

L'application en clinique des critères diagnostiques IWG pour la maladie d'Alzheimer : étude rétrospective dans une clinique de la mémoire

The clinical use of the IWG diagnostic criteria for Alzheimer's disease : a retrospective study in a memory clinic

V. Inthasot¹, K. Segers¹, V. Vanderaspolden¹, F. Guisset² et B. Dachy¹

¹Département de Neurologie, C.H.U. Brugmann, ULB, ²Département de Neurologie, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Introduction : A ce jour, notre vision de la maladie d'Alzheimer (MA) connaît un changement majeur depuis l'apparition de nouveaux critères diagnostiques incorporant des biomarqueurs aux critères cliniques connus. La NIA-AA (National Institute on Aging - Alzheimer's Association) en a élaboré pour la pratique courante et l'IWG (International Working Group) pour le domaine de la recherche. L'objectif de cette étude est d'analyser la réalisation des examens complémentaires cités dans les critères NIA-AA et IWG au sein d'une clinique de la mémoire rassemblant une population hétérogène.

Méthodes : Nous avons revu de manière rétrospective les caractéristiques de patients ayant consulté entre le 01/01/2010 et le 31/12/2013 selon 3 paramètres : la réalisation ou non de l'examen neuropsychologique, du dosage de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale. Les patients ont ensuite été comparés selon leur origine.

Résultats : Sur les 919 dossiers analysés dans l'étude, 20 % des patients sont issus de l'immigration. Les migrants non européens ont reçu moins d'examens neuropsychologiques et plus de ponctions lombaires que les patients belges.

Conclusions : Les biomarqueurs du LCR permettent de définir une composante diagnostique objective de la MA en supprimant les variables liées à la langue, la culture, la scolarité

ABSTRACT

Introduction : In recent years knowledge about Alzheimer's disease (AD) presented a major change since the availability of new diagnostic criteria incorporating biomarkers within the known clinical criteria. Such criteria were elaborated by NIA-AA (National Institute on Aging - Alzheimer's Association) for clinical use and IWG (International Working Group) for research purpose. The aim of this study is to investigate the use of complementary examinations included in the NIA-AA and IWG criteria in a memory clinic characterized by a heterogenous population of patients.

Methods : We retrospectively reviewed patient's characteristics of cases consulting between 01/01/2010 and 31/12/2013 based on the implementation of three additional tests : neuropsychological testing, measurement of cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers and brain MRI. Patients were compared according to their origins.

Results : 919 patients' medical records were included in the study, 20 % of which were from immigrant background. Non-European Union migrants underwent less neuropsychological testing and more lumbar punctures in comparison with the local population.

Conclusion : CSF biomarkers allow defining an objective diagnostic component of AD by suppressing the variability due to language, culture, education and the clinical presentation of the disease. Despite the known use in the

et l'expression de la maladie. Malgré leur application connue dans le domaine de la recherche mais actuellement non validée en clinique, les critères IWG prédominent en pratique dans les populations hétérogènes comprenant un haut taux de migrants lorsque les examens neuropsychologiques sont peu contributifs. Des recommandations d'utilisation des biomarqueurs du LCR en pratique courante ou des outils d'évaluation cognitive plus performants dans ces types de population sont attendues.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 460-8

research domain but not yet validated for clinical use, the IWG criteria are applied in heterogeneous populations with a high percentage of migrants, especially when the results of the neuropsychological testing are poorly contributive. We expect recommendations for clinical use of the CSF biomarkers or better cognitive assessment methods for these populations in the future.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 460-8

Key words : Alzheimer's disease, diagnostic criteria, CSF biomarkers, immigration, ethnic groups, immigration

INTRODUCTION

Avec le vieillissement de la population, la démence prend davantage d'ampleur dans notre société¹, touchant près de 6,2 % de la population européenne âgée de plus de 60 ans en 2010². Elle définit un syndrome dominé par des dysfonctionnements cognitifs conduisant à une altération des activités de la vie quotidienne³, sans trouble de la conscience⁴. La maladie d'Alzheimer (MA) en constitue une forme commune neurodégénérative.

Décrite pour la première fois en 1907 par le neuropsychiatre allemand Alois Alzheimer, la MA n'est que partiellement élucidée en ce qui concerne sa physiopathologie. Elle se caractérise au niveau neuropathologique par la présence de lésions comportant à la fois des plaques séniles et une dégénérescence neurofibrillaire, associées à des pertes synaptiques et à la mort cellulaire des neurones au niveau de l'encéphale. Ces phénomènes résultent en une atrophie progressive du cortex cérébral, prédominant au niveau des lobes temporaux médians⁵.

Les plaques amyloïdes résultent d'une agrégation de peptides amyloïdes β insolubles dans l'espace extracellulaire cérébral, dont la principale forme est celle à 42 acides aminés (A β 42). Ces fibres proviennent d'un clivage par des sécrétases de la PPA (protéine précurseur de l'amyloïde), une protéine membranaire. L'A β 42 s'accumule par un trouble de l'homéostasie cellulaire que ce soit par une surproduction (altération dans le clivage) ou un turnover perturbé à cause d'une déficience de la dégradation protéique (autophagie, complexe ubiquitine-protéasome)⁶. La protéine tau, responsable de la neurodégénérescence, a pour rôle physiologique de stabiliser l'assemblage des microtubules dans le milieu intracellulaire, particulièrement au niveau axonal. Sa phosphorylation conduit à une perturbation de l'architecture microtubulaire et des transports intraneuronaux. Les dépôts de protéine tau intracellulaires et extracellulaires après apoptose présentent des propriétés neurotoxiques⁷.

Actuellement, le diagnostic de certitude de la MA reste un diagnostic neuropathologique⁸. Cette maladie a été initialement présentée comme un diagnostic d'exclusion basé sur des critères cliniques selon la NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*)⁹. Parmi ces derniers, les troubles cognitifs se présentent par un début progressif et insidieux et ne peuvent pas être expliqués par d'autres étiologies. Toutefois, ces critères NINCDS-ADRDA présenteraient une spécificité de seulement 70 % et une sensibilité de 81 %¹⁰. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la MA a permis de préciser son profil biologique et d'augmenter ainsi la spécificité diagnostique par le biais d'examen complémentaires.

En 2007 puis revus en 2014, de nouveaux critères diagnostiques de recherche ont vu le jour afin de faire de la forme typique de la MA une entité clinico-biologique via l'introduction de biomarqueurs^{8,11}. Ces critères IWG-2 (*International Working Group*), ont démontré une haute spécificité pour le diagnostic de la MA allant de 93 à 100 % selon les études concernant la première version¹¹. Ces critères IWG-2 décrivent la forme typique de MA probable comme un ensemble comportant des troubles mnésiques associés à l'un des 3 critères biologiques suivants : un taux bas d'A β 42 associé à un taux élevé de protéine tau phosphorylée (P-tau) ou protéine tau totale (T-tau) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), une rétention du traceur amyloïde à la tomographie par émission de positons (TEP-amyloïde) ou la mise en évidence d'une mutation autosomale dominante dans la famille (PSEN1, PSEN2 ou APP).

Parallèlement, la NIA-AA (*National Institute on Aging - Alzheimer's Association*) a proposé en 2011 des critères diagnostiques essentiellement cliniques pour les formes symptomatiques de la MA (*mild cognitive impairment* (MCI) et démence)^{10,12}, avec une certaine réserve quant au rôle diagnostique actuel des biomarqueurs. L'avantage de ces critères réside dans leur relative indépendance par rapport aux examens

complémentaires encore non utilisés en routine à ce jour.

La principale différence de ces 2 sets de critères IWG et NIA-AA réside par conséquent dans leur domaine d'application, respectivement dans les protocoles d'inclusion d'études et en pratique clinique¹³.

Par le passé, l'examen neuropsychologique était toujours nécessaire afin de détecter les troubles cognitifs indispensables pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon les critères NINCDS-ADRDA. Il permet de déterminer le profil mnésique, d'explorer et de détecter d'autres atteintes cognitives et de s'assurer de l'existence d'un syndrome démentiel. Parmi les tests de la mémoire, le *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) est un test neuropsychologique prédicteur sensible de la MA et suggéré par l'IWG^{11,14}. Le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) et le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) restent des tests de dépistage ou de suivi¹⁵.

Parmi les biomarqueurs disponibles, la littérature en retient cinq ayant démontré un certain intérêt diagnostique ou comme marqueur de sévérité de la MA¹⁶. Ces marqueurs restent néanmoins controversés lorsqu'il s'agit de leur application à grande échelle¹⁷. Ils sont divisés en 2 catégories : les marqueurs d'accumulation amyloïde (Aβ42 dans le LCR, TEP-amyloïde) et les marqueurs de dégénérescence neuronale (T-tau et P-tau dans le LCR, l'IRM cérébrale et le TEP-FDG) (tableau 1)¹⁶. Les biomarqueurs diagnostiques sont définis selon l'IWG comme physiopathologiques, présents à tous les stades de la maladie, non corrélés à la sévérité clinique, et indiqués dans les protocoles d'inclusion des études¹¹. Les biomarqueurs diagnostiques selon la NIA-AA peuvent quant à eux être des marqueurs d'accumulation amyloïde ou de dégénérescence neuronale.

Il n'existe pas de réel consensus concernant le profil des biomarqueurs de la MA dans le LCR, bien que sa signature présente généralement un taux bas d'Aβ42 associé à des taux élevés de T-tau et P-tau¹¹.

Les sensibilités et spécificités respectives de l'Aβ42, T-tau et P-tau dans le LCR sont de 86 % et 90 %, 81 % et 90 %, 80 % et 92 %, selon les études⁸. Par ailleurs, un rapport de tau/Aβ42 a récemment été suggéré comme combinaison de marqueurs¹⁸. Cependant, les seuils pathologiques de ces dosages présentent une grande variabilité intra- et inter-laboratoires¹⁹.

L'imagerie au TEP par ligand spécifique à l'amyloïde¹¹ (C Pittsburgh Compound B18, F florbetapir et autres) estimerait la charge amyloïde cérébrale. Néanmoins, son interprétation clinique reste controversée²⁰.

A l'IRM cérébrale, la MA est caractérisée au niveau morphologique par des gyri amincis, des sillons élargis et des ventricules latéraux dilatés avec une atteinte fréquente du lobe temporal médian (hippocampes et cortex entorhinal)²¹, dont l'atrophie hippocampique peut être estimée visuellement par le score de Scheltens allant de 0 à 4²². L'atrophie cérébrale globale reste peu spécifique.

Lors du TEP cérébral au fluorodésoxyglucose (FDG), la MA présente un hypométabolisme débutant au niveau temporo-pariétal^{11,21}.

Dans cette analyse rétrospective, il sera question d'analyser l'usage des examens complémentaires retenus dans les critères diagnostiques IWG et NIA-AA, en particulier les biomarqueurs du LCR, dans une clinique de la mémoire intéressant une population variée et non sélectionnée, au contraire de la littérature scientifique qui s'adresse à des populations homogènes.

MATERIEL ET METHODES

Méthodologie de la recherche scientifique

Une revue rétrospective des dossiers pour les paramètres étudiés a été réalisée à partir d'une base de données préexistante. Les patients de ≥ 50 ans se présentant à une première consultation mémoire au

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des biomarqueurs disponibles dans le diagnostic de la MA^{11,12}.

| | Marqueur d'accumulation amyloïde | Marqueur de dégénérescence neuronale | Marqueur physiopathologique (diagnostique) | Marqueur topographique (de progression) |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|--|---|
| Aβ42 dans le LCR | Oui | Non | Oui | Non |
| Tau total et tau phosphorylé dans le LCR | Non | Oui | Oui | Non |
| IRM cérébrale | Non | Oui | Non | Oui |
| TEP-FDG | Non | Oui | Non | Oui |
| TEP-amyloïde | Oui | Non | Oui | Non |

MA : Maladie d'Alzheimer, Aβ42 : Amyloïde beta forme à 42 acides aminés, LCR : Liquide céphalo-rachidien, IRM : Imagerie par résonance magnétique, TEP-FDG : Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose, TEP-amyloïde : Tomographie par émission de positons avec traceur amyloïde.

C.H.U. Brugmann entre le 01/01/2010 et 31/12/2013 ont été inclus dans l'étude. Les patients venant pour un 2^e voire 3^e avis médical ont été exclus. Les 3 paramètres étudiés sont la réalisation ou non des examens complémentaires inclus dans les critères diagnostiques récents de la MA^{10,11,12} : examen neuropsychologique, dosage des 3 biomarqueurs dans le LCR et IRM cérébrale. La neuroimagerie amyloïde et l'imagerie métabolique au TEP-FDG ne sont pas étudiées car indisponibles sur le site hospitalier. Les valeurs normatives du laboratoire pour le dosage des protéines Aβ42, T-tau et P-tau figurent dans le tableau 2²³. Les caractéristiques des patients analysées dans notre étude sont les suivantes : sexe, âge, pays de naissance, provenance d'institution, scolarité et score MMSE initial. Le score MMSE a été arbitrairement classé en 3 catégories " ≤ 10 ", " 10-25 ", " 26-30 ". La scolarité a été divisée en 5 niveaux : aucune, primaire, secondaire inférieur, secondaire supérieur et enseignement supérieur (ou universitaire). Les pays de naissance ont été distribués sur 3 régions : Belgique, Europe et hors Europe. Selon les critères diagnostiques récents dans la littérature et en fonction de l'orientation clinique, les patients ont été répartis par diagnostic sur base de l'ensemble des examens cliniques et paracliniques suivants : examens physique et neurologique, biologie sanguine, évaluation cognitive par MMSE, *Montreal-cognitive assessment* et/ou testing neuropsychologique, imagerie cérébrale structurale et/ou fonctionnelle, DAT scan, électroencéphalogramme, polysomnographie ou ponction lombaire.

Pour chaque paramètre étudié, les patients ont été comparés selon les caractéristiques reprises ci-dessus. Les valeurs du score de Scheltens et des biomarqueurs du LCR ont été retenues lorsqu'elles étaient disponibles.

Lorsqu'il s'agissait de variables catégorielles, les calculs statistiques comparatifs ont été réalisés en utilisant le test de Chi². Concernant les variables continues, elles ont été testées pour la normalité avec le test de Shapiro-Wilk. En cas de non-normalité, les comparaisons ont été calculées avec le Wilcoxon rank sum test tandis que pour plus de facilité de lecture, les groupes ont été décrits en termes de moyennes plutôt que médianes. Les statistiques ont été réalisées à l'aide de SPSS version 20 et Statistix 9.0. Cette étude a reçu l'approbation des Comités de Revue de la Recherche Clinique et d'Ethique Hospitalier du C.H.U. Brugmann respectivement les 14/08/2014 et 09/09/2014.

RESULTATS

Statistiques descriptives

Sur les 957 dossiers analysés, 37 patients avec un diagnostic connu préalablement et 1 patient sans dossier ont été exclus (figure 1). Au total, 919 patients sont majoritairement des femmes (63,11 %), provenant du domicile (77,8 %) avec une moyenne d'âge de 76 ans. Parmi ceux-ci, 20 % sont immigrés. On note une portion non négligeable (4,7 %) de patients non scolarisés. 3,26 % des patients avaient un MMSE ≤ 10 et 22,31 % un MMSE ≥ 26. Parmi les patients inclus, 63 % ont bénéficié d'un examen neuropsychologique, 5,4 % d'une ponction lombaire (PL), 72,25 % d'une IRM cérébrale dont 56,48 % seulement avec un score de Scheltens disponible (tableau 3).

Les diagnostics les plus fréquents parmi les 843 posés sont les troubles cognitifs vasculaires (25 %) et

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de ≥ 50 ans issus de la consultation mémoire au C.H.U. Brugmann (N = 919).

| Caractéristiques | Nombre de patients |
|--|---|
| Hommes/Femmes | 339 (36,89 %) / 580 (63,11 %) |
| Médiane d'âge | 74 [65-82] ans |
| Moyenne d'âge | 75,7 ± 10,80 ans |
| Pays de naissance | |
| - Belgique | 735 (79,98 %) |
| - Pays européens | 92 (10,01 %) |
| - Pays non européens | 92 (10,01 %) |
| Venant | |
| - Du domicile | 715 (77,80 %) |
| - D'une institution | 202 (21,98 %) |
| - Inconnu | 2 (0,22 %) |
| Scolarité | |
| - Aucune | 43 (4,68 %) |
| - Primaire | 161 (17,52 %) |
| - Secondaire inférieur | 114 (12,40 %) |
| - Secondaire supérieur | 325 (35,36 %) |
| - Supérieur | 186 (20,24 %) |
| - Inconnue | 90 (9,79 %) |
| Score initial du MMSE | |
| - ≤ 10 | 30 (3,26 %) |
| - Entre 10 et 26 | 321 (34,93 %) |
| - ≥ 26 | 205 (22,31 %) |
| - Inconnu | 363 (39,50 %) |
| PL réalisée / non réalisée | 50 (5,44 %) / 869 (94,56 %) |
| IRM réalisée / non réalisée | 664 (72,25 %) / 255 (27,75 %) |
| - Parmi les non réalisées, celles contre-indiquées | 20 (2,18 %) |
| - Score de Scheltens disponible | 381 (dont 6 issus de scanners) (55,7 %) |
| - Score de Scheltens/IRM | 375/664 (56,48 %) |
| Examen neuropsychologique réalisé / non réalisé | 579 (63,00 %) / 340 (37,00 %) |
| Diagnostics posés | 843 (91,73 %) |
| MMSE : <i>Mini-mental state examination</i> , PL : Ponction lombaire, IRM : Imagerie par résonance magnétique. | |

Tableau 2 : Valeurs seuil des dosages de l'Aβ42, des protéines tau et tau-phosphorylée.

Cadre : Valeurs normatives du laboratoire des mesures de l'Aβ42, des protéines tau totales et tau-phosphorylées utilisées dans notre étude²³

| | |
|-------------|-------------|
| Aβ42 | > 350 pg/ml |
| Tau | < 350 pg/ml |
| Phospho-tau | < 61 pg/ml |

la MA (19 %) (figure 2). Enfin, chez 76 patients, l'étiologie des troubles cognitifs n'a pas pu être établie (patients perdus de vue, démence avancée...).

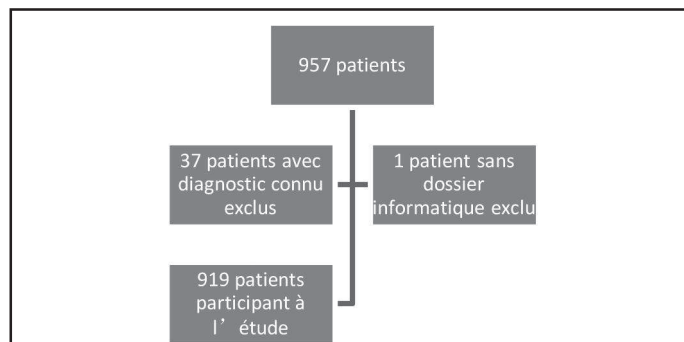
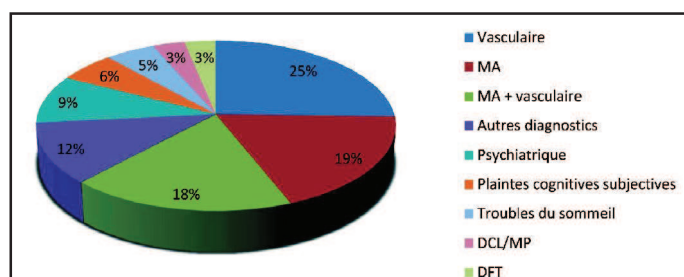


Figure 1 : Flow chart de la population étudiée. 957 patients se sont présentés à une première consultation mémoire entre le 01/01/2010 et le 31/12/2013. Plusieurs patients ont été exclus de l'étude : 37 patients avec un diagnostic connu préalablement et 1 patient sans dossier informatique. Au total, 919 patients ont donc été inclus.



MA : maladie d'Alzheimer, DCL : démence à corps de Lewy, MP : maladie de Parkinson, DFT : démence fronto-temporale.

Figure 2 : Répartition du nombre de patients par diagnostic. Les troubles mnésiques sont le plus fréquemment dus à une étiologie vasculaire (25 %), la MA (19 %) ou à une origine mixte (MA + vasculaire). Les diagnostics peu fréquents (troubles cognitifs liés à l'hydrocéphalie normotensive, l'éthylisme...) ont été regroupés dans la catégorie Autres diagnostics.

Statistiques comparatives

Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

Dans le groupe de patients avec PL réalisée, nous retrouvons des patients plus jeunes, avec une scolarité distribuée de manière identique excepté pour le niveau supérieur (34,05 % contre 21,74 %). Les PL sont également plus fréquemment réalisées chez les migrants non européens.

Pour le groupe de patients ayant eu une IRM, la majorité est en provenance du domicile. Il comprend moins de patients non scolarisés (4,14 % par rapport à 8,29 % dans l'autre groupe), et moins de patients avec un MMSE ≤ 10 par rapport au groupe sans IRM (4,02 % contre 9,03 %).

Un *testing* neuropsychologique a moins souvent été demandé chez des patients jeunes, institutionnalisés, migrants non européens et non scolarisés. Peu d'examen neuropsychologiques ont été réalisés chez les patients avec un score MMSE ≤ 10 , mais davantage lorsqu'il s'agissait d'un score intermédiaire.

Pour chacun des examens, le reste des caractéristiques était comparable entre les 2 groupes. En général, lorsqu'un des 3 examens complémentaires est réalisé, les 2 autres l'étaient aussi plus fréquemment.

Migrants

Dans le groupe de patients migrants non européens, nous observons plus de PL réalisées, mais moins d'examen neuropsychologiques. La prescription des examens complémentaires est revenue comparable entre les autres groupes (tableau 5).

DISCUSSION

Dans une clinique de la mémoire, il importe d'identifier les troubles mnésiques secondaires à la MA, surtout aux stades précoces dans le but d'orienter rapidement le patient vers une filière de soins¹. Dans ce cadre, les patients de notre étude ont généralement eu un bilan comprenant les 3 examens complémentaires analysés.

Utilisé de façon courante, l'outil de dépistage MMSE permet dans une certaine mesure de différencier le MCI du déclin cognitif physiologique¹⁵. En cas de score intermédiaire (10-25), l'évaluation neuropsychologique représente l'examen de choix pour définir les troubles cognitifs¹⁵, comme vérifié dans notre étude.

Nous observons que les IRM cérébrales et examens neuropsychologiques concernent davantage les patients venant du domicile. Leur bilan est plus aisément réalisable et nécessaire dans un but de préservation d'autonomie chez ces patients. Au contraire, il est évident que peu d'IRM cérébrales et d'évaluations neuropsychologiques ont été réalisées dans le cas des patients présentant une dysfonction cognitive sévère (MMSE ≤ 10), notamment en raison de la non-collaboration ou des symptômes neuropsychiatriques du patient dément limitant leur réalisation. Par ailleurs, nous remarquons que les patients non scolarisés ont bénéficié de moins d'IRM cérébrales. La scolarité peut effectivement influencer l'interaction médecin-patient et par conséquent la prise en charge²⁴.

Les biomarqueurs du LCR permettent quant à eux d'orienter les cliniciens dans l'identification de l'étiologie lors de la mise au point de troubles cognitifs dans les consultations mémoire²⁵. L'analyse des biomarqueurs du LCR modifierait donc 7 à 27 % des diagnostics posés préalablement à la PL, mais il n'existe actuellement pas de recommandation claire quant à leur emploi en pratique²⁵.

La population de notre étude comprend près de 20 % d'immigrés de 1^{re} génération provenant à proportions égales dans et hors de l'Europe. La Belgique constitue en effet l'un des pays européens les plus ouverts à l'immigration (9,5 % des travailleurs

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des patients selon l'examen complémentaire réalisé

| | Nombre total | PL réalisée (n = 50) | PL non réalisée (n = 869) | valeur p | Nombre total | IRM réalisée (n = 664) | IRM non réalisée (n = 235) | valeur p | Nombre total | Examen neuro-psychologique réalisé (n = 579) | Examen neuro-psychologique non réalisé (n = 340) | valeur p |
|------------------------------------|--------------|----------------------|---------------------------|------------------|--------------|------------------------|----------------------------|------------------|--------------|--|--|---------------------------|
| Hommes | 919 | 38 % | 36,82 % | 0,867 | 899 | 35,99 % | 37,45 % | 0,691 | 919 | 37,65 % | 35,59 % | 0,531 |
| Moyenne d'âge | 919 | 70 ±9 | 76 ±11 | 0,000 (*) | 899 | 75,7±10 | 75,4 ±13 | 0,000 (*) | 919 | 76,2 ±10 | 74,8±12 | 0,046 (*) |
| Venant du domicile | 917 | (n = 50) 88 % | (n = 867) 77,39 % | 0,078 | 897 | (n = 663) 79,79 % | (n = 234) 72,65 % | 0,024 (*) | 917 | (n = 578) 82,01 % | (n = 339) 71,09 % | 0,000 (*) |
| Migrants (tous confondus) | 919 | 30 % | 19,45 % | 0,070 | 899 | 20,33 % | 18,30 % | 0,501 | 919 | 15,89 % | 27,06 % | 0,000 (*) |
| - Issus de l'UE | 827 | (n = 41) 14,63 % | (n = 786) 10,94 % | 0,464 | 810 | (n = 602) 12,13 % | (n = 208) 7,69 % | 0,078 | 827 | (n = 539) 9,65 % | (n = 288) 13,89 % | |
| - Issus hors UE | 827 | (n = 44) 20,45 % | (n = 783) 10,60 % | 0,043 (*) | 810 | (n = 591) 10,49 % | (n = 219) 12,33 % | 0,458 | 827 | (n = 527) 7,59 % | (n = 300) 17,33 % | 0,065 0,000 (*) |
| Scolarité | 829 | (n = 47) 6,38 % | (n = 782) 5,12 % | 0,703 | 811 | (n = 606) 4,14 % | (n = 205) 8,29 % | 0,020 (*) | 829 | (n = 548) 1,64 % | (n = 281) 12,10 % | 0,000 (*) |
| - Primaire | | 10,64 % | 19,95 % | 0,117 | | 18,97 % | 20,98 % | 0,532 | | 20,44 % | 17,44 % | 0,301 |
| - Sec inférieur | | 6,38 % | 14,19 % | 0,131 | | 15,18 % | 9,76 % | 0,052 | | 14,60 % | 12,10 % | 0,323 |
| - Sec supérieur | | 42,55 % | 39,00 % | 0,628 | | 38,94 % | 39,02 % | 0,984 | | 40,33 % | 37,01 % | 0,354 |
| - Supérieur | | 34,05 % | 21,74 % | 0,049 (*) | | 22,77 % | 21,95 % | 0,808 | | 22,99 % | 21,35 % | 0,592 |
| Inconnus non inclus | | | | | | | | | | | | |
| Score initial du MMSE | 556 | (n = 28) 3,57 % | (n = 528) 5,49 % | 0,661 | 542 | (n = 398) 4,02 % | (n = 144) 9,03 % | 0,022 (*) | 556 | (n = 342) 0,59 % | (n = 214) 13,08 % | 0,000 (*) |
| - ≤ 10 | | 53,57 % | 57,96 % | 0,647 | | 59,30 % | 52,08 % | 0,134 | | 61,40 % | 51,87 % | 0,027 (*) |
| - Entre 10 et 26 | | 42,86 % | 36,55 % | 0,500 | | 36,68 % | 38,89 % | 0,639 | | 38,01 % | 35,05 % | 0,481 |
| - ≥ 26 | | | | | | | | | | | | |
| Inconnus non inclus | | | | | | | | | | | | |
| PL réalisée | | | | | 899 | 6,93 % | 1,70 % | 0,003 (*) | 919 | 7,43 % | 2,06 % | 0,001 (*) |
| IRM réalisée | 899 | (n = 50) 92 % | (n = 849) 72,79 % | 0,003 (*) | | | | | 899 | (n = 566) 85,51 % | (n = 333) 54,05 % | 0,000 (*) |
| C-I non inclus | | | | | | | | | | | | |
| Examen neuro-psychologique réalisé | 919 | 86 % | 61,68 % | 0,001 (*) | 899 | 72,89 % | 34,89 % | 0,000 (*) | | | | |

UE : Union Européenne, Sec : Secondaire, MMSE : Mini-mental state examination, PL : ponction lombaire, IRM : imagerie par résonance magnétique, C-I : examens contre-indiqués. Les écarts significatifs à P <.05 sont représentés en gras et accompagnés d'un (*).

Tableau 5 : Comparaison des examens complémentaires réalisés selon l'origine

| | N | Migrants (n = 184) | Belges (n = 735) | valeur p | N | Migrants européens (n = 92) | Belges (n = 735) | valeur p | N | Migrants non européens (n = 92) | Belges (n = 735) | valeur p | N | Migrants européens (n = 92) | Migrants non européens (n = 92) | valeur p |
|------------------------------------|-----|--------------------|-------------------|------------------|-----|-----------------------------|-------------------|----------|-----|---------------------------------|-------------------|------------------|-----|-----------------------------|---------------------------------|----------|
| PL réalisée | 919 | 8,15 % | 4,76 % | 0,070 | 827 | 6,52 % | 4,76 % | 0,464 | 827 | 9,78 % | 4,76 % | 0,043 (*) | 184 | 6,52 % | 9,78 % | 0,419 |
| IRM réalisée C-I non inclus | 899 | (n = 178) 75,84 % | (n = 721) 73,37 % | 0,501 | 810 | (n = 89) 82,02 % | (n = 721) 73,37 % | 0,078 | 810 | (n = 89) 69,66 % | (n = 721) 73,37 % | 0,458 | 178 | (n = 89) 82,02 % | (n = 89) 69,7 % | 0,054 |
| Testing neuropsychologique réalisé | 919 | 50 % | 66,26 % | 0,000 (*) | 827 | 56,52 % | 66,26 % | 0,065 | 827 | 43,48 % | 66,26 % | 0,000 (*) | 184 | 56,52 % | 43,48 % | 0,077 |

PL : ponction lombaire, IRM : imagerie par résonance magnétique, C-I : examens contre-indiqués
Les écarts significatifs à P < .05 sont représentés en gras et accompagnés d'un (*).

totaux sont migrants en 2005)²⁶. Selon les statistiques, l'augmentation du nombre de migrants reste proportionnelle à l'accroissement démographique mondial de ces dernières décennies (2-3 % de la population mondiale)²⁷.

Dans la démarche diagnostique réalisée chez les patients migrants non européens, nous observons plus de PL exécutées, autant d'IRM cérébrales que les patients belges, mais moins d'examens neuropsychologiques, bien qu'étant l'examen de première intention dans un bilan de troubles cognitifs. En effet, les barrières linguistiques, culturelles et l'absence d'alphabétisation compliquent la réalisation des évaluations cognitives, nécessitant en plus des outils ou normes spécifiques à la population étudiée²⁸. Une étude récente a démontré que les patients immigrés consultent également plus tard, peut-être en raison d'une relative inexpérience dans le domaine des troubles cognitifs ou d'un niveau de scolarité bas²⁹. Au vu d'un plus faible nombre de bilans neuropsychologiques réalisés, nous observons qu'autant voire davantage d'IRM cérébrales et PL sont réalisées chez les migrants, contrairement à d'autres pays comme le Danemark où les diagnostics de démence sont parfois basés sur peu d'arguments paracliniques³⁰. En outre, nous ne pouvons ignorer les disparités ethniques concernant le diagnostic de troubles cognitifs au sein d'un même pays³⁰.

La présence de critères biologiques revêt donc un aspect indispensable dans la pose de diagnostics lorsque la clinique reste complexe à analyser¹¹, notamment par des examens neuropsychologiques difficiles à appliquer ou interpréter. Certains outils d'évaluation cognitive, basés sur la perception individuelle de changement plutôt que sur les performances, deviennent intéressants lorsqu'ils permettent d'effacer les différences ethniques, scolaires, liées au sexe et à l'âge³¹.

A l'heure actuelle, les examens neuropsychologiques restent moins réalisés chez les migrants non européens et impossibles chez les patients présentant des troubles comportementaux. L'incorporation de critères biologiques diagnostiques par l'IWG, correspondant aux biomarqueurs du LCR dans cette étude, permet de poser ou d'exclure le diagnostic de MA sur base objective et ainsi pallier le manque de collaboration du patient entravée par les facteurs linguistiques, culturels et scolaires.

Limites de l'étude

Cette étude monocentrique concerne une population locale hétérogène propre au centre médical. Les patients consultant une première fois pour des plaintes mnésiques sont adressés par des confrères ou viennent d'une initiative personnelle. Les critères diagnostiques sont donc appliqués ici pour des patients tout-venant avec plainte parfois infondée de troubles mnésiques, et non dans une population sélectionnée avec troubles cognitifs objectivés. Il est à noter que

l'étude n'a pas intéressé la contribution diagnostique des biomarqueurs dans la MA, mais leur prescription en pratique courante. Les données recueillies comme les scores de Scheltens ou les valeurs de dosage des 3 biomarqueurs du LCR n'ont donc pas été exploitées. L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle par TEP-FDG et de la neuroimagerie amyloïde n'a également pas été analysée.

CONCLUSIONS

Les biomarqueurs dans le LCR permettent de définir une composante diagnostique objective de la MA, requérant moins de collaboration active et soutenue du patient, et supprimant de ce fait les variables liées à la langue, la différence culturelle, la scolarité ou l'expression de la maladie. Malgré leur application connue dans le domaine de la recherche, les critères IWG sont appliqués en pratique clinique dans les populations hétérogènes comprenant un haut taux de migrants lorsque les examens neuropsychologiques sont difficilement réalisables. Des recommandations d'utilisation en pratique courante des biomarqueurs du LCR ou des outils d'évaluation cognitive plus performants dans ces types de population sont attendus.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM : Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007 ; 3 : 186-91
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP : The global prevalence of dementia : a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 63-75
3. American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR), 4th ed, text rev. Washington, DC 2000
4. World Health Organization (WHO). (page consultée le 09/03/15). International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10 2015), [en ligne]. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en>
5. Ballard C, Gauthier S, Corbett A *et al.* : Alzheimer's disease. *Lancet* 2011 ; 377 : 1019-31
6. Knowles TP, Vendruscolo M, Dobson CM : The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 ; 15 : 384-96
7. Spillantini MG, Goedert M : Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 609-22
8. Dubois B, Feldman HH, Jacova C *et al.* : Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 734-46
9. 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* 1984 ; 34 : 939-44
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H *et al.* : The diagnosis of dementia 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 ; 7 : 263-9
11. Dubois B, Feldman HH, Jacova C *et al.* : Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13 : 614-29
12. Albert MS, DeKosky ST, 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 ; 7 : 270-9
13. Carrillo MC, Dean RA, Nicolas F *et al.* : Revisiting the framework of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 594-601
14. Wagner M, Wolf S, Reischies FM *et al.* : Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology* 2012 ; 78 : 379-86
15. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE : Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 529-37
16. Jack CR Jr, Holtzman DM : Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* 2013 ; 80 : 1347-58
17. Noel-Storr AH1, Flicker L, Ritchie CW *et al.* : Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 96-105
18. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH *et al.* : The cerebrospinal fluid " Alzheimer profile " : easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement* 2014 ; 10 : 713-23
19. Mattsson N, Andreasson U, Persson S *et al.* : CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 251-61
20. Jack CR Jr, Barrio JR, Kepe V : Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2013 ; 126 : 643-57
21. Osborn AG : Osborn's brain : imaging, pathology and anatomy. 1st ed. Salt Lake City Amirsys 2013
22. Barkhof F, Fox N, Bastos-Leite A, Scheltens P : Neuroimaging in dementia. 1st ed. Berlin Springer 2011
23. Dumurgier J, Vercausse O, Paquet C *et al.* : Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9 : 406-13
24. Gáspárika AI, Vass L : Relation of some communication parameters to patients' education, gender and age. Teaching to communicate effectively. *Procedia Soc Behav Sci* 2014 ; 142 : 367-9
25. Duits FH, Prins ND, Lemstra AW *et al.* : Diagnostic impact of CSF biomarkers for Alzheimer's disease in a tertiary memory clinic. *Alzheimers Dement* 2015 ; 11 : 523-32
26. Rechel B, Mladovsky P, Devillé W *et al.* : Migration and health in the European Union. 1st ed. Berkshire McGraw-Hill Education 2011
27. International Organization for Migration, World Health Organization, United Nations High Commissioner for Human Rights. International migration, health and human rights. Geneva International Organization for Migration 2013

28. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R *et al.* : Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries : prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 812-26
29. Segers K, Benoit F, Colson C, Kovac V, Nury D, Vanderaspolden V : Pioneers in migration, pioneering in dementia : first generation immigrants in a European metropolitan memory clinic. *Acta Neurol Belg* 2013 ; 113 : 435-40
30. Nielsen TR, Vogel A, Phung TK, Gade A, Waldemar G : Over- and under-diagnosis of dementia in ethnic minorities : a nationwide register-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011 ; 26 : 1128-35
31. Galvin JE, Fagan AM, Holtzman DM, Mintun MA, Morris JC : Relationship of dementia screening tests with biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain* 2010 ; 133 : 3290-300

Correspondance et tirés à part :

V. INTHASOT
C.H.U. Brugmann (ULB)
Département de Neurologie
Place Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : valentine.inthasot@ulb.ac.be

Travail reçu le 7 octobre 2015 ; accepté dans sa version définitive le 12 avril 2016.