposés en TEP. Le marquage lésionnel *in vivo* représente une avancée majeure dans l'approche diagnostique de la MA, ce d'autant qu'il a montré une très grande corrélation avec les données post-mortem, jusqu'à 100 % pour le florbetapir [16]. La fixation du ligand est deux à trois fois supérieure chez les patients atteints de MA comparés à des sujets contrôles, même à un stade prodromal de la maladie [17]. Mais une liaison significative du ligand amyloïde est aussi observée chez des témoins âgés normaux, suggérant l'existence de plaques amyloïdes même à des stades présymptomatiques. Ces données sont en accord avec des études post-mortem montrant que des lésions à type de dégénérescence neurofibrillaires sont déjà observées dans la population générale relativement tôt dans la vie [6].
- Il y a également les modifications du LCR : diminution des concentrations du peptide β amyloïde et augmentation de celles des protéines Tau, totales ou phosphorylées. Cette signature biologique différencie les patients atteints de MA des sujets contrôles âgés avec une sensibilité et une spécificité entre 80 et 90 %. La diminution de concentration d'A β est corrélée avec la charge amyloïde cérébrale [18]. La concentration des protéines Tau totales est un reflet de l'intensité de la dégénérescence neuronale, celle des protéines Tau phosphorylées un marqueur plus spécifique de la pathologie neurofibrillaire. Nous avons montré récemment que la concentration de protéines Tau du LCR était corrélée avec volume hippocampique chez les patients atteints de MA [19] ce qui est en accord avec le modèle neuropathologique de la maladie [6]. Le ratio A β /Tau est donc le plus spécifique : une étude que nous avons réalisée montre que le rapport Tau/A β et phospho-tau/A β est anormal chez 90 % des soixante patients atteints de MA, 0 % des dix-sept sujets atteints de pathologie fonctionnelle et 3 % des vingt-sept patients atteints de démence fronto-temporale [20]. Nos résultats et les données de la littérature [18] confirment que l'approche combinée de ces trois marqueurs du LCR est efficace pour identifier des patients atteints de MA et en particulier au stade prodromal [21].

Dans notre article de 2010 proposant une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer [22] nous avons opposé marqueurs pathophysiologiques et marqueurs topographiques. Les premiers identifient le processus pathologique : ce sont donc des marqueurs diagnostiques. Ils ciblent les deux voies métaboliques impliquées dans la pathologie Alzheimer : l'amyloïdose et la tauopathie. Il s'agit donc des modifications du LCR (diminution du peptide $A\beta$, augmentation des protéines Tau et phospho-Tau) et la fixation anormale du ligand amyloïde en PET dans le cerveau. Ces anomalies sont corrélées aux lésions pathologiques de la maladie post-mortem [16, 23]. Les marqueurs topographiques, eux, évaluent les conséquences en aval de la pathologie Alzheimer. Ils sont moins spécifiques et mesurent des modifications au cours du temps. Ce sont des marqueurs de progression. Ils incluent l'atrophie temporale médiane en particulier hippocampique et la réduction du métabolisme glucidique dans les régions pariéto-temporales en PET-FDG. La possibilité d'accéder, *in vivo*, à ces biomarqueurs a permis de faire évoluer la définition de la MA, d'une entité clinico-pathologique vers une entité clinico-biologique.

UN ALGORITHME DIAGNOSTIQUE SIMPLE

Aujourd'hui, et sur la base des données récentes sur les biomarqueurs, la maladie d'Alzheimer peut-être définie comme une entité clinico-biologique qui repose sur : 1) un phénotype clinique spécifique : le syndrome amnésique de type hippocampique ; 2) la positivité de biomarqueurs, en particulier patho-physiologiques. Ces biomarqueurs sont des substituts de la pathologie Alzheimer dont ils sont les témoins et la signature biologique. Ils confortent le diagnostic *in vivo* et ce, quel qu'en soit le stade de sévérité. Toute référence au seuil de démence devient alors sans fondement pour le diagnostic. Cet algorithme s'applique donc à tous les stades de la maladie, même prodromal comme le montre la présence du syndrome amnésique hippocampique (avec une spécificité de 92 % du RL-RI 16) et la présence des marqueurs patho-physiologiques (PET ou CSF) et ce bien avant le stade de démence. Cette conception nouvelle est à l'origine des critères que nous avons proposés, en 2007, au nom d'un groupe international d'experts que nous avons réunis [5]. Le concept d'entité clinico-biologique permet d'inclure également les formes atypiques de MA, définies par un phénotype clinique certes moins fréquent mais tout aussi spécifique : atrophie corticale postérieure, aphasia progressive de type logopénique, variant frontal de MA, autant de présentations cliniques qui peuvent être associés à une histologie de type Alzheimer lors de vérifications post-mortem. Les critères que nous avons proposés n'ont pas encore reçu de validation prospective formelle. Les études sont en cours. Des analyses rétrospectives ont cependant montré une très bonne spécificité, jusqu'à 100 % lorsque plusieurs biomarqueurs sont combinés [24], avec une sensibilité moyenne. Il faut aussi rappeler qu'il s'agit de critères principalement de recherche qui cherchent à privilégier la spécificité diagnostique.

La nouvelle conception de la MA a plusieurs conséquences. En supprimant toute référence à la démence pour le diagnostic, elle rend possible l'identification de la

maladie au stade prodromal, prédéméntiel. La reconnaissance de la MA au stade prodromal a dynamisé la recherche thérapeutique en autorisant l'inclusion de patients à un stade débutant, stade auquel on peut espérer que la charge amyloïde n'est pas encore trop sévère.

Dans un article plus récent [22], nous avons défini l'existence d'états précliniques de la MA, les inscrivant dans un continuum selon lequel les lésions cérébrales anticiperaient, pendant plusieurs années, l'apparition des symptômes. Les biomarqueurs « patho-physiologiques » (changement du LCR ou rétention du ligand amyloïde en PET) peuvent être présents chez des personnes apparemment normales, encore indemnes de tout symptôme (voir plus haut). Si les médicaments actuellement en développement interagissent avec l'évolution de la maladie, il est hautement probable que l'on cherchera, dans un deuxième temps, à les prescrire chez les personnes « asymptomatiques à risque » de développer une MA. Mais devant l'incapacité de prédire ceux des patients qui développeront la maladie, il semble raisonnable et prudent de réserver le terme de MA pour la seule phase clinique. En effet, il n'est pas possible de prédire les sujets cognitivement sains mais « biomarqueurs positifs » qui développeront ultérieurement la maladie. La rétention du ligand amyloïde en PET-Scan ne suffit pas à certifier cette évolution.

Il faut noter qu'en 2011, le National Institute of Aging et l'Association Alzheimer Américaine ont eux aussi proposé de nouveaux critères, fortement inspirés de nos propositions, auxquels nous avons participé et dont nous sommes co-auteurs [25].

CONCLUSION

Au total, les critères que nous avons proposés ont stimulé la réflexion conceptuelle sur la MA. Ils permettent de recruter des patients dans des protocoles de recherche clinique ou d'essais thérapeutiques avec un très haut niveau de probabilité diagnostique. À titre d'exemple, le diagnostic de MA peut être pratiquement certifié, *in vivo*, chez un patient de soixante-cinq ans qui présenterait un syndrome amnésique hippocampique avec une atrophie de l'hippocampe à l'IRM et un PET amyloïde positif. Il n'est bien sûr pas question de proposer le recours à ces biomarqueurs chez tous les patients. Cette approche doit être réservée à ceux qui doivent être inclus dans un protocole de recherche, dans un essai clinique, dans un suivi de cohorte ou pour lesquels un problème diagnostique complexe se pose : sujet jeune, atrophie corticale postérieure, etc. Il s'agit de **critères de recherche**. Leur applicabilité en pratique courante est encore sujette à caution, et ce pour plusieurs raisons : la standardisation des mesures volumiques de l'hippocampe ou des dosages biologiques du LCR reste à faire ; l'analyse du marquage amyloïde est délicate surtout dans les formes débutantes ; les comorbidités (démence à corps de Lewy, lésions vasculaires, etc.) doivent être prises en compte ; surtout, leur validation est en cours. Cela dit, il existe indiscutablement une validation par l'usage. Ces critères sont maintenant utilisés dans la plupart des centres experts. Ils sont utilisés dans la quasi-totalité des études de molécules en développement chez des patients prodromaux et ils ont été qualifiés

par l'Agence Européenne EMA pour les biomarqueurs du LCR (février 2011) et pour l'atrophie hippocampique (septembre 2011) dans le cadre du diagnostic d'Alzheimer prodromal. Ces nouveaux critères de maladie d'Alzheimer ont accompagné (ou induit) une nouvelle vision de la maladie et il n'est pas douteux qu'ils s'imposeront dans la pratique courante dans l'avenir, tout au moins dans les centres ou dans les pays où les ressources technologiques seront disponibles et pour les patients chez lesquels une certitude diagnostique sera requise. Compte tenu de la fréquence de cette maladie et de l'impact de cette nouvelle vision de l'affection, nous avons souhaité la présenter à l'Académie nationale de médecine.

Table : Nouveau lexique proposé (modifié d'après la référence 22)

MA : entité clinique qui débute avec les premiers symptômes de la maladie et qui intègre à la fois le stade prodromal et le stade de démence.

Démence de type Alzheimer : phase de la MA où les troubles cognitifs sont suffisamment sévères pour interférer avec les activités de la vie quotidienne.

MA prodromale : phase symptomatique précoce, prédémentielle de la MA.

MA typique : phénotype clinique classique de la MA, caractérisé par un déficit de mémoire épisodique de type hippocampique, précoce et progressif.

MA atypique : phénotypes cliniques moins fréquents mais tout aussi spécifiques qui s'accompagnent souvent d'une pathologie de type Alzheimer lors des examens post-mortem: aphasia logopénique, atrophie corticale postérieure, variant frontal de la MA. Le diagnostic de MA impose, dans ces cas, la mise en évidence *in vivo* des marqueurs physiopathologiques.

Sujets asymptomatiques à risque : individus cognitivement normaux avec une positivité des marqueurs physiopathologiques témoins de la présence d'une pathologie Alzheimer sous-jacente.

Alzheimer présymptomatique : sujets cognitivement normaux chez lesquels la preuve d'une mutation autosomale dominante a été établie.

Biomarqueurs topographiques : modifications cérébrales identifiables, structurelles (atrophie des structures temporales internes et notamment de l'hippocampique en IRM volumique) ou métaboliques (hypométabolisme pariéto-temporal en TEP-FDG), témoins indirects du processus pathologique. Ce sont des marqueurs surtout de l'évolution de la maladie

Biomarqueurs patho-physiologiques : sont des modifications biologiques *in vivo*, témoins directs de la pathologie (changements des taux de protéine A β et Tau du LCR ou rétention du ligand amyloïde en TEP). Ce sont principalement des marqueurs diagnostiques.

Pathologie Alzheimer : modifications neurobiologiques sous-jacentes de la MA.

Troubles cognitifs légers (MCI en anglais) : patients pour lesquels aucune étiquette diagnostique précise n'a pu être clairement identifiée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MCKHANN G., DRACHMAN D., FOLSTEIN M., *et al.* — 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*, 1984, 34, 939-44.
- [2] VARMA A.R., SNOWDEN J.S., LLOYD J.J., *et al.* — Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and fronto temporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999, 66(2), 184-188.
- [3] PETERSEN R.C., SMITH G.E., WARING S.C., *et al.* — Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, 303-308.
- [4] MORRIS J.C., ROE C.M., GRANT E.A., *et al.* — Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2009, 66(12), 1469-75.
- [5] DUBOIS B., FELDMAN H., JACOVA C., *et al.* — Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.*, 2007 Aug, 6(8), 734-46.
- [6] HAUW J.-J., ESCOUROLLE F., COLLE M.A., DUYSKAERTS C. — Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. *Ann Pathol.*, 2000 Oct, 20(5), 448-57.
- [7] SARAZIN M., BERR C., DE ROTROU J., *et al.* — Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*, 2007 Nov 6, 69(19), 1859-67.
- [8] DUBOIS B., ALBERT M.L. — Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.*, 2004, 3, 246-8.
- [9] LEHERICY S., BAULAC M., CHIRAS J., *et al.* — Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *Am. J. Neuroradiol.*, 1994 May, 15(5), 929-37.
- [10] CHUPIN M., MUKUNA-BANTUMBAKULU R., HASBOUN D., *et al.* — Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2007, 34, 996-1019.
- [11] COLLIOT O., CHÉTELAT G., CHUPIN M., *et al.* — Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*, 2008 Jul, 248(1), 194-201.
- [12] MAGNIN B., MESROB L., KINKINGNÉHUN S., *et al.* — Support vector machine-based classification of Alzheimer's disease from whole-brain anatomical MRI. *Neuroradiology*, Feb, 51(2), 73-83.
- [13] GERARDIN E., CHÉTELAT G., CHUPIN M., *et al.* — Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage*, 2009, 47(4), 1746-86.
- [14] PATWARDHAN M.B., MCCRORY D.C., MATCHAR D.B., *et al.* — Alzheimer disease: operating characteristics of PET-a meta-analysis. *Radiology*, 2004, 231(1), 73-80.
- [15] HABERT M.-O., HORN J.F., SARAZIN M., *et al.* — Brain perfusion SPECT with an automated quantitative tool can identify prodromal Alzheimer's disease among patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging*, 2011, 32, 15-23.
- [16] CLARK C.M., PONTECORVO M.J., BEACH T.G., *et al.* — Cerebral PET with Florbetapir compared with neuropathology at autopsy: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.*, 2012, 11(8), 669-78.
- [17] KOIVUNEN J., SCHEININ N., VIRTA J.R., *et al.* — Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Neurology*, 2011, 76, 1085-90.

- [18] BLENNOW K., HAMPEL H., WEINER M., ZETTERBERG H. — Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.*, 2010, 6, 131-44.
- [19] DE SOUZA L.C., CHUPIN M., LAMARI F., *et al.* — CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 2012, 33(7), 1253-7.
- [20] DE SOUZA L.C., LAMARI F., BELLIARD S., *et al.* — Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2011, 82, 240-246.
- [21] HANSSON O., ZETTERBERG H., BUCHHAVE P., *et al.* — Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.*, 2006, 5, 228-34.
- [22] DUBOIS B., FELDMAN H.H., JACOVA C., *et al.* — Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 1118-27.
- [23] TAPIOLA T., ALAFUZOFF I., HERUKKA S.K., *et al.* — Cerebrospinal fluid {beta}- amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol.*, 2009, 66(3), 382-9.
- [24] BOUWMAN F.H., VERWEY N.A., KLEIN M., *et al.* — New research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2010, 30(1), 1-7.
- [25] ALBERT M.S., DEKOSKY S.T., DICKSON D., *et al.* — The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 2011 May, 7(3), 270-9.

DISCUSSION

M. Henri LÔO

Les psychiatres estiment que les troubles anxieux et dépressifs précèdent largement les troubles intellectuels. Les troubles attentionnels, parfois observés précocement, peuvent être attribués aux syndromes anxieux et/ou dépressifs. Dans le champ des troubles anxieux que penser des sujets qui ont peur des troubles de mémoire, qui n'en présentent pas objectivement aux tests, mais qui en auront quelques années plus tard ?

L'anxiété est en effet, par elle-même, une grande pourvoyeuse de plaintes de mémoire. C'est notre expérience au quotidien dans les consultations de mémoire. Ces sujets sont inquiets mais leurs performances, lors de la réalisation des tests de mémoire, sont généralement normales. Cela tient au fait que les difficultés dont ils se plaignent sont en rapport avec des troubles de l'attention, responsables d'un mauvais enregistrement de l'information. En situation de test, nous contrôlons cette étape attentionnelle pour étudier les capacités de mémoire proprement dites. Nous observons alors un fonctionnement mnésique satisfaisant. Il arrive cependant que, au fil du temps, ces sujets voient leurs performances peu à peu s'aggraver car, comme les autres, ils ne sont pas à l'abri de la greffe d'une pathologie dégénérative.

M. Michel HUGUIER

Ne serait-il pas intéressant d'associer les critères cliniques, biologiques et morphologiques dans une étude multifactorielle (par exemple en régression logistique) ? Ne serait-il pas

beaucoup plus intéressant d'apprécier la valeur des signes, plutôt qu'en termes de sensibilité, de spécialité, en termes de valeur prédictive, tenant compte de la prévalence de la maladie dans la population étudiée ?

La validation de ces nouveaux critères est en cours. Nous cherchons, dans un premier temps, à définir la spécificité de ces critères dans une perspective de recherche. Mais vous avez raison d'insister sur la nécessité de les valider, dans un deuxième temps, dans la population générale afin d'en connaître la valeur prédictive positive et négative.

M. Pierre GODEAU

Vous avez bien montré la haute spécificité de ces tests prédictifs. En cas de négativité de cette enquête, y a-t-il lieu de les renouveler et quand ?

Les données actuellement disponibles montrent que les performances normales dans le test de mémoire RL-RI sont incompatibles avec la survenue d'une maladie d'Alzheimer dans les cinq ans à venir (données de l'étude Guidage). La négativité du TEP amyloïde permet également d'exclure la maladie d'Alzheimer (conclusion de la FDA) pendant une durée qu'il n'est pas possible de préciser de façon formelle, mais certainement de plusieurs années. Il en est de même pour la négativité des marqueurs du liquide céphalo-rachidien.

M. Jacques-Louis BINET

Cette précocité du diagnostic a-t-elle permis des essais thérapeutiques randomisés ?

Toutes les études d'efficacité de médicaments dits « disease modifier » réalisées chez des patients avec démence de type Alzheimer sont négatives, tout au moins sur des paramètres cliniques. C'est la raison pour laquelle l'industrie pharmaceutique a choisi d'utiliser nos critères, publiés en 2007, pour le développement des nouveaux médicaments car ils permettent d'inclure des patients à des stades beaucoup plus précoces de la maladie : inhibiteurs des gamma-sécrétases des laboratoires BMS ; immunothérapie passive du laboratoire AFFIRIS, immunothérapie passive des laboratoires ROCHE (étude Scarlet) entre autres.

M. Jean-François ALLILAIRE

Que pensez-vous de certains résultats issus de la cohorte prospective Paquid, reprise par les chercheurs bordelais, et qui montrent que les premiers symptômes précèdent, non pas de trois ans mais de sept ans, voire de dix ans, la phase de la conversion démentielle ? Et ces données ne devraient-elles pas déboucher plutôt sur le diagnostic des sujets à risque ?

Ces résultats sont intéressants et vont à l'appui de l'hypothèse selon laquelle la maladie d'Alzheimer débute bien avant la démence. Les changements observés concernent les différents secteurs cognitifs dont certains sont cependant peu spécifiques de la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi nous avons choisi de privilégier le profil mnésique hippocampique car, s'il n'est pas le plus sensible, il est celui qui, à l'échelon individuel, a la plus grande spécificité pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer à un stade précoce.

M. Yves GROSGOGEAT

Quelle est la fréquence relative entre les formes « pures » de maladie d'Alzheimer et les formes intriquées à des lésions vasculaires artériolaires ? Et les marqueurs peuvent-ils faire la distinction ?

Les formes dites mixtes sont très fréquentes lors de l'examen neuropathologique des patients décédés, supérieures à 50 % d'après les dernières études. Les démences mixtes sont d'autant plus fréquentes que les gens sont âgés. Il s'agit le plus souvent de la coexistence de leucoencéphalopathie vasculaire, d'état lacunaire ou de corps de Lewy. Dans ces formes mixtes, le marqueur A β a une valeur supérieure à celle du marqueur Tau car ce dernier peut n'être que le témoin de la dégénérescence neuronale, non spécifique.

M. André VACHERON

Qu'en est-il de l'hérédité dans la maladie d'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer est exceptionnellement une maladie génétique (moins de 1 % des cas), et dans ces cas elle survient toujours avant soixante ans. Cela dit, il existe des cas d'agrégation familiale qui témoignent soit de l'existence de facteur de risque (comme l'allèle 4 de l'Apolipoprotéine E), soit d'une plus grande longévité familiale (permettant l'expression de cette maladie fréquente), deux conditions qui ont un caractère héréditaire.

M. Jean-Jacques HAUW

Vous avez insisté sur le syndrome amnésique de type hippocampique et l'atrophie de type hippocampique. Comment classez-vous les démences où prédominent d'autres troubles cognitifs, associés à des lésions de type Alzheimer ? Les lésions de type Alzheimer sont de deux types : celles qui concernent le peptide A-Beta (amyloïdes) et celles de la protéine tau anormalement phosphorylée. On met en évidence les premières par la neuroimagerie : cela n'est pas possible pour ce qui concerne les secondes. Pourtant ce sont celles qui surviennent en premier et qui sont étroitement liées à la mort neuronale. Comment sont-elles prises en compte dans ces critères diagnostiques de recherche ?

La forme amnésique progressive de la maladie d'Alzheimer, si elle est la plus fréquente (85 % des cas), ne la résume pas. C'est la raison pour laquelle nous avons introduit en 2010 le concept de formes atypiques de maladie d'Alzheimer, caractérisées par un phénotype clinique certes spécifique mais plus rare, associé à des lésions neuropathologiques de type Alzheimer. Trois phénotypes cliniques sont rattachés à ces formes atypiques : l'aphasie logopénique, l'atrophie corticale postérieure et le variant frontal de maladie d'Alzheimer. Ces trois présentations peuvent être associées à des lésions de type Alzheimer. Lorsque nous observons ces phénotypes cliniques chez nos patients, le recours aux biomarqueurs physiopathologiques (par notamment l'étude du liquide céphalorachidien) nous permet de les rattacher à la maladie d'Alzheimer. La pathologie Tau n'est effectivement pas investiguée, aujourd'hui, par le marqueur TEP-amyloïde. En revanche, elle l'est lors de l'étude du liquide céphalo-rachidien. La concentration de protéine Tau totale et/ou phosphorylée (Thr-181) est systématiquement dosée lors du test. C'est l'intérêt de la recherche des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien par rapport au PET-amyloïde.

M. François-Bernard MICHEL

Il est évident que vous vous situez surtout dans une démarche de recherche. Pouvez-vous nous dire cependant quel est le nombre d'observations pour lesquelles vous avez pu réunir les critères diagnostiques que vous nous avez proposés ?

Il s'agit effectivement de critères de recherche. Cela dit, ils sont de plus en plus utilisés dans les Centres Experts lorsqu'un deuxième avis diagnostique est demandé. Dans une enquête nationale que je viens de réaliser sur 12 Centres Experts, tous ont répondu recourir aux biomarqueurs (et donc à ces critères diagnostiques) dans les cas suivants : 1) malades Alzheimer jeunes (début de moins de soixante ans) ; 2) formes atypiques (atrophie corticale postérieure, aphasia progressive primaire, variant frontal). Pour notre Centre, cela représente plus de deux cents patients par an.