



Université de Lille

UNIVERSITE DE LILLE – DROIT ET SANTE
Année : 2020 – 2021

THESE

Présentée pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

Spécialité : Médecine

Contribution des bases de données de soin courant à
l'amélioration du diagnostic et du pronostic de la maladie
d'Alzheimer et des dégénérescences lobaires frontotemporales

Soutenue publiquement le 25 novembre 2021

Par Mélanie LEROY

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Claire Paquet – Paris

Examineurs :

Monsieur le Professeur Jean François Démonet – Lausanne

Monsieur le Professeur Grégoire Ficheur – Lille

Rapporteurs :

Madame la Professeure Audrey Gabelle – Montpellier

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Vincent Deramecourt – Lille

Monsieur le Docteur Thibaud Lebouvier – Lille

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes directeurs de thèse le Professeur Vincent Deramecourt et le Docteur Thibaud Lebouvier pour avoir accepté de m'encadrer et pour avoir partagé avec moi votre enthousiasme pour la neuropathologie et la neurologie en général. Merci de la grande pédagogie dont vous avez fait preuve, et ce bien avant le début de ma thèse.

Merci également à la Professeure Audrey Gabelle ainsi qu'à la Professeure Claire Paquet d'être rapportrices de ce travail. Et je tiens tout particulièrement à remercier la Professeure Claire Paquet d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse.

Je remercie mes examinateurs : les Professeur Jean-François Démonet et Professeur Grégoire Ficheur pour leur investissement au sein de mon comité de suivi individuel.

Je suis reconnaissante envers la Professeure Florence Pasquier de m'avoir accueillie dans son équipe, tout d'abord en tant qu'attachée de recherche clinique puis de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse.

J'exprime toute ma gratitude envers l'ensemble de l'équipe du Centre Mémoire avec qui j'ai pris plaisir à travailler toutes ses années, merci d'avoir pris le temps de répondre à mes nombreuses questions.

Par ailleurs, ce travail aurait été bien différent sans collaborations, tant d'un point de vue scientifique qu'humain, merci à Laith Abu-Nawwas, Maxime Bertoux, Julien Dumont, Grâce François, Baptiste Hallemieux, Grégory Kuchinski, Renaud Lopes, Mirco Nasuti, Thierry Phenix, François Quesque, Suzanna Schraen, Lucie Vaudran, Romain Viard et Marielle Wathelet, ainsi qu'à l'ensemble du centre Lille Neurosciences et Cognition.

Il aurait également été impossible sans Nathalie Jourdan et Catherine Ficot qui ont veillé à la qualité des données encodées dans la base de données du centre mémoire.

Pour finir, un remerciement tout particulier va pour mes amis et ma famille. Votre soutien est sans faille. Tous ces moments passés ensemble ont été plus que nécessaires pendant ces trois années de thèse. Vous représentez pour moi bien plus que ces trois lignes. Merci pour tout. Vraiment.

Financement

Cette thèse a reçu un financement du programme cadre Horizon 2020 de l'Union Européenne sous le contrat cadre n°650003 (HBP FA)



Human Brain Project



Résumé grand public

Bien que décrite depuis plus de 100 ans, la maladie d'Alzheimer (MA) n'a pas encore révélé tous ces secrets. Un des plus gros enjeux actuels est le développement d'un médicament qui ralentira, ou mieux stoppera, la progression de la maladie. La capacité de poser un diagnostic fiable est néanmoins un prérequis indispensable. Les cliniciens s'appuient sur une série de marqueurs cliniques, biochimiques et de neuroimagerie au cours de la démarche diagnostique. A l'heure actuelle, plusieurs défis restent à relever : la sensibilité des biomarqueurs du liquide cébrospinal pour diagnostiquer les lésions de la MA reste à établir, les caractéristiques des patients ayant des résultats de biomarqueurs non concordants méritent d'être étudiées, de même que la contribution de différents marqueurs pour différencier MA et démence fronto temporale (DFT), son diagnostic différentiel principal. Les bases de données de soins courants sont une source quasi inépuisable d'informations médicales, permettant de relever ces défis.

Abstract

Although described for over 100 years, Alzheimer's disease (AD) has not yet revealed all its secrets. One of the biggest challenges today is the development of a drug that will slow, or better still, stop the progression of the disease. However, the ability to make a reliable diagnosis is a prerequisite. Clinicians rely on a series of clinical, biochemical and neuroimaging markers during the diagnostic process. At present, several challenges remain: the sensitivity of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosing AD lesions remains to be established, the characteristics of patients with inconsistent biomarker results deserve to be studied, as does the contribution of different markers in differentiating AD from frontotemporal dementia (FTD), its primary differential diagnosis. Routine care databases are an almost inexhaustible source of medical information to address these challenges.

Résumé

Les biomarqueurs, tant le liquide cébrospinal (LCS), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) que la tomographie par émission de positons (TEP), ont acquis une place prépondérante dans la démarche diagnostique d'un trouble cognitif. Ils font partie intégrante des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (MA) et de son principal diagnostic différentiel, les démences frontotemporales (DFT). En 2021 cependant, l'analyse histologique, où les modifications pathologiques sont observées directement sur les tissus, reste souvent la seule méthode permettant un diagnostic de certitude.

Le centre mémoire de ressource et de recherche (CMRR) de Lille a constitué dès 1992 le réseau des consultations mémoire du Nord Pas-de-Calais, Méotis, et mis en place une base de données qui compte à ce jour plus de 120 000 patients. Fort de cette file active conséquente, notre travail a consisté à étudier les caractéristiques cliniques et biochimiques des patients MA ou DFT à différentes échelles (cas rares mais parfaitement caractérisés, cohortes monocentriques de patients ayant subi une ponction lombaire, cohortes régionales ou internationales).

Notre première étude s'est intéressée aux corrélations entre le profil biochimique du LCS et les observations *post mortem*. Nous avons pu montrer que les biomarqueurs amyloïde et tau sont moins sensibles aux pathologies correspondantes quand celles-ci ne sont pas encore complètement développées au sein du cortex, conduisant à une détection incomplète des patients présentant des changements neuropathologiques liés à une MA.

Nous nous sommes par la suite intéressés aux patients MA avec des biomarqueurs Tau, pTau et $A\beta_{42/40}$ dans le LCS pathologiques, associé à un $A\beta_{42}$ est normal. Nous avons montré que le profil cognitif, morphologique et fonctionnel des patients avec une MA et un $A\beta_{42}$ normal ne diffère pas de ceux avec un $A\beta_{42}$ pathologique.

Dans le cadre d'une DFT, les biomarqueurs du LCS sont utilisés pour écarter un diagnostic possible de MA. Néanmoins, si tel est cas, tout un spectre de pathologie reste envisageable tant les DFT sont hétérogènes. Il existe à l'heure actuelle peu de corrélations phénotype-pathologie établies, ce qui, à l'aube du développement d'un traitement ciblé, peut représenter une perte de chance pour ces patients. Nous avons souhaité constituer une cohorte multicentrique de patients avec une DFT confirmée *post mortem*, afin d'améliorer les

corrélations clinicopathologiques. Ce travail préliminaire démontre la complexité du spectre des DFT, avec de nombreux recouvrements phénotypiques et histologiques.

En complément de cette étude, nous avons souhaité considérer l'ensemble de la file active DFT du réseau Méotis. Bien que cette maladie soit rare, la mise en commun de données nous a permis d'atteindre des effectifs importants et de démontrer que les DFT se différencient des MA, tant au niveau des caractéristiques initiales, de la vitesse de progression que sur les traitements. Malgré l'utilisation des derniers critères cliniques, ces pathologies restent sous-diagnostiquées et ne doivent plus être considérées comme circonscrites aux sujets jeunes.

Bien que chaque centre mémoire soit dans la capacité de contribuer individuellement à améliorer la compréhension des maladies neurodégénératives, il semble à l'heure actuelle évident que la mise en commun des données de santé est indispensable. Nous avons travaillé dans le cadre du projet européen *Human Brain Project* à la mise en place d'un outil d'analyse de données fédérées. La *Medical Informatics Platform* permet d'effectuer des analyses complexes à partir de bases de données éloignées géographiquement, évitant ainsi les transferts, et les risques de fuites, de données de santé entre les centres de recherche.

Les données issues du soin courant sont abondantes et porteuses de nombreuses informations. A nous de les valoriser pour avancer dans la compréhension des maladies neurocognitives, défi des années à venir.

Mot clés : Neurologie, Neuropathologie, Biomarqueurs, Données de soin courant

Abstract

Biomarkers, whether cerebrospinal fluid (CSF), magnetic resonance imaging (MRI), or positional emission tomography (PET), have acquired a prominent place in the diagnostic process of a cognitive disorder. They are an integral part of the diagnostic criteria for Alzheimer's disease (AD) and its main differential diagnosis, frontotemporal dementia (FTD). In 2021, however, histological analysis, where pathological changes are observed directly on tissues, often remains the only method allowing a diagnosis of certainty.

In 1992, the Lille Memory Resource and Research Center (CMRR) set up a network of memory consultations in the Nord Pas-de-Calais region. In addition to standardizing care, it has set up a database that now includes over 120,000 patients. Based on this large active file, our work consisted in studying the clinical and biochemical characteristics of AD and FTD patients on different scales (rare but perfectly characterized cases of clinicopathological correlations, monocentric cohorts of patients having undergone lumbar puncture, regional or international cohorts).

Our first study focused on the correlations between the biochemical profile of cerebrospinal fluid (CSF) and post-mortem findings. We were able to show that amyloid and tau biomarkers are less sensitive to the corresponding pathologies when these are not yet fully developed in the cortex, leading to incomplete detection of patients with AD-related neuropathological changes.

We subsequently focused on AD patients with pathological tau and pTau biomarkers in the CSF, pathological $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio, but normal $A\beta_{42}$ levels. We showed that the cognitive, morphological, and functional profile of patients with AD and normal $A\beta_{42}$ does not differ from those with pathological $A\beta_{42}$.

In the setting of FTD, CSF biomarkers are used to rule out a possible diagnosis of AD. Nevertheless, if this is the case, a whole spectrum of pathology remains possible as FTD is so heterogeneous. There are currently few established phenotype-pathology correlations, which, at the dawn of the development of a targeted treatment, may represent a loss of chance for these patients. We wished to constitute a multicentric cohort of patients with confirmed post-mortem FTD, in order to improve clinicopathological correlations. This

preliminary work demonstrates the complexity of the FTD spectrum, with many phenotypic and histological overlaps.

In addition to this study of gold standard FTD patients, we wished to consider the entire FTD active file of the Nord Pas-de-Calais memory consultation network. Although this disease is rare, the pooling of data within the network allowed us to reach a large number of patients. This work allowed us to demonstrate that FTD differs from AD, both in terms of initial characteristics, speed of progression and treatment. Despite the use of the latest clinical criteria, these pathologies remain under-diagnosed and should no longer be considered as limited to young subjects.

Although each memory center, individually, is in a position to contribute to the advancement of science and to help better understand neurodegenerative diseases, it seems obvious at this time that the pooling of health data is indispensable. Within the framework of the European Human Brain Project, we have worked on the implementation of a federated data analysis tool. The Medical Informatics Platform allows complex analyses to be carried out from geographically distant databases, thus avoiding transfers and the risk of health data leaks between research centers.

Data from routine care is abundant and contains a lot of information. It is up to us to make the most of it to advance our understanding of neurocognitive diseases, a challenge for the years to come.

Keywords: Neurology, Neuropathology, Biomarkers and Real word Data

Table des matières

INTRODUCTION	26
LA MALADIE D'ALZHEIMER	30
GENERALITES.....	31
<i>Histoire</i>	<i>31</i>
<i>Epidémiologie.....</i>	<i>31</i>
NEUROPATHOLOGIE ET ELEMENTS DE PATHOPHYSIOLOGIE	32
<i>Pathologie amyloïde.....</i>	<i>32</i>
Composition	32
Types	33
Topographie.....	34
Éléments de pathophysiologie	35
Production.....	35
Rôle.....	36
Agrégation.....	36
<i>Dégénérescences neurofibrillaires.....</i>	<i>37</i>
Composition	37
Types	37
Topographie.....	38
Éléments pathophysiologiques.....	38
Production.....	38
Rôle.....	39
Hyperphosphorylation et agrégation	39
<i>Perte neuronale et synaptique</i>	<i>39</i>
Éléments pathophysiologiques.....	39
<i>Chronologie des évènements.....</i>	<i>40</i>
<i>Critères neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.....</i>	<i>41</i>
<i>Associations pathologiques.....</i>	<i>42</i>
Charge vasculaire	42
Angiopathie amyloïde	42
TDP-43.....	43
Corps de Lewy	43

DIAGNOSTIC.....	44
<i>Evaluation neuropsychologique.....</i>	<i>44</i>
<i>Imagerie cérébrale</i>	<i>45</i>
Imagerie par résonance magnétique	45
Tomographie par émission de positons	47
<i>Biomarqueurs du liquide cébrospinal.....</i>	<i>47</i>
Biomarqueurs de la pathologie amyloïde	47
Biomarqueurs de tauopathie	49
<i>Autres biomarqueurs.....</i>	<i>50</i>
<i>Critères diagnostiques.....</i>	<i>50</i>
La maladie d'Alzheimer préclinique.....	50
La maladie d'Alzheimer prodromale	50
La démence de la maladie d'Alzheimer.....	51
Nouveaux critères de la démence de la maladie d'Alzheimer	51
LES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTO TEMPORALES	54
GENERALITES.....	55
<i>Histoire</i>	<i>55</i>
<i>Epidémiologie.....</i>	<i>56</i>
HETEROGENEITE DES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTO TEMPORALES.....	57
<i>Clinique.....</i>	<i>57</i>
<i>Génétique.....</i>	<i>58</i>
<i>Neuropathologie</i>	<i>59</i>
Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine Tau	60
Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine Tau 3R : maladie de Pick.....	61
Maladie à grains argyrophiles.....	61
Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine Tau 4R : Paralysie supranucléaire progressive et dégénérescence cortico basale.....	61
Mutation MAPT	62
Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine TDP-43	63
Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine FUS	64
<i>Corrélations.....</i>	<i>65</i>
Génétique - Phénotype.....	66
Neuropathologie-Phénotype	66

Génétique-Neuropathologie	67
DIAGNOSTIC.....	67
<i>Présentations cliniques.....</i>	<i>67</i>
Le variant comportemental	67
Les variants langagiers	68
La forme asémantique.....	68
L'aphasie progressive non fluente.....	68
Les variants moteurs	68
<i>Diagnostic clinique.....</i>	<i>69</i>
Consultation médicale.....	69
Evaluation neuropsychologique	69
Evaluation orthophonique	70
<i>Examens paracliniques.....</i>	<i>71</i>
Imagerie par résonance magnétique	71
Tomographie par émissions de position	72
Liquide cébrospinal	73
Diagnostic génétique.....	73

LES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL DANS LE DOMAINE DE LA SANTE

..... **76**

CADRE REGLEMENTAIRE.....	78
<i>Cadre européen.....</i>	<i>78</i>
<i>Cadre national.....</i>	<i>80</i>
MEGADONNEES (BIG DATA).....	81
BASES DE DONNEES UTILISEES	82
<i>Base de données Méotis 4D.....</i>	<i>82</i>
<i>Medical Informatics Platform.....</i>	<i>83</i>

RESULTATS 1 : PREDICTION DE LA PATHOLOGIE ALZHEIMER GRACE AUX

BIOMARQUEURS DU LIQUIDE CEREBROSPINAL..... 84

INTRODUCTION	85
MATERIELS ET METHODES	86
<i>Population.....</i>	<i>86</i>

<i>Liquide cérebrospinal</i>	86
<i>Neuropathologie</i>	87
<i>Analyses statistiques</i>	87
<i>Ethique</i>	88
RESULTATS	88
<i>Population de l'étude</i>	88
<i>Détermination du seuil de positivité</i>	90
<i>Corrélations entre les biomarqueurs du liquide cérebrospinal et les scores neuropathologiques</i>	90
<i>Comparaison quantitative des biomarqueurs du liquide céphalorachidien en fonction des scores neuropathologiques A et B</i>	91
Pathologie amyloïde	91
Pathologie tau	92
DISCUSSION	95
<i>Forces et limites</i>	97
<i>Conclusions et perspectives</i>	98

RESULTATS 2 : PROFILS COGNITIF ET EN NEUROIMAGERIE DE PATIENTS AVEC UNE MALADIE D'ALZHEIMER ET UN AB₄₂ NORMAL DANS LE LIQUIDE CEREBROSPINAL 100

INTRODUCTION	101
MATERIELS ET METHODES	102
<i>Population</i>	102
<i>Biomarqueurs du liquide cérebrospinal</i>	103
<i>Neuropsychologie</i>	104
<i>Génotypage APOE</i>	104
<i>Imagerie</i>	105
<i>Neuropathologie</i>	106
<i>Analyses statistiques</i>	106
<i>Ethique</i>	106
RESULTATS	107
<i>Population de l'étude</i>	107

<i>Etude principale</i>	107
<i>Sous-étude cognitive</i>	109
<i>Sous-étude de neuroimagerie</i>	110
<i>Sous étude APOE</i>	110
<i>Corrélations pathologiques</i>	110
DISCUSSION	110
<i>Points forts et limites</i>	113
<i>Conclusion et perspectives</i>	114
RESULTATS 3 : ANALYSES FEDEREES DE DONNEES ISSUES DE LA PRATIQUE STANDARD AU SEIN DE CENTRES MEMOIRES EUROPEENS.....	116
INTRODUCTION	117
MATERIELS ET METHODES SPECIFIQUES	118
<i>Population</i>	118
Bases de données cliniques	118
Base de données ADNI	118
<i>Critères d'inclusion</i>	118
<i>Évaluation du diagnostic</i>	118
<i>Liquide cérebrospinal</i>	119
<i>Évaluation neuropsychologique</i>	119
<i>Imagerie par résonance magnétique</i>	119
Acquisition	119
Analyse	119
<i>Analyses statistiques</i>	119
Normalisation des variables.....	120
Analyse locale	120
<i>Divulgateion légale et cadre de gestion des données</i>	120
RESULTATS	121
<i>Population globale de la MIP</i>	121
Description de la population	121
<i>Volume cérébral le plus discriminant</i>	122
<i>Sous étude - Biomarqueurs</i>	122

Présentation de la population.....	122
Classification des patients avec des biomarqueurs du liquide cébrospinal, un volume entorhinal gauche et un MMSE.....	127
Algorithme non supervisé.....	127
Algorithme supervisé.....	127
DISCUSSION	129
<i>Forces et limites</i>	<i>131</i>
<i>Conclusion et perspectives.....</i>	<i>131</i>
RESULTATS 4 : CARACTERISTIQUES ET PROGRESSION DE PATIENTS AVEC UNE DEMENCE FRONTO TEMPORALE AU SEIN D’UN RESEAU REGIONAL DE CONSULTATION MEMOIRE	134
INTRODUCTION	135
MATERIELS ET METHODES	135
<i>Population.....</i>	<i>135</i>
<i>Collecte des données.....</i>	<i>136</i>
<i>Survie et mortalité.....</i>	<i>136</i>
<i>Ethique.....</i>	<i>137</i>
RESULTATS	137
<i>Population de l’étude.....</i>	<i>137</i>
<i>Caractéristiques des patients avec un syndrome de démence fronto temporale.....</i>	<i>141</i>
<i>Diagnostic des démences fronto temporales.....</i>	<i>141</i>
<i>Histoire naturelle des démences fronto temporales.....</i>	<i>142</i>
<i>Les traitements.....</i>	<i>143</i>
DISCUSSION	143
<i>Les syndromes de la démence fronto temporales diffèrent de la maladie d’Alzheimer en termes de caractéristiques de base et d’histoire naturelle.....</i>	<i>146</i>
<i>Stratégies thérapeutiques dans la démence fronto temporale.....</i>	<i>147</i>
<i>Points forts et limites</i>	<i>148</i>
<i>Conclusion et perspectives.....</i>	<i>150</i>
RESULTATS 5 : CORRELATIONS CLINICOPATHOLOGIQUES DANS LES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTOTEMPORALES	152

INTRODUCTION	153
PATIENTS ET METHODES.....	154
<i>Population</i>	154
<i>Recueil de la symptomatologie clinique</i>	154
<i>Examen neuropathologique</i>	155
<i>Analyses statistiques</i>	157
<i>Ethique</i>	157
RESULTATS	157
<i>Population de l'étude</i>	157
<i>Caractéristiques cliniques en fonction de la pathologie sous-jacente</i>	158
<i>Symptômes révélateurs en fonction de la pathologie sous-jacente</i>	159
<i>Diagnostic clinique et pathologie sous-jacente</i>	160
<i>Symptômes psycho comportementaux et pathologie sous-jacente</i>	166
DISCUSSION	168
CONCLUSION	173
DONNEES COMPLEMENTAIRES.....	179
CARACTERISTIQUES ET PROGRESSION DES PATIENTS AVEC UNE DEMENCE FRONTO TEMPORALE AU SEIN D'UN RESEAU REGIONAL DE CONSULTATION MEMOIRE.....	180
REVUE SUR LES BIOMARQUEURS DU LIQUIDE CEREBROSPINAL	191
ARTICLES EN COLLABORATION	206
<i>Publiés</i>	206
<i>Soumis</i>	206
POSTERS ET COMMUNICATIONS ORALES	206
2019.....	206
2020.....	206
ANNEXES	207
ANNEXE 1.....	208
TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES UTILISES EN SOIN COURANT AU CENTRE MEMOIRE DE LILLE ...	208
ANNEXE 2	212

RESULTATS 1, MATERIEL SUPPLEMENTAIRE	212
ANNEXE 3 :	216
RESULTATS 2, MATERIEL SUPPLEMENTAIRE.....	216
ANNEXE 4 :	218
RESULTATS 3, MATERIEL SUPPLEMENTAIRE.....	218
ANNEXE 5 :	224
RESULTATS 5, MATERIEL SUPPLEMENTAIRE.....	224
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	255

Liste des figures

Figure 1 : Dessins de dégénérescences neurofibrillaires ainsi que d'une plaque neuritique (visualisée par la méthode d'imprégnation argentique de Bielschowsky) lors d'une réanalyse du cerveau d'Auguste Deter.....	32
Figure 2 : Dépôt diffus (A), dépôt focal (B) et « <i>coarse-grained</i> » (C).....	34
Figure 3 : Progression de la pathologie amyloïde selon les stades de Thal.....	35
Figure 4 : Clivage de l'APP.....	36
Figure 5 : Agrégation du peptide amyloïde.....	37
Figure 6 : Evolution des DNF (a : pretangle (immunomarquage en microscopie électronique), b: DNF jeune, c: DNF typique, d : ghost (dessins)).....	38
Figure 7 : Stades de Braak de la pathologie Tau.....	38
Figure 8 : La cascade amyloïde selon Hardy et Higgins.....	40
Figure 9 : Copathologies.....	44
Figure 10 : Evolution de l'atrophie chez les patients avec une maladie d'Alzheimer comparé un groupe de témoins.....	46
Figure 11 : Métabolisme typique de l'hémisphère gauche d'une maladie d'Alzheimer comparé à un groupe témoin sain.....	47
Figure 12 : Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide cébrospinal.....	49
Figure 13 : Nomenclatures ATN selon Jack <i>et al.</i>	52
Figure 14 : Neuropathologie et génétique des DLFT.....	60
Figure 15: Caractéristiques histologiques des DLFT-Tau.....	63
Figure 16 : Inclusions TDP-43 somatiques (A), neuritiques (B) ou en œil de chat (C).....	64
Figure 17 : Vue latérale macroscopique (A) et coupe histochimique (B) d'une forme FUS	64
Figure 18 : Spectre clinique, pathologique et génétique des DLFT.....	65
Figure 19 : Spectre clinique des différents tauopathies.....	67
Figure 20 : Profils d'atrophie corticale chez des patients avec une démence fronto temporale.....	72
Figure 21 : Profil [¹⁸ F]FDG-TEP d'une démence fronto temporale prototypique.....	72
Figure 22 : Exemples de valorisation des données de santé.....	77

Figure 23 : Courbes ROC de la capacité des biomarqueurs $A\beta_{42}$, $A\beta_{42/40}$, pTau et Tau dans le LCS à distinguer les patients A3B3 des patients AOB0	90
Figure 24 : Matrice de corrélation.....	91
Figure 25 : Association entre les biomarqueurs du LCS et les changements neuropathologiques	94
Figure 26 : Profils AT en fonction des scores neuropathologiques A et B	95
Figure 27 : Schéma de l'étude	107
Figure 28 : Distribution des biomarqueurs du LCS chez les HA et les LA.....	109
Figure 29 : Profils neuropsychologiques de patients MA selon leur profil HA ou LA	109
Figure 30 : Partitionnement par la méthode non supervisée K-Means de la population de la sous étude en intégrant le ratio $A\beta_{42}/pTau$, le score au MMSE et le volume entorhinal gauche au modèle.....	127
Figure 31 : Classification supervisée de la population des centres de Lausanne et d'ADNI en intégrant le ratio $A\beta_{42}/pTau$, le score au MMSE et le volume entorhinal gauche au modèle	128
Figure 32 : Classification supervisée des patients MA et MCI en intégrant le ratio $A\beta_{42}/pTau$, le score au MMSE et le volume entorhinal gauche au modèle	129
Figure 33 : Caractéristiques et évolution des patients atteints de DFT dans le réseau Méotis (cas incidents de 2010 à 2016).....	139
Figure 34 : Traitements médicamenteux utilisés dans les syndromes de la DFT par rapport à la MA.	143
Figure 35 : Données longitudinales collectées dans le cadre de la cohorte DLFT <i>post mortem</i>	156
Figure 36 : Distribution des sous types neuropathologiques au sein de la cohorte de DLFT <i>post mortem</i>	158
Figure 37 : Evolution des diagnostics cliniques et distribution du dernier diagnostic au sein des différents sous types histopathologiques	165
Figure 38 : Fréquence de différents symptômes rencontrés au sein de la cohorte DLFT <i>post mortem</i>	167
Figure 39 : Fréquence de la présence d'un symptôme en fonction du sous-groupe histologique	168

Liste des tableaux

Tableau 1 : Niveaux de changement neuropathologiques liés à la maladie d'Alzheimer	42
Tableau 2 : Description des populations MA, MA+ et non MA.....	89
Tableau 3 : Description de la population MA chez les LA et les HA.....	108
Tableau 4 : Caractéristiques démographiques, biologique et clinique de la population globale de la MIP en fonction de la base de données d'origine.....	124
Tableau 5 : Caractéristiques démographiques, biologique et clinique des patients de la sous étude biomarqueurs du LCS en fonction de leur base de données d'origine.....	125
Tableau 6 : Caractéristiques démographiques, biologique et clinique des patients de la sous étude biomarqueurs du LCS en fonction de leur diagnostic.....	126
Tableau 7 : Taux d'incidence des DFT, nombre de cas et nombre personne-année par tranche d'âge	138
Tableau 8 : Démographie et présentation clinique des DFT	140
Tableau 9 : Démographie et antécédents médicaux des DLFT	161
Tableau 10 : Présentation et évolution clinique des DLFT	162

Liste des abréviations

3R	Trois répétitions
4R	Quatre répétitions
AAC	Angiopathie Amyloïde Cérébrale
ACP	Analyse en Composantes Principales
AC-PC	ligne de la commissure antérieure – commissure postérieure (<i>Anterior Commissure - Posterior Commissure line</i> en anglais)
ADNI	<i>Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative</i>
AGD	maladie des argyrophiles (<i>Argyrophylic Grains Disease</i> en anglais)
AICD	région intracellulaire de l'APP (<i>APP IntraCellular Domain</i> en anglais)
ANOVA	Analyse de la variance (<i>ANalysis Of VAriance</i> en anglais)
<i>APOE</i>	Apolipoprotéine E
APP	protéine précurseur de l'amyloïde (<i>Amyloid Precursor Protein</i> en anglais)
APP	Aphasie Primaire Progressive
APPnf	Aphasie Primaire Progressive non fluente
APPs	Aphasie Primaire Progressive sémantique
APPs α	fragment de l'APP clivé par l' α -secrétase
APPs β	fragment de l'APP clivé par l' β -secrétase
ARN	Acide RiboNucléique
ASIP	Agence des Systèmes d'Information Partagés en santé
AT	Ancien tube
ATN	Amyloïde, Tau, Neurodégénératif
AUC	Aire sous la courbe (<i>Area Under the Curve</i> en anglais)
A β	peptide beta amyloïde
A β ₄₀	fragment du peptide beta amyloïde du nucléotide 1 à 40
A β ₄₂	fragment du peptide beta amyloïde du nucléotide 1 à 42
Bac	Baccalauréat
BNA	Banque Nationale Alzheimer
<i>C9ORF72</i>	cadre de lecture ouvert 72 sur le chromosome 9 (<i>chromosome 9 open reading frame 72</i> en anglais)
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CMRR	Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COEN	<i>Centre of Excellence in Neurodegeneration</i>
COVID	Maladie à coronavirus (<i>COronaVirus Disease</i> en anglais)
CPS	Carte Professionnelle de Santé
CRB	Centre de Ressources Biologiques
CTF α	fragment C-terminal α
CTF β	fragment C-terminal β
DAPHNE	Désinhibition, Apathie, Persévérations, Hyperoralité, Négligence et perte de l'Empathie
DCB	Dégénérescence Cortico Basale

DCL	Démence à Corps de Lewy
DFT	Démence Fronto Temporale
DFTc	variant comportementale de Démence Fronto Temporale
DFTI	variant langagier de de Démence Fronto Temporale
DFTm	variant moteur de Démence Fronto Temporale
DFT-SLA	Démence Fronto Temporale associée à une Sclérose Latérale Amyotrophique
DLFT-U	Dégénérescence Fronto Temporale avec marquage à l'Ubiquitine
DIAN	<i>Dominantly Inherited Alzheimer Network</i>
DLFT	Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale
DMP	Dossier médical personnel
DNF	Dégénérescence Neuro Fibrillaire
DPO	Chargé de la protection des données (<i>Data Privacy Officer</i> en anglais)
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DV	Démence vasculaire
EBM	Médecine basée sur des preuves (<i>Evidence based medicine</i> en anglais)
EDF	Echelle de Dysfonctionnement Frontal
EDSD	<i>European Diffusion tensor imaging Study in Dementia</i>
EEDS	Espace Européen de donnée de santé
EHR	Dossier médical numérique (<i>Electronic Health Record</i> en anglais)
EMA	Agence européenne du médicament (<i>European Medicine Agency</i> en anglais)
EMIF	<i>European Medical Informatics Framework</i>
ESP	Population standardisée européenne
FDA	Agence américaine du médicament (<i>Food and Drug Administration</i> en anglais)
FDG	Fluorodésocyclucose
FET	<i>Future and Emerging Technologies</i>
FSL	<i>fMRIB Software Library</i>
FUS	FUsed in Sarcoma
GENFI	<i>GENetic Frontotemporal Initiative</i>
HA	<i>High amyloid</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HBP	<i>Human Brain Project</i>
HPN	Hydrocéphalie à Pression Normale
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
IACHe	Inhibiteur de l'Acétylcholinestérase
IADL-4	Activité instrumentales de la vie quotidienne (<i>Instrumental Activities of Daily Living</i> en anglais)
IC95%	Intervalle de Confiance de 95%
INED	Institut National d'Etudes Démographiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
IT	Innotest
IWG	Groupe de travail international (<i>International Working Group</i> en anglais)

LA	<i>Low amyloid</i>
LATE-NC	<i>Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy – Neuropathological Changes</i>
LCS	Liquide CérébroSpinal
LIL	Loi Informatique et Liberté
LP	Lumipulse
MA	Maladie d’Alzheimer
MAPT	<i>Microtubule Associated Protein Tau</i>
Mb	Megabase
MCI	troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment)
MG	Matière grise
MIP	<i>Medical Informatics Platform</i>
MMSE	Mini Mental State Examination
MNI	<i>Montreal Neurological Institut</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MP	Maladie de Parkinson
MR	Méthodologie de Référence
NA	Non applicable
NC	Non connu
ND	Non disponible
NIA-AA	<i>National Institute on Aging – Alzheimer’s Association</i>
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association</i>
NT	Nouveau tube
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pa	personne année
PGRN	ProGRaNuline
PHF-Tau	<i>Paired Helice Filament – Tubulin Associated Unit</i>
PL	Ponction Lombaire
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information
PPMI	Parkinson’s Progression Markers Initiative
PSEN1	PréSENiline 1
PSEN2	PréSENiline 2
PSP	Paralysie progressive supranucléaire (Progressive Supranuclear Palsy en anglais)
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
ROC	Fonction d’efficacité du récepteur (Receiver Operating Characteristic en anglais)
RWD	Données de soin courant (<i>Real World Data</i> en anglais)
SCB	Syndrome cortico basal
Se	Sensibilité
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNAP	<i>Suspected Non Alzheimer Disease</i>
SNDS	Système National des Données de santé
SNIIRAM	Système National d’Information Inter-Régimes de l’Assurance Maladie
SNP	polymorphismes nucléotidiques simples (<i>single-nucleotide polymorphism</i> en anglais)

Sp	Spécificité
SP8	Sous projet 8
Tau	<i>Tubulin Associated Unit</i>
TDP-43	Protéine 43 de liaison de l'ADN (<i>TAR DNA-binding Protein 43</i> en anglais)
TEP	Tomographie par Emission de Positons
UE	Union Européenne
Va	Pathologie vasculaire
VAT	<i>Visual Association Test</i>
VBM	Voxel Based Morphometry
VEG	Volume Entorhinal Gauche
VOSP	<i>Visual Object and Space Perception Battery</i>
YOD	<i>Young Onset Disease</i>
η^2	taille d'effet

Introduction

Plus de 50 millions de personnes sont touchées par la démence dans le monde, ce qui en fait un enjeu médical, économique et sociétal majeur¹. La démence représente le stade où une pathologie neurocognitive entraîne une dégradation cognitive suffisamment importante pour toucher les activités de la vie quotidienne. Il s'agit en réalité d'un mot-parapluie correspondant à de multiples étiologies. Les maladies neurodégénératives et cérébrovasculaires sont les causes prédominantes des démences. Parmi celles-ci la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer (60-80 %). Les maladies apparentées telles que la maladie à corps de Lewy (5-10%), la démence vasculaire (5-10 %) ou la démence frontotemporale (5-10 %) sont plus rares. Les associations de pathologies, ou démence mixte, représentent la vraie seconde cause de démence après la maladie d'Alzheimer². Néanmoins le terme de démence n'est plus utilisé que dans le langage courant et les cliniciens, depuis la publication de la cinquième édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), utilisent plus volontiers le terme de « trouble neurocognitif majeur ». Les troubles neurocognitifs définissent de manière plus ciblée les maladies neuro-vasculo-dégénératives entraînant un déclin cognitif, par opposition aux troubles cognitifs liés à d'autres étiologies comme l'éthylisme chronique par exemple³.

Le diagnostic étiologique reste un enjeu majeur de la prise en soin actuelle des troubles neurocognitifs, d'autant plus que la mise sur le marché de traitements dit *disease modifier* semble imminente. Les examens paracliniques tels que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP) ou le dosage des biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) ont massivement contribué à réduire les erreurs diagnostiques⁴. En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer (MA), l'apport des examens paracliniques au diagnostic a conduit à un changement de paradigme et à la publication en 2018 de critères diagnostiques recherche de la maladie d'Alzheimer, basés uniquement sur les biomarqueurs de pathologie amyloïde et Tau⁵. En pratique clinique, les biomarqueurs du LCS, seuls disponibles en France, peuvent aider à différencier une maladie d'Alzheimer d'un diagnostic alternatif comme une démence fronto temporelle (DFT) ou une dépression par exemple, de manière satisfaisante (pour revue⁶). Hormis la présence de faux positifs ou de faux négatifs, qui, bien que peu présents, ont un impact individuel non négligeable, la fiabilité des biomarqueurs du LCS est également dépendante de la complexité clinique des troubles neurocognitifs. Une pathologie amyloïde isolée peut se développer chez des personnes âgées

saines⁷, une élévation de Tau peut être retrouvée en cas de traumatisme crânien⁸ et les biomarqueurs du LCS peuvent être pathologiques bien des années avant l'apparition de symptômes⁹, complexifiant ainsi l'interprétation des résultats des dosages.

Les corrélations clinicopathologiques présentent elles aussi un certain degré d'incertitude. C'est notamment le cas pour les DFT, entité clinique sous-tendue par un spectre complexe de pathologies différentes. Les DFT peuvent se manifester par des présentations motrices, comportementales ou langagières, et être dues à l'accumulation de protéines *Tubulin Associated Unit* (Tau), *TAR DNA-binding Protein 43* (TDP-43) ou *FUsed in Sarcoma* (FUS) isolement. Un même phénotype clinique de DFT peut être dû à des pathologies différentes et inversement.

La démarche diagnostique d'un trouble neurocognitif engendre la création d'un nombre considérable de données. Ces dernières peuvent être des variables nominales, des scores d'échelles cliniques ou des mesures (variables ordinales), mais également de données plus complexes comme les IRM ou les TEP où des milliers de variables peuvent être extraites des acquisitions brutes. Or la somme des données collectées pour chaque patient venant consulter en centre mémoire, tant dans la description clinique que lors d'examen complémentaires, devrait permettre de contribuer aux enjeux diagnostiques et pronostiques, notamment dans la maladie d'Alzheimer et les démences fronto-temporales. Néanmoins ces données sont souvent localisées dans des logiciels et sous des formats différents (dossier médical informatisé, logiciel d'imagerie, base de données de biologie, ...), avec des nomenclatures voire des identifiants uniques différents. L'enjeu actuel de la recherche sur les données de soin courant reste la structuration des relations entre ces différentes sources, collectées sur différents logiciels, avec des structures internes et des méthodes d'identification qui leur sont propres. Une connaissance des différents systèmes d'information, ainsi que leur interconnexion, est indispensable à la réussite de leur mise en commun, et facilitera leur harmonisation tout comme l'identification des données aberrantes ou redondantes.

Les données issues du soin courant peuvent être valorisables à diverses échelles : monocentrique, multicentrique à faible échelle mais aussi mégadonnées nationales ou internationales. Plus l'échelle est petite, plus les données sont précises et détaillées, remontant jusqu'aux cas individuels de patients remarquables, mais la généralisation des

résultats invite à la prudence. Plus elle est grande, plus les données sont rudimentaires et globalisatrices, mais plus facilement généralisables. De la question scientifique dépendra le choix de l'échelle.

Dans le cadre de ce travail de thèse plusieurs bases de données seront utilisées : Méotis 4D limitée au Centre Mémoire de Ressource et de Recherche du CHU de Lille, Méotis 4D sur l'ensemble du réseau des consultations mémoire du Nord Pas-de-Calais, base multicentrique de patients avec une dégénérescence lobaire fronto temporale confirmée *post mortem* ainsi que la MIP *Dementia* (base européenne de patient avec un trouble neurocognitif). Les données qu'elles contiennent sont riches d'information, ce qui leur confère leur valeur scientifique mais qui représente à *contrario* un risque en cas de fuite et de divulgation de données personnelles. Les institutions, tant nationales qu'européennes, ont mis en place des réglementations visant à protéger les personnes d'où émanent ces données, tout en permettant les recherches et les collaborations. L'intégration des aspects réglementaires est un pré requis indispensable à tout travail sur les données de santé.

La maladie d'Alzheimer

Généralités

Histoire

Le premier cas de maladie d'Alzheimer a été décrit en 1907 par Alois Alzheimer, psychiatre et neuropathologiste allemand¹⁰. Il présente le cas d'une patiente de 51 ans, Auguste Deter, dont les premiers signes cliniques sont une jalousie vis-à-vis de son mari, un oubli à mesure ainsi qu'une désorientation spatiale et temporelle. Elle développera par la suite un manque du mot et des hallucinations auditives ainsi qu'une perte d'autonomie majeure. L'examen neuropathologique *post mortem* de son cerveau a montré une atrophie cérébrale marquée ainsi que des dépôts anormaux au sein des neurones et dans le neuropile. À partir des années 1970, la maladie d'Alzheimer ne sera plus considérée comme une forme uniquement précoce de processus sénile¹¹ mais bien comme une pathologie pouvant toucher des patients jeunes et des plus âgés tout en se distinguant du vieillissement cérébral normal¹². Grâce aux avancées de la médecine, la nature des dépôts a pu être identifiée, la prise en soin améliorée et des traitements symptomatiques mis sur le marché.

Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer touche actuellement plus de 50 millions de personnes dans le monde et pourrait affecter 152 millions de personnes en 2050¹. Cette augmentation peut s'expliquer en partie par l'augmentation de l'espérance de vie mondiale combinée à l'augmentation de la prévalence de la maladie avec l'âge. En effet, elle concerne majoritairement les personnes vieillissantes, la proportion de patients jeunes (premiers signes avant 65 ans) reste minoritaire (5 à 6 %)¹³.

Les facteurs de risque de développer une démence sont nombreux et interviennent à différents moments de la vie¹⁴. Certains sont modifiables comme les facteurs de risque vasculaires, l'activité physique ou le tabagisme. D'autres ne le sont pas tels que l'âge, le sexe ou le statut génétique. En effet, le risque de développer une maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge et une plus grande prévalence est observée chez les femmes. Le dernier facteur de risque non modifiable est le statut génétique, en dehors des formes familiales qui ne seront pas approfondies dans cette thèse, le gène *APOE* est impliqué dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Ce gène présente 3 allèles ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), plus ou moins fréquentes avec des impacts sur le développement de la maladie différents. En effet, bien que peu fréquente

(15 % de la population générale), l'allèle $\epsilon 4$ est le facteur de risque le plus important de la maladie d'Alzheimer sporadique. A l'inverse l'allèle $\epsilon 2$ a un effet protecteur et l'allèle $\epsilon 3$ est considéré comme « neutre »¹⁵.

Neuropathologie et éléments de pathophysiologie

Le cerveau d'Auguste Deter, première patiente décrite par Alois Alzheimer, a été analysé *post mortem*. L'examen neuropathologique macroscopique a montré une atrophie globale sans prédominance focale ainsi qu'une artériosclérose des artères principales¹⁰. L'examen microscopique a révélé une modification de la structure du neurone, l'inclusion de « filaments » dans le milieu intracellulaire ainsi que des dépôts d'un matériel anormal dans le neuropile (Figure 1).

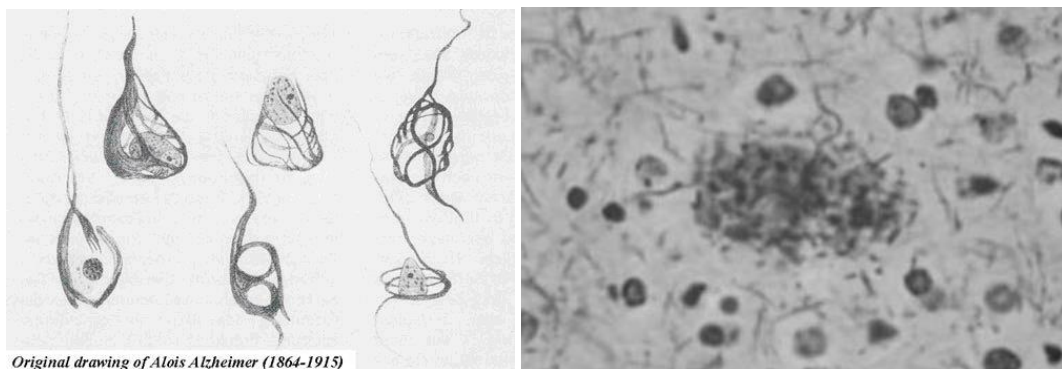


Figure 1 : Dessins de dégénérescences neurofibrillaires ainsi que d'une plaque neuritique (visualisée par la méthode d'imprégnation argentique de Bielschowsky) lors d'une réanalyse du cerveau d'Auguste Deter

La maladie d'Alzheimer se caractérise histologiquement par des lésions par excès : dépôts de peptide amyloïde et inclusions de protéine Tau hyperphosphorylée, ainsi que par des lésions négatives, non spécifiques : la perte neuronale et synaptique.

Pathologie amyloïde

Composition

Dès 1892, la présence de plaques dans la substance grise du cerveau a été décrite chez des patients déments par Paul Blocq et Gheorghe Marinescu, pathologistes à la Pitié Salpêtrière à Paris. C'est en 1911 que Max Bielschowsky, neuropathologiste allemand, a suggéré que les plaques pourraient être composées de substance amyloïde, suite au marquage des tissus cérébraux au Rouge Congo (composé ayant une propriété optique spécifique aux substances

amyloïdes). Ce n'est qu'en 1985, suite à la purification des plaques, que la nature des dépôts a pu être clairement identifiée par Georges Glenner : le peptide Aβ¹⁶.

Les patients atteints de Trisomie 21 développent une pathologie amyloïde similaire à celle de la maladie d'Alzheimer¹⁷, ce qui a conduit les scientifiques à s'intéresser au chromosome 21 dans un premier temps. En 1987, une mutation sur le gène *APP* (*Amyloid Precursor Protein*), présent sur le chromosome 21, chez des patients avec une maladie d'Alzheimer a été publiée¹⁸, confirmant l'implication du peptide amyloïde dans le développement de cette maladie. À l'heure actuelle plus de 27 mutations ponctuelles sur ce gène ont été découvertes ainsi que 22 duplications familiales de taille variable¹⁹. Des mutations sur le complexe enzymatique γ-sécrétase, impliqué dans la production d'amyloïde, ont également été retrouvées dans les formes familiales de la maladie d'Alzheimer^{20,21}.

Types

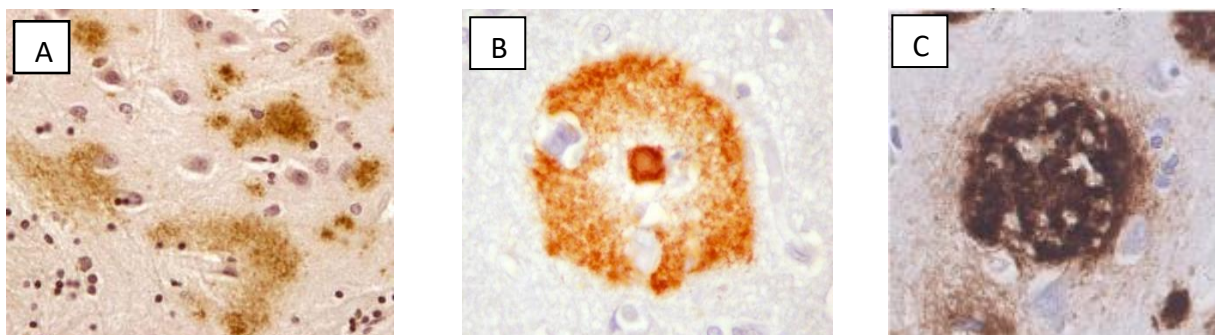
Les agrégats amyloïdes ont la particularité d'être purement extracellulaires : il s'agit donc de dépôts et non d'inclusions. Électivement localisés à la substance grise, ils prennent plusieurs aspects selon leur emplacement anatomique (isocortex ou allocortex) et histologique (parenchymateux ou vasculaire).

Les dépôts diffus (Figure 2A) sont amorphes, souvent volumineux (parfois plus de 100 μm de grand axe), à contour irrégulier^{22,23}. Ces dépôts représenteraient des formes jeunes de plaques séniles²⁴. Les dépôts diffus ne sont absolument pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Ils sont présents parfois en très grand nombre chez des personnes âgées non démentes²⁵⁻²⁷.

Les dépôts focaux (Figure 2B) sont sphériques et denses, de taille plus restreinte (30 à 40 μm). L'immunohistochimie de la protéine Tau ou les imprégnations argentiques peuvent mettre en évidence des prolongements neuritiques anormaux qui convergent sur le dépôt focal et que l'on désigne sous le terme de couronne neuritique : il s'agit alors d'une plaque neuritique ou plaque sénile²⁸, forme mature de la plaque. Les prolongements marqués par l'APP ou l'ubiquitine mais non marqués par Tau sont appelés neurites dystrophiques^{24,29,30}. Les plaques séniles présentent souvent un aspect en cible en immunohistochimie du peptide Aβ, avec un centre compact riche en Aβ₄₀. Les dépôts focaux et les plaques neuritiques sont beaucoup plus spécifiques de la maladie d'Alzheimer que les dépôts diffus, mais compte tenu de leur prévalence élevée chez le sujet âgé, leur mise en évidence est cependant banale, et il faut

réunir d'autres arguments avant de retenir l'imputabilité d'une maladie d'Alzheimer dans les troubles cognitifs.

En 2020, Boon *et al.* ont identifié un nouveau type de dépôt : les « *coarse-grained* » (Figure 2C), absent chez les patients sains, mais particulièrement présents chez les patients jeunes et chez les homozygotes *APOE4*³¹. Leur taille est similaire aux dépôts diffus (30-100 μ m) mais ils contiennent plusieurs centres denses, des pores où l'amyloïde en est absent et un contour irrégulier. Ces plaques, majoritairement composées d' $A\beta_{40}$, sont associées à une neuroinflammation importante et sont situées à proximité d'un vaisseau sanguin.



A et B : V. Deramecourt, C : B. Boon

Figure 2 : Dépôt diffus (A), dépôt focal (B) et «*coarse-grained*» (C)
(marquage histochimique antiA β)

Topographie

En 2001, Dietmar Thal, neuropathologiste allemand, a étudié la progression des lésions amyloïdes dans le cerveau de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et a publié des stades³² (Figure 3). Le stade 0 est attribué aux personnes n'ayant aucune pathologie amyloïde, plus le stade est élevé, de 1 jusqu'à 5, plus l'atteinte cérébrale progresse.

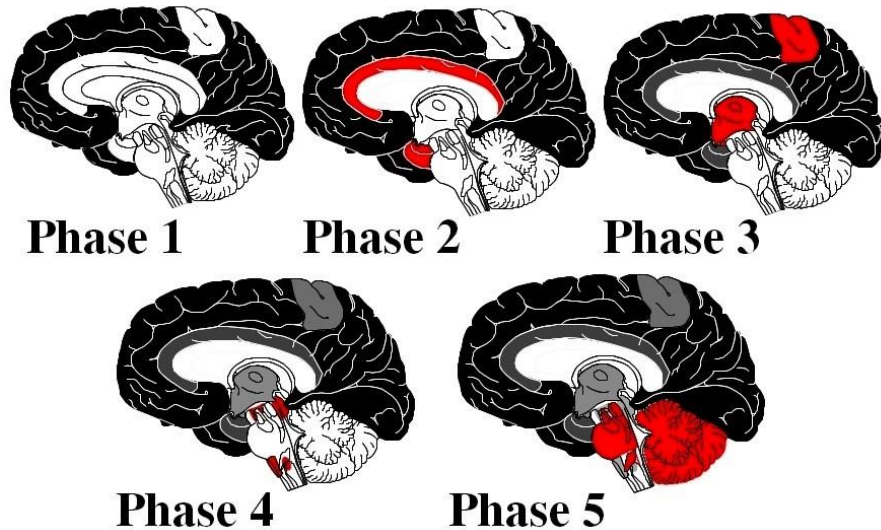


Figure 3 : Progression de la pathologie amyloïde selon les stades de Thal

Initialement la pathologie démarre dans le néocortex (stade 1), puis se propage vers l'allocortex, le cortex entorhinal et l'hippocampe (stade 2), le striatum ainsi que le gyrus cingulaire postérieur (stade 3), ensuite le mésencéphale (stage 4) et touche finalement le cervelet (stade 5).

Éléments de pathophysiologie

Production

Le peptide amyloïde, produit au sein des neurones et des astrocytes, est issu du clivage membranaire de la protéine APP. Cette protéine peut être clivée par différentes secrétases. La voie non amyloïdogénique, faisant intervenir l' α -secrétase, conduit à la production APP α , fragment neuroprotecteur. L'APP peut aussi être clivée par la β -secrétase et conduire au peptide APP β , impliqué dans la transcription de protéine. Suite à ce premier clivage, il reste un résidu CTF α ou CTF β en fonction de la secrétase initialement impliquée. Ces fragments vont néanmoins rencontrer tous les deux la γ -secrétase qui va permettre de récupérer le fragment intracellulaire AICD, mais aussi de libérer le fragment p3, sans activité pathologique connue, ainsi que le peptide A β^{33} (Figure 4).

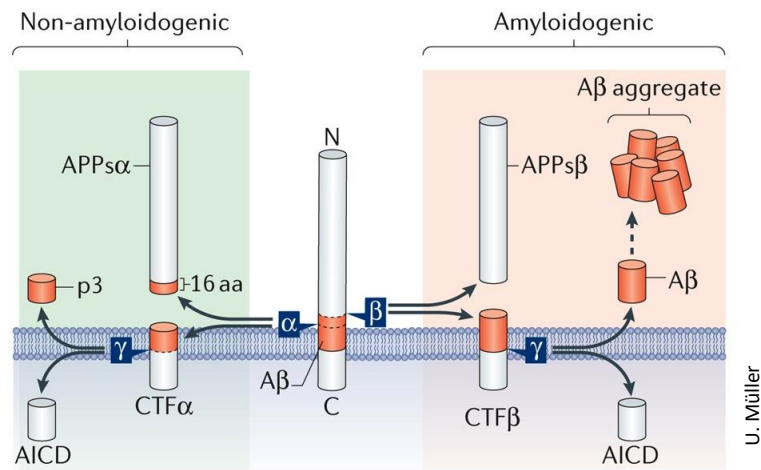


Figure 4 : Clivage de l'APP

La γ -secrétase pouvant couper le fragment $CTF\beta$ à différents niveaux, elle peut entraîner des peptides $A\beta$ de différentes longueurs, 42 et 40 acides aminés étant les formes les plus communes. Chez les personnes saines, environ 90 % du peptide $A\beta$ produit est sous sa forme $A\beta_{40}$, alors que $A\beta_{42}$ représente moins de 10 %³⁴. Au cours de la maladie d'Alzheimer, on observe une augmentation de l'activité de la β -secrétase³⁵ ainsi qu'une diminution d'environ 50 % de la concentration d' $A\beta_{42}$ dans le LCS³⁶⁻³⁸. Cependant chez certains patients, cette diminution est moins marquée, la concentration d' $A\beta_{42}$ est dans la norme. Des études ont montré qu'au sein de cette population, considérer le ratio $A\beta_{42/40}$ permettait d'estimer la baisse relative du peptide amyloïde (pour revue³⁹).

Rôle

Le peptide $A\beta$ a longtemps été considéré uniquement comme un résidu de la production d' $APPs\beta$, mais des études récentes ont montré son implication dans de nombreux mécanismes, comme colmater les fuites de la barrière hématoencéphalique ou réguler les fonctions synaptiques⁴⁰. $A\beta_{40}$ semble avoir un effet protecteur sur les neurones tant qu'il reste monomérique mais il serait aussi en capacité d'inhiber la formation de fibrilles $A\beta_{42}$ ^{41,42} ainsi que la maturation de protofibrilles d' $A\beta_{42}$ en fibres⁴³. Tout comme $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$ est toxique une fois agrégé⁴².

Agrégation

Le peptide $A\beta_{42}$ est la forme du peptide amyloïde la plus hydrophobe⁴⁴ (elle contient le plus d'acides aminés C-terminaux hydrophobes). Cette propriété physicochimique le rend plus prompt à former des oligomères. Ces derniers sont dégradés plus lentement que les

monomères, les liaisons inter peptide étant très stables, et est aussi plus toxiques. Plusieurs oligomères peuvent se regrouper pour former des protofibrilles, puis former des fibrilles s'agglomérant dans les dépôts diffus (Figure 5)

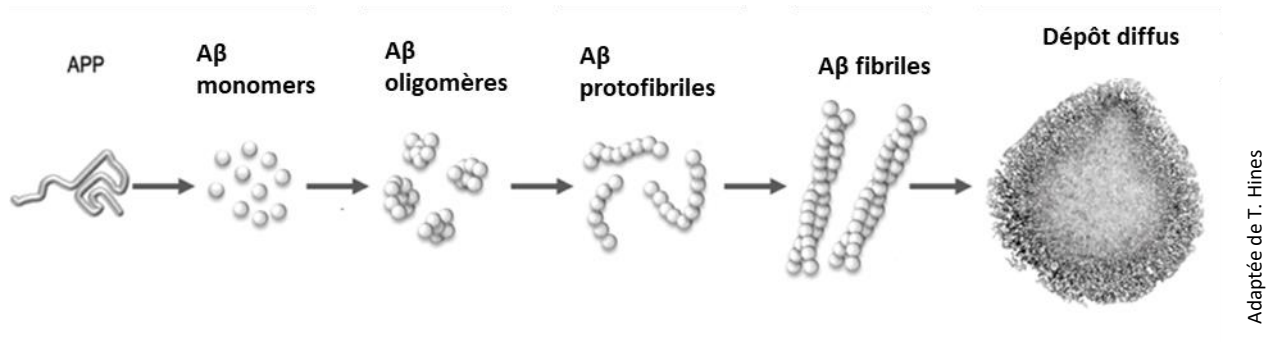


Figure 5 : Agrégation du peptide amyloïde

Dégénérescences neurofibrillaires

Composition

Lors de l'observation en 1907 du cerveau d'Auguste Deter, Alois Alzheimer a décrit une inclusion de « fibres nerveuses » dans le milieu intracellulaire, entraînant la mort du neurone : la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Des études ont montré que ces fibres nerveuses étaient en réalité des filaments de protéine Tau hyperphosphorylée qui s'agrègent en paires de filaments appariés en hélice (PHF-Tau)⁴⁵.

Types

Les DNF ont la propriété remarquable de mouler les contours du neurone qu'elles envahissent : en forme triangulaire ou "de flamme" (*flame-shaped NFT* en anglais) dans les neurones pyramidaux, les DNF adoptent la forme sphérique ou "globoïde" (*globose NFT* en anglais) des neurones des ganglions de la base ou des noyaux du tronc cérébral. A la mort des neurones, les DNF deviennent extracellulaire et persistent indéfiniment dans le parenchyme cérébral, témoin immuable du processus dégénératif. Ces DNF-fantômes (*ghost tangles*) n'induisent jamais de réaction inflammatoire. Les DNF sont loin d'être spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Elles sont retrouvées dans des pathologies si diverses (les "tauopathies") qu'on pourrait les considérer comme une forme de souffrance neuronale non spécifique.

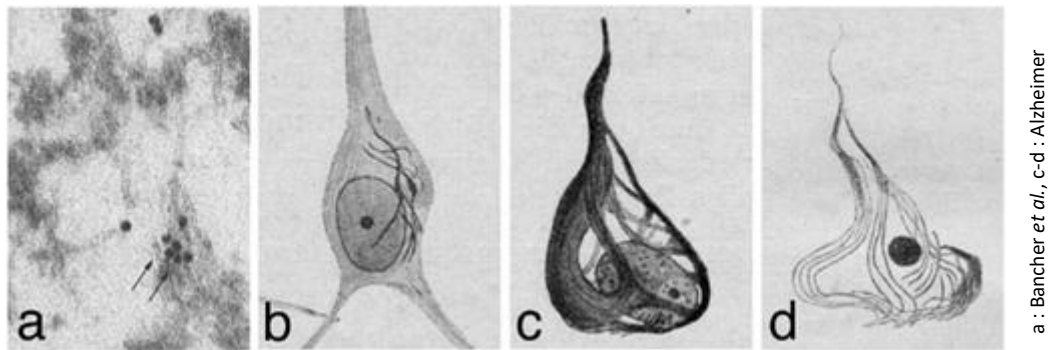


Figure 6 : Evolution des DNF (a : pretangle (immunomarquage en microscopie électronique), b: DNF jeune, c: DNF typique, d : ghost (dessins))

Topographie

En 1995, Heiko Braak *et al.* ont publié des stades montrant l'évolution topographique de la pathologie Tau. Elle démarre au niveau transenthorinal (stades I et II), puis atteint les zones limbiques (stades III et IV) et finit par toucher l'isocortex (stades V et VI) (Figure 7)⁴⁶.

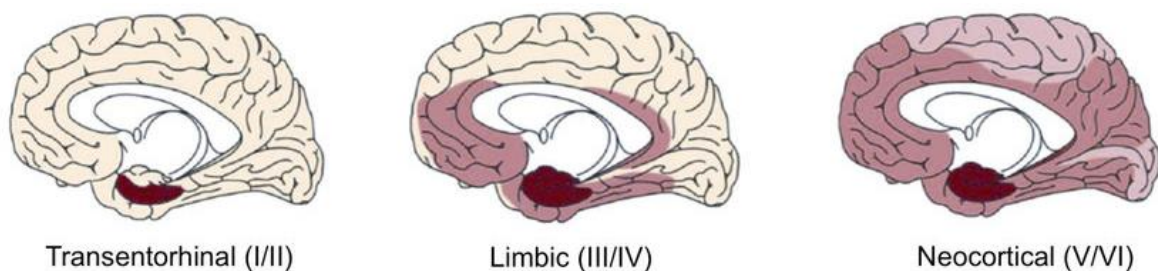


Figure 7 : Stades de Braak de la pathologie Tau

Une approche biochimique a confirmé cette classification⁴⁷ et plus récemment une analyse de data mining de TEP Tau⁴⁸. Ce travail de Vogel *et al.* a retrouvé en réalité quatre profils de propagation dont celui de Braak *et al.*, néanmoins bien qu'ayant une vision complète du cerveau, contrairement à l'histochimie, la TEP Tau ne reflète que les stades avancés de la pathologie à savoir les stades V et VI de Braak⁴⁹.

Éléments pathophysiologiques

Production

La protéine Tau est codée par le gène *MAPT*, situé sur le chromosome 17 chez l'Homme. Cette protéine peut subir plusieurs modifications post traductionnelles comme la phosphorylation, l'acétylation, la méthylation ou la glycosylation. Dans la suite de ce travail, nous nous focaliserons sur la phosphorylation qui est la modification post traductionnelle la plus couramment décrite dans les DNF. Des mutations sur le gène *MAPT* ont été découvertes,

néanmoins elles sont responsables de la forme Tau des dégénérescences lobaire fronto temporales et non pas de la maladie d'Alzheimer^{50,51}.

Rôle

La protéine Tau est retrouvée principalement dans le système nerveux central et périphérique⁵² et sert à maintenir la structure du neurone en se fixant sur les microtubules au niveau des axones^{53,54}. Son activité est régulée par son niveau de phosphorylation, en effet elle est inhibée en cas d'hyperphosphorylation⁵⁵.

Hyperphosphorylation et agrégation

La phosphorylation de Tau entraîne une perte de contact avec les microtubules⁵⁶ et permet probablement à la protéine de se déplacer pour atteindre le corps cellulaire⁵⁷⁻⁵⁹. Une hyperphosphorylation, associée à une phosphorylation anormalement localisée, est retrouvée chez les patients atteints par la maladie d'Alzheimer^{60,61} ainsi que dans les autres tauopathies⁶². Son agrégation conduira à la formation de PHF-Tau^{63,64} que l'on retrouvera au sein des neurites dystrophiques, lésion liée à une altération profonde du cytosquelette neuronal⁶⁵.

Perte neuronale et synaptique

Le nombre de neurones peut être évalué par différentes techniques mais il a été montré que dans le cas d'une maladie d'Alzheimer la perte neuronale est corrélée à l'agrégation de Tau. Cette dernière touche principalement les zones touchées par la pathologie Tau, pouvant entraîner dans ces régions, pour les formes les plus sévères, une perte jusqu'à 90 % dans certaines structures anatomiques tel que le cortex entorhinal, comparé aux témoins⁶⁶. Une étude a montré qu'avec l'âge, le nombre de terminaisons synaptiques diminue⁶⁷ également, mais pas de manière identique à la maladie d'Alzheimer⁶⁸. Dans ce contexte, la perte neuronale et synaptique sont retrouvées préférentiellement dans le lobe temporal⁶⁹, le cortex entorhinal et l'hippocampe^{68,70}, dans le cortex frontal⁷¹ ainsi que dans le lobe pariétal au niveau du gyrus supramarginal⁶⁶.

Éléments pathophysiologiques

Macroscopiquement la modification principale de la maladie d'Alzheimer est l'atrophie, bien que présente aussi chez les patients âgés⁷², elle est retrouvée de manière plus sévère chez les patients. Celle-ci est due aux pertes neuronale et synaptique, observées préférentiellement

au sein du lobe temporal interne, notamment dans le cortex entorhinal⁶⁹ et au niveau de l'hippocampe^{70,73}.

Chronologie des évènements

En 1992, Hardy et Higgins ont émis l'hypothèse de la cascade amyloïde, plaçant le dépôt de protéine amyloïde comme cause de la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires, la perte neuronale, la perte synaptique et les troubles neurocognitifs majeurs n'en étant que les conséquences (Figure 8)⁷⁴.

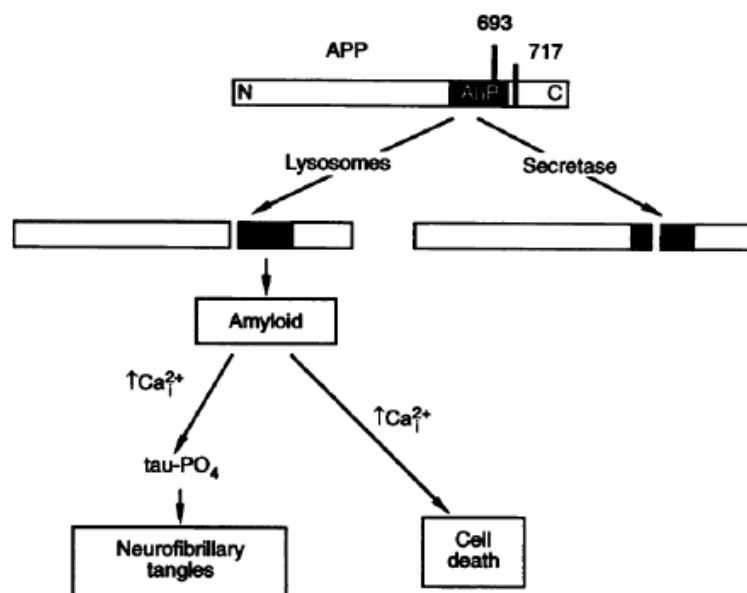


Figure 8 : La cascade amyloïde selon Hardy et Higgins

Cette hypothèse s'appuie sur les découvertes génétiques ; les mutations sur les gènes *APP*, *PSEN1* ou *PSEN2*. Ces mutations entraînent une surproduction de peptide amyloïde ou une production préférentielle d'Aβ₄₂, peptide qui a le plus tendance à s'agréger.

Une des caractéristiques des formes familiales de la maladie d'Alzheimer est l'âge d'apparition des symptômes relativement constant à travers les générations. Dans le cadre du protocole *Dominantly Inherited Alzheimer Network* (DIAN), Bateman *et al.* ont suivi sur plusieurs années des participants asymptomatiques, à risque de développer une maladie d'Alzheimer (membres d'une famille dans laquelle une mutation causale a été identifiée)⁷⁵. Cette étude a montré que le dosage d'Aβ₄₂ dans le LCS devenait pathologique en premier, environ 25 ans avant l'apparition des symptômes, puis au cours des 10 années suivantes la TEP amyloïde devenait pathologique, suivie d'une élévation de Tau et pTau dans le LCS, d'une atrophie à

l'IRM, d'un hypométabolisme en [¹⁸F]FDG-TEP et d'une mémoire épisodique altérée 10 ans avant l'apparition des symptômes. Le déclin cognitif global n'apparaît quant à lui que 5 ans avant l'apparition des symptômes.

Cet ordre d'apparition est encore soumis à question, une étude neuropathologique de Duyckaerts *et al.*⁷⁶ a montré que les dégénérescences neurofibrillaires devançaient les plaques amyloïdes de 27 ans. La chronologie des événements n'est pas encore clairement établie mais il semble acquis que la présence d'une pathologie amyloïde soit nécessaire mais non suffisante pour développer une maladie d'Alzheimer.

Critères neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer

Le National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) a publié en 2012 des recommandations sur l'examen neuropathologique lors d'une recherche de changements neuropathologiques liés à une maladie d'Alzheimer⁷⁷. Les modifications observées sont classées selon trois paramètres : l'échelle de Thal (modifiée, score de 0 à 3), l'échelle de Braak (modifiée, scores de 0 à 3) et l'échelle du CERAD (modifiée, score de 0 à 3) qui s'intéresse à la fréquence des plaques neuritiques. L'anatomopathologiste parlera donc de changements de type A_xB_yC_z, où x est le score de Thal, y le score de Braak et z celui du CERAD. En se référant à la table présentée en Tableau 1, il pourra déterminer la probabilité que les changements observés soient liés à une maladie d'Alzheimer. Uniquement les probabilités « Intermediate » et « High » (intermédiaire ou élevée) conduiront à un diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine.

Tableau 1 : Niveaux de changement neuropathologiques liés à la maladie d'Alzheimer

		B: NFT score (Braak stage) ¹		
A: A β /amyloid plaque score (Thal phases) ²	C: Neuritic plaque score (CERAD) ³	B0 or B1 (None or I/II)	B2 (III/IV)	B3 (V/VI)
A0 (0)	C0 (none)	Not ⁴	Not ⁴	Not ⁴
A1 (1/2)	C0 or C1 (none to sparse)	Low	Low	Low ⁵
	C2 or C3 (mod. to freq.) ⁷	Low	Intermediate	Intermediate ⁵
A2 (3)	Any C	Low ⁶	Intermediate	Intermediate ⁵
A3 (4/5)	C0 or C1 (none to sparse)	Low ⁶	Intermediate	Intermediate ⁵
	C2 or C3 (mod. to freq.)	Low ⁶	Intermediate	High

Associations pathologiques

Il a été montré qu'une maladie d'Alzheimer pure, composée uniquement des lésions susmentionnées, était rare et qu'en réalité les formes mixtes étaient les plus fréquentes⁷⁸⁻⁸⁵. Le terme « forme mixte » fait souvent référence à une pathologie vasculaire associée, néanmoins nous évoquerons également des co-protéinopathies.

Charge vasculaire

Les lésions vasculaires cérébrales sont fréquentes, elles peuvent conduire à des troubles cognitifs, qu'elles soient seules ou associées à une maladie d'Alzheimer^{86,87}. Elles peuvent se présenter sous forme de modifications des parois des vaisseaux (Figure 9A), de la substance blanche, de l'espace péri vasculaire (Figure 9B), ainsi que de la présence de microinfarctus et/ou de large infarctus corticaux (Figure 9C). Un score vasculaire sur 20 a été développé par Deramecourt *et al.*⁸⁶ afin d'estimer la fréquence relative de ces lésions au sein des lobes frontaux et temporaux, de l'hippocampe et des ganglions de la base.

Angiopathie amyloïde

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) se caractérise par le dépôt de peptide A β ₄₀ dans les vaisseaux cérébraux (Figure 9D), au sein des capillaires corticaux (type 1) ou des artères leptoménigées (type 2)⁸⁸. Elle peut conduire à des macrohémorragies lobaires, des microhémorragies, de la sidérose superficielle et pour les formes plus occlusives à des microinfarctus, des lésions de la substance blanche et les dilations des espaces périvasculaires (pour revue⁸⁹). Elle peut également être présente sans maladie d'Alzheimer surajoutée chez les personnes âgées⁹⁰.

Sa prévalence augmente avec l'âge et l'AAC de type 1 est favorisée par l'allèle *ApoE* ϵ 4^{78,91,92}.

L'AAC entraîne un déclin cognitif, qu'elle soit associée ou non à une MA^{93,94}. Le poids cette pathologie est difficilement estimable de par la variété de ses manifestations. Il est probable que l'impact varie en fonction du type de lésions, de son nombre et de sa localisation (pour revue⁹⁵).

TDP-43

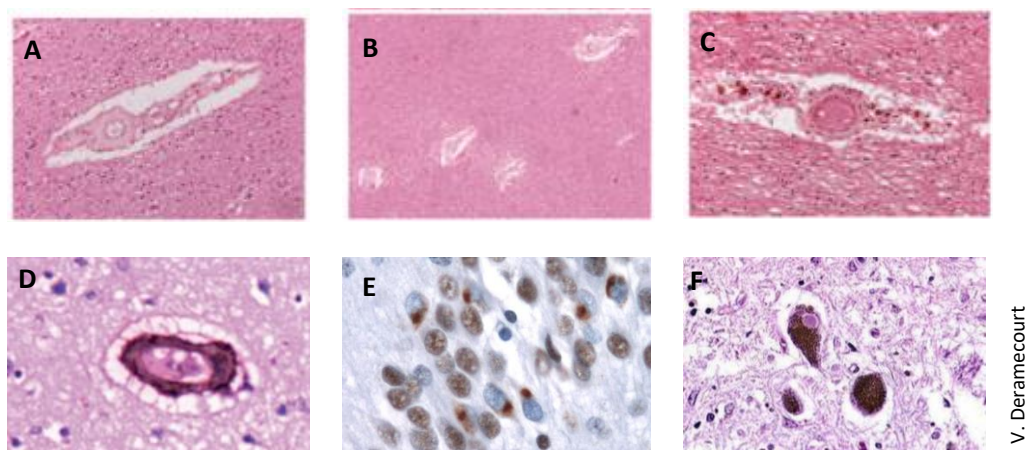
La protéine TDP-43 est une ribonucléoprotéine et a un rôle de régulation du trafic des acides ribonucléiques (ARN). Il s'agit d'une des protéines principales impliquées dans les dégénérescences lobaires fronto temporales, également retrouvée chez des patients âgés, on parle alors d'encéphalopathie TDP-43 à prédominance limbique liée à l'âge⁹⁶ (LATE-NC). Sa prévalence augmente avec l'âge, sans forcément la présence de troubles cognitifs associés⁷⁸. Elle est favorisée par l'allèle *ApoE* $\epsilon 4$ ^{78,97}. Le profil LATE-NC est associé à une atteinte cognitive, mais pas à un diagnostic de DFT⁹⁸. Le concept de LATE-NC est encore débattu car il pourrait, en réalité, correspondre à une forme précoce de copathologie MA – DLFT^{99,100}.

Corps de Lewy

Tout comme la maladie d'Alzheimer, la maladie à Corps de Lewy (DCL) est une protéinopathie. L' α -synucléine s'accumule de manière intracellulaire dans certaines régions du cerveau (Figure 9F). Elle partage cette caractéristique avec la maladie de Parkinson. On peut retrouver des accumulations d' α -synucléine, les corps de Lewy, au niveau du tronc cérébral puis au sein du système limbique pour finalement atteindre le néocortex mais aussi se circonscrire à l'amygdale^{101,102}.

Sa prévalence augmente avec l'âge, sans forcément la présence de troubles cognitifs associés^{78,103}. Elle est favorisée par l'allèle *ApoE* $\epsilon 4$ ^{78,104}.

L'impact de la co-présence de corps de Lewy chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer semble être subtile¹⁰⁵. Une étude rapporte plus de troubles neuropsychiatriques (mesurés par la *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire*) et plus de troubles moteurs (mesurés par l'*Unified Parkinson Disease Rating Scale*) chez les patients MA-DCL que chez les patients MA⁸². D'autres constatent que les fluctuations cognitives apparaissent plus tôt chez les patients MA-DCL que chez les patients MA¹⁰⁶. A l'inverse, une étude n'a pas montré de différence de présentation clinique entre ces deux populations¹⁰⁷.



V. Deramecourt

Figure 9 : Copathologies

A : Artériosclérose, B : Saignement périvasculaire, C : Dilatation des espaces périvasculaires, D : Angiopathie amyloïde, E : LATE-NC et F : Corps de Lewy.

Diagnostic

Dans le cadre de cette thèse nous nous sommes focalisés sur les données de soin courant, la démarche diagnostique dans le cadre d'une suspicion d'une maladie d'Alzheimer couvre de nombreux aspects cependant nous ne présenterons dans ce chapitre que ceux qui ont été étudiés au cours de ce travail.

Evaluation neuropsychologique

Le clinicien peut, pour détecter la présence de troubles, utiliser une échelle d'évaluation de l'efficience cognitive globale, le Mini Mental State Examination (MMSE) sur 30 points¹⁰⁸. Et s'il le juge nécessaire, approfondir grâce à une évaluation neuropsychologique. Cette dernière est composée de trois temps principaux : l'anamnèse, la passation de tests standardisés et normés ainsi que l'interprétation psychométrique et cognitive des résultats. L'anamnèse permettra de recueillir la plainte du patient (et/ou de son entourage) mais également permettra au neuropsychologue d'avoir une première appréciation des capacités d'expression orale et de compréhension du patient ainsi que du niveau de conscience des difficultés. Plusieurs domaines pourront être évalués, par divers tests, le choix tiendra compte des capacités psychomotrices et sensorielles du patient, de son niveau socio culturel mais également de la question clinique posée. L'évaluation neuropsychologique peut s'intéresser à la mémoire (épisode, sémantique, de travail, ...), aux fonctions exécutives, aux fonctions attentionnelles, au calcul, aux praxies, aux gnosies, à l'orientation, au raisonnement et/ou à la cognition sociale par exemple. La plupart des tests utilisés au centre mémoire de Lille sont

présentés en Annexe 1. Le DSM-5¹⁰⁹ considère qu'un déficit mnésique est nécessaire mais pas suffisant pour définir une maladie d'Alzheimer, en effet au moins un second domaine doit être également déficitaire. Toutefois, des formes atypiques de la maladie d'Alzheimer ont été décrites : une forme langagière dite aphasie primaire progressive logopénique^{110,111}, une forme dyséxécutive/comportementale¹¹², ainsi qu'une forme visuelle, l'atrophie corticale postérieure ou syndrome de Benson^{113,114}.

Imagerie cérébrale

Imagerie par résonance magnétique

Dans le cadre des maladies neurodégénératives, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du cerveau est une méthode d'imagerie non invasive qui permet de visualiser les changements morphologiques d'un patient et d'identifier des causes traitables de troubles cognitifs comme une hydrocéphalie à pression normale (HPN).

Il existe de nombreux types de changements morphologiques cérébraux et de nombreuses raisons de les objectiver. Dans le cadre de la démarche diagnostique d'un trouble neurocognitif, les cliniciens seront plus attentifs à une atrophie, tout comme à sa topographie, mais aussi à une potentielle participation vasculaire.

L'atrophie est la conséquence de la perte neuronale et synaptique. Elle peut être observée au cours du vieillissement normal⁷², mais aussi dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée par exemple (pour revue¹¹⁵). Des échelles semi quantitatives ont été mises en place pour aider le clinicien à déterminer si une atrophie est normale ou pathologique^{116,117}. Néanmoins il est crucial de tenir compte de l'âge du patient et de la symétrie, ou non, de l'atrophie pour conclure du caractère pathologique de l'observation radiologique.

Les lésions IRM caractéristiques d'une participation vasculaire sont les hypersignaux de la substance blanche, les lacunes et les micro saignements. Elles sont très fréquentes, une étude en population générale a montré que seules 5 à 10 % des personnes de plus de 45 ans n'ont aucuns hypersignaux de la substance blanche et que leur nombre et volume augmentaient avec l'âge. Les cliniciens ont à leur disposition une échelle permettant de stratifier les hypersignaux comme absents, ponctiformes, légèrement confluents ou confluents¹¹⁸. Les infarctus silencieux sont retrouvés dans 8 % à 28 % chez les personnes asymptomatiques

âgées, la prévalence augmentant avec l'âge¹¹⁹. Ils peuvent être associés à des troubles cognitifs et moteurs subtiles¹¹⁹. Les micro saignements quant à eux sont présents chez 5 à 30 % des patients asymptomatiques âgés, la prévalence augmentant avec l'âge^{120,121}. Du nombre de micro saignements et de leur localisation dépendra le type de vasculopathie. L'angiopathie amyloïde peut être détectée par IRM, grâce à des micro saignements lobaires sans autre cause pouvant les expliquer comme un traumatisme crânien par exemple^{122,123}.

L'évolution classique d'une maladie d'Alzheimer commence par une atrophie de l'hippocampe, du cortex entorhinal, du gyrus fusiforme préférentiellement à gauche, puis elle attendra le lobe temporal médian et inférieur puis finalement le cortex associatif temporo pariétal et frontal¹²⁴ (Figure 10). Cette progression représente 70 % des cas. Une progression limbique prédominante, une épargnant l'hippocampe ainsi qu'une n'entraînant qu'une atrophie minime ont aussi été décrites^{125,126}.

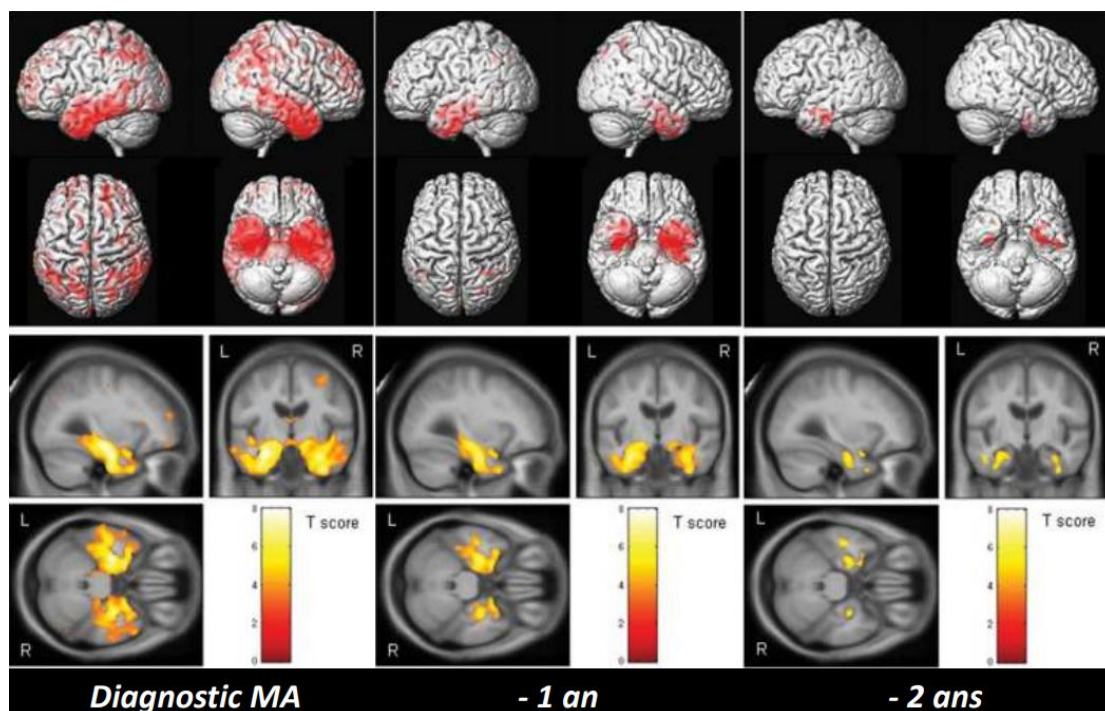


Figure 10 : Evolution de l'atrophie chez les patients avec une maladie d'Alzheimer comparé un groupe de témoins

L : gauche, MA : Maladie d'Alzheimer, R : gauche

Il a été montré que l'IRM était un bon marqueur de la maladie d'Alzheimer lors d'études neuropathologiques^{125,127}. Elle a depuis intégré les critères diagnostiques¹²⁸.

Tomographie par émission de positons

Tout comme l'IRM, la Tomographie par Emission de Positons (TEP) est un examen d'imagerie in vivo, peu invasif, permettant d'évaluer le métabolisme ainsi que la présence d'une pathologie amyloïde ou Tau grâce à des marqueurs spécifiques. Ces radiotraceurs émettent des positons capturés par la caméra TEP. Dans le cadre du soin, seul le métabolisme cérébral peut être mesuré par injection de [¹⁸F]-Fluoro-2-deoxyglucose ([¹⁸F]FDG). La [¹⁸F]FDG-TEP reflète d'activité synaptique globale¹²⁹, le traceur se fixant au niveau des tissus consommant du glucose. Au cours du vieillissement cérébral, on observe une diminution globale du métabolisme¹³⁰ avec un profil différent de celui de la maladie d'Alzheimer (pour revue¹³¹) montrant une diminution du métabolisme dans le cortex associatif, notamment au niveau du cortex pariétal et temporal (Figure 11)

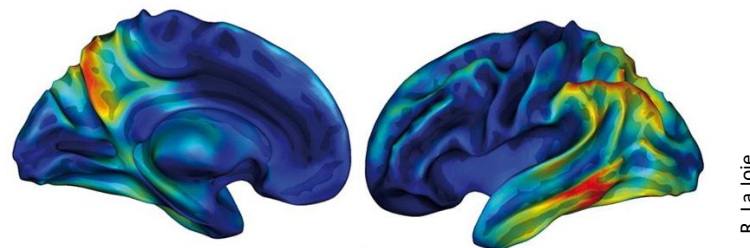


Figure 11 : Métabolisme typique de l'hémisphère gauche d'une maladie d'Alzheimer comparé à un groupe témoin sain

Le rouge est représentatif d'un hypométabolisme plus marqué dans le groupe maladie d'Alzheimer que dans le groupe témoin sain

Biomarqueurs du liquide cébrospinal

Le liquide cébrospinal (LCS) est en contact direct avec le liquide interstitiel où se trouvent les neurones. Toutes les modifications biochimiques de ce dernier y sont donc potentiellement reflétées¹³². Relativement facile d'accès par la ponction lombaire, le LCS a très tôt été identifié comme une source potentielle de biomarqueurs de maladies neurodégénératives. Entre 1984 et 1986, le peptide A β ₄₂ et la protéine tau ont été identifiés comme les composants protéiques majoritaires des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires, respectivement. Logiquement, A β ₄₂ et tau ont rapidement été dosés dans le LCS.

Biomarqueurs de la pathologie amyloïde

Les premiers dosages immuno-enzymatiques d'A β ₄₂ sont apparus en 1995 pour discriminer la maladie d'Alzheimer versus des contrôles sains. Si la diminution de la concentration d'A β ₄₂ est

rapidement mise en évidence dans la maladie d'Alzheimer, il a fallu attendre quelques années pour obtenir la démonstration qu'elle est bien le reflet de la pathologie amyloïde. La diminution de la concentration d'A β ₄₂ est en effet fortement corrélée à la charge amyloïde à l'autopsie¹³³. Dans la maladie d'Alzheimer, la concentration d'A β ₄₂ est abaissée en moyenne à 56 % des valeurs normales¹³⁴. La diminution d'A β ₄₂ serait liée à son caractère très hydrophobe, prompt à s'agréger en feuillets bêta. Cette caractéristique physicochimique entraînerait sa captation rapide par les dépôts amyloïdes dès lors qu'ils se forment, et une diminution de sa libération dans le liquide interstitiel et le LCS (Figure 12). De complexes analyses de protéomique quantitative semblent confirmer une diminution de la clairance d'A β ₄₂ dans la maladie d'Alzheimer sporadique¹³⁵. Néanmoins, la diffusion des protéines entre le liquide interstitiel du parenchyme cérébral et le LCS recèle encore bien des inconnues, en physiologie comme en pathologie, et tous les mécanismes aboutissant à la diminution d'A β ₄₂ ne sont pas encore compris¹³⁶. La concentration d'A β ₄₂ dans le LCS dépend également de la production totale d'A β . Les « forts producteurs » d'A β ont par conséquent des concentrations d'A β ₄₂ plus élevées. En présence d'une pathologie amyloïde, la concentration d'A β ₄₂ s'abaisse également mais peut rester dans les normes. Le ratio A β ₄₂/A β ₄₀ permet d'appréhender cette diminution relative d'A β ₄₂¹³⁷. Pour mémoire le terme de « fort producteur » d'A β , couramment employé, est impropre car on ignore si cette élévation de la concentration d'A β résulte d'une surproduction ou d'une diminution de clairance.

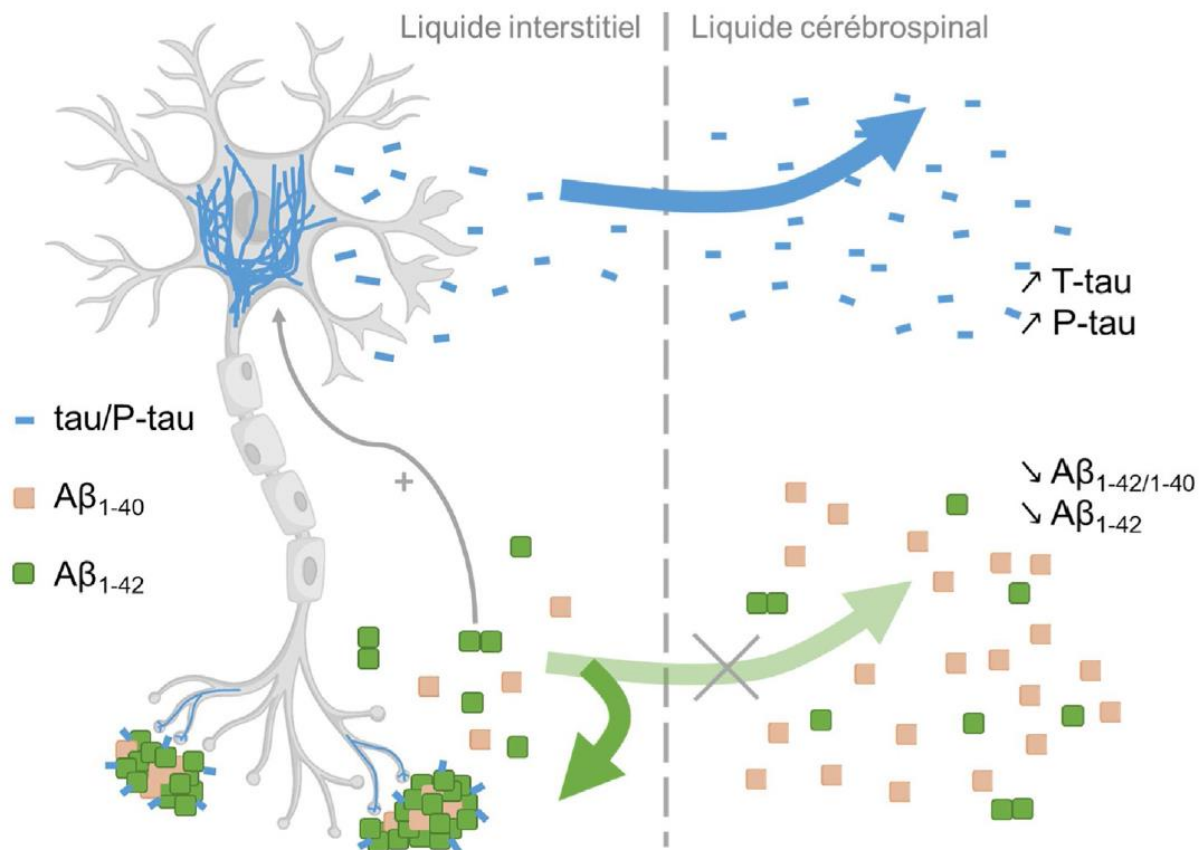


Figure 12 : Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide cérébrospinal

Biomarqueurs de tauopathie

Les premiers dosages immuno-enzymatiques de protéine Tau sont apparus en 1993. Si le dosage discriminait, dès les premières expériences, maladie d'Alzheimer comparée aux contrôles sains, il est vite apparu que l'élévation de Tau n'était pas spécifique, puisqu'elle est également observée dans les traumatismes crâniens ou les accidents vasculaires cérébraux. La protéine T-tau est également élevée de façon majeure dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ce qui en fait un marqueur de neurodégénérescence non-spécifique¹³⁸. Néanmoins, il existe une corrélation positive entre la concentration de Tau dans le LCS et la pathologie neurofibrillaire¹³³. Tau s'élève dès les premiers stades de Braak, qui définissent la progression temporo-spatiale des dégénérescences neurofibrillaires. Néanmoins, l'élévation de T-tau ne survient que s'il y a une pathologie amyloïde associée¹³³. Dans la maladie d'Alzheimer et les autres tauopathies, la protéine Tau est hyperphosphorylée sur de nombreux aminoacides préalablement à son agrégation. La phosphorylation de Tau ne s'élevant pas ou peu après un accident vasculaire cérébral, ni dans les autres pathologies neurodégénératives, son dosage a été testé comme marqueur spécifique de la maladie d'Alzheimer. Des corrélations positives

entre pTau et la pathologie neurofibrillaire ont été identifiées sur des études de corrélations autopsiques¹³³. La protéine pTau₁₈₁, dont le dosage immunoenzymatique est apparu dès 1995, s'est ensuite imposée dans les kits commerciaux.

Autres biomarqueurs

D'autres biomarqueurs ont été développés comme la TEP amyloïde ou Tau. Néanmoins, compte tenu de l'absence de remboursement, ils ne font pas partie des examens réalisés dans la pratique standard française. Les biomarqueurs sanguins de maladies neurodégénératives sont prometteurs mais appartiennent encore au domaine de la recherche.

Critères diagnostiques

La maladie d'Alzheimer est en réalité un continuum puisque les biomarqueurs (LCS, IRM et TEP) deviennent pathologiques plusieurs années avant l'apparition des symptômes⁹. Trois phases sont décrites : la MA préclinique, la MA prodromale et la démence de la MA.

La maladie d'Alzheimer préclinique

La phase préclinique peut être divisée en trois stades⁹. Dans un premier temps les patients ont une amyloïdose asymptomatique qui se traduit par une TEP amyloïde et/ou A β ₄₂ dans le LCS pathologique. Lors du stade 2, une neurodégénérescence peut être observée par la TEP FDG, l'IRM fonctionnelle, les biomarqueurs (élévation de pTau et Tau dans le LCS) et/ou une atrophie hippocampique sur l'IRM structurale. Et finalement au stade 3, un déclin cognitif subtil se surajoute. Certains patients n'évoluent pas au-delà des stades 1 ou 2, mais ceux qui atteignent le stade 3 sont plus à risque de progresser vers des troubles neurocognitifs (mineurs puis majeurs).

La maladie d'Alzheimer prodromale

La phase prodromale regroupe les patients avec un trouble neurocognitif mineur lié à une MA. Le concept de trouble neurocognitif mineur (autrefois dénommé MCI, *mild cognitive impairment*) a été développé pour mieux décrire la situation des patients avec un trouble neurocognitif significatif mais sans impact sur leur autonomie. Il représente un stade syndromique prédéméntiel. Il se caractérise par une plainte mnésique confirmée par un proche, un déficit de mémoire objectivé par des tests neuropsychologiques, supérieur à 1 écart type de la norme pour l'âge et le niveau culturel, l'absence d'autre trouble cognitif ainsi que la préservation de l'autonomie dans les activités quotidiennes selon le DSM-5¹⁰⁹. L'enjeu

reste de déterminer si le patient va évoluer vers une démence et, le cas échéant, d'en déterminer l'étiologie. Les patients MCI ont un risque relatif d'évoluer vers une démence de 3.3 et vers une maladie d'Alzheimer de 3.0 comparé à des personnes saines appariées en âge¹³⁹. Les critères de Albert *et al.* définissent la phase prodromale comme un MCI avec des biomarqueurs de la MA tels que la ponction lombaire, l'IRM ou la TEP¹⁴⁰.

La démence de la maladie d'Alzheimer

Les premiers critères de la maladie d'Alzheimer ont été établis par le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) en 1984¹⁴¹. Suite aux nombreuses avancées dans le domaine, ils ont été mis à jour par le *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) en 2011¹⁴². Les biomarqueurs des pathologies amyloïde et Tau sont à présents intégrés aux critères diagnostiques et différents stades de la pathologie ont été décrits. Dans le cas d'un trouble neurocognitif majeur lié à une maladie d'Alzheimer, deux profils sont distingués : la forme amnésique, la plus fréquente, dans laquelle les troubles mnésiques sont prédominants, et la forme non amnésique qui regroupe la présentation langagière, la présentation visuospatiale et la présentation dysexécutive¹⁴³. Le diagnostic reste probabiliste, la présence d'examen complémentaires concordants comme la PL, l'IRM et/ou la TEP augmenteront le degré de confiance du clinicien, la certitude ne pouvant être apportée que par l'analyse *post mortem*. Les biomarqueurs sont divisés en deux catégories ; ceux qui sont en mesure d'objectiver une pathologie amyloïde : A β ₄₂ dans le LCS ou une TEP amyloïde et ceux qui peuvent objectiver une dégénérescence neuronale : Tau et pTau dans le LCS, hypométabolisme en TEP FDG ou atrophie à l'IRM.

Nouveaux critères de la démence de la maladie d'Alzheimer

En 2014, l'*International Working Group* (IWG) propose des critères diagnostiques de recherche qui accordent une place privilégiée aux biomarqueurs¹²⁸. Les présentations de maladie d'Alzheimer sont là encore divisées en deux ; la forme typique (amnésique) et la forme atypique (atrophie corticale postérieure et variant logopéniq). Néanmoins, les auteurs ont souhaité différencier les biomarqueurs de diagnostic des biomarqueurs de progression. Ces derniers manquant de spécificité quant aux pathologies observées, comme l'atrophie en IRM ou l'hypométabolisme en TEP, ont été exclus des critères cliniques, mais peuvent être utilisés pour estimer la progression de la maladie. Les auteurs n'ont gardé que

les biomarqueurs de la PL et la TEP amyloïde comme biomarqueurs spécifiques au diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Plus récemment, une définition biologique du continuum de la maladie d'Alzheimer a été publiée⁵ par le NIA-AA. Elle représente un changement de paradigme puisqu'elle ne considère plus les stades cliniques mais uniquement les biomarqueurs (LCS, IRM et/ou TEP). La classification ATN⁵ repose sur trois catégories :

- **A** pour les marqueurs de la pathologie amyloïde : $A\beta_{42}$ ou $A\beta_{42/40}$ dans le LCS ainsi que la TEP amyloïde
- **T** pour les marqueurs de la pathologie Tau : pTau dans le LCS ainsi que la TEP Tau
- **N** pour les marqueurs de la mort neuronale : Tau dans le LCS ainsi que l'atrophie sur l'IRM ou un hypométabolisme sur la [¹⁸F]FDG-TEP.

Un signe + sera associé aux lettres correspondant aux biomarqueurs pathologiques et un – quand ceux-ci seront dans les normes, conduisant à une nomenclature $A^+T^+N^+$ par exemple. Selon Jack *et al.*, tous les patients ayant une pathologie amyloïde (A^+) s'inscrivent dans le continuum Alzheimer (Figure 13).

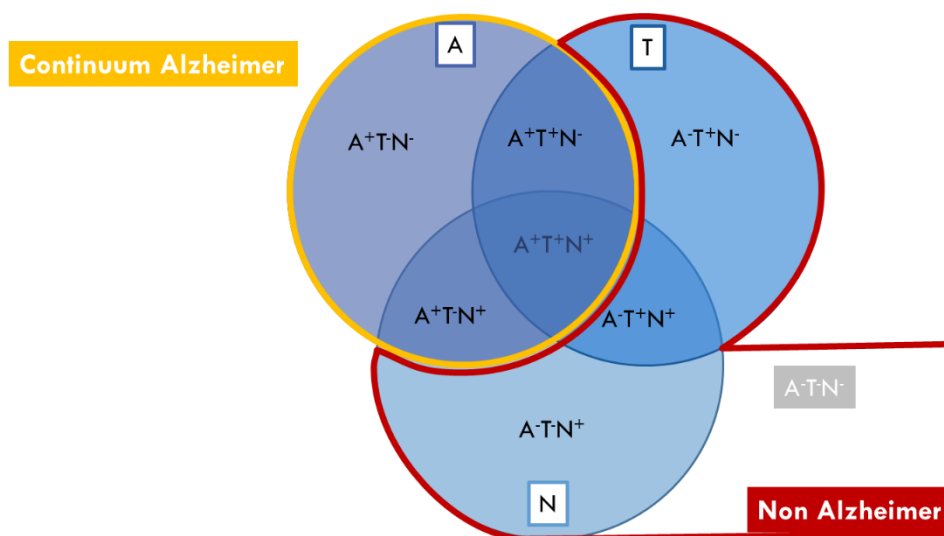


Figure 13 : Nomenclatures ATN selon Jack *et al.*

Cette classification, bien que très utilisée et pouvant s'appliquer à tout stade de la pathologie, se heurte à quelques limites ; elle peut entraîner une confusion entre une maladie d'Alzheimer et une pathologie Alzheimer, potentiellement sans symptôme et ne nécessitant donc pas d'annonce diagnostique, la faible fiabilité prédictive des biomarqueurs, et la sous-estimation de l'impact de co-pathologies par exemple (pour revue¹⁴⁴).

En 2021, l'IWG a publié des recommandations quant à l'usage des biomarqueurs dans la pratique clinique, tout en revenant à une définition clinico-biologique de la maladie d'Alzheimer. Comme l'institut Cochrane avant eux¹⁴⁵⁻¹⁵⁰, les auteurs recommandent d'utiliser les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer uniquement chez des patients chez qui le phénotype de trouble neurocognitif majeur lié à une maladie d'Alzheimer est compatible. Dans le cas de biomarqueurs ne corroborant pas cette hypothèse diagnostique, plusieurs diagnostics différentiels pourront être évoqués, notamment les dégénérescences lobaires fronto temporales.

Les dégénérescences lobaires fronto temporales

Généralités

Histoire

En 1906, Arnold Pick décrit des pathologies neurodégénératives dites « atrophies circonscrites »¹⁵¹, mais ce n'est qu'en 1911 qu'Alois Alzheimer décrit une inclusion neuronale sphérique argyrophile qu'il nommera le corps de Pick, en hommage aux premières descriptions cliniques du médecin éponyme¹⁵². Il s'agit d'une lésion emblématique des dégénérescences lobaire fronto temporales (DLFT) mais elle est en réalité peu fréquente¹⁵³.

En 1923, A. Gans décrit un syndrome frontal progressif, qu'il nommera maladie de Pick en hommage à son mentor. En 1987, suite à l'augmentation des situations délicates de patients avec une présentation clinique similaire aux descriptions de Pick, mais sans pathologie Pick ou MA à l'examen *post mortem*, le groupe de recherche de l'Université de Lund, en Suède, a organisé une conférence satellite du congrès international de neuropathologie dédiée à la démence frontotemporale (DFT). Le groupe de recherche définira la « dégénérescence du lobe frontal de type non Alzheimer » avec ou sans corps de Pick, se manifestant avec un syndrome comportemental¹⁵⁴. Grâce à la création de consortium, la recherche s'accélère. En 1994, le groupe de Lund et Manchester définit les premiers critères diagnostiques des DFT ainsi que ses 3 sous-types : comportemental, aphasique et sémantique¹⁵⁵. En 1998 Neary *et al.* décrivent le spectre des dégénérescences lobaires fronto temporales cliniques, et plus spécifiquement la présentation comportementale (DFTc) ainsi que les formes langagières : l'aphasie progressive primaire non fluente (APPnf) et la démence sémantique (APPs)¹⁵⁶. Les critères ont depuis été remis à jour^{157,158}. **De nombreuses terminologies ont été proposées pour ce spectre de pathologie ; dans notre travail, la démence fronto temporale (DFT) fera références aux différentes présentations cliniques alors que le terme dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) ne sera employé que pour les pathologies.**

A cette époque, la neuropathologie des DLFT reste encore floue, les auteurs distinguant un groupe avec corps de Pick, un groupe avec lésions du motoneurone et un groupe « sans histopathologie distinctive ». Mais comme pour la maladie d'Alzheimer, des avancées significatives vont être faites grâce à la biologie. En 1998, une mutation responsable d'une forme autosomale dominante de DLFT est découverte sur le gène *Microtubule Associated Protein Tau* (MAPT, chromosome 17), démontrant l'implication de la protéine Tau dans

certaines DLFT^{50,51}. En 2005, faute de pouvoir identifier la nature protéique des inclusions, on désigne par le terme DLFT-U, les DLFT caractérisées par des inclusions marquées à l'ubiquitine. L'ubiquitine est un groupement permettant aux cellules de reconnaître les protéines à cataboliser¹⁵⁹. Ce marquage aspécifique regroupait les DLFT « sans histopathologie distinctive »^{160,161}. L'année suivante, Neumann *et al.* ont montré que dans la grande majorité des DLFT-U les inclusions ubiquitylées sont constitués de TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), une ribonucléoprotéine¹⁶². En 2009, une seconde ribonucléoprotéine est décrite : Fused in Sarcoma (FUS)¹⁶³. Ces découvertes neuropathologiques ont permis des avancées sur la génétique des DLFT. Le gène *MAPT* n'expliquait pas toutes les formes familiales liés à une mutation du chromosome 17, des nouvelles régions ont été explorées et c'est à 1,5 Megabase (Mb) de *MAPT* qu'a été identifié le gène progranuline (*PGRN*) en 2006^{164,165}. De manière similaire, ni *MAPT* ni *PGRN* n'étaient retrouvés dans les familles qui présentaient une DFT associée à une sclérose latérale amyotrophique (DFT-SLA). Des études d'association pangénomique ont montré qu'en réalité c'était une extension du gène *C9ORF72* sur le chromosome 9^{166,167} qui était responsable de cette présentation. *PGRN* et *C9ORF72* sont toutes les deux liées à une accumulation de TDP-43.

Epidémiologie

La démence fronto temporelle (DFT) est la troisième cause de démence à apparition précoce après la maladie d'Alzheimer et les troubles vasculaires¹⁶⁸. La prévalence de la DFT a été estimée entre 0,01 et 4,61 pour 1 000 personnes et son incidence entre 0,01 et 2,5 pour 1 000 personnes années¹⁶⁹. Dans les cohortes récentes qui se sont intéressées à la démence, on a constaté que les cas de DFT représentaient 1,6 à 7 % des cas^{170,171}. Toutefois, ces chiffres doivent être considérés avec prudence. Premièrement, la DFT est encore sous-diagnostiquée : des études neuropathologiques réalisées dans des communautés où le don de cerveau est largement accepté montrent que 5 à 9 % de la population âgée, avec ou sans troubles cognitifs au moment du décès, présente une pathologie DLFT^{153,172}. Il a déjà été estimé que pour environ 40 % des DFT un autre diagnostic avait été posé au cours de leur suivi¹⁷³ et que le délai de diagnostic est plus long que pour les autres démences^{174,175}. Deuxièmement, à quelques exceptions près¹⁷⁶, la plupart des estimations passées ont été faites en utilisant les anciens critères de Lund et Manchester¹⁵⁵ ou de Neary¹⁵⁶. Or, les critères cliniques révisés et l'ajout de nouveaux syndromes (les troubles du comportement, la désinhibition comportementale,

l'apathie et l'inertie, la perte de l'empathie ou de la sympathie, les persévérations, les idées fixes, les comportements stéréotypés et les troubles du comportement alimentaire) au spectre de la DFT vont probablement mener à un diagnostic plus fréquent ainsi qu'à des diagnostics différentiels. Troisièmement, les progrès de la neuropsychologie, de la neuroimagerie, des biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) et de la génétique ont permis d'améliorer le diagnostic différentiel de la DFT notamment lorsque des symptômes psychiatriques, amnésiques ou apparition tardive de la maladie sont présents dans le tableau clinique¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Une histoire familiale est retrouvée dans 20 à 50 % des cas de DFT. Qu'elle soit présente ou non, on estime que 10 à 20 % des DFT sont causées par des mutations autosomales dominantes sur les gènes *PGRN*, *C9ORF72* ou *MAPT*. Les formes familiales de DFT sont hétérogènes génétiquement. On retrouve 25 % de mutation sur le gène *PGRN*, 25 % d'expansion *C9ORF72*, 15 % de mutation sur le gène *MAPT*, 15 % d'autre mutation et 20 % de mutations non connues.

Hétérogénéité des dégénérescences lobaires fronto temporales

Le spectre des dégénérescences lobaires fronto temporales est un groupe hétérogène de maladies avec des expressions cliniques différentes. Ce à quoi se surajoute une histopathologie ainsi qu'une contribution génétique hétérogène. Les DLFT regroupent 3 grands types de présentations cliniques, le plus fréquemment l'accumulation d'une des 3 protéines principales est mise en cause et 3 gènes principaux ont été décrits.

Clinique

Les DLFT constituent un groupe de pathologies très diverses caractérisées par une dégénérescence relativement sélective des lobes frontaux et/ou temporaux. Elles se manifestent préférentiellement mais non exclusivement par trois syndromes cliniques (ou « variants ») : le variant comportemental (DFTc), d'une part, est la manifestation clinique la plus fréquente des DLFT ; les deux variantes de langage (DFTl) d'autre part sont les aphasies progressives primaires (APP) de type sémantique (APPs), ou démence sémantique, et les APP de type agrammatique non fluente (APPnf), qui se distinguent des APP logopéniques qui sont le plus souvent associées à une forme focale de MA¹⁵⁸. Ce démembrement des APP a eu le

mérite d'améliorer les corrélations clinico-pathologiques¹⁸⁰. Ainsi à l'heure actuelle, c'est le phénotype clinique de DFTc qui demeure la *terra incognita* des maladies neurodégénératives. Une présentation de DFTc peut correspondre à près de 14 pathologies différentes, incluant la maladie d'Alzheimer dans plus de 10 % des cas¹⁸¹ ! En outre les critères de DFTc peuvent être remplis par de nombreux troubles psychiatriques¹⁸². Et si les progrès de la biologie moléculaire permettent de poser un diagnostic étiologique dans les principales formes génétiques de DLFT, les formes sporadiques de DFTc demeurent un défi à l'heure actuelle.

Les DLFT sont la troisième cause de démence du sujet jeune (c'est-à-dire survenant avant l'âge de 65 ans)¹⁶⁸. La plupart des DLFT se manifestent cliniquement par l'une des trois variantes syndromiques évoquées ci-dessus. En outre, les patients souffrant de DLFT peuvent développer un syndrome parkinsonien atypique ou une maladie du motoneurone au cours de la maladie, précocement ou tardivement, ce qui étend le spectre des manifestations cliniques possibles à la sclérose latérale amyotrophique (SLA), au syndrome de paralysie supranucléaire progressive (PSP) et au syndrome corticobasal (SCB)¹⁸³. Ainsi, un patient débutant la maladie par une APPnf ou des troubles du comportement remplissant les critères de DFTc peut secondairement développer des signes de PSP ou une SLA par exemple.

Génétique

La composante génétique des DLFT est importante, 30 à 40 % des formes familiales ont une cause génétique. Plus de 20 gènes ont été impliqués, dont les plus fréquents sont *C9ORF72*, *PGRN*, et *MAPT*.

Dans le cas d'une mutation sur le gène *C9ORF72*, expansion GGGGCC, l'ARN mutant s'agrège dans les cellules, sous forme de foci d'ARN, et va séquestrer des protéines toxiques. De plus la traduction de l'expansion entrainera la production de dipeptides qui s'agrégeront dans les cellules porteuses de l'expansion nucléotidique. Cette mutation est retrouvée chez 25 % des DFT et 80 % des DFT-SLA familiales.

Les mutations sur le gène *MAPT* se concentrent sur les exons qui codent sur les domaines de fixations aux microtubules, ou sur les introns voisins, modifiant la capacité de la protéine Tau à se fixer aux microtubules ou facilitant son agrégation par exemple^{41,184}. Cette mutation est retrouvée chez 15 % des DLFT familiales.

La progranuline est une protéine lysosomale dont la concentration sanguine diminue lors d'une mutation sur le gène *PGRN* entraînant une perte de fonction partielle. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la neurodégénérescence dans les DLFT avec mutation du gène *PGRN* ne sont pas connus. Cette mutation est retrouvée chez 25 % des DLFT familiales.

Ajoutant à la complexité des DLFT, les corrélations entre génotype et phénotype sont faibles, avec une grande variabilité de l'expression des mutations au sein d'une même famille. En revanche, le génotype détermine la pathologie sous-jacente.

Neuropathologie

Les dégénérescences lobaires fronto temporales sont caractérisées, à l'échelle macroscopique, par une atrophie qui prédomine aux lobes frontaux ainsi qu'aux lobes temporaux antérieurs ([Figure 15A](#)).

Comme la plupart des maladies neurodégénératives, les DLFT sont caractérisées d'un point de vue histopathologique par des inclusions neuronales ou neurogliales qui reflètent une accumulation intracellulaire anormale de protéines spécifiques. Dans l'immense majorité des DLFT, le composant protéique principal des inclusions est l'une des trois protéines majeures permettant de classer la majorité des DLFT en trois classes moléculaires : la protéine Tau, codée par le gène *MAPT*, s'agrège dans les DLFT-Tau ; la protéine TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) est le composant principal des inclusions dans les DLFT-TDP-43 ; enfin la protéine fused-in-sarcoma (FUS) s'agrège dans les DLFT-FUS, largement minoritaires ([Figure 14](#)).

Des formes beaucoup plus exceptionnelles de DLFT sont caractérisées par des inclusions ubiquitylées non-TDP et non-FUS ou par l'absence de lésion histologique distinctive¹⁸⁵.

Sur le plan microscopique il existe dans les zones touchées une perte neuronale avec une disparition de l'aspect laminaire du cortex, une perte synaptique sous forme de spongiose (conséquence de la perte neuronale), mais également par une prolifération d'astrocytes ainsi que de cellules gliales et microgliales. Les critères neuropathologies des DLFT ont été définis en 1996 par Nigel Cairns¹⁸⁶ puis mis à jour par Ian Mackenzie^{187,188}.

Groupe moléculaire	Sous-type histologique	Mutation possible		
DLFT-Tau ~40%	Taupathie 3R <i>Corps de Pick</i>	Maladie de Pick DLFT-Tau 3R par mutation <i>MAPT</i>	<i>MAPT</i>	
	Taupathie 4R <i>Inclusions neurogliales de protéine Tau</i>	PSP / DCB Maladie à grains argyrophiles DLFT-Tau 4R par mutation <i>MAPT</i>	<i>MAPT</i>	
	Taupathie 3/4R <i>DNF</i>	Démence avec DNF DLFT-Tau 3/4R par mutation <i>MAPT</i>	<i>MAPT</i>	
	DLFT-U ~60%	Type A <i>INC, ND ± IIN</i>	DLFT-TDP type A	<i>PGRN</i> <i>C9orf72</i>
		Type B <i>INC ± ND</i>	DLFT-TDP type B	<i>C9orf72</i>
		Type C <i>ND</i>	DLFT-TDP type C	
Type D <i>IIN, ND ± INC</i>		DLFT-TDP type D	<i>VCP</i>	
DLFT-FUS ~10%	DLFT atypique avec inclusions neuronales à ubiquitine Maladie des inclusions neuronales de filaments intermédiaires Maladie des corps d'inclusions basophiles			
	DLFU	DLFT avec inclusions ubiquitinyliées	<i>CHMP2B</i>	
Autre	Démence sans histologie spécifique			

T. Lebouvier

Figure 14 : Neuropathologie et génétique des DLFT

DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale, DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires, FUS : Fused in Sarcoma, PGRN : Progranuline, IIN : inclusions intranucléaires neuronales, INC : inclusions neuronales cytoplasmiques, ND : neurones dystrophiques, PSP : Paralyse Supra Nucléaire, Tau : Tubulin Associated Unit et, TDP : TAR DNA-binding protein 43.

Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine Tau

40 % des DLFT sont caractérisées par des inclusions de protéine Tau, définissant le groupe des DLFT-Tau. En fonction de l'isoforme de la protéine Tau s'accumulant, on pourra parler de taupathie 3R (Corps de Pick), taupathie 4R ou taupathie 3R+4R.

La pathologie Tau est retrouvée dans différentes maladies neurodégénératives, elle peut être simultanée à une pathologie amyloïde comme dans la maladie d'Alzheimer ou seule dans le cas des dégénérescences lobaire fronto temporelle – Tau.

La protéine Tau est associée aux microtubules du cytosquelette axonal, en contribuant à leur stabilisation. Elle est naturellement produite en 6 isoformes différents par épissage alternatif de l'ARN messager de cette protéine. L'exon 10 code pour un site de fixation aux microtubules ; s'il est exprimé la protéine Tau aura 4 domaines de fixation (4R), et s'il n'est pas exprimé la protéine ne comptera que 3 domaines de fixation aux microtubules (3R). Il existe 3 isoformes 3R et 3 isoformes 4R.

Tout comme dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau est hyperphosphorylée puis s'accumule au sein de différentes cellules.

Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine Tau 3R : maladie de Pick

Macroscopiquement, l'atrophie est circonscrite au lobe temporal antérieur avec un gradient antéro postérieur (Figure 15B). Les corps de Pick forment une inclusion de Tau 3R sphérique qui refoule le noyau du neurone en périphérie (Figure 15C).

On les retrouve dans l'hippocampe, dans le cortex, mais aussi dans le mésencéphale, les noyaux gris et le tronc cérébral.

Maladie à grains argyrophiles

La maladie aux grains argyrophiles (AGD) est due à l'agrégation de la protéine Tau 4R dans les neurones. D'un point de vue macroscopique, l'atrophie sera circonscrite à la pointe temporelle, aux régions temporo limbiques, au cortex insulaire et fronto orbitaire (Figure 15D).

Au niveau microscopique, on retrouve des dégénérescences neurofibrillaires, des corps bobinés oligodendrogliaux, ainsi que des grains dits argyrophiles au niveau de la synapse (Figure 15E).

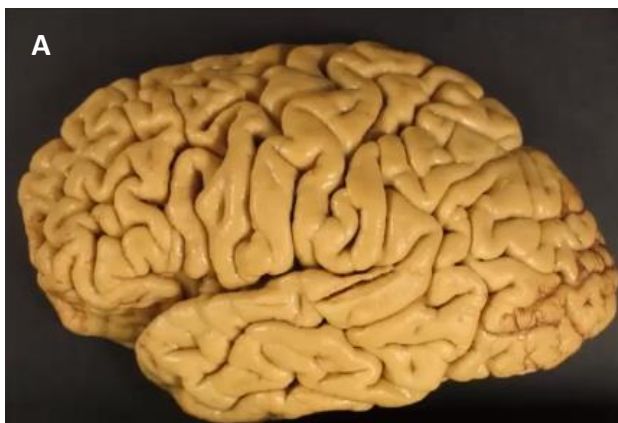
Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine Tau 4R : Paralysie supranucléaire progressive et dégénérescence cortico basale

L'histologie des DLFT-Tau 4R est caractérisée une agrégation de Tau 4R au sein des neurones conduisant à la formation de DNF globoïdes sous corticales, ainsi que de DNF en flamme en

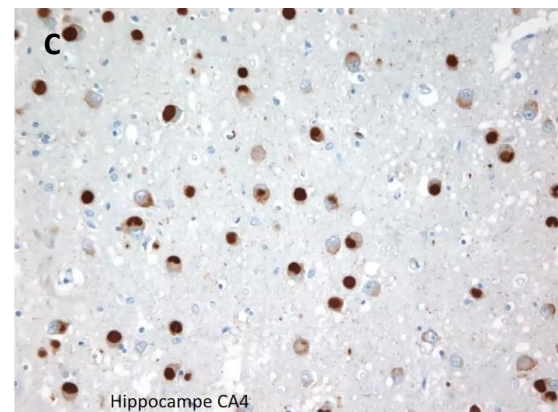
moindre mesure dans le cortex et de pre tangle en cortical et sous-cortical. On retrouve également des inclusions gliales, mais sous différentes formes en fonction de la pathologie. Dans les PSP, ce sont des dégénérescences fibrillaires gliales astrocytaires, dites “touffes astrocytaires”, alors que pour la DCB on retrouve les “plaques” astrocytaires, des lésions qui correspondent à une agrégation de Tau plus distale, le noyau et le corps cellulaire de l’astrocyte ne réagissant pas au marquage Tau 4R.

Mutation MAPT

Les mutations *MAPT* conduisent à une histologie variée (DLFT-17) en fonction de leur localisation sur le gène : agrégation majoritaire de Tau 4R ou un équilibre des deux familles d’isoformes 4R et 3R, dans les neurones et aussi parfois dans les cellules gliales¹⁸⁹. La localisation anatomique, la morphologie des inclusions et la biochimie peuvent rappeler celles des tauopathies sporadiques.



A Vue latérale macroscopique de l'hémisphère gauche d'une patiente touchée par une DLFT, **B** Vue latérale macroscopique de l'hémisphère gauche et coupe histochimique marquée par un anticorps anti Tau chez un patient avec une maladie de Pick (**B** et **C**), un patient avec une AGD (**D** et **E**), un patient avec une DLFT-4R (**F** et **G** plaque et touffe astrocytaires), et avec une DLFT-17 (**H** et **I**).



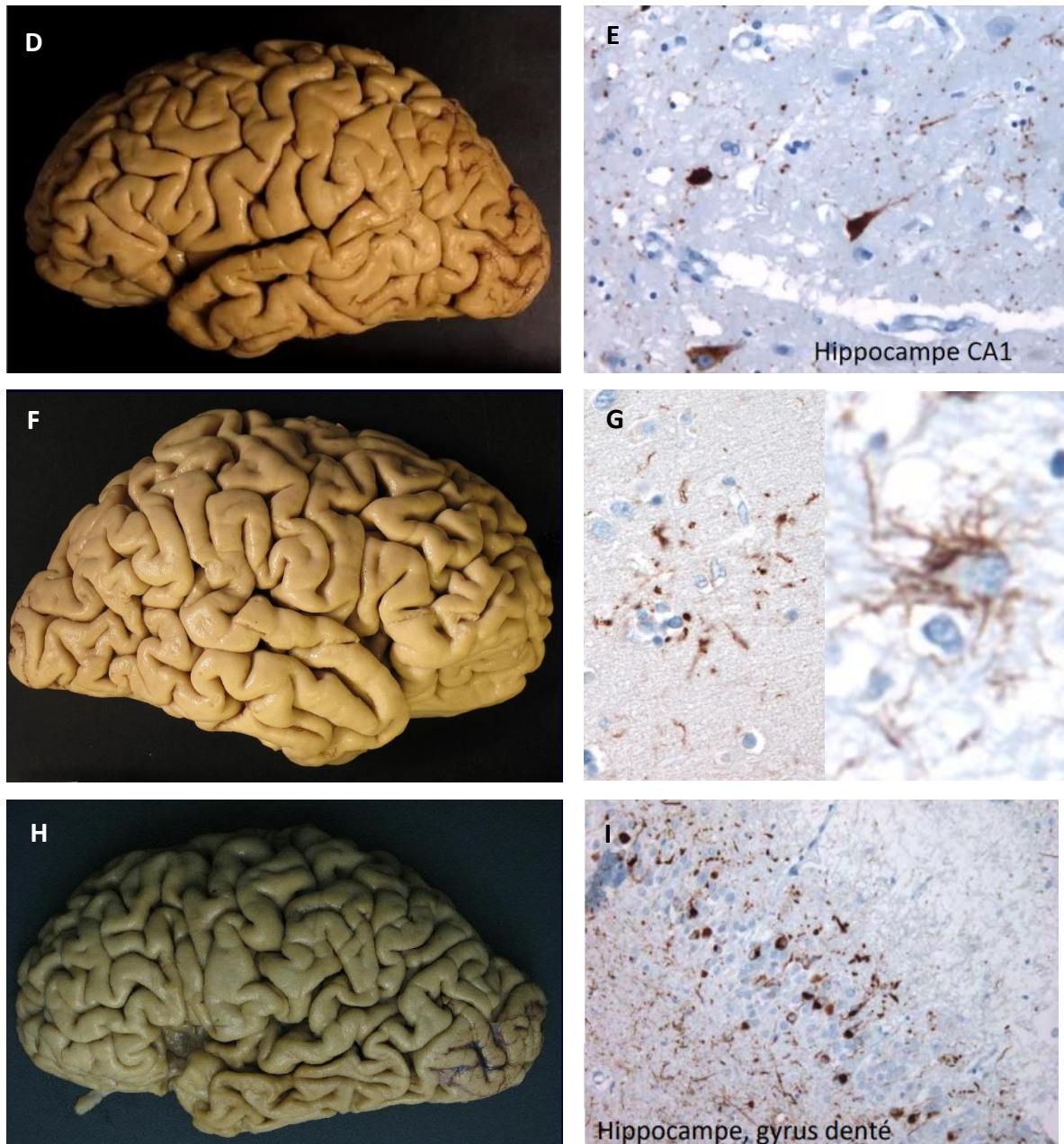


Figure 15: Caractéristiques histologiques des DLFT-Tau

CA1 : Aire 1 de la corne d'Ammon (hippocampe), CA4 : Aire 4 de la corne d'Ammon (hippocampe)

Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine TDP-43

Autrefois classées dans les DLFT-U dont elles représentent 90% des cas, les DFT-TDP-43 sont composées de trois sous types qui sont décrits en fonction de la topographie et de la morphologie des inclusions : type A, type B, type C et type D (classification MacKenzie¹⁸⁷).

La protéine TDP-43 se trouve normalement dans le noyau, elle s'associe à l'ARN messager et intervient dans la régulation de la transcription, dans l'épissage alternatif et dans la stabilisation de l'ARN messager¹⁹⁰⁻¹⁹². Dans les conditions pathologiques, un groupement

phosphoryl ou ubiquitine peut être rajouté à sa structure, conduisant à une accumulation cytoplasmique et une agrégation de la protéine^{162,193,194}.

Les inclusions ont des morphologies neuronales différentes : dans le soma, dans les neurites ou intranucléaire en « œil de chat » (Figure 16), leur association sera caractéristique à chaque type. On retrouve des inclusions somatiques, neuritiques et intranucléaires dans le type A, des inclusions somatiques dans le type B ou une nette prédominance des inclusions neuritiques dans le type C. Le type D étant très rare ne sera détaillé dans ce paragraphe.

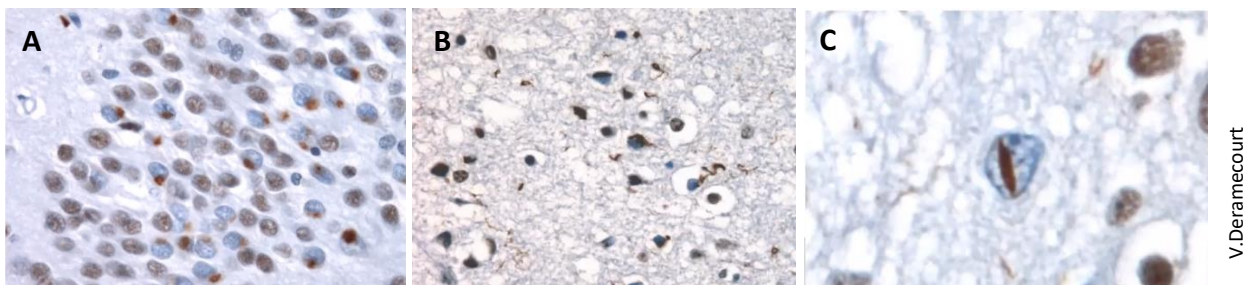


Figure 16 : Inclusions TDP-43 somatiques (A), neuritiques (B) ou en œil de chat (C)

Dégénérescences lobaires fronto temporales avec inclusion de protéine FUS

Les DLFT-FUS représentent 10 % de leur ancienne famille DLFT-U.

La protéine FUS est impliquée dans le contrôle transcriptionnel¹⁹⁵ ainsi que dans la maturation de l'ARN^{196,197}. L'ajout d'un groupement methyl ou phosphoryl sur sa structure conduirait à une accumulation cytoplasmique et une agrégation de la protéine.

L'atrophie de l'hippocampe et du noyau caudé que cette pathologie engendre est caractéristique (Figure 17).

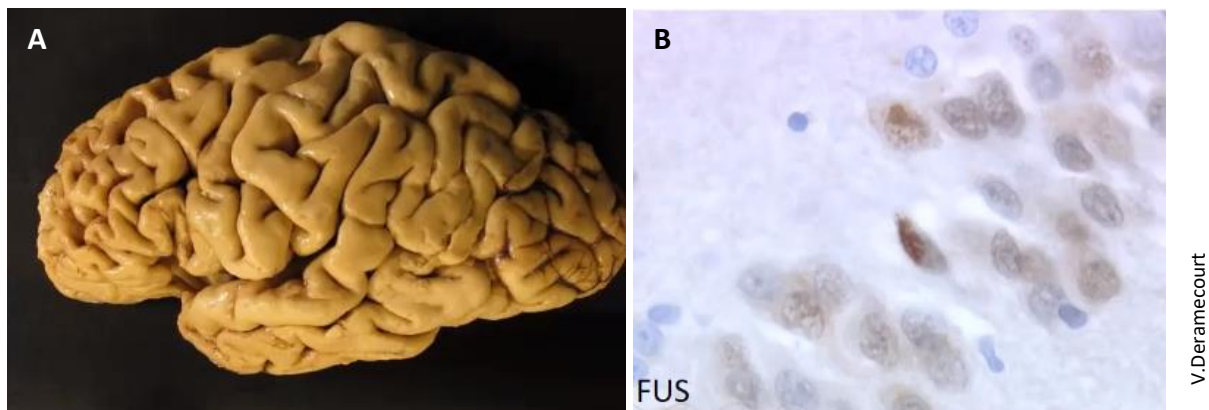
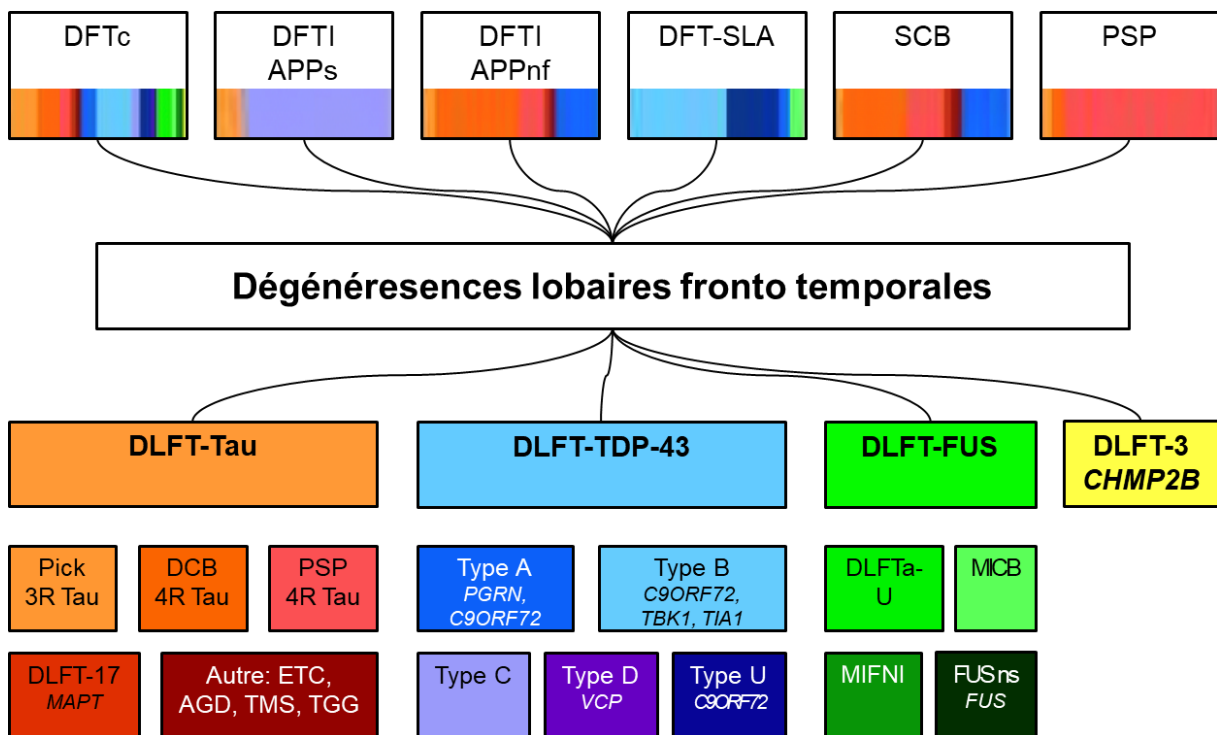


Figure 17 : Vue latérale macroscopique (A) et coupe histochimique (B) d'une forme FUS

Corrélations

Avec le développement de nouvelles molécules ciblant directement le processus pathologique, il devient capital de pouvoir prédire de façon fiable, du vivant du patient, la nature de la pathologie neurodégénérative sous-jacente. L'enjeu est dès aujourd'hui de pouvoir inclure les patients dans des essais thérapeutiques et de se préparer à l'arrivée espérée de thérapeutiques ciblées efficaces.

Néanmoins, comme montré sur la [Figure 18](#), les corrélations clinico pathologiques ne sont pas choses aisées pour le clinicien.



Adapté de W. Seeley

Figure 18 : Spectre clinique, pathologique et génétique des DLFT

3R : 3 répétition, 4R : 4 répétitions, AGD : maladie à grains argyrophiles, DCB : dégénérescence corticobasale, DFTc : variant comportemental de la démence fronto tempore, DFTI (APPnf) : présentation non fluente du variant langagier de la démence fronto tempore, DFTI (APPs) : présentation sémantique du variant langagier de la démence fronto tempore, DFT-SLA : démence fronto tempore associée à une maladie du motoneurone, DLFTa-U : dégénérescence fronto tempore atypique liée à des inclusions réactive à l'ubiquitine, DLFT-FUS : dégénérescence fronto tempore liée à la protéine FUS, DLFT-Tau : dégénérescence fronto tempore liée à la protéine Tau, DLFT-TDP-43 : dégénérescence fronto tempore liée à la protéine TDP-43, ETC : encéphalopathie traumatique chronique, FUS : Fused in Sarcoma, MICB : maladie des corps d'inclusion basophile, MIFNI : maladie des inclusions de filament neuronaux intermédiaires, ns : non spécifié, PSP : paralysie supra nucléaire, SCB : syndrome cortico basal, TCG : tauopathie gliale globulaire et TMS : tauopathie multi système.

Génétique - Phénotype

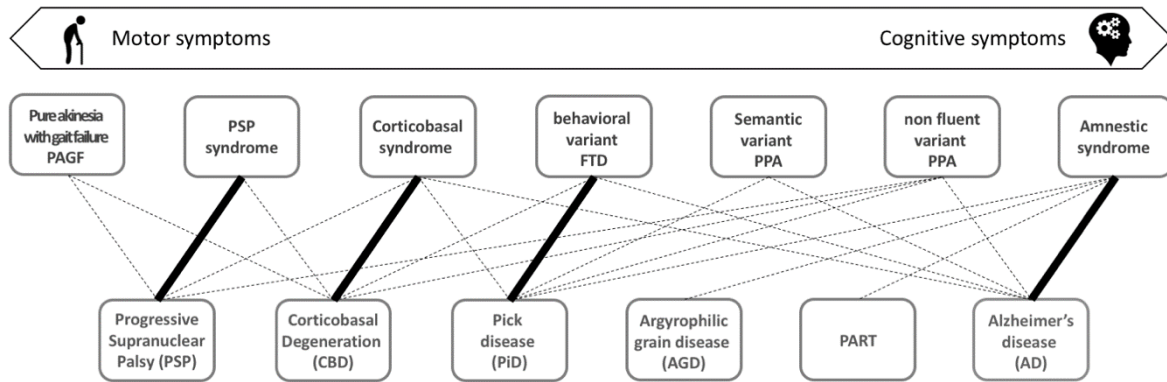
Chez les porteurs de mutation *PGRN*, 60 % ont une forme comportementale, 25 % une aphasie progressive, 15 % un syndrome cortico basal et 5 % un tableau mimant une démence à corps de Lewy¹⁹⁸. De plus, plusieurs tableaux différents peuvent être présents au sein d'une même famille.

Une expansion du gène *C9ORF72* peut conduire à plusieurs phénotypes; dans 70 % à une DFTc, une SLA ou une DFT-SLA¹⁹⁹⁻²⁰¹. Dans les formes familiales de DFT-SLA, c'est la mutation sur le gène *C9ORF72* qui est la plus fréquente (80 %)¹⁹⁹. Une présentation clinique intégrant une paranoïa, une jalousie et/ou des hallucinations auditives peut faire évoquer une expansion *C9ORF72*²⁰². Une évolution lente, dite long lasting, a été décrite chez 10 à 15 % des patients avec cette expansion²⁰³.

Aucun gène n'a été identifié pour la démence sémantique.

Neuropathologie-Phénotype

Comme présenté en Figure 18, un phénotype donné peut être sous tendu par différentes pathologies du spectre des DLFT, et inversement. Une DFTc peut être due à une agrégation de protéine Tau (Pick, DCB ou DLFT-17), une agrégation de TDP-43 (plus fréquemment le type B que A) voire de FUS dans une moindre mesure. En appliquant le raisonnement inverse, une DLFT-TDP-43 Type B peut conduire à différents phénotypes, comme une DFTc, une APPnf, une maladie du motoneurone, une maladie de Parkinson voire une APPs²⁰⁴. Bien qu'ayant des présentations cliniques hétérogènes, individualiser chaque phénotype reste encore à ce jour un challenge (Figure 19).



T. Lebouvier

Figure 19 : Spectre clinique des différentes tauopathies

Génétique-Neuropathologie

Les DLFT-Tau familiales (héréditaires) sont systématiquement liées au gène *MAPT*, alors que les DFT-TDP-43 peuvent être dues à une mutation sur *C9ORF72*, *PGRN* ou d'autre mutation plus rares^{162,163,205}. Les conséquences neuropathologiques des mutations génétiques sont résumées sur la [Figure 14](#).

Une expansion *C9ORF72* conduit à la production de peptides aberrants dans le cervelet notamment. Ces protéines anormales peuvent être révélées par un marquage P62, marquage non spécifique des protéines malconformées.

Diagnostic

Présentations cliniques

Le variant comportemental

Cette forme représente 75 % de l'ensemble des variants cognitifs des DFT, elle est à présent définie par les critères de Rascovsky et se caractérise par l'apparition progressive d'au moins trois de ces symptômes : une désinhibition, une apathie, des persévérations, une perte de l'empathie, une hyperoralité et/ou un profil neuropsychologique dyséxecutif¹⁵⁷. L'objectif de cette mise à jour des critères de Neary est de mieux distinguer les variants comportementaux de DFT des autres étiologies, notamment des formes comportementales de MA et des troubles psychiatriques. Les critères de Neary considéraient que des scores anormaux aux épreuves mnésiques, mais aussi langagières, ne pouvaient pas être acceptés comme des

preuves du dysfonctionnement frontal nécessaire au diagnostic. Différents travaux ont depuis montré que des troubles mnésiques pouvaient être observés chez des DFT^{177,206}.

Trois degrés de certitude ont été définis en fonction des examens paracliniques réalisés. Si le diagnostic se base uniquement sur la clinique, on parle de variant comportemental (DFTc) possible ; si l'imagerie objective une atrophie ou un hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur, on parlera de DFTc probable et la DFTc certaine est réservée aux formes génétiques (*C9ORF72*, *PGRN* ou *MAPT* par exemple) ou confirmées par la neuropathologie (Tau, TDP-43 ou FUS).

Les variants langagiers

La forme asémantique

La démence sémantique (APPs) est retrouvée dans 15 % des variants cognitifs des DFT. Elle se caractérise par un trouble de la dénomination, un trouble de la compréhension lexicale, un trouble de la reconnaissance des objets, une dysgraphie, une répétition normale et une production articulatoire facile, accompagnés de troubles du comportement¹⁵⁸. Le diagnostic est appuyé par une atteinte temporelle antérieure.

L'aphasie progressive non fluente

L'aphasie progressive non fluente (APPnf) représente 10 % des variants cognitifs de DFT. Elle se caractérise par un agrammatisme, une expression laborieuse par apraxie de la parole, un trouble de la compréhension syntaxique des phrases complexes, une compréhension lexicale normale et/ou une identification des objets normale¹⁵⁸. Une atteinte frontale postérieure et/ou insulaire est retrouvée en imagerie.

Les variants moteurs

Les variants moteurs regroupent le syndrome de paralysie supranucléaire postérieure (PSP) et le syndrome corticobasal (SCB), le plus souvent révélateurs d'une pathologie de type PSP ou DCB. Le syndrome de PSP, aussi appelé syndrome de Richardson, se manifeste par des chutes, une instabilité posturale, une rigidité axiale, une bradykinésie, une marche lente et instable, et une ophtalmoplégie verticale²⁰⁷. Le syndrome corticobasal quant à lui se caractérise par une atteinte unilatérale au début de la maladie, avec une apraxie idéomotrice, une rigidité, une dystonie, des myoclonies, un tremblement d'intention et des signes sensoriels corticaux²⁰⁸.

Diagnostic clinique

Consultation médicale

Le diagnostic clinique des DFT nécessite une anamnèse détaillée menée avec les proches et combinée à l'observation du patient au cours de la consultation. Les comportements pathologiques ou les atteintes du langage doivent avoir été observés dans les trois dernières années et tous doivent constituer une rupture avec le comportement, la personnalité ou les aptitudes antérieures du patient. L'examen neurologique apportera également des pistes au clinicien, notamment la présence d'anomalie comme le syndrome de PSP, le syndrome corticobasal, ou des signes d'atteinte du motoneurone. L'évaluation du profil cognitif et langagier du patient sera lui aussi essentiel, une atteinte principalement exécutive pourra orienter vers une DFTc, alors qu'un trouble de la production écrite plutôt vers une aphasia non fluente. De même que pour la cognition, différents outils peuvent aider au recueil et à la quantification des troubles du comportement. En France, trois outils sont d'utilisation fréquente : l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF)²⁰⁹, catégorielle, utile au diagnostic au stade débutant (MMSE > 18) ; l'échelle DAPHNE (pour désinhibition, apathie, persévérations, hyperoralité, négligence et perte d'empathie) qui reprend les critères de Rascovsky en leur ajoutant la négligence physique et permet de quantifier la sévérité des troubles du comportement²¹⁰; l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental qui permet également une quantification mais n'est pas spécifique aux DFT²¹¹.

Evaluation neuropsychologique

Une préservation apparente des capacités cognitives est possible en début de pathologie dans le variant comportemental. Bien que la mémoire soit typiquement épargnée, une atteinte de la cognition sociale ainsi que des fonctions exécutives (capacité à faire des tâches non routinières) pourra être objectivée¹⁵⁷. Le profil neuropsychologique montrera une préservation relative de la mémoire épisodique et des fonctions visuospatiales par rapport à un dysfonctionnement exécutif. Le concept de préservation relative des critères de Rascovsky vient à la fois appuyer cette notion de subjectivité (qu'est-ce qu'une préservation « relative » ?) tout en opposant un faisceau de données neuropsychologiques contredisant clairement la préservation des fonctions mnésiques dans les DLFT confirmées histologiquement.

Malgré les premières descriptions clinicopathologiques d'Arnold Pick qui montraient déjà une amnésie sévère chez certains patients, l'atteinte de la mémoire épisodique a longtemps été

sous-estimée dans les DFT²⁰⁶. Or 30 à 60 % des patients remplissant les critères de DFTc présentent un déficit mnésique authentique, c'est à dire un trouble de l'encodage, du stockage et de la consolidation mnésique, bien au-delà du trouble de récupération classiquement attendu dans le cadre d'une atteinte exécutive. L'analyse des performances en mémoire de patients DFTc ayant des biomarqueurs de MA normaux montre une distribution bimodale, c'est à dire l'existence de deux populations distinctes situées de part et d'autre du seuil de normalité au test de mémoire¹⁷⁷. L'existence d'une variante amnésique des DFTc qui concernerait environ 50 % des patients semble dès lors établie.

L'apparition d'un comportement social inadapté dans un contexte social fait partie des critères diagnostiques de la DFTc, mais les domaines cognitifs classiques sont très mal corrélés à ces derniers. De par l'impact sur la vie sociale des patients DFT, la cognition sociale a été étudiée au sein de ce spectre pathologique. Elle implique la mise en jeu d'un certain nombre de processus tels que l'expression et la reconnaissance des émotions, la mentalisation (aussi appelée théorie de l'esprit), la sémantique sociale et la distance interpersonnelle. Les premiers travaux ont montré une atteinte précoce et sévère de reconnaissance des émotions et de la mentalisation chez les patients DFTc comparés à un groupe MA²¹². Depuis, différentes équipes ont répliqué et étendu ces résultats, en insistant sur l'intérêt de ce domaine cognitif pour le diagnostic différentiel de la DFTc avec la MA²¹³ ou la dépression sévère²¹⁴, indépendamment de la présence d'une amnésie sévère²¹⁵, d'un trouble exécutif ou d'une apathie^{216,217}. Il faut noter cependant que les altérations de la cognition sociale ne sauraient être spécifiques à la DFTc puisqu'elles sont observées dans l'APPs^{218,219}, la PSP²²⁰ et la SLA²²¹. Il existe enfin peu de différences entre les variantes génétiques lors des stades symptomatiques, même si les données semblent indiquer que la cognition sociale semble perturbée au stade présymptomatique lors de mutations *C9ORF72*²²².

Dans le cadre d'une plainte langagière, l'évaluation neuropsychologique doit être complétée par une évaluation orthophonique.

Evaluation orthophonique

L'évaluation orthophonique s'intéresse à l'intention de communication chez les patients, les aspects sémantiques (connaissances des mots), syntaxiques (production et compréhension), ainsi qu'à la phonologie (sons dans les mots) et la phonétique (articulation). L'évaluation se fait dans les modalités orale et écrite. Selon les critères de Gorno Tempini, l'APPnf se

caractérisé par un agrammatisme et/ou un discours laborieux avec des déformations phonétiques au premier plan et s'accompagne d'un trouble de la compréhension des phrases syntaxiquement complexes, d'une préservation de la compréhension des mots isolés et/ou d'une préservation des connaissances sémantiques des objets¹⁵⁸. Les APPs quant à elles se caractérisent par un manque du mot en dénomination avec entrée visuelle associé à d'un trouble de la compréhension des mots isolés, et peuvent aussi présenter une perte de connaissance sur les objets, une dyslexie ou une dysorthographe de surface, une préservation de la répétition et/ou une préservation de la grammaire ainsi que des aspects moteurs du langage¹⁵⁸. Certains patients viennent consulter au centre mémoire du CHU de Lille à des stades avancés d'aphasie, entraînant une atteinte du langage mais aussi de la mémoire. L'enjeu n'est plus tant de déterminer la prédominance d'un domaine sur l'autre, comme le recommandent les critères diagnostiques, mais plutôt de déterminer quel domaine a été touché en premier lieu. L'évaluation de la pragmatique, capacité à utiliser le langage en situation de communication, peut aussi s'avérer utile dans le cadre d'une suspicion de DFTc.

Examens paracliniques

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'avoir une vision macroscopique du cerveau et de pouvoir estimer l'atrophie fronto temporale dans le cadre d'une suspicion de démence fronto temporale. L'analyse semi quantitative de cet examen permet de distinguer les démences fronto temporales de son diagnostic différentiel principal, la maladie d'Alzheimer avec une spécificité de 81 %²²³. Les DFTc présentent une atrophie des lobes temporaux et frontaux, de l'insula et du cortex cingulaire antérieur avec plus précocement une atteinte de l'insula et des cortex frontaux paralimbiques²²⁴⁻²²⁶. Les APPs présentent une atrophie asymétrique, plus fréquemment au détriment de la gauche, du lobe temporal antéroinférieur, alors que les APPnf présentent une atrophie du lobe frontal et de l'insula gauches^{227,228}. Au sein des formes génétiques, les mutations *PGRN* sont associées à une atrophie asymétrique, les *MAPT* à une atrophie relativement symétrique des lobes fronto médian antérieurs et orbitofrontaux, alors que les *C9ORF72* ont une atrophie diffuse et symétrique touchant le thalamus et le cervelet supérieur^{125,229-232}. Les patients avec une pathologie FUS ont une IRM caractéristique présentant une atrophie du noyau caudé,

associée à une atrophie orbitofrontale, frontale médiale antérieure, cingulaire antérieure et insulaire^{233,234} (Figure 20).

Une étude sur la cohorte GENFI a montré que l'atrophie était visible sur l'IRM au moins 10 ans avant l'apparition des symptômes chez des porteurs de mutations autosomiques dominantes²³⁵.

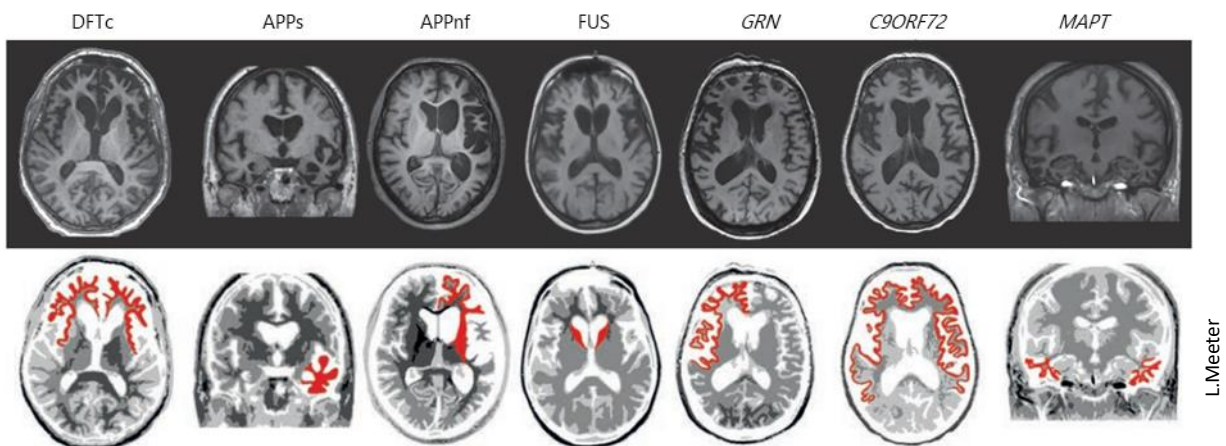


Figure 20 : Profils d'atrophie corticale chez des patients avec une démence fronto temporale

Tomographie par émissions de position

Tout comme dans la maladie d'Alzheimer, les changements en [¹⁸F]FDG-TEP précèdent l'atrophie visible en IRM morphologique^{236,237}. Néanmoins ces modifications ne sont pas identiques au sein du spectre des DFT. En effet les formes comportementales ont un hypométabolisme parfois asymétrique qui touche le cortex orbitofrontal, dorsolatéral, préfrontal médial, les pôles antéro postérieurs temporaux et les ganglions de la base^{236,237}. Les variants sémantiques ont un hypométabolisme asymétrique temporal, alors que les variants non fluents auront un hypométabolisme plus variable qui touchera les gyrus fronto inférieurs gauche, le cortex cingulaire antérieur, insula, et parfois le cortex pariétal²³⁸.

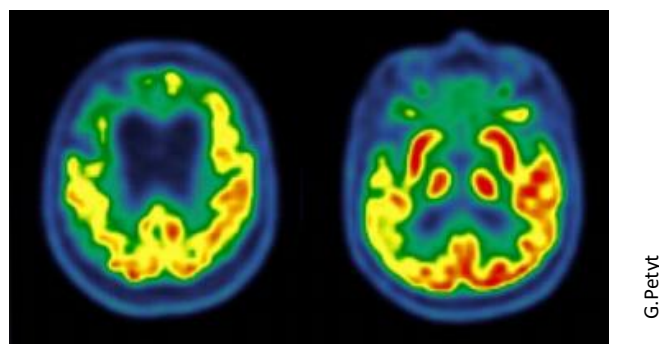


Figure 21 : Profil [¹⁸F]FDG-TEP d'une démence fronto temporale prototypique

Les zones vertes présentent un hypométabolisme

Les formes génétiques présentent aussi des profils de métabolisme caractéristiques. Les patients avec une mutation *PGRN* ont un hypométabolisme asymétrique frontal et temporal^{239,240}, ceux avec une mutation *C9ORF72* présentent un hypométabolisme du système limbique, des ganglions de la base et du thalamus²⁴¹, alors que les mutations *MAPT* sont associées à un hypométabolisme temporo médial ainsi que des cortex frontaux et pariétaux bilatéraux²³⁰.

Ces profils d'hypométabolisme apparaissent souvent chez les patients DFTc des années avant qu'ils ne remplissent les critères diagnostiques de Rascovsky²³⁶.

Liquide cérebrospinal

Le dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ($A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, pTau et Tau) peut être réalisé dans le cadre d'une suspicion de DFT pour exclure une maladie d'Alzheimer. En effet ces dosages sont théoriquement normaux chez les patients DFT (pour revue²⁴²). Certains patients ayant une DFT certaine ou un tableau très évocateur de DFT présentent néanmoins un ou plusieurs biomarqueurs positifs, ce qui laisse envisager une cooccurrence maladie d'Alzheimer – DLFT ou une spécificité imparfaite des biomarqueurs de MA^{243,244}. Dans le cas de patients avec une aphasie progressive, ces dosages peuvent aider le clinicien à distinguer une DFT d'une forme langagière de maladie d'Alzheimer²⁴⁵.

Diagnostic génétique

La stratégie d'analyse, réalisée dans le respect des procédures de conseil génétique, est aujourd'hui bien codifiée²⁴⁶. Elle passe par un arbre généalogique permettant de visualiser les antécédents familiaux et de préciser le mode de transmission du phénotype. Les mutations *PGRN* et *C9ORF72* expliquant la moitié des causes de DFTc familiales et jusqu'à 10 % des DFTc sporadiques, les analyses génétiques sont indiquées, après information et consentement, dans les formes familiales comme sporadiques. Le protocole débute par le dosage de la progranuline plasmatique, dont la diminution doit faire rechercher une mutation *PGRN*. Si la progranulinémie est normale, une recherche d'expansion pathologique sur le gène *C9ORF72* est effectuée dans la foulée. La recherche de mutation *MAPT* est à l'heure actuelle réservée aux formes familiales à début précoce (avant 55 ans), surtout en cas de phénotype évocateur de DLFT-Tau (SCB ou PSP). En cas de forme familiale sans étiologie retrouvée à l'issue de ces premières analyses, ou en cas de forme sporadique de début très précoce, des mutations peuvent être recherchées sur un panel de gènes.

Les biomarqueurs ont une place prépondérante lors d'une suspicion de DFT, ils font partie intégrante des critères diagnostiques aux côtés de la présentation clinique. Une imagerie compatible permet d'atteindre le diagnostic de DFTc probable, alors que la clinique seule ne conduit qu'à un niveau de certitude possible. De plus, si ces biomarqueurs sont compatibles avec une maladie d'Alzheimer, les critères de Rascovsky les considèrent comme un élément potentiellement excluant. Néanmoins, des profils de LCS compatibles avec une maladie d'Alzheimer chez les patients DFT avec une mutation *C9ORF72* ont été décrits^{247,248}. Dans le cadre des aphasies, une atrophie et/ou un hypométabolisme caractéristique doit être présent. Les informations fournies par ces examens complémentaires sont primordiales pour le diagnostic différentiel avec la MA et la caractérisation du sous type de DFT, mais ne sont pas en mesure de prédire la pathologie sous-jacente.

Les enjeux diagnostiques des DFT sont encore nombreux : la prévalence réelle qui est encore sous-estimée, le diagnostic différentiel avec une MA et une maladie psychiatrique, ainsi que les corrélations clinico pathologiques qui sont encore défailantes à l'heure actuelle, hormis dans le cas des formes génétiques. L'ensemble des données de santé collectées dans le cadre de la démarche diagnostique pour une suspicion de DFT sont également une source d'information de qualité pour s'attaquer à ces problématiques. Bien que la réutilisation des données de santé dans le cadre de la recherche soit globalement acceptée, la sécurité des données et leur usage *in fine* reste des préoccupations de la population de l'Union Européenne (pour revue²⁴⁹). Le récent Règlement Général sur la Protection des Données essaye d'assurer la confidentialité des données, tout en permettant leur partage.

Les données à caractère personnel dans le domaine de la santé

Chacun d'entre nous produit régulièrement des données dans sa vie de tous les jours. Notre navigation sur un site internet peut être analysée par des cookies et nos habitudes d'achats par notre carte de fidélité au supermarché. Il en va de même pour notre parcours de santé. Des données sont générées lors de l'utilisation de la carte Vitale chez un praticien ou un pharmacien pour ne citer que deux exemples. Bien que ces données soient à usage individuel initialement, leur analyse à l'échelle d'une population peut avoir de multiples applications (Figure 22).

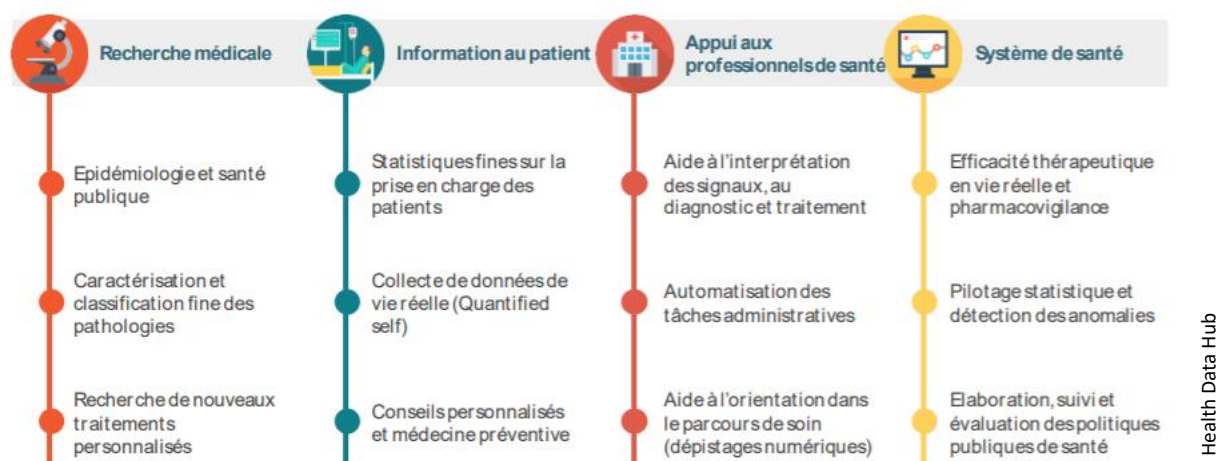


Figure 22 : Exemples de valorisation des données de santé

Le diagnostic et le suivi d'une démence génère une quantité considérable d'informations. La description des symptômes sur les observations médicales, les échelles de comportement ou d'autonomie, les tests psychométriques des évaluations neuropsychologiques et/orthophoniques, les données de biologie, d'IRM et/ou de TEP produisent chacun de multiples données de santé. Ces données multidimensionnelles sont utilisées à des fins individuelles, pour poser un diagnostic. Elles sont évidemment précieuses à des fins de recherche. On peut définir plusieurs échelles d'utilisation de ces données. La présentation d'un patient remarquable (case report) est l'échelle la plus petite envisageable ; l'étude de petits groupes de patients bien caractérisés, car issus de centres surspécialisés et/ou suivis jusqu'à l'autopsie, revêt un intérêt évident. Mais le regroupement de données multicentriques, à l'échelle régionale, nationale ou internationales, permet soit d'obtenir un nombre suffisant de patients rares, soit en s'adressant à des maladies communes comme la MA d'accéder au domaine des mégadonnées et de répondre à d'autres types d'enjeux tout aussi cruciaux.

Fin juin 2021, le Président de la République Emmanuel Macron a présenté la stratégie Innovation Santé 2030. Une somme de 300 millions d'euros sera allouée à l'utilisation des données de santé collectées par le secteur public, qualifiées de « *trésor* ». Il a souligné le « *besoin d'avoir une stratégie très coopérative de tous les acteurs, qui est de jouer le jeu du partage de la donnée, d'un chaînage vertueux entre ceux qui produisent des données et ceux qui [...] les utilisent* » dont le « *but ultime et unique [est] d'améliorer l'état de santé des Français* ».

Le chaînage des données est un enjeu majeur de leur valorisation, qu'il se fasse au niveau national entre un service hospitalier et les données du Système National des Données de Santé (SNDS) issues de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), ou entre deux bases de données régionales. Le défi technique est non négligeable, mais il doit aussi se faire en respectant la réglementation européenne et nationale sur la protection des données personnelles.

Cadre réglementaire

Selon le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), une donnée à caractère personnel est « toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable » et une donnée de santé est « une donnée relative à la santé physique ou mentale, passée, présente ou future, d'une personne physique (y compris la prestation de services de soins de santé) qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne »²⁵⁰. L'utilisation de ces données est encadrée tant au niveau européen que national.

Cadre européen

Le RGPD est le texte de référence dans l'Union européenne concernant le traitement et la circulation des données à caractère personnel. Entré en application le 25 mai 2018, il définit les conditions à respecter pour utiliser les données, c'est-à-dire la mise en place d'un traitement des données (pour la collecte comme pour analyse). Dans le cadre de ce travail de thèse, seules des données rétrospectives ont été utilisées, mais le RGPD encadre aussi par exemple les analyses de données prospectives des essais thérapeutiques, ainsi que les données qui ne concernent pas la santé.

L'article 9 de cette réglementation considère que toutes les données de santé sont des données sensibles, pouvant avoir un impact sur la vie du sujet si elles devenaient publiques, et sont donc couvertes par un niveau de protection approprié. En théorie, le traitement de ce type de données n'est pas autorisé afin de limiter le risque de violation des droits individuels. Néanmoins des exceptions ont été définies sous réserve que le sujet ait donné son consentement explicite pour ce traitement. En complément, il est nécessaire de pseudoanonymiser les données et de les encrypter, de façon à ce que seules les personnes autorisées puissent y avoir accès (article 32). La mise en place de ces mesures est de la responsabilité des responsables de traitement, les hôpitaux dans notre cas, qui doivent mettre en œuvre des protections lors de la construction de nouveaux systèmes, et sont tenus à limiter le périmètre des données collectées aux seules nécessaires. Bien que gérées par l'établissement dans son ensemble, ces consignes s'appliquent également aux professionnels de santé qui y travaillent, en complément des règles de confidentialité entre soignant et patient. Ces consignes sont particulièrement conçues pour ceux impliqués dans le traitement des données, nommés sous-traitant dans la RGPD.

Lors du traitement de données personnelles de santé, les responsables de traitement et les sous-traitants doivent respecter un certain nombre de principes : la licéité du traitement (conforme à la loi), la limitation des données traitées aux seules nécessaires ainsi que la véracité, l'intégrité et la confidentialité du traitement. Les responsables de traitement et les sous-traitants ont également des responsabilités et des obligations. Ils doivent documenter qu'ils ont pris des mesures tant techniques qu'organisationnelles pour être conformes à la RGPD : conserver les données sur un ordinateur connecté au réseau sécurisé de l'hôpital ou ne stocker le fichier dans des dossiers accessibles à un nombre restreint de professionnels via un identifiant et un mot de passe. Les responsables de traitement, comme les sous-traitants, doivent contacter le DPO (article 37) de leur établissement, afin que celui-ci puisse les guider lors des démarches et garder les documents justificatifs en cas de contrôle des autorités. Il peut également être amené à demander une analyse d'impact relative à la protection des données (AIPD) (article 35) afin d'aider les sous-traitants à mettre en place un traitement respectueux de la RGPD. Ce document va permettre d'identifier les risques si les données devaient fuir ainsi que les mesures de sécurité à mettre en place.

Dans le cadre de recherche, il est également possible de transférer des données. Ce transfert est alors réglementé, que cela soit pour conduire l'analyse dans un autre établissement ou pour combiner deux sets de données. S'il a lieu au sein de l'Union Européenne, le RGPD s'applique pour le destinataire, impliquant le respect des différentes mesures mentionnées précédemment pour le responsable de traitement et le sous-traitant. Dans le cas d'un transfert hors Union Européenne, le chapitre 5 du RGPD explicite les conditions à respecter pour autoriser ce type de transfert. Un contrat de partage de données doit être rédigé pour définir le rôle et les responsabilités de chaque responsable de traitement.

Comme explicité précédemment, le traitement de données de santé ne peut avoir lieu que si les sujets y ont consenti. La réglementation indique que le consentement doit être libre, spécifique, éclairé et univoque. Compte tenu de l'information des systèmes de santé (logiciel de prise de rendez-vous ou dossier médical électronique par exemple), le fait de venir consulter chez un médecin constitue en soi un consentement au traitement tacite, une non-opposition. Le professionnel de santé doit quant à lui s'assurer que l'information est bien délivrée, via un livret d'accueil, une affiche ou une note sur la convocation. Le traitement consenti par le patient est lié à l'article 9.2h de la RGPD : « le traitement est nécessaire aux fins de la médecine préventive ou de la médecine du travail, de l'appréciation de la capacité de travail du travailleur, de diagnostics médicaux, de la prise en charge sanitaire ou sociale, ou de la gestion des systèmes et des services de soins de santé ou de protection sociale », c'est-à-dire dans le cadre du soin. Si un professionnel de santé souhaite réutiliser ces données de soin pour mener une recherche, il s'agit d'une nouvelle finalité, et donc d'un nouveau traitement impliquant donc un nouveau consentement libre, spécifique, éclairé et univoque.

Cadre national

En complément de la législation européenne, la France a mis à jour la loi informatique et liberté (LIL)²⁵¹ en définissant des méthodologies de référence (MR) pour simplifier les démarches d'autorisation de recherche auprès de la CNIL. La MR004²⁵² encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, d'évaluation ou de recherche n'impliquant pas la personne humaine (en opposition aux recherches où le patient est actif dans la recherche où l'on parle de recherche impliquant la personne humaine).

Il s'agit principalement des études de réutilisation de données. Si tel est le cas, une autorisation à la CNIL n'est pas nécessaire mais une déclaration de conformité à la CNIL doit

être réalisée. Dans le cas du CHU de Lille, le DPO s'en charge après avoir étudié l'analyse d'impact relative aux données personnelles (AIDP) réalisée par le sous-traitant.

Mégadonnées (*Big data*)

Les mégadonnées ou *big data* sont définies comme un domaine dédié à l'analyse de très grands volumes de données informatiques issues d'une grande variété de sources. Elles représentent un enjeu de société majeur : la quantité de données de santé devrait augmenter de 36% par an jusqu'à fin 2025²⁵³. Des compagnies privées en ont déjà pris la mesure en investissant dans les données de santé. Amazon a lancé un service de livraison de médicaments sur ordonnance fin 2020, l'Apple watch peut enregistrer des électrocardiogrammes et Google a créé le projet Google Brain pour développer le machine learning dans l'analyse d'images médicales, entre autres exemples.

Les institutions et autorités publiques ont également développé leurs politiques et projets de Big Data, à des fins économiques et sécuritaires, mais également sanitaires et sociales. En santé, les initiatives sont locales, nationales, multinationales (Union Européenne, UE) ou mondiales (Organisation Mondiale de la Santé, OMS), et concernent des bases de données déjà en existence ou la création de nouvelles bases avec d'autres types de données.

Au niveau Européen, le programme de recherche et d'innovation de la Commission Européenne, Horizon 2020, finance et encadre plusieurs projets Big Data en santé et en sciences, développant des outils informatiques en accès libre et extensibles pour aider la recherche en pharmacologie (OpenPHACTS), ou sur les maladies cérébrales (Human Brain Project).

Un précurseur en France est le programme de médicalisation du système d'information (PMSI) et ses déclinaisons, offrant une vue sur les actes réalisés à l'hôpital, en plus des bases administratives d'actes remboursés par l'Assurance Maladie. Suite à plusieurs rapports, l'Agence des Systèmes d'Information Partagées en Santé (ASIP Santé, devenue Agence du numérique en santé en 2020) a été créée en 2009 afin de mettre en place une gouvernance stratégique et pérenne. Elle a pu mettre en place la carte de professionnel de santé (CPS) ainsi que le dossier médical personnel (DMP). Instauré en 2016, le Système National des Données de Santé (SNDS) regroupe les bases PMSI, la base de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM) ainsi que la base INSERM des causes médicales de décès (base BCMD)²⁵⁴. S'inscrivant dans la

stratégie de virage numérique, le Health Data Hub a été créé en 2019, permettant de regrouper les données de santé publiques (le SNDS mais aussi des cohortes épidémiologiques) et de mettre en place un interlocuteur unique pour demander leur accès.

Dans le cadre des données de santé, on peut identifier deux sources de recueil : la recherche et le soin courant. Les données issues de protocoles sont harmonisées et structurées par construction, ce qui rend leur utilisation plus rapide. Néanmoins leurs effectifs ne sont pas toujours très élevés, leur généralisation imparfaite et les données sont souvent la propriété du promoteur. Il existe cependant des initiatives de bases de données en libre accès comme ADNI²⁵⁵, neuGRID²⁵⁶, C-Brain²⁵⁷ ou EMIF²⁵⁸. A l'inverse, les données de soin courant en population générale, sont collectées à partir d'un nombre beaucoup plus important de patients. Le défi sur ce type de données se déplace sur l'interopérabilité des différentes sources ainsi que sur l'identification des données aberrantes.

Bases de données utilisées

Base de données Méotis 4D

Le centre mémoire ressources et de recherche (CMRR) du CHU de Lille a été créé en 1991. Précurseur du recueil de données, il a constitué dès 1991 une base de données prospective d'activité et de variables socio-démographiques, médico-sociales et cliniques. Le CMRR de Lille, coordonne depuis 1995 le réseau régional Méotis qui rassemble aujourd'hui 31 consultations mémoire. Ces dernières ont toutes accepté de recueillir leur activité et une sélection de variables socio-démographiques, médico-sociales et cliniques pour contribuer à la base de données. Cette base de données exceptionnelle de plus de 124 000 entrées (ou patients), représentant plus de 2 millions d'enregistrements, est un élément fondateur de ce réseau ville-hôpital. La base de données répond à une mission de santé publique en recensant l'activité, les profils des consultants et leur évolution, et contribue à la mission de recherche clinique. En 2020, le réseau Méotis du Nord et du Pas-de-Calais suivait une file active de 10 367 patients, parmi lesquels 4000 nouveaux patients. L'intérêt scientifique d'un recueil standardisé de données sur les maladies d'Alzheimer et apparentés a depuis été conforté par la création de la Banque Nationale Alzheimer (BNA) en 2008 dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012. La base Méotis s'est adaptée aux items de la BNA et y exporte automatiquement les données requises. Ces données sont obligatoirement complétées par l'ensemble du réseau

des consultations mémoire, mais le CHU de Lille encode également des données épidémiologiques, sur les examens complémentaires réalisés ainsi que sur des scores cliniques.

Medical Informatics Platform

Le CHU de Lille a intégré le projet Human Brain Project (HBP) en 2016. Il s'agit d'un des deux FET Flagship (Initiatives Phares des Technologies Futures et Émergentes) de l'Union Européenne validé en 2013 (initialement établissement indépendant, le CHU de Lille est devenu partenaire). HBP a pour but de mieux comprendre le cerveau et les maladies neurodégénératives qui le touchent²⁵⁹. Notre contribution se focalise sur le sous projet 8 (SP8) qui a pour objectif de créer une Medical Informatics Platform²⁶⁰ (MIP), à savoir une plateforme regroupant les données cliniques et les bases de données en libre accès, couplées à des outils de fouille de données (*data mining*). Le projet regroupe actuellement quatre thématiques : démence, traumatismes crâniens, épilepsie et santé mentale. Le CHU de Lille est impliqué dans la MIP Démence avec les hôpitaux de Lausanne et de Brescia. Les données des cohortes d'ADNI²⁵⁵, de PPMI²⁶¹ et d'EDSD²⁵⁶ sont également accessibles aux membres du projet.

Les hôpitaux demeurent propriétaires des données qu'ils partagent sur la MIP Démence. Le système est conçu pour que les données restent sur le réseau de l'hôpital. Lorsqu'un utilisateur fait une requête, la machine va interroger individuellement tous les serveurs hospitaliers, récupérer la réponse de chacun puis les combiner en une réponse commune qui sera affiché sur l'interface utilisateur.

Un certain nombre d'enjeux sont encore présents dans la maladie d'Alzheimer et les dégénérescences lobaire fronto temporales, notamment en clinique. La base de données de soin courant du réseau des consultations mémoire du Nord Pas-de-Calais peut contribuer à apporter une partie de la réponse. Dans ce travail nous allons nous intéresser aux corrélations entre les profils cliniques, biochimiques et histologiques ainsi qu'à l'épidémiologie d'une maladie rare, la démence fronto temporale mais également à une solution technique pour partager des données de santé de manière plus efficiente.

Résultats 1 : Prédiction de la pathologie Alzheimer grâce aux biomarqueurs du liquide cérébrospinal

Mélanie Leroy^{1,2}, Lucie Vaudran¹, Florence Pasquier^{1,2}, Claude Allain Maurage¹, Romain Perplet¹, Susanna Schraen¹, Vincent Deramecourt^{1,2}

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Lille Neuroscience & Cognition, LiCEND, DISTALZ, F-59000 Lille, France

²CHU Lille, DISTALZ, Lille, France

Introduction

Selon les recommandations de la HAS²⁶², en complément de l'histoire médicale, de l'examen neurologique et de l'évaluation cognitive, les cliniciens ont accès aux biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) ($A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, Tau et pTau), mais également à l'IRM et la TEP pour diagnostiquer une maladie d'Alzheimer (MA). L'utilisation des biomarqueurs améliore la fiabilité du diagnostic. En effet, si ce dernier se base uniquement sur les évaluations cliniques, le niveau de preuve du diagnostic sera « possible », alors que la présence de biomarqueurs compatibles conduira à un diagnostic « probable ». Le diagnostic de MA certaine n'est possible que par l'examen neuropathologique *post mortem* des tissus cérébraux, ou par l'identification d'une mutation autosomique dominante sur les gènes *APP*, *PSEN1* ou *PSEN2*.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par un dépôt extracellulaire d'amyloïde conduisant à la formation de plaques séniles mais aussi par des agrégats intracellulaires de protéine Tau conduisant à la formation des DNF. Les derniers critères neuropathologiques de la MA recommandent d'analyser trois paramètres : les dépôts amyloïdes avec l'échelle de Thal qui conduira au score A, les DNF via l'échelle de Braak (score B) et l'échelle du CERAD (score C)⁷⁷. Le NIA-AA suggère à la fois les échelles de Thal et du CERAD pour évaluer la pathologie amyloïde. Cette dernière s'intéresse aux plaques neuritiques et à leur abondance, alors que l'échelle de Thal considère les dépôts amyloïde dans leur ensemble, qu'ils soient diffus ou denses, ainsi que leur distribution spatiale dans le cerveau.

L'examen neuropathologique *post mortem* a des limites qui empêchent le clinicien de dépasser le niveau « probable » de son diagnostic²⁶³. Cependant, les biomarqueurs du LCS ont de plus en plus de poids dans la démarche diagnostique²⁶⁴. En 2018, des critères biochimiques de la MA ont d'ailleurs été publiés¹⁴². Outre leur capacité à détecter une MA, les biomarqueurs du LCS aident également le clinicien à écarter un diagnostic différentiel. Les dégénérescences lobaires fronto temporales (DLFT), qu'elles soient dues à une pathologie TDP, Tau ou FUS, ainsi que les démences vasculaires ne devraient pas modifier les biomarqueurs développés pour la MA^{157,265}. Cependant, en raison d'un chevauchement lésionnel fréquent, la maladie à corps de Lewy peut parfois conduire à des situations délicates²⁶⁶.

Plusieurs études ont montré une concordance entre le diagnostic neuropathologique final et le profil biochimique^{243,265,267-271}, mais peu ont considéré la corrélation entre biomarqueurs

du LCS et la pathologie amyloïde et la pathologie Tau séparément^{133,272,273}. Les travaux précédents avaient pour but de montrer l'impact de la pathologie Alzheimer sur les biomarqueurs du LCS^{133,274}, l'intérêt des biomarqueurs du LCS pour le diagnostic différentiel^{243,265,268-271,273}, la validité d'une nouvelle méthode d'analyse²⁷³ ou encore d'autres biomarqueurs^{272,273}. A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée au lien entre la valeur du dosage et le stade d'évolution d'un processus neuropathologique particulier.

Dans ce travail, nous allons étudier la corrélation des scores neuropathologiques *post mortem* avec les dosages LCS ($A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, Tau et pTau) *ante mortem*, ainsi que la sensibilité de ces derniers à détecter les pathologies amyloïde et Tau, chez une population de soin courant composée majoritairement de patients MA et DLFT.

Matériels et méthodes

Population

Les participants ont été recrutés au sein de la base de données du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du CHU de Lille. Les critères d'inclusion étaient les suivants : (1) examen post mortem disponible ; (2) résultats de LCS disponibles avec la méthode Lumipulse ou LCS stocké dans la biobanque de Lille.

Liquide cérobrospinal

La majorité des patients étudiés a été dosée avec la technique Innostest (Fujirebio). La conversion due au changement de l'ancien tube de prélèvement avant 2010 (AT) vers le nouveau tube de prélèvement harmonisé au niveau français à partir de 2010 (NT) a été réalisée par les formules suivantes selon les biomarqueurs :

$$[A\beta_{40}]_{NT} = 1,65[A\beta_{40}]_{AT}$$

$$[A\beta_{42}]_{NT} = 1,72[A\beta_{42}]_{AT}$$

$$[pTau]_{NT} = 1,00[pTau]_{AT}$$

$$[Tau]_{NT} = 1,04[Tau]_{AT}$$

Pour certains patients, le rapport $A\beta_{42/40}$ a été déterminé à distance du prélèvement, avec l'automate Lumipulse (LP). Pour cela, les 2 dosages $A\beta_{42}$ et $A\beta_{40}$ ont été réalisés sur le Lumipulse afin de calculer le rapport. Afin de convertir le résultat du rapport $A\beta_{42/40}$ ainsi

obtenu en une valeur équivalente INNOTEST (IT) Fujirebio, nous avons utilisé les équations de corrélations suivantes :

$$[A\beta_{40}]_{IT} = \frac{[A\beta_{40}]_{LP} - 793}{0,92}$$

$$[A\beta_{42}]_{IT} = \frac{[A\beta_{42}]_{LP} + 93.6}{1.30}$$

Compte tenu du délai parfois élevé entre le prélèvement et le nouveau dosage, nous avons vérifié que le résultat obtenu était fiable en prenant 29 échantillons qui avaient un rapport $A\beta_{42/40}$ déterminé au moment du prélèvement ; auxquels nous avons appliqué la même stratégie et nous avons comparé les résultats obtenus. Le CV obtenus était de 18 % ; avec une interprétation différente dans 1 seul cas sur 29.

Neuropathologie

Le tissu fixé dans une solution de formol à 10 % comme décrit²⁷⁵ a permis d'échantillonner les régions standardisées pour le diagnostic. Les échantillons ont été inclus dans des blocs de paraffine et coupés en rubans de 6 μm afin de réaliser les colorations conventionnelles et les marquages immunohistochimiques pour tau, β -amyloïde, TDP-43 et α -synucléine²⁷⁵ entre autres. Les diagnostics neuropathologiques ont été réalisés par des neuropathologistes experts (VD, RP and CLM) selon les critères en vigueur^{77,276}.

Les scores de Thal, Braak et CERAD ont été utilisés pour déterminer la nomenclature AxByCz de chaque patient, x résumant le stade de Thal de 0 à 3, y résumant le stade de Braak de 0 à 3 et z le score CERAD de 0 à 3. En utilisant la nomenclature ABC, un score ABC a été déterminé, conduisant à quatre niveaux de modifications neuropathologiques de la MA : pas (0), faible (1), intermédiaire (2) ou élevé (3). Seuls les niveaux 2 et 3 conduiront effectivement à un diagnostic de MA prouvé par le neuropathologiste.

Les patients ou leurs proches ont signé le consentement d'utilisation du tissu cérébral dans le cadre de la recherche.

Analyses statistiques

Sauf indication contraire, les variables quantitatives sont présentées dans le manuscrit sous forme de moyenne \pm écart-type (et). Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages.

Ethique

La base de données Méotis 4D est déclarée à la CNIL (n°2146189v1), les patients sont informés sur leur convocation et par un affichage dans le service que leurs données de santé sont collectées au sein de cette base.

Au cours de son suivi, aucun patient n'a exprimé son opposition à la collecte de ses données, ni à leur utilisation à des fins de recherche.

Résultats

Population de l'étude

Cinquante et un patients ont été inclus dans notre étude, 13 d'entre eux avaient un diagnostic neuropathologique de MA certaine (MA) et 18 un diagnostic d'une MA certaine associée à une copathologie (MA+) : 10 AAC, 3 DCL, 2 avec une association AAC/DCL, 2 Va et une PSP. Vingt patients ne remplissaient pas les critères d'une MA certaine : 4 PSP, 3 DLFT TDP Type B, 3 DLFT TDP Type C, 3 DCB, 2 Va, 1 AGD, 1 DFT FUS, 1 DCL, une encéphalopathie hépatique et une hydrocéphalie à pression normale comme indiqué sur le [Tableau 2](#). Un patient portait une mutation *PSEN1*.

Les trois groupes n'ont pas montré de différences significatives sur le ratio homme/femme (30 % de femme), sur l'âge aux premiers symptômes (55 ans), sur l'âge lors de la PL (60 ans), sur l'âge lors du décès (67 ans), sur la durée de pathologie (11 ans), ni sur le délai entre la PL et le décès (5 ans). Néanmoins, les dosages d'A β ₄₂, A β ₄₀, pTau et Tau étaient significativement différents ($p < 0,001$ pour tous les biomarqueurs).

D'un point de vue neuropathologique, en utilisant la nomenclature ABC, les patients MA sont situés entre A1 et A3 pour la pathologie amyloïde et entre B2 et B3 pour la pathologie Tau. Les patients MA+ présentent un score A entre A1 et A3, et un score B entre B1 et B3, les patients non MA ont quant à eux un score A entre A0 et A3 et un score B entre B0 et B2.

Pour la suite de ce travail, la population de l'étude a été classifiée selon leurs scores A et B, quel que soit leur diagnostic neuropathologique. Les données individuelles sont présentées en [Annexe 2](#).

Tableau 2 : Description des populations MA, MA+ et non MA

Variable	MA		MA+		Non MA		p
	N = 13		N = 18		N = 20		
	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	
Sexe, n (%F)	8 (38,1)	0	6 (28,6)	0	7 (33,3)	0	0,22
Age lors des premiers signes, m (et)	53,5 (6,4)	0	56,6 (9,4)	1	57,2 (10,3)	0	0,46
Age lors de la PL, m (et)	58,5 (6,3)	0	64,3 (8,5)	0	63,5 (10,9)	0	0,13
Age lors du décès, m (et)	64,4 (5,2)	0	69,4 (7,7)	0	67,8 (11,5)	0	0,19
Délai entre la PL et le décès (années), m (et)	6,0 (2,4)	0	5,2 (3,1)	0	4,2 (3,0)	0	0,35
Durée de la pathologie (années), m (et)	11,2 (4,0)	0	12,1 (6,6)	1	10,5 (5,6)	0	0,83
A β ₄₂ (pg/mL), m (et)	588 (180)	0	562 (165)	0	10 084 (207)	0	< 0,001
A β ₄₀ (pg/mL), m (et)	13 450 (5 649)	4	15 619 (5 286)	6	14 280 (4 952)	6	0,56
A β _{42/40} , m (et)	0,05 (0,02)	4	0,04 (0,01)	6	0,08 (0,03)	6	< 0,001
Tau (pg/mL), m (et)	817 (629)	0	744 (390)	0	317 (146)	0	< 0,001
pTau (pg/mL), m (et)	106 (64)	0	100 (35)	0	49 (16)	0	< 0,001
Copathologie	Aucune	0	ACC, DCL, PSP et Va	0	NA		
Autre pathologie principale	Aucune	0	Aucune	0	DCL, PSP, AGD, Va, DCB et DLFT	0	
Score A, n (%)	0	0 (0)	0 (0)	0	15 (75)	0	
	1	1 (8)	1 (6)	0	3 (15)	0	
	2	0 (0)	2 (11)	0	0 (0)	0	
	3	12 (92)	15 (83)	0	2 (10)	0	
Score B, n (%)	0	0 (0)	0 (0)	0	14 (70)	0	
	1	0 (0)	1 (6)	0	3 (15)	0	
	2	1 (8)	2 (12)	0	3 (15)	0	
	3	12 (92)	15 (83)	0	0 (0)	0	

AAC : Angiopathie Amyloïde Cérébrale, AGD : Maladie à grains argyrophiles, DCL : Maladie à corps de Lewy, DCB : Dégénérescence cortico basale, DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale, HPN : Hydrocéphalie à Pression Normale, MA : Maladie d'Alzheimer et Va : démence vasculaire.

Détermination du seuil de positivité

En considérant uniquement les patients avec une MA A3B3 (n = 25) et les patients ne présentant pas de pathologie Alzheimer A0B0 (n = 13), les biomarqueurs du LCS sont capables de les distinguer avec les aires sous la courbe (AUC) suivantes : 0,99 pour $A\beta_{42}$, de 0,95 pour $A\beta_{42/40}$, de 0,94 pour pTau et de 0,88 pour Tau. Le seuil de positivité pour $A\beta_{42}$ est 754 pg/mL (sensibilité (Se) 92%, spécificité (Sp) 100%), pour $A\beta_{42/40}$ à 0,054 pg/mL (Se 87%, Sp 100%), pour pTau à 63 pg/mL (Se 92%, Sp 92%) et pour Tau à 566 pg/mL (Se 68%, Sp 92%) (les courbes *receiver operating characteristic* (ROC) sont présentées en [Figure 23](#)).

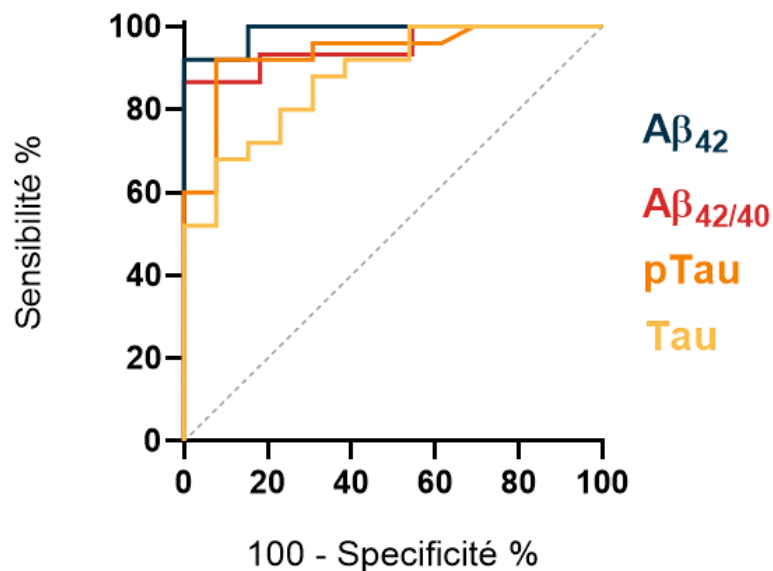


Figure 23 : Courbes ROC de la capacité des biomarqueurs $A\beta_{42}$, $A\beta_{42/40}$, pTau et Tau dans le LCS à distinguer les patients A3B3 des patients A0B0

Les seuils utilisés dans la suite de ce travail seront ceux déterminés ci-dessus.

Corrélations entre les biomarqueurs du liquide cébrospinal et les scores neuropathologiques

Comme le montre la [Figure 24](#), les biomarqueurs du LCS sont corrélés significativement avec les scores A et B. $A\beta_{42}$ a un coefficient de Pearson de -0,76 et de -0,73 avec les scores A et B respectivement ($p < 0,001$ pour les deux coefficients), pTau est corrélé avec un coefficient de Pearson de 0,52 à la fois pour le score A et pour le score B ($p < 0,001$ pour les deux), et Tau est corrélé au score A et au score B avec respectivement un coefficient de 0,36 ($p = 0,03$) and 0,40 ($p = 0,02$).

Les biomarqueurs du LCS sont également corrélés entre eux, pTau et Tau avec un coefficient de Pearson de 0,92 ($p < 0,001$), $A\beta_{42}$ et pTau avec un coefficient de Pearson de -0,38 ($p = 0,006$) et $A\beta_{42}$ et Tau avec un coefficient de Pearson de -0,29 ($p = 0,04$).

Les scores neuropathologiques A et B sont corrélés entre eux significativement avec un coefficient de Pearson de 0,91 ($p < 0,001$).

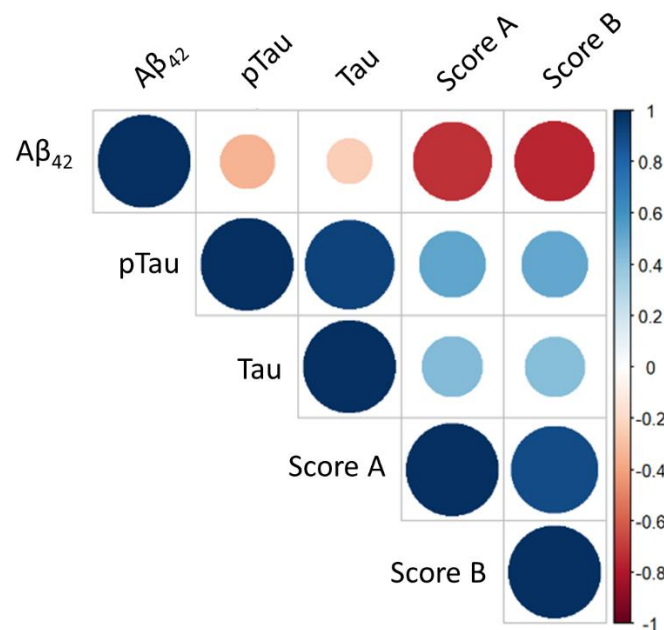


Figure 24 : Matrice de corrélation

Le cercle à l'intersection d'une entrée verticale et d'une entrée horizontale représente la corrélation, sa taille est d'autant plus grande que la valeur absolue du coefficient de Pearson est élevée, et sa couleur indique son signe. Les tons bleus sont des corrélations positives, alors que les nuances rouges sont des corrélations négatives. Les significativités de ses corrélations ne sont pas mentionnées sur cette représentation.

Comparaison quantitative des biomarqueurs du liquide céphalorachidien en fonction des scores neuropathologiques A et B

Pathologie amyloïde

La concentration moyenne d' $A\beta_{42}$ est de 1 135 pg/mL chez les patients A0, 644 pg/mL chez les patients A1, 546 pg/mL chez les patients A2 et 558 pg/mL chez les patients A3 comme représenté sur la [Figure 25A](#). Quinze (100 %) patients A0, 2 (40 %) A1, 1 (50 %) A2 et 3 (10 %) A3, ont un $A\beta_{42}$ au-dessus de la normale définie précédemment (754 pg/mL). Ces patients avaient un ratio $A\beta_{42}/40$ normal, au-dessus de 0,054, à l'exception de deux patients A1 ($A\beta_{42}$ à 813 et 786 pg/mL et $A\beta_{42}/40$ à 0,091 et 0,074 respectivement). Le ratio $A\beta_{42}/40$ n'était pas disponible pour deux patients avec un $A\beta_{42}$ normal; un patient A0 et un patient A3.

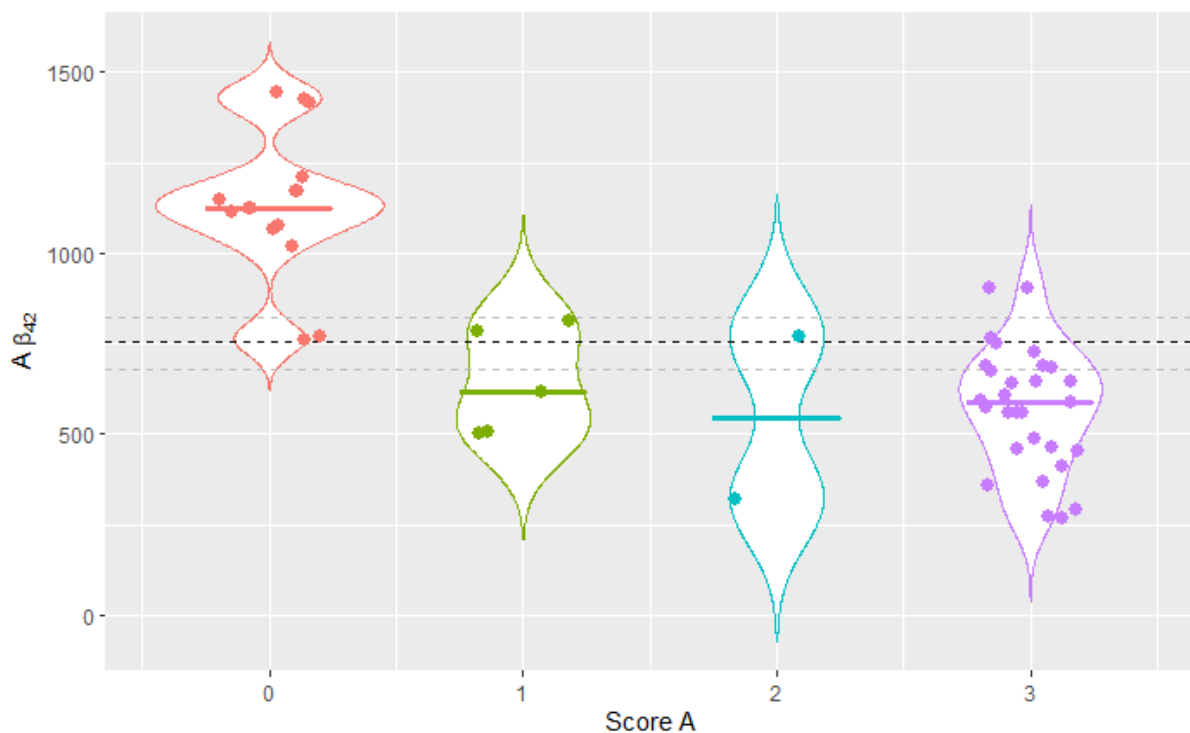
Le ratio $A\beta_{42/40}$ est disponible pour 38 patients, 13 (87 %) A0, 3 (60 %) A1, 2 (100 %) A2 et 20 (69 %) A3 (Figure 25B). Le ratio $A\beta_{42/40}$ moyen est de 0,08 chez les patients A0, 0,06 chez les patients A1, 0,04 chez les patients A2 et 0,04 chez les patients A3. Douze (92 %) A0, 2 (66 %) A1, 0 A2 et 3 (10 %) A3 ont un ratio normal, au-dessus de 0,054.

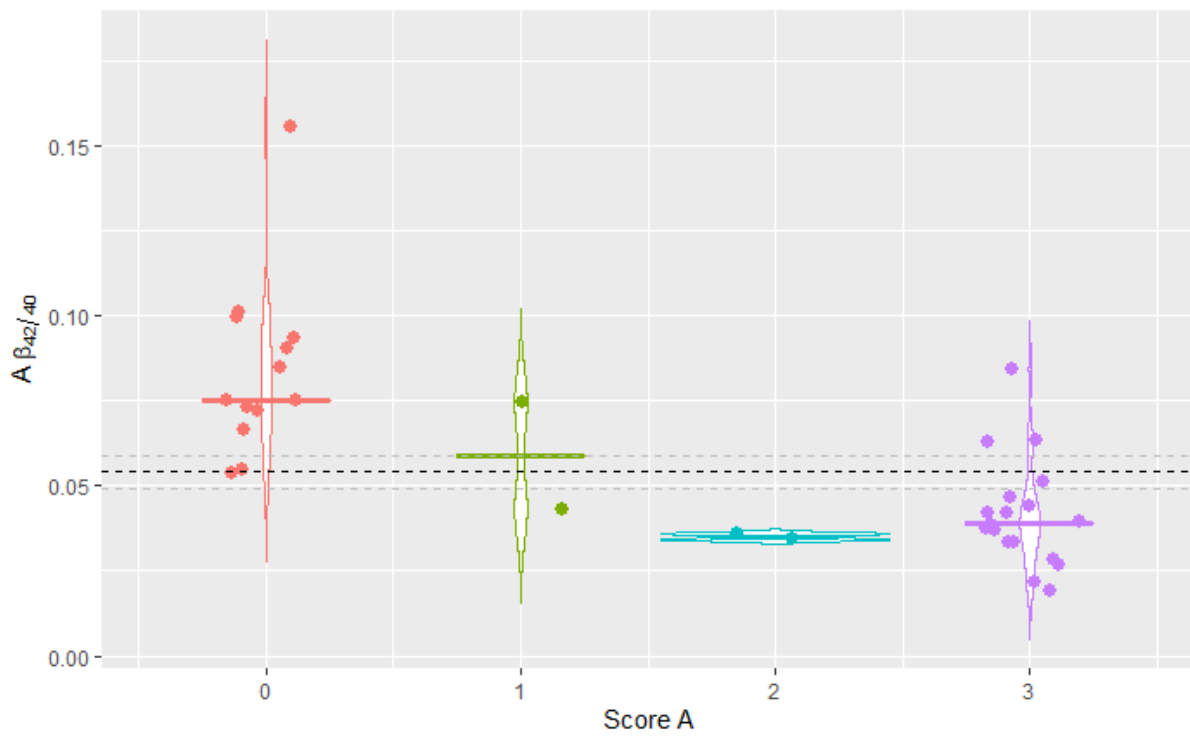
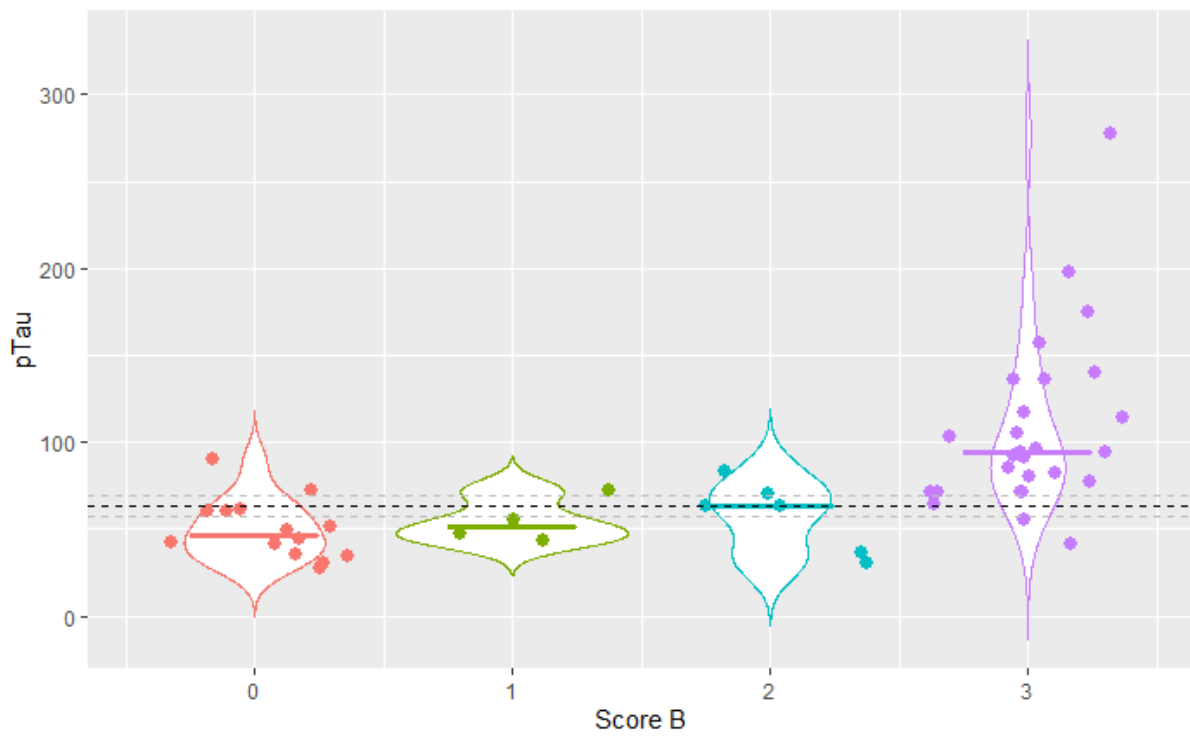
Pathologie tau

La concentration moyenne de pTau est de 49 pg/mL chez les patients B0, 54 pg/mL chez les patients B1, 58 pg/mL chez les patients B2 et 107 chez les patients B3 (Figure 25C). Douze (86 %) B0, 3 (75 %) B1, 2 (33 %) B2, 2 (7 %) B3 ont un pTau normal, sous le seuil de 63 pg/mL.

La concentration moyenne de Tau est de 336 pg/mL chez les patients B0, 356 pg/mL chez les patients B1, 366 pg/mL chez les patients B2 et 815 pg/mL chez les patients B3 (Figure 25D). Treize (92 %) B0, 4 (100 %) A1, 6 (100 %) A2 et 9 (33 %) A ont un Tau normal, sous le seuil de 566 pg/mL.

A



B**C**

D

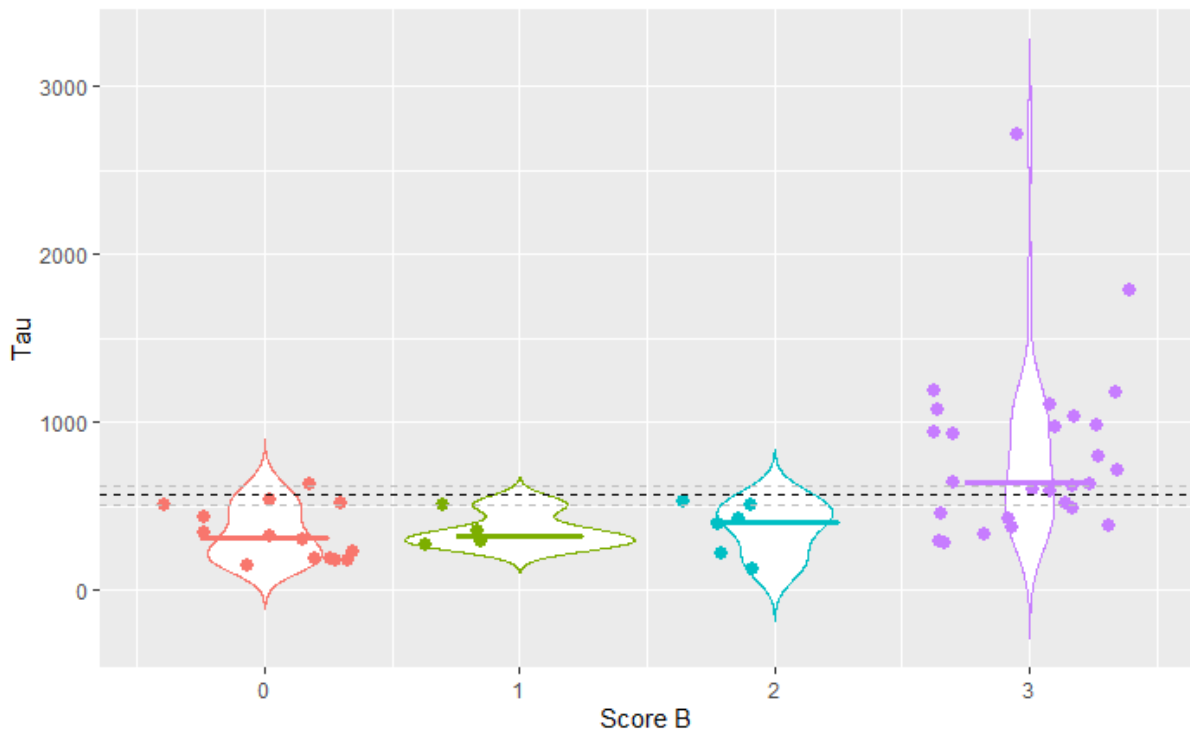


Figure 25 : Association entre les biomarqueurs du LCS et les changements neuropathologiques

La ligne en pointillé noire représente les seuils de positivité définis précédemment et les deux traits en pointillés gris clair de part et d'autre représentent la zone grise de 10%. La médiane de chaque groupe est représentée par un trait épais. **A** $A\beta_{42}$ vs Score A avec un seuil à 754 pg/mL, **B** $A\beta_{42/40}$ vs Score A avec un seuil à 0.054, **C** pTau vs Score B avec un seuil à 63 pg/mL, **D** Tau vs Score B avec un seuil à 566 pg/mL.

Indépendance des biomarqueurs d'amyloïdopathie et de taupathie Parmi les patients avec une MA certaine, deux avaient un pTau normal (T-) associé à un $A\beta_{42}$ pathologique (A+) comme indiqué sur la [Figure 26](#) (pTau à 41 pg/mL et 55 pg/mL pour une norme à 63 pg/mL).

Chez les patients pour qui une MA certaine n'a pu être retenue, deux patients avaient un profil A+T+, une PSP avec $A\beta_{42}$ à 502 pg/mL et pTau à 72 pg/mL (pour des normes à 754 pg/mL et 63 pg/mL respectivement) ainsi qu'une AAC avec $A\beta_{42}$ à 674 pg/mL et pTau à 63 pg/mL.

Deux patients avaient un profil A-T+, une MA certaine avec $A\beta_{42}$ à 1159 pg/mL et pTau à 90 pg/mL, ainsi qu'une DLFT de Type C avec un $A\beta_{42}$ à 905 pg/mL et pTau à 96 pg/mL.

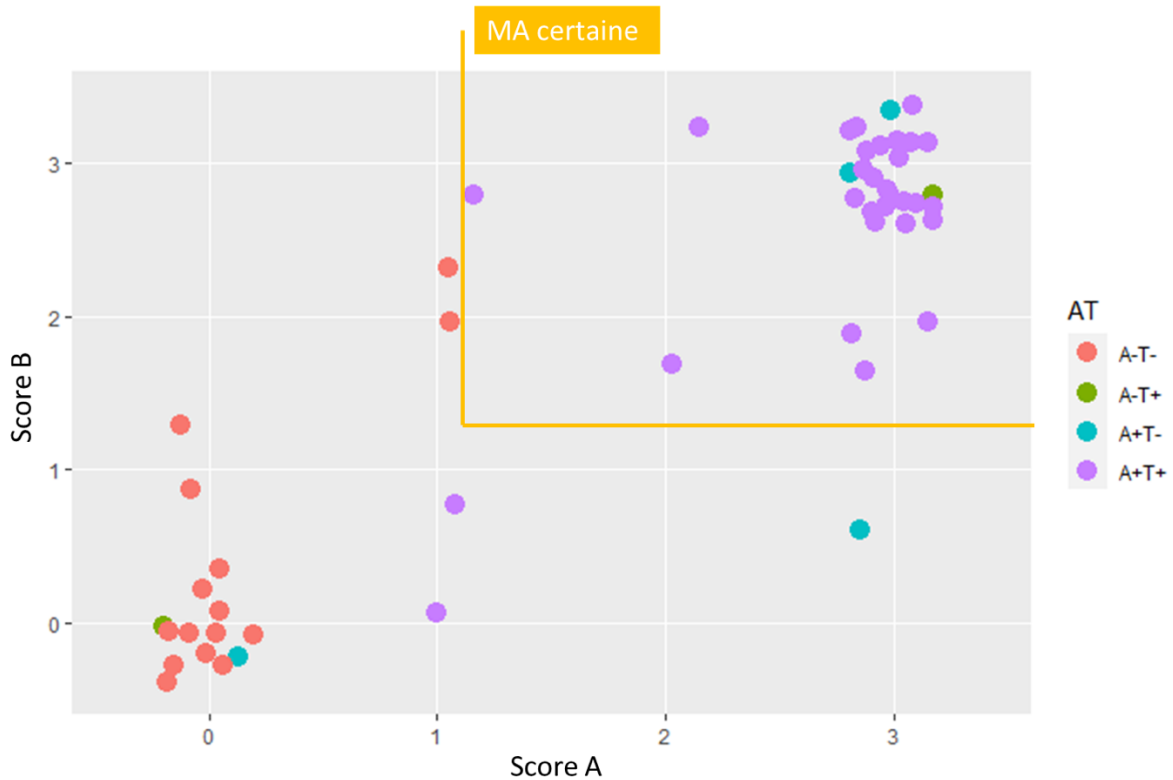


Figure 26 : Profils AT en fonction des scores neuropathologiques A et B

A- correspond aux patients avec un $A\beta_{42}$ au-dessus du seuil de 754 pg/m, A+ correspond aux patients avec un $A\beta_{42}$ inférieur au seuil de 754 pg/mL ou aux patients avec un $A\beta_{42}$ au-dessus du seuil, mais associé à un $A\beta_{42/40}$ sous la norme de 0.05. T- correspond aux patients avec un pTau au-dessous du seuil de 63 pg/mL, à l'inverse les patients au-dessus de ce seuil seront T+.

Discussion

Peu d'études ont comparé les biomarqueurs du LCS avec les scores neuropathologiques en ne considérant que les processus pathologiques et non pas leur diagnostic neuropathologique final^{133,272}.

Notre étude a montré que les biomarqueurs du LCS étaient corrélés avec les processus neuropathologiques, tout comme Tapiola *et al.*¹³³.

Nous avons également mise en évidence que 87 % des patients A2/A3 (27 cas sur 31) avaient un $A\beta_{42}$ pathologique conformément à ce qui a déjà été publié²⁷². Si l'on considère le ratio $A\beta_{42/40}$, ce chiffre atteint les 100 %. Cependant chez les patients avec une pathologie amyloïde moins développée (A1), seuls 60 % (3 cas sur 5) d'entre eux ont un LCS compatible (A+).

Concernant la pathologie Tau, 93 % des patients B3 ont un pTau pathologique (25 cas sur 27), alors que seuls 66 % des patients (4 cas sur 6) avec une pathologie Tau moins avancée (B2) ont un dosage de pTau reflétant ce changement (T+).

Selon les recommandations de la NIA-AA pour l'examen neuropathologique dans le cadre d'une suspicion d'une maladie d'Alzheimer, seuls les patients avec au moins un score A1B2 ont un diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine⁷⁷. Les biomarqueurs du LCS n'arrivent donc pas à identifier l'ensemble du spectre de la maladie d'Alzheimer certaine. Ils deviennent pathologiques pour l'ensemble des patients qui ont une pathologie amyloïde qui a atteint le striatum ainsi que les structures internes comme l'hypothalamus et/ou une pathologie Tau qui touche le néocortex, mais semblent peu sensibles aux stades plus précoces.

Notre étude a également montré qu' $A\beta_{42}$ était significativement corrélé au score B évaluant la pathologie Tau, et inversement pTau est significativement corrélé au score A, confirmant l'interdépendance de ces deux pathologies^{74,277}.

Dans notre étude, 40 % des patients n'avaient pas de pathologie Alzheimer, 25 % avaient une forme pure et 35 % une forme mixte. Les associations de pathologies sont assez fréquentes dans notre population, comme dans celles de travaux antérieurs^{78,243}. 61 % (11 cas sur 18) avaient une AAC associée à une MA, la seconde association la plus fréquente étant la maladie à corps de Lewy : 3 % (5 cas sur 18 dont deux avec une forme circonscrite à l'amygdale). Même si une copathologie n'est pas souvent envisagée au cours du suivi des patients, elle peut pourtant avoir un impact sur les biomarqueurs du LCS²⁴³.

Avoir des biomarqueurs du LCS compatibles avec une MA ne doit pas signifier la fin des investigations, car des formes génétiques de DLFT peuvent également présenter ce profil biochimique²⁴⁷, tout comme les DCL par exemple²⁶⁶. En effet, un de nos patients avec une DCL certaine (A2B3, score ABC "Intermediate") a un profil A+T+. A l'inverse, un patient MA certaine (A3B3, score ABC "High") a un profil A-T+. Cependant, le dosage $A\beta_{42/40}$ n'ayant pas pu être réalisé, la possibilité qu'il soit un fort producteur d'amyloïde n'est pas exclue¹³⁷.

Comme le décrit Jack *et al.*, un patient avec un profil A+T- est supposé être à un stade précoce du spectre biochimique de la MA. Cependant il a été montré qu'une pathologie amyloïde seule (A+T-) pouvait être retrouvée chez des personnes âgées²⁷⁸. Deux patients avec un score ABC « Intermediate » et « High » sont A+T-, ils ont eu des premiers symptômes jeunes (59 et 50 ans, puis 68 et 62 ans lors du décès respectivement), avec une concentration de pTau clairement sous le seuil de positivité (55 et 41 pg/mL respectivement). Aucune TEP tau n'a pu être réalisée du vivant des patients. Leur diagnostic neuropathologique était une PSP associée

à une MA et une MA pure respectivement. Compte tenu de leur âge, il semble peu probable que l'argument de la pathologie amyloïde liée à l'âge puisse s'appliquer ici.

Parmi les patients avec un score ABC "Not" ou "Low", certains avaient un profil A+T-. Un patient avait 66 quand ses premiers symptômes sont apparus et il est décédé à 86 ans. A β ₄₂ est normal à 1121 pg/mL, et le ratio A β _{42/40} est sur le seuil à 0,054. pTau est à 61 pg/mL, dans la zone grise inférieure. Une démence vasculaire certaine associée à une maladie à grains argyrophiles a été diagnostiquée. Le profil biochimique de ce patient est en réalité peu contributif et ne permet pas d'aider le clinicien à trancher. Il est important de rappeler que la PL est un examen qui s'inscrit dans une démarche diagnostique. Elle est donc indissociable d'autres évaluations qui renseignent aussi le tableau clinique. Le second patient avait un A β ₄₂ pathologique à 368 pg/mL et un pTau normal à 55pg/mL. Il avait 74 ans lors des premiers symptômes et 88 lors de son décès. Un diagnostic de PSP associé à une AAC a été retenu par le neuropathologiste. Une diminution du dosage d'A β ₄₂ a été décrite chez des patients avec une AAC certaine²⁷⁹, complexifiant encore davantage l'interprétation clinique d'une diminution isolée d'A β ₄₂ chez une personne âgée.

Notre étude a montré que les biomarqueurs du LCS sont capables de discriminer avec une spécificité et une sensibilité satisfaisantes, les patients avec un processus neuropathologique lié à la MA, des patients avec une autre pathologie. Néanmoins, nous avons aussi montré la limite de ces biomarqueurs pour les scores intermédiaires, ainsi que la présence de dosages non cohérents avec la neuropathologie. Les biomarqueurs du LCS prennent une place de plus en plus importante dans la démarche diagnostique d'un trouble cognitif majeur, il reste cependant important de considérer l'ensemble des examens cliniques et de ne pas leur donner un poids trop conséquent.

Forces et limites

Notre étude s'est focalisée sur des patients de soin courant, avec notamment plus de DFLT que dans des travaux précédents, avec pour tous un suivi clinique étendu et un dosage A β ₄₀ dans le LCS. Bien que les prélèvements aient été réalisés au cours de plusieurs années, nous avons vérifié la stabilité des dosages qui ont été réalisés sur une seule machine.

Le fait de se focaliser sur les patients avec une confirmation *post mortem* entraîne un biais de recrutement, avec plus d'hommes et peu de cas avec des scores A ou B intermédiaires. La

faible présence d'échantillons sanguins en biobanque n'a pas permis de faire des analyses sur les biomarqueurs plasmatiques.

Conclusions et perspectives

En conclusion, cette étude montre que les biomarqueurs $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ détectent précocement le processus neuropathologique amyloïde. De fait, ces biomarqueurs pourraient manquer de spécificité en se positivant chez des sujets âgés sains. A l'inverse, les biomarqueurs de Tau et pTau ne se positivent que pour des tauopathies déjà assez avancées, marquant un manque de sensibilité pour détecter une MA plus précocement. En revanche, ils ne semblent pas se positiver pour une tauopathie physiologique liée à l'âge. De nouveaux biomarqueurs du LCS, tels que les chaînes légères des neurofilaments, mais aussi sanguins sont en cours de développement et des corrélations pathologiques pourraient éclairer les cliniciens quant à leur interprétation.

Résultats 2 : Profils cognitif et en neuroimagerie de patients avec une maladie d'Alzheimer et un $A\beta_{42}$ normal dans le liquide cérebrospinal

Mélanie Leroy^{1,2*}, Maxime Bertoux^{1,2*}, Anne Laure Aziz¹, Stéphanie Bombois¹, Pascaline Cassagnaud¹, Yaohua Chen¹, Vincent Deramecourt¹, Florence Lebert¹, Marie-Anne Mackowiak¹, Adeline Rollin Sillaire¹, Emilie Skrobala², Agathe Alleman¹, Vincent Huin^{1,2}, Luc Buée^{1,2}, Claude Alain Maurage¹, Susanna Schraen^{1,2}, Florence Pasquier^{1,2*}, Thibaud Lebouvier^{1,2*}

*contribution équivalente

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - LiNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France

²CHU Lille, DISTALZ, Lille, France

Introduction

Les patients présentant des biomarqueurs Tau pathologiques dans le liquide cébrospinal (LCS) mais des biomarqueurs amyloïdes négatifs, une situation appelée A-T+⁵, placent les médecins dans une situation déconcertante. Dans le cadre du soin courant, l'analyse des biomarqueurs du LCS est indiquée devant une présentation clinique compatible avec la maladie d'Alzheimer (MA). Selon les nouveaux critères du *National Institute on Aging-Alzheimer's Association Research (NIA-AA)*⁵, la MA peut théoriquement être exclue chez les patients A-T+, en dépit d'un phénotype compatible et de biomarqueurs Tau positifs.

La situation A-T+ est loin d'être rare lorsque le biomarqueur d'amyloïdopathie est la concentration d'A β ₄₂ dans le LCS. Cette situation représente plus d'un tiers des patients T+²⁴⁴. Il a néanmoins été démontré que les variations interindividuelles de la concentration totale des peptides A β étaient responsables de la plupart de ces cas¹³⁷. En effet, la concentration d'A β ₄₂ dans le LCS dépend à la fois de la séquestration d'A β dans les plaques amyloïdes et de la concentration totale d'A β dans le LCS. Par conséquent, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dont la concentration totale d'A β est élevée peuvent présenter une diminution relative de l'A β ₄₂ qui reste, en conséquence, dans les limites de la normale¹³⁷.

Pour contourner ce biais potentiel, le rapport A β _{42/40} a été proposé comme un marqueur plus précis de la pathologie amyloïde. L'A β ₄₀ étant l'isoforme le plus abondant de l'A β , la concentration d'A β ₄₀ est proche de la concentration totale d'A β dans le LCS. Une diminution de l'A β _{42/40} reflète mieux la présence d'une pathologie amyloïde, indépendamment de la concentration totale d'A β dans le LCS³⁷. Lorsqu'il est utilisé comme marqueur amyloïde à la place de l'A β ₄₂, ce rapport permet de reclasser environ la moitié des patients T+ présentant un A β ₄₂ normal dans le spectre de la MA (c'est-à-dire qu'il transforme un statut A-T+ en A+T+)^{244,280,281}. En outre, le rapport A β _{42/40} semble mieux corrélérer avec les dépôts amyloïdes (évalués en TEP) que l'A β ₄₂ seul²⁸²⁻²⁸⁴. Consécutivement, les nouveaux critères NIA-AA ont reconnu le rapport A β _{42/40} comme un biomarqueur amyloïde, au même titre que l'A β ₄₂⁵. A+ est désormais défini comme un A β ₄₂ et/ou un rapport A β _{42/40} pathologique dans le LCS, et la plupart des centres utilisent le rapport A β _{42/40} comme biomarqueur amyloïde de seconde intention lorsque l'A β ₄₂ du LCS est normal malgré des biomarqueurs Tau pathologiques²⁸⁰.

Il convient toutefois de rester prudent avant de considérer le rapport $A\beta_{42/40}$ comme substitut de l' $A\beta_{42}$. L'hypothèse de la cascade amyloïde postulait, il y a plusieurs décennies, que le dépôt d' $A\beta$ était l'événement pathologique initial de la MA⁹. Bien que d'autres hypothèses aient été proposées depuis, l'hypothèse de la cascade amyloïde a de fervents défenseurs et la génétique confirme que le métabolisme de l'APP est central dans la physiopathologie de la MA. Dans ce contexte, les différences dans la production et/ou la clairance d' $A\beta$ des patients présentant un $A\beta_{42}$ normal mais un ratio pathologique pourraient se traduire par des différences cliniques significatives. Nous avons donc cherché à évaluer si les patients A+T+ présentant un $A\beta_{42}$ normal et un rapport $A\beta_{42/40}$ anormal sont strictement comparables à ceux présentant un $A\beta_{42}$ abaissé.

L'objectif de cette étude rétrospective monocentrique sera donc de caractériser les profils biochimiques, cliniques, cognitifs, morphologiques et fonctionnels des patients A+T+ avec un $A\beta_{42}$ normal, dénommés HA (*high amyloid*) dans la suite de ce travail, par rapport aux patients A+T+ ayant un faible taux d' $A\beta_{42}$, dénommés LA (*low amyloid*).

Matériels et méthodes

Population

Les participants vus entre septembre 2010 et décembre 2018 au Centre de ressources et de recherche sur la mémoire (CMRR) de Lille ont été considérés rétrospectivement dans cette étude. Les critères d'inclusion étaient les suivants : (1) LCS disponible obtenu pour aider au diagnostic étiologique des troubles cognitifs dégénératifs avec dosage d' $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, Tau et pTau ; (2) pTau élevé dans le LCS (pTau > 60 pg/ml) ; et (3) marqueurs de neurodégénération positifs (N+) définis par un Tau élevé dans le LCS (Tau > 400 pg/mL).

Cette étude étant basée sur des données de soins courant, tous les patients présentaient un trouble neurocognitif léger (MCI) ou un trouble neurocognitif majeur au moment de la ponction lombaire (PL), la PL n'étant pas indiquée en cas de déclin cognitif subjectif en France²⁸⁵. Les patients étaient également à différents stades de la maladie au moment de la PL et les analyses cognitives, de neuro-imagerie et génétiques n'étaient pas systématiquement disponibles en raison de la nature rétrospective de l'étude. Nous avons donc divisé nos investigations en sous-études en fonction du stade de la maladie et de la disponibilité des examens paracliniques ([Figure 27](#)).

Les critères d'inclusion supplémentaires pour la sous-étude cognitive étaient un score au Mini Mental State Examination¹⁰⁸ (MMSE) ≥ 20 et une évaluation neuropsychologique complète (voir ci-dessous) lors de la première consultation. Le seuil du MMSE visait à sélectionner les patients présentant une MA débutante, stade où une évaluation neuropsychologique est systématiquement réalisée.

Les critères d'inclusion supplémentaires pour la sous-étude de neuroimagerie étaient la disponibilité d'une IRM et d'une TEP réalisées dans les 6 mois précédant la PL. Les critères d'inclusion supplémentaires pour cette sous-étude étaient (1) l'absence de lésion cérébrale traumatique / tumorale / inflammatoire significative, (2) l'absence d'hydrocéphalie, (3) l'absence de maladie vasculaire significative (infarctus cérébral stratégique et/ou lacunes multiples et/ou hyperintensification confluyente et étendue de la substance blanche atteignant un score de 3 selon l'échelle de Fazekas¹¹⁸). Comme les patients LA étaient plus nombreux que les HA, 42 patients du groupe LA ont été sélectionnés au hasard pour obtenir des groupes équivalents. Après un contrôle qualité, les données de 35 patients LA et 35 patients HA ont été prises en compte dans l'analyse finale.

Les critères d'inclusion supplémentaires pour la sous-étude génétique étaient un génotype *APOE* disponible dans la base de données ou des échantillons de plasma disponibles dans la biobanque. Les échantillons de sang sont conservés dans la biobanque YOD au CRB/CIC 1403 à Lille.

Biomarqueurs du liquide cébrospinal

Un millilitre de LCS a été obtenu par une PL de l'espace intervertébral L3-L4 ou L4-L5 à l'aide d'une aiguille de calibre 22 ou 25. Il a été recueilli dans des tubes en polypropylène Sarstedt 62.610.201 et transféré à 4°C au laboratoire local dans les 4 heures. Les analyses de routine (cytologie, biochimie et bactériologie) ont été effectuées. Le LCS a ensuite été centrifugé à 1000g à 4°C pendant 10 minutes, puis transféré dans des tubes en polypropylène de 0,5ml et conservé à -80°C jusqu'à l'analyse.

$A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, Tau, pTau, dans le LCS, ont été mesurés à l'aide du sandwich ELISA INNOTEST® (Fujirebio-Europe). L'analyse d' $A\beta_{40}$ était un examen de routine au CMRR de Lille jusqu'en juillet 2015 et s'est ensuite limitée aux cas de discordance entre les biomarqueurs Tau et amyloïde. Le rapport $A\beta_{42/40}$ a été calculé chaque fois que l' $A\beta_{40}$ était disponible. Les valeurs

seuils utilisées en routine clinique étaient basées sur les résultats de l'étude multicentrique française mettant en place l'harmonisation des procédures de prélèvement et des tubes de collecte²⁸⁶. Les résultats pathologiques ont été définis comme suit : $A\beta_{42} < 700$ pg/ml, $\text{Tau} \geq 400$ pg/ml et $p\text{Tau} \geq 60$ pg/ml. Les valeurs seuils pour $A\beta_{42/40}$ ont été fixées à $< 0,065$ suite à une autre étude multicentrique française²⁸⁰.

Les patients LA ont été définis comme des patients T+N+ avec une concentration pathologique d' $A\beta_{42}$ dans le LCS et les patients HA comme des patients T+N+ avec un taux d' $A\beta_{42}$ normal dans le LCS mais un rapport $A\beta_{42/40}$ anormal selon les normes susmentionnées.

Neuropsychologie

Une évaluation cognitive complète a été réalisée, comprenant le MMSE¹⁰⁸ et l'échelle d'évaluation de la démence de Mattis²⁸⁷, qui évaluent l'efficacité cognitive globale ; le test du Rappel Libre Rappel Indiqué 16 (RL-RI 16)²⁸⁸ et le *Visual Association Test* (VAT)²⁸⁹ qui évaluent la mémoire à long terme de type épisodique ; le *Trail Making Test*²⁹⁰ et le test de Stroop²⁹¹, qui explorent les fonctions exécutives ; et le *Visual Object and Space Perception Battery* (VOSP)²⁹² qui porte sur le traitement visuo-spatial.

Compte tenu du grand nombre de variables pertinentes pour la neuropsychologie, nous avons réduit les dimensions de l'ensemble de données pour les analyses. Suivant une méthode publiée précédemment²⁹³, nous avons effectué une analyse en composantes principales (après une transformation en z-score et des vérifications statistiques pertinentes) sur tous les sous-scores neuropsychologiques (sauf le MMSE). Trois composantes ont été identifiées, déduites de la structure de l'analyse par composante principale (ACP) : (1) la mémoire à long terme, (2) le fonctionnement exécutif et (3) les composantes de traitement visuo-spatial.

Le taux annuel de déclin du MMSE a été estimé dans chaque groupe ainsi que son erreur standard, puis comparé entre les groupes à l'aide d'un modèle mixte linéaire avec le groupe, le temps et les interactions temps*groupe comme effets fixes. Ce modèle permet de prendre en compte les corrélations entre les mesures répétées.

Génotypage APOE

Les échantillons disponibles ont été génotypés pour deux polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) de l'*APOE* (rs429358 et rs7412), permettant de déterminer les trois principaux génotypes de l'*APOE* (APOE- ϵ 2 : rs429358-T, rs7412-T ; APOE- ϵ 3 : rs429358-T, rs7412-C ;

APOEε4 : rs429358-C, rs7412-C). Le génotypage des SNPs a été réalisé à l'aide de deux tests de génotypage TaqMan™ dédiés (Applied Biosystems, Villebon-sur-Yvette, France) selon les instructions du fabricant et selon la méthode décrite précédemment²⁹⁴.

Imagerie

En ce qui concerne l'acquisition des images d'IRM, nous avons considéré les données de 70 patients qui ont bénéficié d'une IRM du cerveau entier en utilisant soit un 3T Philips Achieva (n = 54), un 3T Philips Ingenia (n = 11) ou un 1,5T Philips Ingenia (n = 5) ainsi qu'une TEP-[18F]FDG. Les données IRM ont été acquises avec une bobine de tête standard en quadrature (huit canaux). Les paramètres de chaque séquence d'IRM utilisée sur les 3 machines différentes sont décrits dans l'Annexe 3 de manière similaire à une étude précédente²⁹⁵. Les données IRM ont été analysées à l'aide du logiciel FSL-VBM^{296,297} qui fait partie du progiciel FSL²⁹⁸. En résumé, les images structurales ont été extraites du cerveau, segmentées et alignées dans l'espace MNI. Un modèle spécifique à l'étude a été créé dans lequel les patients HA et LA, ainsi que les images de chaque scanner, étaient également représentés. Les images de la matière grise (MG) native ont été enregistrées de manière non linéaire. Les cartes de volumes partiels enregistrées ont été modulées en les divisant par le Jacobien du champ de distorsion. Les images modulées ont été lissées avec un noyau gaussien isotrope avec un sigma de 3 mm.

Les données TEP ont été acquises sur un système TEP/CT hybride Biograph mCT-Flow à 4 anneaux et 20 coupes ou sur un système TEP/CT hybride Discovery RX16. On a demandé aux patients de rester à jeun et de se reposer avant l'examen TEP. Un scanner du cerveau a été acquis pour la correction de l'atténuation des données TEP trente minutes après l'injection intraveineuse de 185 MBq de [18F]FDG, suivie d'une acquisition du scanner d'émission de 15 minutes. Les images TEP ont été analysées par SPM12²⁹⁹, réalignées, réorientées AC-PC et normalisées spatialement dans l'espace MNI. Toutes les images ont été lissées à 8 mm de largeur à mi-hauteur avec un filtre gaussien. La normalisation à échelle proportionnelle a été utilisée.

Comparaison de l'intensité de la matière grise et du métabolisme régional : Pour la morphométrie basée sur les voxels, les différences régionales d'atrophie de la MG ont été analysées dans la FSL à l'aide de modèles de tests t à deux échantillons, après avoir exclu tout effet du scanner par le biais de tests non paramétriques basés sur la permutation (n = 5000)

corrigés pour les comparaisons multiples (erreur de famille, $p = 0,05$). Pour les différences régionales de métabolisme, des modèles de tests t à deux échantillons ont également été utilisés, avec un score T de 3,16 correspondant à un seuil de signification de $p = 0,05$. Pour les comparaisons VBM et métaboliques, l'âge, le sexe, les scanners IRM ou TEP et le score MMSE ont été considérés comme des covariables de nuisance.

Neuropathologie

Le tissu fixé dans une solution de formol à 10 % comme décrit²⁷⁵ a permis d'échantillonner les régions standardisées pour le diagnostic. Les échantillons ont été inclus dans des blocs de paraffine et coupés en rubans de 6 μm afin de réaliser les colorations conventionnelles et les marquages immunohistochimiques pour Tau, β -amyloïde, TDP-43 et α -synucléine²⁷⁵ entre autres. Les diagnostics neuropathologiques ont été réalisés par des neuropathologistes experts (VD, RP and CLM) selon les critères en vigueur^{77,276}.

Les patients ou leurs proches ont signé le consentement d'utilisation du tissu cérébral dans le cadre de la recherche.

Analyses statistiques

Sauf indication contraire, les variables quantitatives sont présentées dans le manuscrit sous forme de moyenne \pm écart-type (et). Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages.

Pour les données ordinales (scores cliniques), ou en cas d'écart par rapport à la normalité, la méthode conventionnelle de Mann-Whitney a servi à comparer les magnitudes médianes des changements. Cependant, les différences entre les groupes ont été analysées par des tests t de Student non appariés et bilatéraux. Une correction de Bonferroni a été appliquée aux comparaisons *posthoc* du groupe HA par rapport au groupe LA. La taille de l'effet a été calculée comme la différence moyenne standardisée (d). Une taille d'effet de plus de 0,8 sera considérée comme importante.

Ethique

La base de données Méotis 4D est déclarée à la CNIL (n°2146189v1), les patients sont informés sur leur convocation et par un affichage dans le service que leurs données de santé sont collectées au sein de cette base.

Aucun patient n'a exprimé au cours de son suivi son opposition à la collecte des données, ni à leur utilisation à des fins de recherche.

Résultats

Population de l'étude

Nous avons inclus 1 290 patients qui ont eu une ponction lombaire entre septembre 2010 et décembre 2018 au centre mémoire du CHU de Lille. Parmi eux, 625 avaient Tau et pTau pathologiques (T+N+). Au sein de ces derniers, 402 patients (64 %) avaient un $A\beta_{42}$ diminué, formant le groupe A+T+N+ avec un faible $A\beta_{42}$ (LA). Les 223 patients restants avaient un $A\beta_{42}$ normal, dont 146 avaient un ratio $A\beta_{42/40}$ pathologique (65 % de la population T+N+ avec un $A\beta_{42}$ normal et 23 % de la population de l'étude dans son ensemble), formant ainsi le groupe avec une concentration élevée d'amyloïde (HA) (Figure 27).

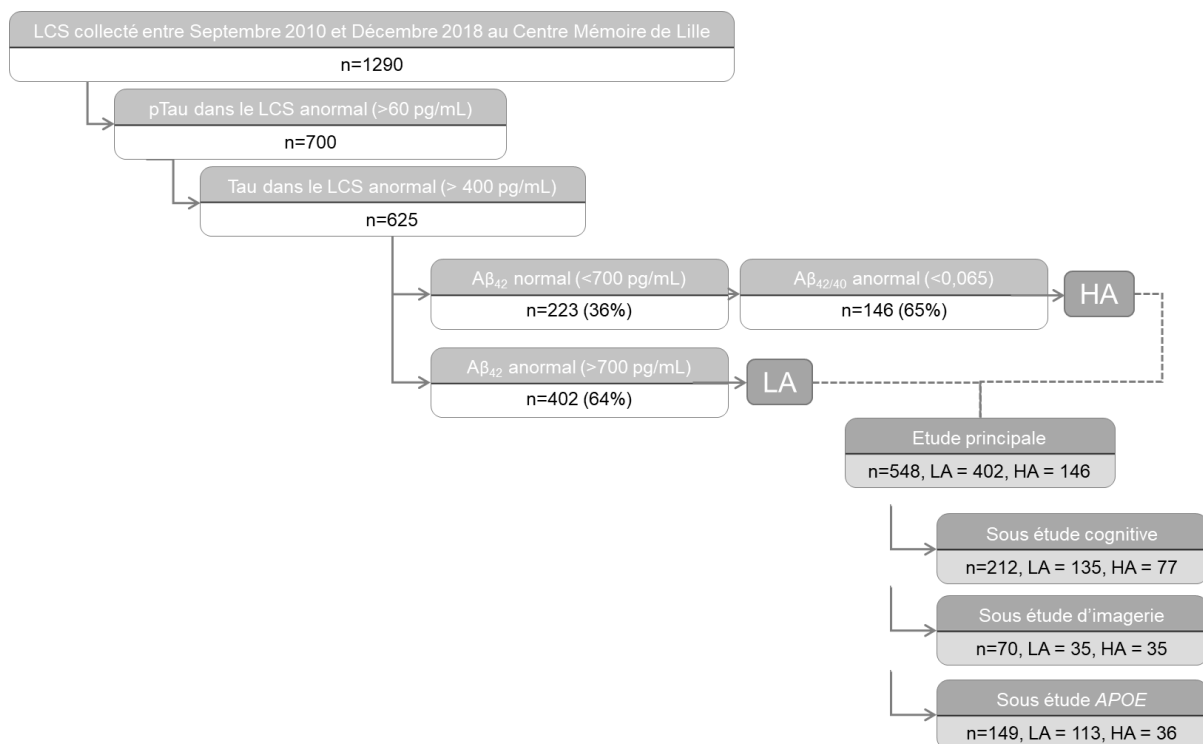


Figure 27 : Schéma de l'étude

Etude principale

Comme attendu, les patients HA avaient un $A\beta_{40}$ plus élevé que les patients LA, atteignant 133% de la concentration moyenne des LA. Les concentrations moyennes de Tau et pTau n'avaient pas montré de différences significatives entre les deux groupes (Tableau 3 et Figure 28AB).

Tableau 3 : Description de la population MA chez les LA et les HA

	LA		HA		p
	N= 402		N=146		
	Valeur	NC	Valeur	NC	
Démographie					
Femme, n (%)	58,3 (234)	0	64,4 (94)	0	ns
Niveau Socio Culturel, n (%)		31		4	ns
< Certificat d'étude	228		99		
Bac-Bac+2	58		20		
> Bac+2	64		25		
Clinique					
Age lors de la PL, m (et)	68,9 (8,7)	0	71,8 (9,4)	0	0,0015
MMSE lors de la PL, m (et)	18,7 (6,4)	0	20,7 (6,2)	0	0,0005
Délai entre la PL et les premiers symptômes (années), m (sd)	4,9 (4,1)	0	4,3 (3,2)	0	ns
A β_{42} (pg/mL), m (et)	555,2 (101,5)	0	841,1 (170,2)	0	< 0,0001
A β_{40} (pg/mL), m (et)	14 096 (4 409)	256	18 678 (5 441)	0	< 0,0001
pTau (pg/mL), m (et)	109,4 (41,7)	0	109,3 (36,2)	0	ns
Tau (pg/mL), m (et)	855,9 (447,9)	0	803,6 (369,3)	0	ns
Déclin annuel du score au MMSE, m (et)	2,3 (0,3)	267	2,1 (0,2)	69	ns
Hétérozygotes APOE4, n (%)	51,7 (58)	289	61,1 (20)	110	ns
Homozygotes APOE4, n (%)	17,3 (19)	289	19,4 (7)	110	ns

et : écart type, HA : high amyloid, LA : low amyloïde, MMSE : Mini Mental State Examination, n : nombre, ns : non significatif, NC : non connu, PL : ponction lombaire

Une comparaison systématique n'a pas montré de différence entre les deux groupes sur la distribution du sexe ni des niveaux d'éducation entre les deux groupes (Tableau 3). Au moment de la PL, les patients HA étaient significativement plus âgés que les patients LA (71,8 \pm 9,4 vs 68,9 \pm 8,7 ans; $p = 0,0015$; $d = 0,3$) et avaient un MMSE plus élevé (20,7 \pm 6,2 vs 18,7 \pm 6,4; $p = 0,0005$; $d = 0,3$). Le délai entre les premiers symptômes et la PL était plus court chez les HA. Cependant, seule la différence d'âge et le MMSE étaient toujours significatifs après la correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

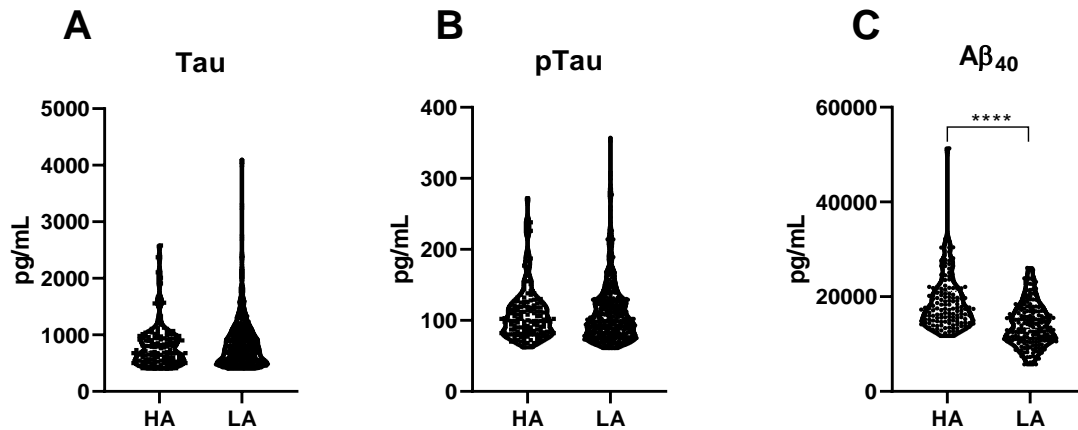


Figure 28 : Distribution des biomarqueurs du LCS chez les HA et les LA

Sous-étude cognitive

L'analyse avait été réalisée sur 135 patients LA et 77 HA qui avaient un MMSE ≥ 20 lors de leur première évaluation neurocognitive. Une comparaison systématique n'a pas montré de différence sur l'âge, le sexe, le niveau socio culturel ni le score au MMSE entre les deux groupes de la sous études cognitive ([Annexe 3](#)).

Les comparaisons n'ont pas montré de différence statistique entre les groupes au niveau des fonctions exécutives, de la mémoire et des aptitudes visuo spatiales ([Figure 29](#)). Le détail de l'analyse peut être trouvé dans l'[Annexe 3](#).

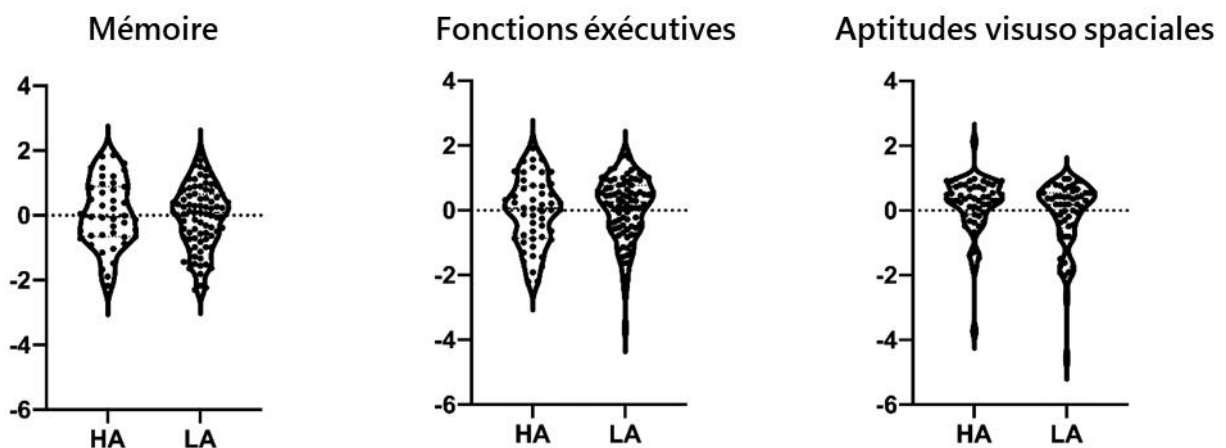


Figure 29 : Profils neuropsychologiques de patients MA selon leur profil HA ou LA

D'un point de vue longitudinal, les patients inclus dans la sous étude cognitive avaient au moins deux MMSE au cours de leur suivi, permettant de calculer le taux de déclin annuel du MMSE. Le modèle mixte n'a pas montré d'effet groupe ($p = 0,37$), avec un déclin de $2,3 \pm 0,3$ points et $2,1 \pm 0,2$ points par an chez les patients LA et HA respectivement ([Tableau 3](#)).

Sous-étude de neuroimagerie

L'analyse réalisée chez 35 HA et 35 LA n'a pas montré de différence significative sur le sexe, le niveau socio culturel, l'âge à la PL, l'âge lors de l'IRM, l'âge lors de la TEP, le champ d'IRM, le délai entre la PL et l'IRM ni sur le délai entre la PL et la TEP entre les deux groupes ([Annexe 3](#)).

L'intensité de la substance grise tout comme le métabolisme ne différaient pas entre les groupes.

Sous étude APOE

L'analyse a été réalisée sur 113 LA et 36 HA et n'a pas montré de différence significative entre le sexe, l'âge aux premiers symptômes et le niveau socio culturel (détails dans l'[Annexe 3](#)). Dans le groupe LA, 51,7 % ($n = 58$) des patients avaient au moins un allèle *APOE4* et 17,3% ($n = 19$) présentaient des allèles *E4/E4*. Dans le groupe HA, 61,1 % ($n = 22$) des patients avaient au moins un allèle *APOE4* et 19,4 % ($n = 7$) présentaient des allèles *E4/E4*. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes tant sur la proportion d'hétérozygotes que d'homozygotes *APOE4* ([Tableau 3](#)).

Corrélations pathologiques

Parmi les 10 patients chez qui un examen neuropathologique *post mortem* a été réalisé, 9 appartenaient au groupe LA et un au groupe HA. La majorité des cerveaux a montré une MA associée à une AAC, à une pathologie TDP ou à des corps de Lewy. La MA était pure dans 3 cas, tous LA. Le patient HA présentait une MA associée à des corps de Lewy.

L'âge médian des premiers symptômes était de 64,8 ans (s'étendant de 44 à 70 ans) dans le groupe LA et de 75,8 ans pour le patient HA.

Discussion

Cette étude rétrospective sur la maladie d'Alzheimer a comparé des patients A+T+N+ avec un $A\beta_{42}$ normal mais un rapport $A\beta_{42/40}$ pathologique dans le LCS (patients HA) à des patients A+T+N+ avec un $A\beta_{42}$ abaissé (patients LA). Nous n'avons trouvé aucune différence sur les

concentrations de biomarqueurs Tau et pTau dans le LCS, le profil cognitif et le taux de déclin cognitif, l'atrophie ou le métabolisme cérébral ni sur le génotype *APOE*. Cependant, les patients du groupe HA, c'est-à-dire présentant une $A\beta_{42}$ normal dans le LCS mais une $A\beta_{40}$ élevée, étaient en moyenne plus âgés et avaient des scores au MMSE plus élevés.

Publiés en avril 2018, les nouveaux critères NIA-AA considèrent l' $A\beta_{42/40}$ comme un biomarqueur amyloïde au même niveau que l' $A\beta_{42}$ ⁵. Depuis sa première utilisation en 1998³⁰⁰, le ratio $A\beta_{42/40}$ a été montré de manière répétitive comme étant supérieur à l' $A\beta_{42}$ pour le diagnostic de la MA³⁰¹, y compris au stade prodromal³⁰², ainsi que pour le diagnostic différentiel^{37,270,281,282,284,300-307}. Dans un précédent travail, nous avons montré que le rapport $A\beta_{42/40}$ changeait 65% des profils $A\beta_{42}$ -T+ normaux précédemment considérés comme "non informatifs" en A+T+ (Figure 27), un résultat qui est en accord avec les études précédentes^{280,303,308}. Il s'agit d'un changement particulièrement significatif puisque A+T+ correspond à la définition biologique de la MA⁵, et A-T+ aux pathologies suspectées non-Alzheimer (SNAP) qui sont mal définies¹⁷⁹ et porteuses d'un meilleur pronostic^{309,310}. Dans le soin courant, les biomarqueurs du LCS sont surtout utilisés dans les cas de démence précoce, prodromale^{311,312} et/ou atypique³¹³⁻³¹⁶. Dans un tel contexte, l'obtention de résultats de ponction lombaire non contributifs est difficile pour les patients et inconfortable pour les cliniciens. Le fait de pouvoir parvenir à un diagnostic de MA dans la plupart des cas A-T+ constitue une amélioration significative.

Cependant, alors même qu'il existe encore une certaine incertitude sur la fiabilité des biomarqueurs conventionnels du LCS en soin courant¹⁴⁹, des études en vie réelle sont nécessaires pour confirmer que l' $A\beta_{42/40}$ et l' $A\beta_{42}$ sont une seule et même entité, non seulement pour prédire la présence d'une pathologie amyloïde, mais aussi d'un point de vue clinique. Il ne fait guère de doute que le rapport $A\beta_{42/40}$ est un marqueur de la pathologie amyloïde et qu'il permet de classer correctement les patients atteints de la MA. En revanche, aucun travail à notre connaissance n'a recherché de différence phénotypique entre patients HA et LA. Le métabolisme de l'APP est en effet au cœur de la physiopathologie de la MA. L' $A\beta_{40}$, un indicateur de l' $A\beta$ total, est environ 30% plus élevé dans le groupe HA. Les causes de l'élévation de la concentration d' $A\beta$ dans le LCS chez certains patients restent incertaines. Elles pourraient résulter soit d'une production élevée d'amyloïde¹³⁷, soit de différences dans la dynamique du LCS, comme une diminution de la clairance de l' $A\beta$ ³¹⁷. Quelle que soit la

cause, elle pourrait représenter une susceptibilité à la MA, suscitant un début plus précoce et/ou une progression clinique plus rapide, ou être associée à des caractéristiques cliniques spécifiques. Conformément à cette hypothèse, les mutations génétiques qui augmentent la production d'A β , telles que les duplications de l'*APP*, sont une cause de la MA génétique à début jeune³¹⁸; de même, de nombreux facteurs de risque génétiques de la MA à début tardif ont été associés à une augmentation de la production d'A β ou à une diminution de la clairance d'A β (pour une revue, voir Guimas Almeida³¹⁹). En particulier, la clairance d'A β dépend fortement du génotype *APOE*, *APOE4* étant associé à la rétention d'A β_{42} ³²⁰.

Alternativement, les différences de concentrations d'A β peuvent résulter de différences dans la manipulation pré-analytique qui affectent à la fois les espèces A β_{40} et A β_{42} ^{282,321}. Dans cette hypothèse, les facteurs de confusion pré-analytiques ne devraient évidemment pas être associés à une quelconque différence clinique.

Pour répondre à cette question, nous avons utilisé une approche inverse, en classant les patients T+N+ en 2 catégories selon la concentration d'A β_{42} et le rapport A $\beta_{42}/40$. Bien que cette approche inverse "LCS vers phénotype" ait déjà été utilisée par le passé, notre étude est, à notre connaissance, l'une des rares à avoir pris en compte le rapport A $\beta_{42}/40$ ^{179,244}. Notre étude ne s'est pas concentrée sur une dimension clinique spécifique mais a plutôt opposé les patients HA et LA sur des variables clefs telles que les données génétiques, les biomarqueurs, les données neuropsychologiques et d'imagerie multidimensionnelle. Nous avons montré que les patients HA ne se distinguaient pas du groupe LA tant au niveau du profil neuropsychologique que du taux de déclin cognitif général. De même, ils ne montraient pas de différence significative dans l'atrophie et le métabolisme cérébral. Dans le sous-groupe de patients dont le génotype *APOE* était disponible, l'allèle *APOE4* était également représenté, ce qui plaide contre une différence dans la rétention amyloïde liée à l'*APOE* entre les groupes HA et LA. Enfin, les biomarqueurs de la tauopathie et de la neurodégénérescence, pTau et Tau, sont étonnamment similaires entre les groupes. Ces résultats sont en ligne avec la vitesse de progression clinique similaire, les marqueurs Tau ayant une valeur pronostique^{322,323}. Nous avons donc montré l'absence de différences phénotypiques, génétiques et de biomarqueurs entre les patients atteints de LA et de HA, à l'exception importante de l'âge au moment de l'apparition de la maladie et du score MMSE initial.

En effet, nous avons trouvé une différence inattendue dans l'âge du début de la maladie et le score au MMSE initial entre les patients HA et LA. Bien que nous reconnaissons un chevauchement des concentrations d'A β ₄₀ dans le LCS entre les groupes, l'une des caractéristiques les plus marquantes différenciant les patients HA et LA est l'augmentation de 30 % de l'A β ₄₀ dans le LCS dans le groupe HA (Figure 28). D'une part, ces différences pourraient soutenir un effet protecteur d'une concentration élevée d'A β ₄₀ dans le LCS sur l'apparition de la MA. Bien que des études de cohorte aient suggéré qu'un taux élevé d'A β ₄₀ dans le LCS était un facteur de risque de la MA et une caractéristique biologique possible de la MA précoce^{324,325}, des travaux précliniques ont montré qu'une augmentation de l'A β ₄₀ pouvait être protectrice contre le dépôt amyloïde^{326,327}. L'âge peut être un déterminant de la production élevée d'amyloïde, car une étude multicentrique réalisée sur 2 466 échantillons a montré une augmentation de l'A β ₄₀ dans le LCS en fonction de l'âge dans la MA, ce qui correspond à nos résultats³²⁵. D'autre part, les profils HA peuvent refléter un moment plus précoce dans les courbes de trajectoire des biomarqueurs de la MA. Les résultats de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne les modifications de l'A β ₄₀ dans le LCS. Alors qu'une méta-analyse a montré une légère diminution de l'A β ₄₀ dans le LCS dans la MA³²⁸, d'autres ont montré des niveaux accrus d'A β ₄₀, reflétant peut-être des stades plus précoces de la MA^{324,325}.

Points forts et limites

Notre étude présente de quelques limites. Son caractère monocentrique ne permet pas de généraliser les résultats. Cependant, il a aussi contribué à limiter les différences pré-analytiques puisque toutes les procédures liées aux biomarqueurs ont été faites selon le même protocole. Deuxièmement, nos données proviennent du soin courant, ce qui a limité la disponibilité de certaines données, principalement de neuroimagerie. Bien que nous ayons vérifié que le sous-groupe de patients pour lesquelles l'imagerie et la génétique ont été étudiées ne différait pas de l'ensemble de la cohorte, nous reconnaissons que certains facteurs de confusion, tels que la charge vasculaire, n'ont pas été évalués. Troisièmement, la sous-étude cognitive était limitée au sous-ensemble de patients atteints de MA prodromale/légère (MMSE \geq 20). Nous pensons cependant que le fait de se concentrer sur les patients ayant un MMSE \geq 20 a renforcé l'analyse cognitive, car les différences neuropsychologiques sont plutôt attendues aux stades légers de la maladie. De même, il est

préférable de mesurer le taux de déclin cognitif à un stade précoce, afin d'éviter l'effet plancher des échelles cognitives. Cependant, une comparaison plus approfondie des domaines cognitifs et des présentations cliniques (amnésique typique vs atypique) aurait pu permettre de différencier davantage le groupe A-T+N+ des autres. Ensuite, en raison de la disponibilité limitée du génotype *APOE* dans le soin courant, notre sous-étude génétique pourrait souffrir d'un manque de puissance pour montrer des différences. Dans l'étude de Lehmann *et al.*, les patients MA avec un génotypage *APOE4* positif avaient des concentrations d'A β ₄₀ et d'A β ₄₂ dans le LCR légèrement inférieures³²⁵.

Enfin, les patients pour lesquels une analyse cérébrale post-mortem était disponible étaient rares et il n'y avait qu'un seul patient HA, empêchant toute comparaison. Nous avons cependant confirmé que les patients présentant une HA représentaient une minorité des patients atteints de MA pathologiquement prouvée (1 sur 10 dans notre série pathologique), comme ils l'étaient dans la MA définie par des biomarqueurs (25 % dans l'ensemble de l'étude). La plupart des diagnostics neuropathologiques étaient des maladies d'Alzheimer avec des pathologies associées.

Conclusion et perspectives

En conclusion, notre étude soutient clairement l'utilisation de substitution du rapport A β _{42/40} comme équivalent à l'A β ₄₂ pour définir la MA. Nous avons montré que les profils HA et LA n'étaient pas associés à des différences cognitives, morphologiques, fonctionnelles, génétiques (génotype *APOE*) ou biochimiques (biomarqueurs de taupathies). Ces profils étaient plus fréquemment rencontrés chez les patients âgés à un stade plus précoce de la MA. Bien que la taille de l'effet soit modérée, les différences d'âge au début de la maladie et de MMSE de base étaient hautement significatives et ne peuvent être expliquées par des variations pré-analytiques. Si elles devaient être confirmées dans d'autres cohortes, elles appelleraient d'autres études pour découvrir les déterminants de l'augmentation de l'A β dans le LCS.

Résultats 3 : Analyses fédérées de données issues de la pratique standard au sein de centres mémoires européens

La Medical Informatics Platform du Human Brain Project

Melanie Leroy^{1,4*}, Arseny A. Sokolov^{1,2,3*}, Thierry Phenix^{1,2}, Jérôme Chaptinel^{1,2}, Laith Abu-Nawwas^{1,2}, Ferath Kherif^{1,2}, Alberto Redolfi^{1,5}, Florence Pasquier^{1,4}, Jean-François Démonet^{1,2*} & Philippe Ryvlin^{1,2*} for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

*Contribution équivalente

¹Medical Informatics Platform, SP 8, Human Brain Project, Lausanne, Suisse;

²Département des Neurosciences Cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse;

³University Neurorehabilitation, University Hospital Inselspital Bern, Bern, Suisse;

⁴Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, Lille Neuroscience & Cognition, UMR-S1172, F-59000 Lille, France;

⁵IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italie

Introduction

Depuis l'informatisation des dossiers cliniques, la quantité de données sur les soins cliniques a augmenté de façon exponentielle au fil des ans³²⁹. Ces données représentent une mine d'or d'informations cachées. Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, plusieurs initiatives ont permis de créer de grandes cohortes de recherche^{255,258,330}, entraînant un nombre conséquent de publications³³¹. Étant donné le grand nombre de données collectées dans le cadre de la recherche ainsi que dans celui du soin courant, le goulot d'étranglement est maintenant l'analyse.

L'Union européenne a reconnu le rôle majeur que les données et l'informatique pourraient jouer dans l'avenir des neurosciences et a financé en 2012 le Human Brain Project (HBP)³³². Parmi les projets sur la simulation du cerveau ou la neuro-informatique, la plateforme informatique médicale (*Medical Informatics Platform*, MIP)²⁶⁰ a été créée. Cet outil permet aux hôpitaux et aux centres de recherche en neurosciences de toute l'Europe de partager des données tout en garantissant la confidentialité des patients.

Dans la MIP, six différentes bases de données ont été fédérées dans le cadre du projet *Dementia* (trois bases de données cliniques collectées dans le cadre du soin courant par trois centres de mémoire spécialisés, et trois autres bases de données collectées par des instituts publics à des fins de recherche). La population ainsi agrégée atteint jusqu'à 5 000 cas partageant plus de 185 variables communes. Chaque base de données est stockée et vit dans l'infrastructure originale du propriétaire des données (serveurs de l'institut) qui est fédérée avec d'autres hôpitaux au sein du réseau MIP. Une fois autorisés, les chercheurs peuvent rapidement consulter ces données et effectuer diverses analyses fédérées grâce aux tests statistiques et algorithmes prédéfinis, le tout sans que la moindre donnée individuelle ne quitte le serveur de son propriétaire.

Le MIP démence a déjà montré d'excellents résultats sur l'analyse de bases de données locales³³³, et sera donc utilisé dans ce travail pour évaluer les performances de l'analyse à un niveau fédéré chez une population avec ou sans troubles cognitifs objectivés.

Matériels et méthodes spécifiques

Population

Bases de données cliniques

Les données des patients visitant les cliniques de la mémoire de Brescia (Italie), Lausanne (Suisse) ou Lille (France) ont été enregistrées dans leurs bases de données de leurs centres respectifs. Des extractions des bases de données locales ont été effectuées avant de les fédérer dans la MIP *Dementia*, selon les critères suivants : à Lausanne et Lille seuls les patients qui se sont présentés à la consultation mémoire entre 2010 et 2016 avec une IRM 3T ont été considérés. Pour Brescia, les patients ont été inclus dans une cohorte clinique du centre.

Base de données ADNI

Les données utilisées pour la préparation de cet article ont été obtenues auprès de l'*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). ADNI a été lancée en 2003 en tant que partenariat public-privé, dirigé par le chercheur principal Michael W. Weiner, MD. L'objectif principal de l'ADNI est de déterminer si l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positrons (TEP), d'autres marqueurs biologiques et une évaluation clinique et neuropsychologique peuvent être combinés pour mesurer la progression d'un trouble neurocognitif léger (MCI) vers une démence de la maladie d'Alzheimer précoce (MA). Il permet à tout utilisateur enregistré de télécharger des ensembles de données de son choix, englobant des données individuelles d'imagerie cérébrale, biologiques, génétiques et cliniques. Pour des informations actualisées, voir www.adni-info.org.

Critères d'inclusion

Pour cette étude, les critères d'inclusion étaient un diagnostic initial de trouble neurocognitif léger (MCI), un trouble neurocognitif majeur (MA) ou une absence de trouble (témoins, CN) ainsi que la présence d'une IRM 3D et de biomarqueurs du LCS. En outre, les patients avec une maladie d'Alzheimer ayant un profil A- (basé sur la présence d'A β ₄₂ dans le LCS) ainsi que les témoins ayant un profil A+ ont été exclus.

Évaluation du diagnostic

Tous les participants se sont rendus dans un centre mémoire tertiaire et ont bénéficié d'une approche multidisciplinaire afin de déterminer l'étiologie des troubles. Les critères

NIA-AA^{9,142,143} ont été utilisés. Elles ont été regroupées au sein de la variable *Alzheimer Broad Category* : Aucun trouble, Trouble mineur, Trouble majeur dû à une MA, Trouble majeur dû à une autre origine.

Liquide cérebrospinal

Afin de prendre en compte la variabilité des méthodes de collecte, de stockage et d'analyse entre les centres, nous avons standardisé les valeurs d'A β_{42} et de pTau sur la population globale du centre et utilisé le ratio A β_{42} /pTau. Les détails de la méthode de prélèvement du LCS se trouvent dans l'[Annexe 4](#).

Évaluation neuropsychologique

Dans le cadre des soins de routine, tous les patients ont subi une évaluation neuropsychologique par un neuropsychologue du centre. Différents tests ont été réalisés, notamment le *Mini-Mental State Examination* (MMSE)¹⁰⁸ et le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)³³⁴, deux évaluations de l'efficacité cognitive globale bien répandus. Si un seul d'entre eux était disponible, une conversion³³⁵ a été appliquée. Seules les évaluations effectuées dans les 6 mois suivant l'IRM ont été recueillies dans la MIP.

Imagerie par résonance magnétique

Acquisition

Afin de prendre en compte la variabilité des méthodes entre les centres, nous avons standardisé les volumes cérébraux sur l'ensemble de la population étudiée. Les détails des méthodes d'acquisition d'IRM se trouvent dans l'[Annexe 4](#).

Analyse

Les volumes régionaux ont été calculés après enregistrement non linéaire des images individuelles T1W dans l'atlas neuromorphométrique avec une implémentation optimisée et adaptée aux scanners cliniques de la boîte à outils Matlab SPM12.

Analyses statistiques

Sauf indication contraire, les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type (et). Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages.

Pour les données quantitatives, des comparaisons par ANOVA ont été réalisées, pour les données qualitatives un test du Chi² était réalisé.

Une valeur de p supérieure ou égale à 0,05 sera considérée comme significative. Une taille d'effet supérieure (η^2) à 1,4 sera considérée comme importante.

Normalisation des variables

Le concept de standardisation des variables est fondamental dans l'analyse fédérée, puisque les données fournies par les hôpitaux peuvent provenir de différents protocoles de collecte.

Plusieurs méthodes de standardisation des variables ont été discutées dans la littérature, l'une d'entre elles étant la cote Z. En statistique, la cote Z peut être définie comme le nombre d'écarts types par lequel la valeur brute est supérieure ou inférieure à la moyenne de ce qui est mesuré dans chaque échantillon.

Dans le cadre de cette étude, les variables numériques ont été considérées comme standardisées (MoCA, MMSE, pTau, A β ₄₂, volumes entorhinal et hippocampique gauches et droits).

Par conséquent, la cote Z est utilisée pour transformer des variables normales en score standard en appliquant la formule la plus courante :

$$Z_1 = \frac{(X - \bar{X})}{s}$$

où X est la valeur des données originales, \bar{X} et s sont respectivement la moyenne et l'écart type de l'échantillon³³⁶.

Analyse locale

Les méga-analyses ont été réalisées en Python (version 3.9.2) sur les ensembles de données cliniques et ADNI fusionnés, au sein d'un ordinateur local du CHUV de Lausanne. Pour la partie statistique, nous avons utilisé le paquet statsmodels (version 0.12.1). Pour la partie apprentissage automatique, nous avons utilisé le paquet scikit-learn (version 0.24.1). Le script utilisé est détaillé en [Annexe 4](#).

Divulgence légale et cadre de gestion des données

Toutes les données traitées dans cette recherche ont été légitimement pseudonymisées après l'extraction des dossiers médicaux électroniques originaux par le contrôleur des données

(personnel des hôpitaux d'origine) avant l'anonymisation appliquée par le contrôleur/traitement des données en supprimant tout identifiant personnel et les tables de recherche de pseudonymisation dans le cadre de la conformité avec les définitions de l'Art. 4 du RGPD. Les données anonymisées sont stockées dans une unité de stockage physique distincte de celle des données pseudonymisées originales. L'ensemble du prétraitement et du traitement a été effectué par le responsable du traitement des données et/ou le sous-traitant des données dans le cadre de la gouvernance des données de MIP en tenant compte de la confidentialité et de la protection des données dès la conception, telles que définies à l'art. 25 du RGPD et dans le respect total des règles de protection des données connexes et appliquées dans le RGPD et les autorités locales.

Les hôpitaux participant à cette recherche ont signé des documents juridiques couvrant l'utilisation fédérée de la MIP, tels que l'accord d'installation de la MIP et l'accord de partage des données de celle-ci.

Les chercheurs autorisés en tant qu'utilisateurs finaux de MIP sont capables d'utiliser le système fédéré pour exécuter des algorithmes fédérés prédéfinis qui limitent la possibilité de récupérer et/ou de traiter des informations individuelles pour moins de 12 enregistrements comme seuil de confidentialité supplémentaire en plus de toutes les mesures prises précédemment.

Aucune donnée personnelle ou donnée médicale génétique n'a été traitée ou prétraitée par le processeur de données ou le contrôleur de données dans cette recherche.

Résultats

Population globale de la MIP

Description de la population

La Medical Informatics Platform (MIP) regroupe 5 160 patients, 1 960 (38 %) ont consulté au centre mémoire de Brescia en Italie, 1 032 (20 %) sont de Lausanne en Suisse, 1 102 (21 %) de Lille et 1 066 (21 %) sont issus de la cohorte en accès libre ADNI. Au total 2 761 (53,5 %) femmes ont été incluses. L'âge moyen est de $63,4 \pm 14,7$ ans, le MoCA moyen est de $20,5 \pm 6,3$ et le MMSE moyen est de $25,4 \pm 4,9$. Une PL a été réalisée chez 1 348 (26,1 %) patients. Parmi ceux-ci 756 (14,6 % de la population globale et 56,1 % des patients avec un dosage des biomarqueurs du LCS) ont un profil A+, 698 (13,5 % et 51,8 %, respectivement) ont un profil

T+ et 504 (9,8 % et 37,4 % respectivement) ont un profil A+T+. D'un point de vue clinique, 1 605 (31,1 %) patients inclus ne présentent pas de trouble cognitif, 1 863 (36,1 %) ont un trouble neurocognitif mineur, 929 (18,0 %) ont un trouble neurocognitif majeur lié à une MA et 192 (3,7 %) ont un trouble neurocognitif majeur dû à une autre origine. Le détail des caractéristiques démographiques et cliniques par base de données d'origine est présenté dans le [Tableau 4](#). Les patients de Brescia sont significativement plus jeunes que ceux d'ADNI ($p < 0,001$, $d = 0.20$). Les comparaisons sur la MoCA, le MMSE et le volume entorhinal gauche (VEG) n'ont pas montré une taille d'effet importante entre les groupes.

Volume cérébral le plus discriminant

Parmi les 150 variables issues de la segmentation des IRM cérébrales présents sur la MIP, le volume entorhinal gauche est le plus discriminant entre les différentes catégories *Alzheimer Broad Category* ($\text{abs}(t) = 9,4$ avec $p < 0,001$, $\text{abs}(t) = 2,4$ avec $p < 0,001$, et $\text{abs}(t) = 7,4$ avec $p < 0,001$ pour les comparaisons troubles majeurs versus troubles mineurs, troubles mineurs/aucun trouble et trouble majeur/aucun trouble, respectivement). Le détail des volumes est présenté en [Annexe 4](#).

Sous étude - Biomarqueurs

Présentation de la population

Pour la sous étude biomarqueurs, 867 patients ont été inclus, 51 (5,9 %) étaient issus de la base de données de Brescia, 103 (12,6 %) de Lausanne, 142 (16,4 %) de Lille et 565 (65,1 %) ont été inclus dans la cohorte ADNI, représentant 68 (7,8 %) patients sans trouble, 560 (64,6 %) patients avec un trouble mineur et 239 (27,7 %) patients avec un trouble majeur lié à la MA. La population de l'étude était composée de 395 (45,6 %) femmes. L'âge moyen était de $71,1 \pm 8,3$ ans, la MoCA moyenne de $20,1 \pm 5,7$, le MMSE moyen de $25,5 \pm 4,3$ et le VEG moyen est de $1,5 \pm 0,2$ mm³. A β ₄₂ était pathologique chez 566 (65,2 %) patients, pTau était pathologique chez 489 (56,4 %) patients, et le profil A+T+ était présent chez 429 (49,5 %) patients.

Le détail des caractéristiques démographiques et cliniques par base de données d'origine est présenté dans le [Tableau 5](#), et par diagnostic dans le [Tableau 6](#). Les différents centres ne présentaient pas de différence, hormis sur les échelles d'efficacité cognitive globale ($\eta^2 = 0,146$ pour la MoCA et $0,188$ pour le MMSE). La stratification par groupe diagnostic

(*Alzheimer Broad Category*) a montré que la MoCA, comme le MMSE, sont différents entre les patients sans troubles et les troubles majeurs liés à la MA ($p < 0,001$ avec $d = 0,50$, $p < 0,001$ avec $d = 0,37$, respectivement) ainsi que les patients avec un trouble mineur et ceux avec un trouble majeur lié à la MA ($p < 0,001$ avec $d = 0,34$ et $p < 0,001$ et $d = 0.33$).

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques, biologique et clinique de la population globale de la MIP en fonction de la base de données d'origine

	<u>Brescia</u>		<u>Lausanne</u>		<u>Lille</u>		<u>ADNI</u>		p	η ²				
	N = 1 960		N = 1 032		N=1 102		N=1 066							
	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC						
Démographie														
Age (années), m (et)	58,3 (17,1)	0	70,7 (11,2)	0	70,0 (11,6)	0	73,3 (7,4)	0	< 0,001	0,190				
Femme, n (%)	1 194 (64)	0	535 (52)	0	547 (50)	0	485 (56)	0	ND	ND				
Clinique														
MoCA, m (et)	21,9 (5,3)	1211	749	21,2 (5,7)	905	127	16,7 (6,9)	1099	3	22,0 (4,8)	0	< 0,001	0,129	
MMSE, m (et)	26,5 (4,3)		749	25,3 (4,3)		127	22,7 (5,6)		3	27,0 (2,7)	0	< 0,001	0,126	
VEG (mm ³), m (et)	1,53 (0,23)		0	1,53 (0,25)		6	146 (0,27)		3	1,53 (0,22)	0	< 0,001	0,012	
Dosage des biomarqueurs du LCS														
Aβ ₄₂ (pg/mL), m (et)	605,7 (716,3)		1 818	866,5 (329,9)		868	860,6 (356,4)		810	819,5 (372)		416	NA	NA
Tau (pg/mL), m (et)	580,4 (856,4)		1 818	472,6 (398,8)		868	505,5 (402,3)		810	293,0 (127,0)		320	NA	NA
pTau (pg/mL), m (et)	84,2 (62,4)		1 843	65,0 (36,9)		868	72,9 (40,2)		810	28,1 (13,9)		316	NA	NA
Profil ATN selon les biomarqueurs du LCS														
A+, n (%)	110 (7,7)		1 818	59 (5,7)		868	120 (10,9)		810	467 (43,8)		316	ND	ND
T+, n (%)	70 (3,6)		1 843	72 (7,0)		868	152 (13,8)		810	404 (37,9)		316	ND	ND
A+T+, n (%)	57 (3,0)		1 843	37 (3,5)		868	87 (7,9)		810	323 (30,3)		316	ND	ND
Alzheimer Broad Category														
Aucun trouble, n (%)	1 240 (63,2)		176	94 (9,1)		868	3 (0,3)		810	268 (25,1)		316	ND	ND
Troubles mineurs, n (%)	201 (10,3)		176	564 (54,7)		868	522 (47,4)		810	576 (54,0)		316	ND	ND
Troubles majeurs liés à la MA, n (%)	151 (7,7)		176	322 (30,2)		868	234 (21,3)		810	222 (20,8)		316	ND	ND
Troubles majeurs liés à une autre origine, n (%)	192 (9,8)		176	0 (0)		868	0 (0)		810	0 (0)		316	ND	ND

ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, et : écart type, LCS : Liquide Cérébrospinal, VEG : Volume Entorhinal Gauche, m : moyenne, MA : Maladie d'Alzheimer, MoCA : Montreal Cognitive Assessment, MMSE : Mini Mental State Examination, n : nombre de cas, NA : Non applicable, NC : Non connu et ND : Non disponible.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques, biologique et clinique des patients de la sous étude biomarqueurs du LCS en fonction de leur base de données d'origine

	<u>Brescia</u>		<u>Lausanne</u>		<u>Lille</u>		<u>ADNI</u>		p	η^2
	N = 51		N = 109		N=142		N=565			
	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC		
Démographie										
Age (années), m (et)	71,0 (7,5)	0	65,3 (10,2)	0	69,2 (9,4)	0	72,7 (7,5)	0	< 0,001	0,089
Femme, n (%)	33	0	48	0	70	0	244	0	ND	ND
Clinique										
MoCA, m (et)	17,8 (5,4)	0	20,7 (5,5)	0	15,6 (6,7)	0	21,3 (4,7)	0	< 0,001	0,146
MMSE, m (et)	23,4 (5,4)	0	25,2 (4,1)	0	21,9 (6,0)	0	26,7 (2,8)	0	< 0,001	0,188
VEG (mm ³), m (et)	1,3 (0,2)	0	1,5 (0,3)	0	1,4 (0,2)	0	1,5 (0,2)	0	< 0,001	0,064
Dosage des biomarqueurs du LCS										
A β ₄₂ (pg/mL), m (et)	438,8 (207,2)	0	827,2 (384,1)	0	775,6 (341,4)	0	833,1 (384,1)	0	NA	NA
Tau (pg/mL), m (et)	595,5 (341,0)	0	450,2 (387,4)	0	557,6 (353,5)	0	300,0 (135,7)	0	NA	NA
pTau (pg/mL), m (et)	94,4 (78,2)	0	63,2 (39,4)	0	81,1 (38,7)	0	29,1 (14,9)	0	NA	NA
Profil ATN selon les biomarqueurs du LCS										
A+, n (%)	45 (88,2)	0	50 (45,9)	0	83 (58,5)	0	388 (68,7)	0	ND	ND
T+, n (%)	34 (66,7)	0	46 (42,2)	0	91 (64,1)	0	318 (56,3)	0	ND	ND
A+T+, n (%)	32 (62,3)	0	34 (31,2)	0	66 (46,5)	0	297 (52,6)	0	ND	ND
Alzheimer Broad Category										
Aucun trouble, n (%)	0 (0)		5 (4,6)		0 (0)		63 (11,2)		ND	ND
Troubles mineurs, n (%)	24 (47,1)		81 (74,3)		92 (64,8)		363 (64,2)		ND	ND
Troubles majeurs liés à la MA, n (%)	27 (52,9)		23 (21,1)		50 (35,2)		139 (24,6)		ND	ND

ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, et : écart type, LCS : Liquide Cérébrospinal, VEG : Volume Entorhinal Gauche, m : moyenne, MA : Maladie d'Alzheimer, MoCA : Montreal Cognitive Assessment, MA : Maladie d'Alzheimer, MMSE : Mini Mental State Examination, n : nombre de cas, NA : Non applicable, NC : Non connu et ND : Non disponible.

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques, biologique et clinique des patients de la sous étude biomarqueurs du LCS en fonction de leur diagnostic

	Aucun trouble		Troubles mineurs		Troubles majeurs liés à la MA		p	η^2
	N = 68		N = 560		N=239			
	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC		
Démographie								
Age (années)	72,7	0	70,5	0	72,1	0	0,012	0,010
Femme, n (%)	36 (52,3)	0	245 (42,8)	0	119 (49,2)	0	ND	ND
Clinique								
MoCA, m (et)	26,3 (2,6)	0	21,7 (4,4)	0	14,2 (6,1)	0	< 0,001	0,397
MMSE, m (et)	29,1 (1,3)	0	26,9 (2,8)	0	21,3 (4,9)	0	< 0,001	0,371
VEG (mm ³), m (et)	1,62 (0,19)	0	1,53 (0,23)	0	1,37 (0,22)	0	< 0,001	0,118
Profil ATN selon les biomarqueurs du LCS								
A+, n (%)	0 (0)	0	331 (57,9)	0	242 (100)	0	ND	ND
T+, n (%)	15 (21,7)	0	286 (50,0)	0	198 (81,8)	0	ND	ND

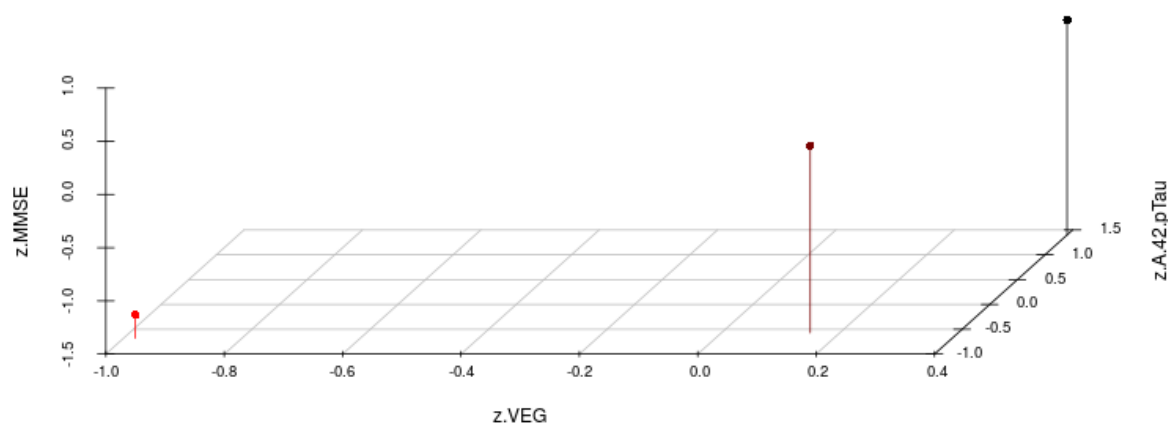
ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, et : écart type, LCS : Liquide Cérébrospinal, VEG : Volume Entorhinal Gauche, m : moyenne, MA: Maladie d'Alzheimer, MoCA : Montreal Cognitive Assessment, MMSE : Mini Mental State Examination, n : nombre de cas, NA : Non applicable, NC : Non connu et ND : Non disponible.

Les valeurs descriptives ont été obtenues via le script Python, la classification par diagnostic n'étant pas disponible sur la MIP.

Classification des patients avec des biomarqueurs du liquide cébrospinal, un volume entorhinal gauche et un MMSE

Algorithme non supervisé

La population de la sous étude biomarqueurs a été partitionnée en 3 groupes par la méthode K-Means. Le cluster 0 regroupait les patients avec le VEG, le ratio $A\beta_{42}/pTau$ ainsi que le MMSE les plus élevés. Le cluster 1 regroupait les patients avec le VEG, le ratio $A\beta_{42}/pTau$ ainsi que le MMSE les plus faibles. Le cluster 2 regroupait les patients avec le VEG, le ratio $A\beta_{42}/pTau$ ainsi que le MMSE intermédiaires (Figure 30).



		Cluster	z-VEG	z- $A\beta_{42}/pTau$	z-MMSE
MIP	0	0,40	1,40	0,52	
	1	-0,98	-0,68	-1,28	
	2	0,15	-0,57	0,26	

Figure 30 : Partitionnement par la méthode non supervisée K-Means de la population de la sous étude en intégrant le ratio $A\beta_{42}/pTau$, le score au MMSE et le volume entorhinal gauche au modèle

MIP : Medical Informatics Platform, MMSE : Mini Mental State Examination et VEG : Volume Entorhinal Gauche

Algorithme supervisé

La population de la sous étude biomarqueurs a été partitionnée en 3 groupes par la méthode Naive Bayes. Les analyses étant réalisées localement sur les serveurs de chaque centre, et chaque dataset local ne contenant pas toujours des témoins, deux classifications ont été réalisées, une sans les centres exempts de témoins (Figure 31) et une sans le groupe témoin dans son entièreté (Figure 32).

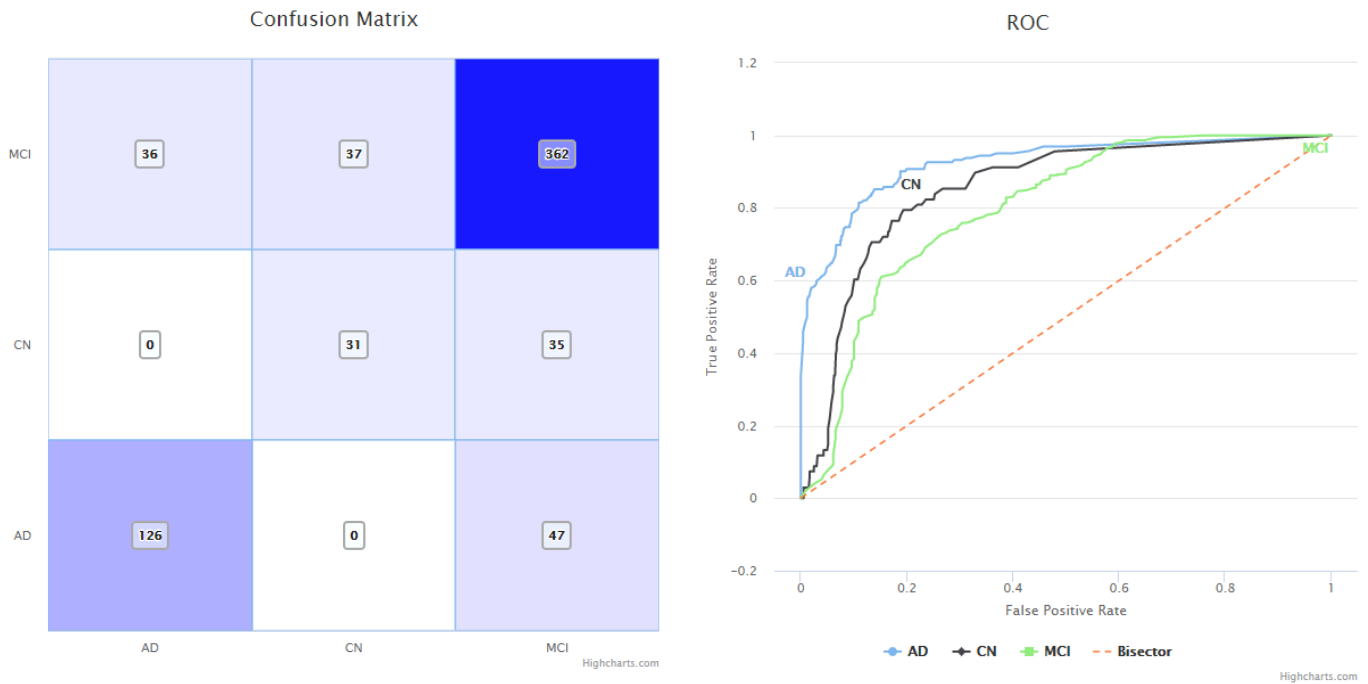


Figure 31 : Classification supervisée de la population des centres de Lausanne et d'ADNI en intégrant le ratio $A\beta_{42}/pTau$, le score au MMSE et le volume entorhinal gauche au modèle

AD : Troubles neurocognitifs majeurs, CN : témoin, MCI : Trouble neurocognitif mineur

La classification sur les patients de Lausanne et ADNI regroupait 674 patients, dont 162 avec un trouble majeur, 444 avec un trouble mineur et 68 sans trouble. En intégrant le ratio $A\beta_{42}/pTau$, le score au MMSE et le volume entorhinal gauche, le modèle Naive Bayes retrouvait une précision globale de 77,0 %. Les aires sous la courbe (Figure 31) sont de 0,94 pour les troubles majeurs, 0,90 pour les troubles mineurs et 0,84 pour les témoins. Le modèle est capable de prédire des troubles majeurs avec une sensibilité de 72,8 % et avec une spécificité de 90,8%, des troubles mineurs avec une sensibilité de 83,3 % et une spécificité de 68,3 % et une absence de trouble avec une sensibilité de 47,0 % et une spécificité de 68,3%.

La classification des patients MA et MCI de Brescia, Lausanne, Lille et ADNI intégrait 799 patients, dont 238 avec un trouble majeur et 560 avec un trouble mineur. En considérant le ratio $A\beta_{42}/pTau$, le score au MMSE et le volume entorhinal gauche, le modèle Naive Bayes retrouvait une précision globale de 85,4 %. Les aires sous la courbe (Figure 32) sont de 0,92 pour les troubles majeurs et 0,92 pour les troubles mineurs. Le modèle est capable de prédire correctement un trouble majeur avec une sensibilité de 73,8 % et avec une spécificité de

79,1 %. Il est également capable de prédire correctement un trouble mineur avec une sensibilité de 90,8 % et une spécificité de 88,0 %.

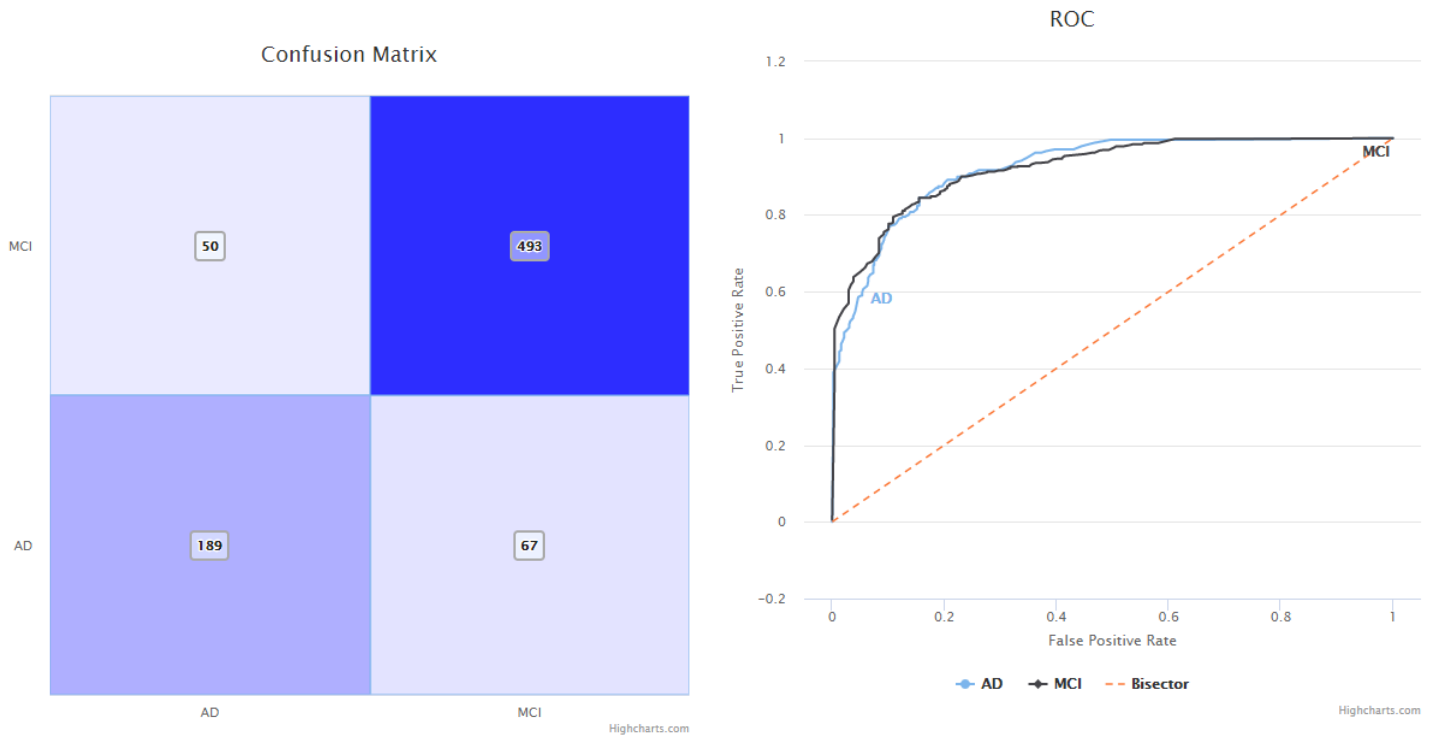


Figure 32 : Classification supervisée des patients MA et MCI en intégrant le ratio $A\beta_{42}/pTau$, le score au MMSE et le volume entorhinal gauche au modèle

AD : Troubles neurocognitifs majeurs, CN : témoin, MCI : Trouble neurocognitif mineur

Les classifications supervisées, ou non, réalisées sur Python à partir des bases de données agrégées localement conduisent aux mêmes résultats.

Discussion

Cette étude a démontré que les analyses fédérées sur des bases de données physiquement séparées étaient possibles grâce à la *Medical Informatics Platform* (MIP) et fournissent des résultats similaires à un logiciel d'analyse de données répandu (Python) sur ces mêmes données mais située sur un ordinateur unique.

Bien que la collecte des données n'ait pas été harmonisée, à l'inverse des cohortes ou des registres, notre étude multicentrique a montré que les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires entre les centres. Les seules différences étant sur les échelles d'efficacité cognitive globale (MMSE et MoCA), pouvant s'expliquer par une contribution

disparate pour chaque stade clinique en fonction des centres. Nous retrouvons d'ailleurs cette différence lors de la stratification par diagnostic.

Des études précédentes avaient montré que les régions entorhinal et hippocampiques s'atrophiaient précocement chez les patients MA³³⁷ ainsi que chez les MCI³³⁸, en faisant un biomarqueur efficace de progression³³⁹. Nos résultats sont concordants avec la littérature, nous retrouvons que le volume entorhinal gauche est le plus à même de discriminer les patients avec un trouble majeur, des patients avec un trouble mineur et des témoins. Cependant, l'atrophie sous corticale ne peut être considérée seule, n'étant pas spécifique (pour revue¹¹⁵). En 2018, des nouveaux critères ont été publiés par Jack *et al.*, regroupant des marqueurs de la pathologie amyloïde, de la pathologie Tau ainsi que de la perte neuronale, et définissant un continuum de la MA⁵. Dans le cadre de la MIP nous avons accès à des données sur le biomarqueurs du LCS ($A\beta_{42}$, pTau et Tau), ainsi qu'à des données d'IRM (volumes). De par sa fiable spécificité aux troubles neurocognitifs, nous avons privilégié le volume entorhinal gauche au dosage de Tau dans le LCS⁸. De plus, nous avons intégré le MMSE, une échelle d'efficacité globale. L'algorithme non supervisé K-Means a constitué trois groupes à partir des z-scores du VEG, du ratio $A\beta_{42}/pTau$ et du score MMSE. On retrouve un cluster avec le VEG, le ratio $A\beta_{42}/pTau$ et le score MMSE les plus faibles, compatible avec le profil d'un trouble majeur. A l'inverse, le cluster 0 est compatible avec le groupe témoins et de manière intermédiaire, nous retrouvons le cluster 2, probablement constitué de patients avec un trouble mineur. Dans le cadre de la recherche médicale, l'utilisation d'algorithmes supervisés, tel que Naive Bayes, est plus répandue que leurs homologues non supervisés. D'une manière générale, les algorithmes de *machine learning* sont capables d'apprendre en analysant les données d'entrée, fournies par l'utilisateur, et de s'améliorer avec l'apport de nouvelles données. Dans le cas des méthodes supervisées, les données doivent contenir le paramètre selon lequel elles vont être classifiées, pour ce travail, le stade des troubles neurocognitifs. L'algorithme va dans un premier temps s'entraîner sur une partie du set de données, et tester son modèle de prédiction sur le reste. Comme l'algorithme connaît la bonne réponse, il pourra comparer sa prédiction avec la réalité au sein d'une matrice de confusion. Ainsi le modèle obtenu par Naive Bayes dans cette étude est capable de prédire un trouble majeur avec une sensibilité de 74 % et une spécificité de 79 % chez des patients avec un trouble neurocognitif,

et avec une sensibilité de 72,8 % et une spécificité de 90,8 % au sein d'une population avec ou sans trouble neurocognitif. Témoinant que la difficulté clinique réside dans la distinction des troubles majeurs versus troubles mineurs plus que dans la différenciation d'un trouble majeur et d'un contrôle. Le modèle intégrant à la fois la pathologie amyloïde, la pathologie Tau, l'atrophie et un score d'efficacité cognitive globale est plus performant que les classifications n'intégrant qu'un ou deux de ces paramètres (données non montrées). Notre approche s'est basée sur le modèle ATN, mais des études ont montré quelques limites de cette classification : une faible reproductibilité avec la présence de biomarqueurs discordants³⁴⁰ ou la présence de faux positifs (Résultats 1) par exemple. Ce modèle est voué à évoluer avec les futures avancées sur les biomarqueurs, à terme il pourrait inclure entre autre des marqueurs de neuro inflammations³⁴¹. La MIP serait alors un outil intéressant pour tester les capacités de prédiction de ces candidats biomarqueurs au sein d'une population de soin courant.

Forces et limites

Notre étude regroupe un grand nombre de patients, issus du soin courant, facilitant la généralisation des résultats de la MIP. Néanmoins, la présence d'une pathologie Tau ne se base que sur le dosage de pTau dans le LCS, la TEP Tau n'étant pas encore disponible en soin courant. De la même manière, la TEP amyloïde n'a pu être considérée dans notre étude, tout comme le dosage d'A β ₄₀ qui n'est réalisé que dans le centre de Lille. De plus le diagnostic clinique reste probabilistique sans confirmation *post mortem*.

Les données cliniques ne quittant par les serveurs des établissements qui les ont collectés, les analyses peuvent être lancées dès que l'accès à la plateforme est validé. La fédération des données dispense les utilisateurs de mettre en place un contrat de partage de données et les algorithmes déjà codés accélèrent là encore la production de résultats.

Conclusion et perspectives

La MIP est un outil adaptable à façon, nous avons travaillé sur des données de santé issues de consultations mémoire, mais elle est également déployée dans les traumatismes crâniens, la santé mentale et l'épilepsie. Cette solution technique peut être adaptée à différentes pathologies, cérébrales ou non, tant que des bases de données peuvent être fédérées. De nombreuses données sont collectées quotidiennement, que ce soit dans un protocole de

recherche ou dans le cadre du soin courant, leur valorisation est maintenant un point clé des avancées scientifiques.

Résultats 4 : Caractéristiques et progression de patients avec une démence fronto temporale au sein d'un réseau régional de consultation mémoire

Mélanie Leroy¹, Maxime Bertoux¹, Emilie Skrobala², Elisa Mode³, Catherine Adnet-Bonte¹, Isabelle Le Ber^{4,5}, Stéphanie Bombois¹, Pascaline Cassagnaud¹, Yaohua Chen¹, Vincent Deramecourt¹, Florence Lebert¹, Marie Anne Mackowiak¹, Adeline Rollin Sillaire¹, Marielle Wathelet⁶, Florence Pasquier¹, Thibaud Lebouvier¹ et le réseau Méotis

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Lille Neuroscience & Cognition, CNRMAJ, LiCEND, DistAlz, F-59000 Lille, France

²Biostatistic department, CHU Lille, DistALz, Lille, France

³Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, F-59000 Lille, France

⁴Sorbonne Université, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Institut du Cerveau (ICM), AP-HP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁵Centre de référence des démences rares ou précoces, IM2A, Département de Neurologie, AP-HP -Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁶Department of Public Health, CHU Lille, F-59000 Lille, France

Introduction

Les démences fronto temporales (DFT) regroupent de nombreux syndromes (DFTc, DFTI et DFTm) et pathologies³⁴², dont les corrélations sont encore à ce jour incertaines³⁴³. Leur prévalence et incidence sont respectivement estimées entre 0,01 et 4,61 par 1 000 personnes et entre 0,01 et 2,5 pour 1 000 personne-années¹⁶⁹. Ces études ont été menées avec les anciens critères diagnostiques, hormis quelques récentes exceptions^{176,344}, néanmoins toutes ont retrouvé des valeurs inférieures à celle des études neuropathologiques^{153,172}, confirmant le fait que ce groupe de pathologies reste encore à ce jour sous diagnostiqué. Des études ont également montré des erreurs diagnostiques¹⁷³ et des délais plus longs avant d'atteindre un diagnostic dans cette population^{174,175}.

Nous avons mené l'étude suivante au sein d'un large réseau des consultations mémoire (Nord Pas-de-Calais, Méotis 4D) afin d'avoir une meilleure estimation de l'incidence, des caractéristiques de cette population mais aussi de son histoire naturelle. Les objectifs étaient d'étudier les caractéristiques des patients DFT référés au sein du réseau de janvier 2010 à décembre 2016, comprenant l'âge des premiers symptômes mais aussi la date du diagnostic, la présentation clinique, la progression clinique de la maladie et le traitement.

Matériels et méthodes

Population

Nous avons inclus les patients orientés pour la première fois vers l'un des centres mémoire du réseau entre janvier 2010 et décembre 2016, et dont le dernier diagnostic clinique au cours du suivi était une DFT, une maladie d'Alzheimer (MA) ou une autre cause de démence. Nous avons tout d'abord extrait tous les cas de démence pour calculer les proportions respectives de MA et de DFT. Ensuite, nous nous sommes concentrés sur la sous-population des MA et DFT pour effectuer des comparaisons systématiques. La maladie d'Alzheimer étant la cause dominante de démence, les patients atteints de la MA ont été choisis comme population témoin. L'extraction des données a été effectuée en septembre 2019, soit 33 mois après la fin de la période d'inclusion. Pour les quelques patients qui ont reçu un diagnostic de DFTc ou de DFTI avant que les nouveaux critères ne soient publiés et qui n'ont pas été suivis après 2011, nous avons vérifié rétrospectivement qu'ils remplissaient les critères de diagnostic révisés. Le groupe DFTc comprenait des DFTc pures et une minorité de patients avec une sclérose latérale

amyotrophique associée. Le groupe DFTI comprenait des aphasies asémantiques et non fluentes ainsi que des variants plus rares d'APP tels que l'apraxie de la parole. Le groupe DFTm comprenait les patients atteints de PSP et de DCB. Les patients présentant une maladie du motoneurone manifeste à la première consultation ne sont généralement pas adressés à notre réseau en raison d'un parcours de soins régional spécialisé pour la sclérose latérale amyotrophique.

Collecte des données

Nous avons extrait les données suivantes de la base de données Méotis 4D : sexe, âge au moment de la première consultation, délai de consultation, âge au moment du diagnostic, date d'apparition des premiers symptômes, ainsi que les examens réalisés dans le cadre de la démarche diagnostique. Nous avons recueilli les scores du Mini Mental State Examination (MMSE)¹⁰⁸ et de l'Instrumental Activities of Daily Living (IADL)-4 items³⁴⁵ à la première consultation. Dans cet article, le score IADL-4 a été calculé en additionnant le nombre d'activités maintenues (allant de 0 (dépendance complète) à 4 (autonomie complète)). Le délai de consultation a été défini comme l'intervalle, exprimé en mois, entre l'apparition des symptômes (déclarés par le patient et l'aidant) et la première consultation dans le réseau. Le suivi clinique a été défini comme l'intervalle, exprimé en années, entre la première et la dernière visite au sein du réseau. La survie a été définie comme l'intervalle, exprimé en années, entre le début de la maladie et le décès. Le traitement médicamenteux a été enregistré à chaque visite. Seul le dernier diagnostic clinique a été pris en compte dans cette étude en raison de sa plus grande précision. Le dernier diagnostic était celui posé ou conservé après la démarche diagnostique et conservé lors du suivi. La date de décès a été extraite de la base de données nationale des décès de l'Institut national de la statistique et des études économiques grâce à l'outil MatchID (<https://deces.matchid.io/>) en septembre 2020.

Survie et mortalité

Les taux d'incidence ont été calculés comme le nombre de cas incidents divisé par le nombre total de personne-année (pa) pour la zone de chalandise au cours des 7 années de l'étude. Tous les taux ont été calculés en utilisant la population de référence de la zone géographique correspondante, estimée par l'Institut national d'études démographiques (INED) en janvier 2015 comme population à risque. Par conséquent, aucune variation n'a été supposée pendant

les 7 années de la période d'étude. Les taux standardisés sur l'âge ont été calculés en utilisant la population standard européenne révisée de 2013 (ESP 2013). Les résultats ont été présentés en cas pour 100 000 personnes-années.

En ce qui concerne la mortalité, la durée médiane de survie après le diagnostic a été calculée pour chaque sous-type de diagnostic. La survie a été estimée à l'aide du modèle de Kaplan-Meier et le log-rank test a été utilisé pour comparer les courbes de survie en fonction du sous-type diagnostic. Les hazard ratio (HR) ont également été ajustés pour l'âge et le sexe en utilisant la régression de Cox.

Ethique

La base de données a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) protégeant les données personnelles (#2146189 V1). Les règles de confidentialité et de respect de la vie privée ont été respectées.

Résultats

Population de l'étude

Les données de 26 525 patients déments suivis dans le réseau et répondant aux critères d'inclusion ont été extraites. Parmi eux, 2 369 ont été vus pour la première fois au CMRR de Lille et 24 156 pour la première fois dans l'un des centres médicaux appartenant au réseau. Au cours des 7 années de suivi, 690 cas incidents de syndromes de DFT ont été identifiés, soit une incidence brute de 2,42 pour 100 000 personnes-années ([Tableau 7](#)). L'incidence des syndromes de DFT dans tous les groupes d'âge au moment du diagnostic a atteint son maximum dans le groupe des 75 à 79 ans, avec un taux d'incidence de 14,95 pour 100 000 personnes-années. Le taux d'incidence standardisé pour l'âge était de 2,90 pour 100 000 personnes-années.

Tableau 7 : Taux d'incidence des DFT, nombre de cas et nombre personne-année par tranche d'âge

Tranche d'âge au diagnostic	Nombre de cas	Nombre de personne-année	Incidence (pour 100 000 personne-année)
0-39	2	14 854 742	0,01
40-44	3	1 922 550	0,16
45-49	8	1 842 470	0,43
50-54	25	1 862 287	1,34
55-59	61	1 796 207	3,40
60-64	95	1 703 044	5,58
65-69	123	1 490 146	8,25
70-74	110	828 709	13,27
75-79	126	842 548	14,95
80-84	92	725 613	12,68
≥ 85	45	676 866	6,65
Total	690	28 545 202	2,42

Les DFT représentaient 2,6 % de la population étudiée, contre 71 % pour la MA ([Figure 33A](#)).

Parmi les syndromes de DFT, 64 % étaient des DFTc, 17 % des DFTI et 18 % des DFTm ([Tableau 7](#)). La proportion de syndromes de DFT était plus élevée dans le CMRR (8,1 %) qu'ailleurs dans le réseau (2,0 %).

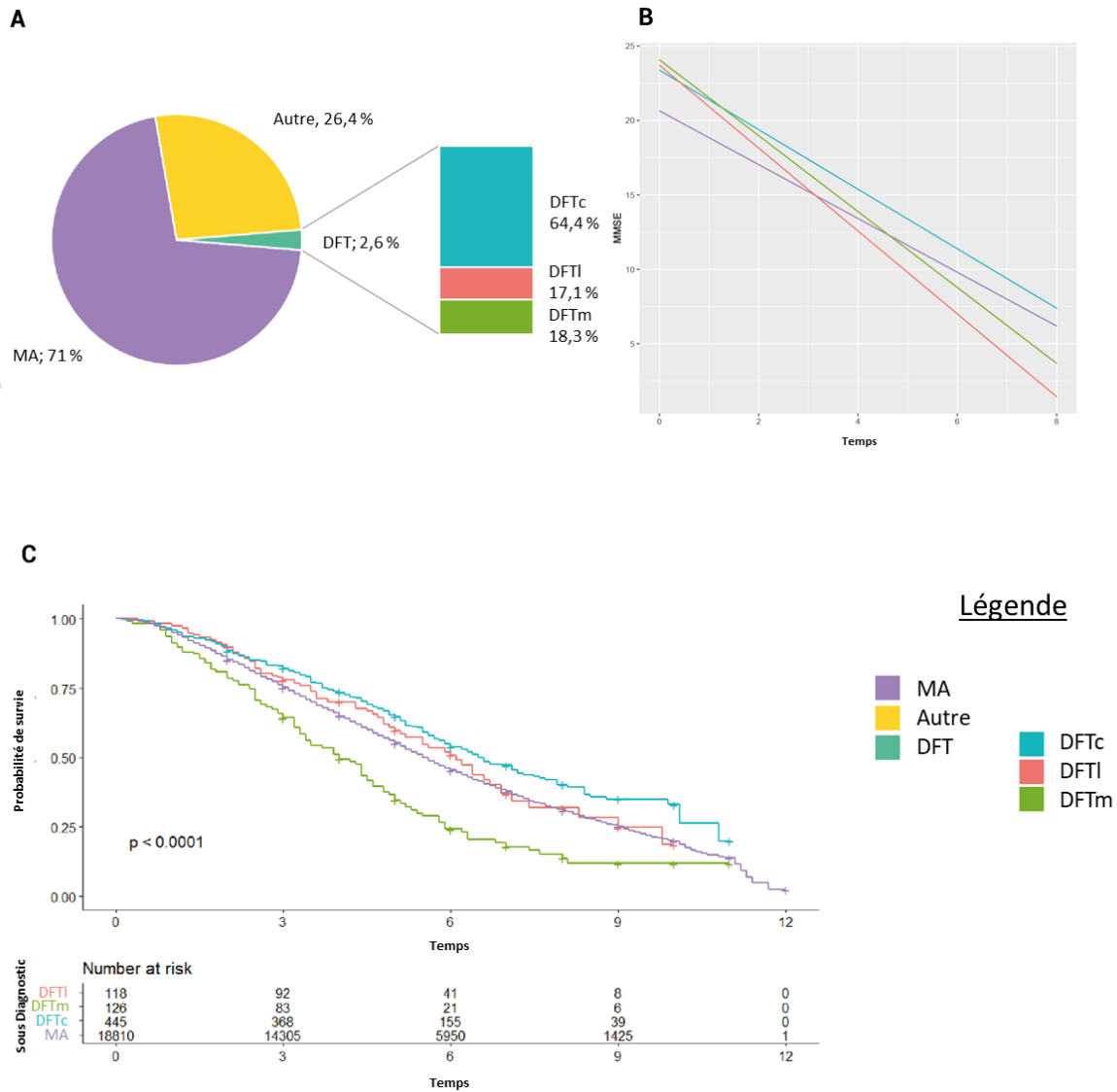


Figure 33 : Caractéristiques et évolution des patients atteints de DFT dans le réseau Méotis (cas incidents de 2010 à 2016).

A Etiologies de la démence chez les cas incidents. **B** Modèle linéaire mixte de l'évolution du MMSE dans le temps chez les patients atteints de syndromes DFT et de MA. **C** Survie chez les patients atteints de syndromes DFT et de MA.

Autre : autre type de démence due à une maladie neurodégénérative ou vasculaire, DFT : Démence Fronto Temporale, DFTc : variante comportementale de la démence fronto temporale, DFTl : variante langagière de la démence fronto temporale, DFTm : variante motrice de la démence fronto temporale et MA : maladie d'Alzheimer.

Tableau 8 : Démographie et présentation clinique des DFT

	DFTc			DFTI			DFTm			MA	
	N = 446			N = 118			N = 126			N = 18 831	
	Valeur	NA	p*	Valeur	NA	p*	Valeur	NA	p*	Valeur	NA
Démographie											
Femme, n (%)	232 (52,2)	0	< 0,001	68 (57,6)	57.6	0,01	68 (54)	0	< 0,001	13 162 (69,9)	0
Age à la première visite, m (et)	69,4 (10,3)	0	< 0,001	72,7 (9,5)	0	< 0,001	72,0 (8,0)	0	< 0,001	80,6 (7,5)	0
Clinique											
Age au diagnostic, m (et)	70,2 (10,3)	0	< 0,001	73,6 (9,7)	0	< 0,001	72,8 (8,1)	0	< 0,001	81,0 (7,3)	0
Délai d'orientation (mois), m (et)	40,0 (41,3)	87	< 0,001	30,8 (20,5)	19	0,84	35,8 (29,9)	24	0,13	31,8 (32,0)	5 370
Errance diagnostique (mois), m (et)	9,9 (16,8)	0	< 0,001	10,5 (16,4)	0	< 0,001	9,1 (15,1)	0	< 0,001	5,8 (14,2)	0
Durée du suivi (mois), m (et)	25,2 (24,0)	0	< 0,001	24,2 (22,0)	0	< 0,001	20,2 (19,6)	0	0,05	17,5 (21,4)	0
Histoire familial de démence, n (%)	75 (16,8)	0	< 0,001	11 (9,3)	0	< 0,001	13 (10,3)	0	< 0,001	508 (2,7)	0
MMSE à la première visite, m (et)	22,1 (6,1)	117	0,02	20,6 (7,5)	27	0,002	21,9 (6,1)	38	< 0,001	18,9 (6,0)	2 246
IADL-4, médiane	3	199	< 0,001	4	38	< 0,001	3	54	< 0,001	2	6 689
TEP dans le réseau, n (%)	117 (26,2)	0	< 0,001	18 (15,2)	0	< 0,001	25 (19,8)	0	< 0,001	484 (2,5)	0
LCS dans le réseau, n (%)	135 (30,3)	0	< 0,001	22 (18,6)	0	< 0,001	33 (26,2)	0	< 0,001	759 (3,9)	0
Décès, n (%)	213 (48,4)	0		63 (53,4)	0		96 (76,2)	0		11 220 (59,1)	0
Survie (année), médiane	6,5	0	0,18	6,1	0	0,14	4,0	0	< 0,001	5.5	0
Confirmation <i>post mortem</i> , n (%)	4 (0.8)	0		0 (0)	0		5 (4,0)	0		6 (0,03)	0

et : écart type, IADL: Instrumental Activities of Daily Livings, DFT : Démence Fronto Temporale, DFTc : variant comportementale de la démence fronto temporale, DFTI : variant langagier de la démence fronto temporale, DFTm : variant moteur de la démence fronto temporale, MA : maladie d'Alzheimer et MMSE: Mini Mental State Examination.

* Comparaison avec le groupe MA

Caractéristiques des patients avec un syndrome de démence fronto temporale

Le sex-ratio différait significativement entre les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et ceux atteints d'une DFT ($p < 0,0001$, $d = 0,1$) ([Tableau 8](#)). Les hommes représentaient 47 % des patients atteints d'une DFT et seulement 30 % des patients atteints d'une MA. Les patients atteints d'une DFT étaient plus jeunes que ceux atteints d'une MA lors de la première consultation (70,4 vs. 80,6 ans, $p < 0,0001$), et les patients atteints d'une DFTc étaient plus jeunes que les autres syndromes DFT (69,4 vs. 72,3 ans). Les scores au MMSE lors de la première consultation étaient plus élevés dans les DFT que dans la MA (2,8 vs. 18,9, $p < 0,0001$, $d = 0,5$). De même, le score médian IADL-4 était plus élevé chez les patients atteints d'une DFT que chez les patients MA (3 vs. 2, $p < 0,0001$, $d = 0,5$), en faveur d'une autonomie davantage préservée concernant les activités instrumentales. Parmi les DFT, une histoire familiale positive de démence a été identifiée chez 14 % d'entre eux, contre 2,3 % des patients MA ($p < 0,0001$, $d = 0,1$). Parmi les 294 DFT adressées au CMRR, une mutation génétique a été détectée chez 34 % des 99 patients pour lesquels l'analyse génétique a été effectuée (47 % pour le gène *C9ORF72*, 32 % pour le gène *PGRN* et 21 % pour le gène *MAPT*). Les mutations étaient plus susceptibles d'être retrouvées dans les cas de DFTc (95 %) que dans les cas de DFTI (5 %) ou de DFTm (0 %). Voir le [Tableau 8](#) pour les comparaisons détaillées entre les DFT et de MA.

Diagnostic des démences fronto temporales

Nous avons ensuite étudié systématiquement le délai d'orientation, le délai de diagnostic et le bilan diagnostique des patients atteints d'une DFT par rapport à ceux atteints d'une MA. Le délai d'orientation était plus long pour les DFT par rapport à la MA (37,6 contre 31,8 mois, $p < 0,0001$, $d = 0,4$). Parmi les DFT, le délai d'orientation au sein du réseau était le plus élevé pour la DFTc (40,0 contre 33,3 mois pour les autres DFT). L'errance diagnostique était plus longue pour les DFT par rapport à la MA (9,8 contre 5,8 mois, $p < 0,001$, $d = 0,1$), mais similaire pour toutes les DFT. Dans le cadre de la procédure standardisée de diagnostic de la démence, tous les patients ont réalisé une IRM si elle n'était pas contre-indiquée. Le bilan diagnostique des patients atteints de DFT dans l'ensemble du réseau Méotis comprenait plus souvent une [¹⁸F]FDG-TEP et une ponction lombaire que celui des patients atteints de MA (23,2 % contre 2,6 % et 27,5 % contre 4,0 % respectivement, $p < 0,001$ et $d = 0,2$ pour les deux comparaisons,

Tableau 8). L'imagerie cérébrale et la ponction lombaire ont été plus systématiquement utilisées dans le centre de Lille pour le diagnostic de la MA et de la DFT (données non présentées). Les corrélations entre les diagnostics cliniques et la pathologie étaient excellentes chez les 15 patients de la population étudiée qui ont été autopsiés. Parmi les patients dont l'examen pathologique était disponible, les 4 patients du groupe DFTc présentaient des pathologies DLFT-TDP (n = 3) ou DLFT-FUS (n = 1). Les 5 patients du groupe DFTm avaient tous une pathologie PSP ou DCB. Les 6 patients du groupe MA avaient tous une pathologie MA associée à une angiopathie amyloïde cérébrale ou une pathologie à corps de Lewy (n = 3 et 2, respectivement).

Histoire naturelle des démences fronto temporales

La détérioration cognitive, estimée par le taux de déclin du score au MMSE, a ensuite été évaluée. Globalement, il n'y avait pas de différence significative dans le taux de déclin du MMSE entre les syndromes de la DFT et la MA. Dans l'ensemble des syndromes de la DFT, le DFTc ne différait pas significativement de la MA en ce qui concerne le taux de déclin du MMSE par an (la pente était $a_{DFTc} = -2,0$ pour le groupe DFTc contre $a_{MA} = -1,8$ dans la MA, $p = 0,4$). Cependant, le déclin était plus élevé chez les patients DFTI ($a_{DFTI} = -2,8$) et DFTm ($a_{DFTm} = -2,6$) que chez les patients MA ($p = 0,003$ et $p = 0,02$, respectivement) (Figure 33B). Le suivi était plus long pour les DFT par rapport à la MA (24,1 vs. 17,5 mois, $p < 0,0001$, $d = 0,2$), et plus spécifiquement, les patients DFTc et DFTI avaient un suivi significativement plus long que les patients MA. En septembre 2020, 48 % des patients DFTc, 53 % des DFTI, 76 % des DFTm, et 59 % des patients MA étaient décédés (Tableau 8). La durée médiane de survie après le diagnostic était de 5,5 ans pour l'échantillon entier et variait de manière significative selon le sous-type de diagnostic (6,5 ans pour le DFTc, 6,1 pour le DFTI, 5,5 pour la MA et 4,0 pour le DFTm, $p < 0,001$) (Figure 33C). L'âge (HR [IC95%] = 1,05 [1,05-1,06] pour 1 an, $p < 0,001$) et le sexe masculin (1,73 [1,67-1,80], $p < 0,001$) étaient significativement associés à un risque accru de décès. Après ajustement en fonction de l'âge et du sexe, les présentations motrices étaient significativement associées à une survie médiane plus faible que la MA (2,32 [1,89-2,84], $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative entre la MA et la DFTc (1,10 [0,96-1,26], $p = 0,179$) ni entre la MA et la DFTI (1,21 [0,94-1,55], $p = 0,137$).

Les traitements

Des différences marquées dans l'approche thérapeutique entre les syndromes de DFT et de MA ont été retrouvées. Les patients atteints d'une DFT ont reçu moins d'inhibiteurs de l'anticholinestérase (IACHÉ) et de mémantine que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (12,0 % contre 42,2 %, $p < 0,0001$, $d = 0,1$ et 5,7 % contre 21,8 %, $p < 0,0001$, $d = 0,1$, respectivement). À l'inverse, les patients atteints d'une DFT ont reçu plus d'antidépresseurs (48,0 % contre 27,0 %, $p < 0,0001$), d'anxiolytiques (33,2 % contre 23,6 %, $p < 0,0001$, $d = 0,04$) et d'antipsychotiques (17,5 % contre 13,1 %, $p = 0,003$, $d = 0,1$) que les patients atteints d'une MA. La différence entre la MA et la DFT provenait principalement du groupe DFTc dans lequel les antidépresseurs (55,2 %), les anxiolytiques (38,3 %) et les antipsychotiques (24,4 %) étaient les plus utilisés ($p < 0,0001$ et $d = 0,1$ pour les trois comparaisons avec la MA). Il n'y avait pas de différence significative dans l'utilisation des hypnotiques entre les groupes (Figure 34).

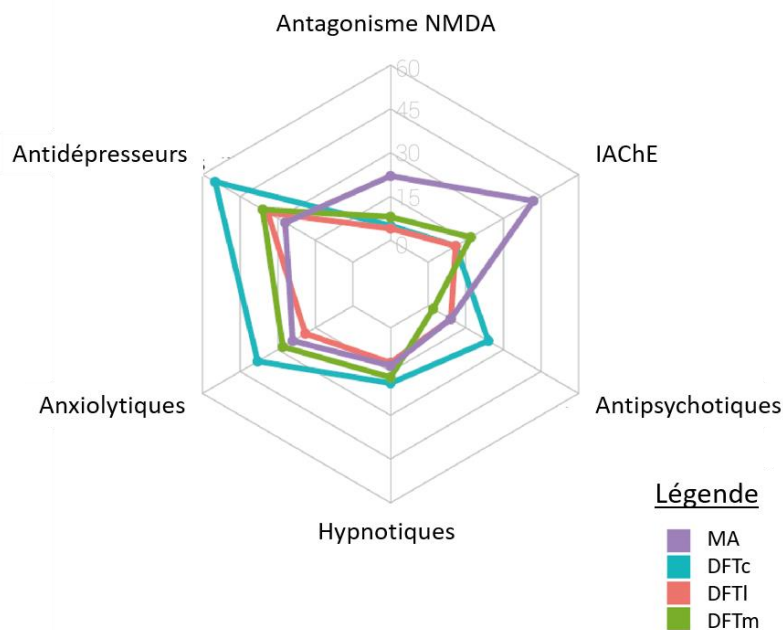


Figure 34 : Traitements médicamenteux utilisés dans les syndromes de la DFT par rapport à la MA.

DFT : Démence Fronto Temporale, DFTc : variant comportementale de la démence fronto temporale, DFTl : variant langagier de la démence fronto temporale, DFTm : variant moteur de la démence fronto temporale, IACHÉ : inhibiteur de la cholinestérase, MA : maladie d'Alzheimer et NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique.

Discussion

Quatre conclusions principales se dégagent de cette étude : (1) malgré de nouvelles séries de critères, les diagnostics de DFT sont restés faibles au sein de notre réseau régional de

consultation mémoire ; lorsqu'ils ont été diagnostiqués, les patients DFTc avaient un délai d'orientation et une errance diagnostique plus longs que les patients MA ; (2) le pic d'incidence des DFTc se situe entre 75 et 79 ans, ce qui va clairement à l'encontre de la conception de la DFT comme étant exclusivement une démence à début précoce ; (3) les syndromes de DFT diffèrent de la MA notamment concernant la cognition, l'autonomie à l'apparition des symptômes, le déclin cognitif et la durée de la maladie ; et (4) les stratégies thérapeutiques diffèrent radicalement de celles de la MA. Les idées préconçues sur la DFT entraînent un sous-diagnostic.

Dans cette étude rétrospective, nous avons calculé un taux d'incidence standardisé sur l'âge de la DFT de 2,9/100 000 pa dans notre région. Nos résultats se situent entre ceux de deux études récentes utilisant des critères actualisés de la DFT qui ont trouvé une incidence de 1,6/100 000 pa au Royaume-Uni (comtés de Norfolk et Cambridgeshire) et de 3,1/100 000 pa en Italie (provinces de Leccia et Brescia)^{176,346}. Cependant, alors que nous avons utilisé la même population européenne de référence que nos collègues britanniques, Logroscino *et al.* ont utilisé la population italienne pour la standardisation. La standardisation de leur taux d'incidence avec la même population européenne donne un taux d'incidence standardisé sur l'âge de la DFT de 2,8/100 000 pa similaire au nôtre (données non présentées).

Nous avons constaté que les DFT représentaient 3 % de la file active du réseau Méotis. Des enquêtes similaires menées au sein des consultations mémoire des Pays-Bas¹⁷¹ et de la Suède¹⁷⁰ ont révélé respectivement 7 % et 3,6 % de syndromes de DFT. Cependant, tous les patients de la cohorte néerlandaise ont été suivis dans le centre Alzheimer du *VU University Medical Center* d'Amsterdam, un centre tertiaire où les démences atypiques sont plus susceptibles d'être traitées, ce qui peut conduire à une surreprésentation des patients atteints de DFT. De même, il y avait une proportion de 8,1 % de patients atteints de DFT dans le centre tertiaire de Lille. Une revue récente sur l'épidémiologie de la DFT a mis en évidence trois études avec des standards méthodologiques élevés¹⁶⁹. Dans ces publications, utilisant les critères de Lund et Manchester¹⁵⁵ ou de Neary¹⁵⁶, les syndromes de DFT représentaient 1,1 %³⁴⁷, 3 %³⁴⁸ et 3,8 %³⁴⁹ des cas de démence, ce qui est cohérent avec nos résultats. En revanche, les enquêtes systématiques de neuropathologie montrent des chiffres beaucoup plus élevés, ce qui correspond au sous-diagnostic de la DFT. Dans les banques de cerveaux

britanniques provenant de donneurs (dont les deux tiers étaient atteints de démence), les DFT représentaient 5,1 % des diagnostics³⁵⁰ et jusqu'à 9,4 % des personnes âgées participant à un programme communautaire de don de cerveau présentaient des lésions de DFT à l'autopsie¹⁷².

Les raisons du sous-diagnostic des DFT sont multiples. Premièrement, les DFT à début tardif sont rarement envisagées. Les DFT sont historiquement considérées comme une cause majeure de démence à début précoce³⁴⁴, ce qui contribue probablement à ce que le diagnostic de DFT ne soit pas envisagé dans les démences à début tardif. Pourtant, dans des études récentes avec confirmation pathologique, un quart des cas de DFT avaient un âge d'apparition supérieur à 65 ans³⁵¹. Dans la littérature récente, on observe une tendance à l'augmentation de l'âge au moment du diagnostic des syndromes de DFT, ce qui pourrait être lié à l'augmentation de l'âge au moment du diagnostic de la démence dans les études récentes³⁵². Alors que les études plus anciennes indiquaient un âge au diagnostic de 65,9 ans³⁵³, nous avons trouvé un âge au diagnostic de 71,3 ans, ce qui est comparable aux publications récentes montrant un âge moyen au diagnostic de 69,4 ans³⁵⁴, 70,0 ans³⁵⁵ ou 71,3 ans³⁴⁶. Il est intéressant de noter que le pic d'incidence se situe entre 75 et 79 ans dans notre enquête comme dans les études italiennes et anglaises susmentionnées^{176,346}, ce qui rappelle que la DFT n'est pas seulement une démence à début précoce.

Deuxièmement, le diagnostic positif de la DFTc et sa distinction avec les troubles psychiatriques primaires est un autre défi diagnostique²⁰² qui est reflété par le taux d'incidence de la DFTc. L'augmentation du délai de première consultation et du délai de diagnostic de la DFTc par rapport aux autres variants^{356,357}, l'errance diagnostique prolongée dans la DFTc, associée dans notre étude à un recours accru aux biomarqueurs diagnostiques, semble être une constatation partagée¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ et suggère que de nombreux cas pourraient rester mal diagnostiqués. Les études futures devraient se concentrer sur une détermination plus précise des raisons pouvant expliquer le retard dans l'orientation et le diagnostic.

Troisièmement, toutes les présentations cliniques possibles de la DFT n'ont pas été décrites en détail et certaines ne sont pas prises en compte par les critères cliniques disponibles. Le variant amnésique de la DFT, en particulier, est difficile à distinguer de la MA^{177,358}, notamment dans les démences à début tardif³⁵⁹ tout comme le variant temporel droit de la

DFT - bien qu'une publication récente proposant des critères cliniques contribuera à combler cette lacune³⁶⁰.

Dans l'ensemble, notre enquête confirme que les DFT sont encore peu évoquées malgré l'utilisation de nouveaux critères cliniques et l'incorporation de nouveaux phénotypes. Si des progrès ont été réalisés dans la reconnaissance des formes à début tardif, le diagnostic différentiel entre DFT et MA reste un défi, en particulier chez les personnes les plus âgées, et des cas de DFTc sont probablement encore confondus avec des troubles psychiatriques primaires.

Les syndromes de la démence fronto temporales diffèrent de la maladie d'Alzheimer en termes de caractéristiques de base et d'histoire naturelle

Nous avons constaté plusieurs différences essentielles entre les syndromes de la DFT et la MA lors de leur première consultation. Premièrement, comme nous l'avons déjà montré³⁵⁶, nous avons confirmé que le score au MMSE est plus élevé dans la DFT. Cependant, le comportement, la cognition sociale et les fonctions exécutives, le principal domaine altéré dans la DFTc, ne sont pas correctement évalués par cette échelle, ce qui remet quelque peu en cause l'hypothèse selon laquelle l'état cognitif général est mieux préservé dans les syndromes DFT. Le score plus élevé de l'IADL-4 dans la DFT par rapport à la MA est en contradiction avec les études antérieures qui ont trouvé une autonomie inférieure³⁶¹ ou égale³⁶². Cependant, l'IADL-4 n'évalue que quatre activités (téléphone, transport, traitement médicamenteux et finances) considérées comme les mieux associées au risque futur de trouble cognitif majeur³⁶³. Toutefois, cela empêche une comparaison directe de nos résultats avec les études qui utilisent l'ensemble des activités de la vie quotidienne. Le jeune âge et la meilleure préservation de la mémoire et des fonctions visuo-motrices peuvent expliquer la moindre altération constatée dans la DFT par rapport à la MA. L'altération de la capacité fonctionnelle dans les DFTc est principalement due à des symptômes comportementaux et à des troubles de la cognition sociale, et les activités instrumentales courantes (bien que complexes) de l'IADL-4 ne sont peut-être pas les plus représentatives de la perte d'autonomie dans les syndromes de DFT. Parmi les syndromes de DFT, les patients atteints de DFTI sont

ceux dont l'autonomie est la plus compromise, comme l'ont montré des études antérieures^{361,362}.

Bien que les syndromes de DFT dans leur ensemble aient eu un taux de déclin du MMSE similaire à celui de la MA, les variants DFTI et DFTm ont spécifiquement montré un taux plus élevé de déclin du MMSE dans le temps. De plus, la variant DFTI avait un score initial légèrement inférieur à celui des autres variants. Comme le MMSE repose principalement sur le langage, l'aphasie a probablement eu un impact sur le score des DFTI. Dans des études récentes, les schémas de déclin du MMSE à long terme pour les phénotypes de la DFT ont déjà été étudiés, et les cas de démence sémantique se sont avérés avoir le déclin le plus important³⁶⁴. En ce qui concerne la survie, nous avons, comme d'autres¹⁷⁶, rapporté que la DFTm avait le pronostic le plus sévère des DFT¹⁷⁶, suivi du DFTI et du DFTc. Malgré des taux de déclin du MMSE similaires entre la DFTc et la MA, les patients DFTm avaient une médiane de survie significativement plus faible.

Stratégies thérapeutiques dans la démence fronto temporelle

Les traitements médicamenteux utilisés dans les syndromes de la DFT diffèrent sensiblement de ceux utilisés dans la MA. Ces observations doivent être interprétées avec prudence car les différences peuvent seulement refléter des habitudes différentes, et non des réponses différentes au traitement. Cependant, les directives cliniques sur le traitement symptomatique de la DFT sont limitées³⁶⁵, ce qui incite les cliniciens à utiliser des médicaments psychotropes qui peuvent être utilisés de manière non spécifique dans la démence, en fonction des besoins médicaux et de l'efficacité immédiate. Par conséquent, les habitudes de prescription dans la DFT peuvent également refléter les symptômes neuropsychiatriques et la réponse au traitement des patients atteints de DFT.

Une publication du groupe de Boxer a montré que l'utilisation hors indication des IChE et de la mémantine dans la DFT était courante aux Etats-Unis en 2010³⁶⁶. Dans notre région et au cours de la période 2010-2019, nous avons constaté que les IChE et la mémantine n'étaient utilisés que dans 12,0 % et 5,7 % des syndromes de DFT, conformément aux données récentes soutenant l'absence d'effets efficaces, voire délétères, dans la DFTc et la DFTm (^{367,368}, revues

dans ^{369,370}). Les autres prescriptions peuvent refléter des hésitations diagnostiques avec la MA au début du suivi.

Les antipsychotiques et les anxiolytiques étaient plus fréquemment utilisés dans les syndromes de DFT que dans la MA, et la différence avec la MA était due au variant DFTc. La prescription des antipsychotiques est généralement limitée aux patients présentant des symptômes graves (de type agression, agitation ou psychose) ne répondant pas de manière adéquate aux autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques. L'utilisation d'anxiolytiques et d'antipsychotiques chez 38,3 % et 24,4 % des patients atteints de DFTc, contre 23,6 % et 9,3 % dans la MA, reflèterait donc le taux plus élevé de symptômes comportementaux productifs dans ce variant. Toutefois, le faible taux d'utilisation d'antipsychotiques dans la DFT montre que les médecins ont tenu compte des alertes sur les effets secondaires^{371,372} et du taux de mortalité accru³⁷³ chez les patients atteints de DFT et de démence traités par antipsychotiques. L'avertissement de la FDA a été suivi d'un avertissement similaire de la Haute Autorité de Santé française en 2009 (https://www.has-sante.fr/jcms/c_885227/fr/limiter-la-prescription-de-neuroleptiques-dans-la-maladie-d-alzheimer) qui avait trouvé un fort écho dans les communautés neurologiques et gériatriques.

La différence la plus remarquable concerne toutefois la prescription d'antidépresseurs, qui est deux fois plus importante dans le cas du DFTc (55,2 %) que dans celui de la MA (27,0 %). En effet, bien que les résultats soient mitigés, des revues complètes des essais cliniques ont favorisé l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pour traiter les symptômes comportementaux^{365,369,370,374}. Notre équipe, en particulier, a démontré que la trazodone, un antagoniste de la sérotonine et un inhibiteur du recaptage, réduisait l'irritabilité, l'agitation et les symptômes dépressifs dans la DFT³⁷⁵. Compte tenu du meilleur profil de tolérance et de l'efficacité apparente des traitements agissant sur la sérotonine, ces derniers se sont imposés comme le pilier du traitement de la DFT dans notre réseau.

Points forts et limites

Cette étude naturaliste sur une période de 6 ans s'appuie sur 23 années de partage et d'harmonisation des données dans un réseau régional de consultations mémoire³⁵².

Elle a permis d'analyser les tendances du diagnostic et de la prise en charge de la DFT dans la vie réelle au fil du temps. Nous avons atteint un nombre considérable de nouveaux patients par an, équivalent à celui des réseaux nationaux de centres de mémoire. L'analyse des caractéristiques des patients atteints de DFT adressés pour la première fois entre 2010 et 2016 nous a permis de nous concentrer sur les patients pour lesquels le diagnostic a été posé sur la base des nouveaux critères de DFTc et DFTI¹⁵⁷ et a été conforté par le suivi. En considérant un large spectre de variants de DFT, nous avons inclus des patients qui sont souvent retirés des cohortes de DFT.

Notre enquête a confirmé de nombreuses données déjà publiées ce qui renforce la qualité et la validité de notre base de données. Nous avons montré qu'environ deux tiers des patients atteints de DFT présentaient un variant comportemental, et 17 % un variant linguistique, tout comme d'autres bases de données^{169,376,377}. Nous avons constaté un rapport de masculinité d'environ 1:1 dans la DFT¹⁶⁹. Trente-cinq pour cent de nos patients atteints de DFT avaient des antécédents familiaux de maladie neuropsychiatrique, en accord avec la littérature^{173,378}. Seul notre taux de mutations était inférieur à celui rapporté précédemment puisqu'une mutation a été identifiée sur les gènes *C9ORF72*, *MAPT* ou *PGRN* chez seulement 6 % des patients atteints de DFT ayant eu une analyse génétique, contre 10 à 15 % dans la littérature³⁷⁹. Enfin, les diagnostics pathologiques, lorsqu'ils étaient disponibles, correspondaient aux diagnostics cliniques, confirmant la grande précision des diagnostics cliniques établis dans un réseau régional structuré et confortés par un suivi prolongé.

Notre enquête présente cependant quelques limites. Tout d'abord, des données importantes ne sont pas systématiquement renseignées dans notre base de données. Nous manquons encore d'échelles cognitives, fonctionnelles ou spécifiques à la maladie pour évaluer la progression de celle-ci. De plus, la durée du suivi moyen (environ 2 ans) ne permet pas d'avoir des informations précises sur la progression de la DFT chez nos patients. Nous reconnaissons également un biais de sélection dû aux différents réseaux impliqués dans les troubles du mouvement et les soins de la démence dans notre région, un problème qui avait été reconnu dans des études similaires. Les patients présentant une maladie du motoneurone manifeste au moment de la présentation n'ont pas été inclus parce qu'ils ont été orientés vers une filière de soins régionaux spécialisés plutôt que vers des consultations mémoire. De même, les patients atteints de PSP et de SCB qui ont été orientés vers nos consultations mémoire étaient

probablement ceux qui présentaient des changements comportementaux et/ou cognitifs précoces. Inversement, les patients atteints de PSP et de SCB présentant des symptômes moteurs importants ont probablement été suivis dans des cliniques de troubles du mouvement, au sein desquelles l'orientation secondaire vers les centres médicaux n'est pas systématique. Néanmoins, notre taux d'incidence est comparable à celui de deux cohortes régionales incluant le spectre complet de la DFT^{176,346}.

Conclusion et perspectives

En conclusion, notre étude a montré que les DFT ont des caractéristiques cliniques spécifiques, des schémas d'évolution ainsi que des stratégies thérapeutiques différents. Pourtant, même dans une région disposant d'un réseau organisé de consultation mémoire, le diagnostic de DFT n'est pas toujours envisagé et l'errance diagnostique demeure plus longue pour ces patients que dans la MA. Les présentations psychiatriques, amnésiques et/ou tardives de la DFT sont particulièrement sources de confusion, et le chevauchement entre les présentations cognitives/comportementales et motrices conduit à une sous-estimation des présentations motrices de la DFT dans les consultations mémoire.

Il existe un besoin évident de biomarqueurs précis de DFT pour améliorer le diagnostic. Jusqu'alors, et même après l'avènement de tels biomarqueurs, la neuropsychologie a et aura un rôle à jouer à un coût limité. Le développement de nouveaux tests explorant de nouveaux domaines de la cognition sociale au-delà de la mentalisation et de la reconnaissance des émotions constituent un pas de plus dans cette direction. Les déficits de cognition sociale se sont avérés être un marqueur cognitif fiable et efficace de la DFT, en particulier chez les patients présentant un trouble psychiatrique³⁸⁰ ou amnésique²¹³. Toutefois, ils sont probablement aussi sous-estimés dans la DFT³⁸¹, ce qui plaide pour une évaluation davantage systématique de la cognition sociale dans les cliniques de mémoire, de gériatrie, de troubles du mouvement et de psychiatrie. Afin d'améliorer le diagnostic de la DFT, les frontières classiques entre les spécialités devraient être brisées. En effet, ce n'est que par une harmonisation des procédures de diagnostic et des bases de données impliquant les gériatres, les spécialistes des troubles du mouvement, les psychiatres du sujet âgés, les psychologues spécialisés en neuropsychologie, les orthophonistes et les consultations mémoire que la portée réelle de la DFT sera appréhendée de manière approfondie. Le rassemblement de ces

différentes disciplines au sein de consortiums tels que les *Centres of Excellence in Neurodegeneration* (CoEN) répond à cet objectif.

En outre, des initiatives sont nécessaires pour sensibiliser la population générale à la DFT. À l'aube des thérapies modifiant le cours de la maladie, un mauvais diagnostic de la DFT peut déjà représenter une perte de chance pour les patients.

Résultats 5 : Corrélations clinicopathologiques dans les dégénérescences lobaires frontotemporales

**Constitution d'une base de données
rétrospective multicentrique de patients avec
une dégénérescence fronto temporale
confirmée *post mortem***

Mélanie Leroy^{1,2}, Grace Francois¹, Baptiste Hallemieux¹, Claude Alain Maurage¹, Romain Perbet¹, Vincent Deramecourt^{1,2}, Mira Didic^{3,4}, François Sellal^{5,6}, Isabelle Le Ber^{7,8}, Frédérique Etcharry Bouyx⁹, Marie Anne Mackowiak^{1,2}, Thibaud Lebouvier^{1,2}

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Lille Neuroscience & Cognition, CNRMAJ, LiCEND, DistAlz, Lille, France

²CHU Lille, DISTALZ, Lille, France

³APHM, Timone, Service de Neurologie et Neuropsychologie, Hôpital Timone Adultes, Marseille, France

⁴Institut de Neurosciences des Systèmes (INS), Aix-Marseille University, Inserm, Marseille, France

⁵Centre Mémoire, de Ressources et de Recherche d'Alsace, Strasbourg-Colmar, France

⁶Service de Neurologie, Hospices Civils de Colmar, Colmar, France

⁷Sorbonne Université, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Institut du Cerveau(ICM), AP-HP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁸Centre de référence des démences rares ou précoces, IM2A, Département de Neurologie, AP-HP -Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁹CHU d'Angers, Centre Mémoire Ressource et Recherche (CMRR), Département de Neurologie, Angers, France

Introduction

Les dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT) sont une cause majeure de trouble neurocognitif. Elles représentent la seconde cause chez les patients jeunes¹⁶⁸ et sont probablement sous diagnostiquées chez les personnes âgées^{351,353}. Les DLFT forment un groupe hétérogène de plusieurs pathologies associées, pour l'immense majorité d'entre elles, à des inclusions d'une de ces trois protéines : Tau, TDP-43 et FUS. Les DLFT engendrent des manifestations diverses, même au sein d'un même sous-type pathologique. En effet, le spectre des DLFT regroupe des présentations comportementales (DFTc), des présentations langagières (DFTl) ainsi que des présentations motrices : le syndrome cortico basal et de paralysie supranucléaire progressive (SCB/PSP).

Le diagnostic des DLFT est une problématique majeure, tant pour les distinguer d'une autre maladie que pour prédire la pathologie sous-jacente. En effet, les premiers symptômes peuvent parfois ressembler à une maladie d'Alzheimer^{177,359} : les biomarqueurs de la MA sont souvent d'une aide majeure dans cette situation⁶. Ils évoquent également souvent un trouble psychiatrique primaire²⁰² : le dosage des chaînes légères des neurofilaments pourra contribuer à ce diagnostic différentiel quand il sera disponible dans le cadre du soin³⁸². En outre, une fois la DLFT évoquée cliniquement, il est le plus souvent impossible, à quelques exceptions près, de déterminer la nature de la pathologie sous-jacente, faute de corrélations entre le phénotype et la pathologie^{125,181,351,383}. Les formes génétiques constituent l'une de ces exceptions, autorisant un diagnostic de certitude de la pathologie sous-jacente. Mais bien que la part génétique des DLFT soit plus importante que celle des autres troubles neurocognitifs (30-50 % versus 1-2 % chez la MA), il ne reste néanmoins pas moins de 50-70 % de forme sporadique^{378,384}.

Cela fait bientôt dix ans qu'ont été menés les premiers essais thérapeutiques *disease modifier* dans les formes génétiques des DFT. Bien que peu fréquentes, les DFT génétiques sont associées à une pathologie déterminée, permettant le développement de thérapies ciblées. Se priver de 40 à 60 % des patients ralentit considérablement les inclusions dans les protocoles, et par là même la validation d'une molécule efficace. La découverte d'un traitement efficace contre les pathologies Tau, FUS ou TDP-43 d'origine génétique représenterait en outre une perte de chance pour les formes sporadiques où la pathologie sous-jacente reste indéterminée.

Ainsi, identifier les DLFT reste une problématique importante, partiellement couverte par les biomarqueurs de MA ou de dégénérescence. L'enjeu majeur réside donc aujourd'hui dans la prédiction de la pathologie sous-jacente. En l'absence de biomarqueur spécifique des pathologies DLFT, seules les corrélations clinicopathologiques peuvent permettre d'y répondre. Dans ce contexte, notre travail exploratoire a pour objectif de déterminer les corrélations entre le phénotype clinique et les sous-types histopathologiques de DLFT.

Patients et méthodes

Population

Nous avons rétrospectivement inclus des patients avec une confirmation neuropathologique suivis dans les centres mémoire de Lille-Bailleul, Paris Pitié Salpêtrière, Colmar, Angers et Marseille. Les critères d'inclusion étaient les suivants : (1) diagnostic neuropathologique de DLFT ; (2) suivi dans un centre mémoire faisant partie de l'étude ; (3) dossier clinique suffisamment informatif en termes de nombre de consultations, durée de suivi, reconstitution de l'anamnèse (à la discrétion de l'investigateur) ; (4) disponibilité du praticien de centre mémoire ayant suivi le patient.

Recueil de la symptomatologie clinique

Pour chaque patient, une analyse complète du dossier clinique a été réalisée pour en extraire : (1) des données démographiques, médico-sociales ; (2) les antécédents personnels et familiaux ; (3) l'histoire clinique, incluant les symptômes comportementaux, neuropsychiatriques et cognitifs à chaque visite, permettant de reconstituer la chronologie d'apparition des troubles ; (4) les signes cliniques aux examens neurologiques ; (5) les différents diagnostics cliniques évoqués au cours du suivi et (6) le diagnostic histopathologique.

Les données démographiques comportent le sexe, la date de naissance, la date de décès, le niveau socio culturel et la latéralité. Les antécédents personnels couvrent les facteurs de risque cardio vasculaire (hypertension [HTA], consommation de tabac, dyslipidémie, diabète de type 2) ainsi que la prise régulière d'alcool ou de toxique et la présence d'antécédents neurologiques ou psychiatriques.

L'histoire familiale s'est intéressée aux antécédents familiaux cognitifs ou psychiatriques et un score de Goldman a pu être déterminé³⁷⁸. Un score de 1 correspond à une transmission potentiellement autosomique dominante définie par la présence d'au moins 3 personnes affectées sur deux générations parmi lesquelles une est un apparenté au premier degré des deux autres personnes affectées ; un score de 2 correspond à une agrégation familiale de 3 personnes ou plus, mais sans remplir le critère 1 ; un score de 3 correspond à un membre de la famille du patient touché par un trouble majeur du sujet jeune (si l'histoire familiale mentionne des troubles après 65 ans, un score de 3,5 sera attribué). Un score de 4 signifie qu'aucun antécédent familial n'est connu.

Sur le plan clinique ont été collectés la date et la nature du premier symptôme rapporté, la date de la première consultation neurologique, la présentation clinique lors de cette première consultation, les différents diagnostics cliniques évoqués (ainsi que la date associée), les examens complémentaires réalisés ainsi que la recherche de mutations génétiques (sur les gènes *MAPT*, *PGRN* et/ou *C9ORF72*). Les différents scores de MMSE ont également été collectés (ainsi que la date associée), ainsi que les scores obtenus aux évaluations neuropsychologiques au cours du suivi du patient.

Les données regroupant la symptomatologie des patients sont présentées sur la [Figure 35](#). Le recueil a été effectué en aveugle du diagnostic clinique à partir des dossiers des patients, et a été validé par le médecin référent. Le formulaire de recueil est présenté en Annexe 5 :

Examen neuropathologique

Le tissu fixé dans une solution de formol à 10 % comme décrit²⁷⁵ a permis d'échantillonner des régions standardisées pour le diagnostic. Les échantillons ont été inclus dans des blocs de paraffine et coupés en rubans de 6 µm afin de réaliser les colorations conventionnelles et les marquages immunohistochimiques pour tau, β -amyloïde, TDP-43 et α -synucléine²⁷⁵ entre autres. Les diagnostics neuropathologiques ont été réalisés par des neuropathologistes experts (VD, RP and CLM) selon les critères en vigueur^{77,276}.

Les patients ou leurs proches ont signé le consentement d'utilisation du tissu cérébral dans le cadre de la recherche.

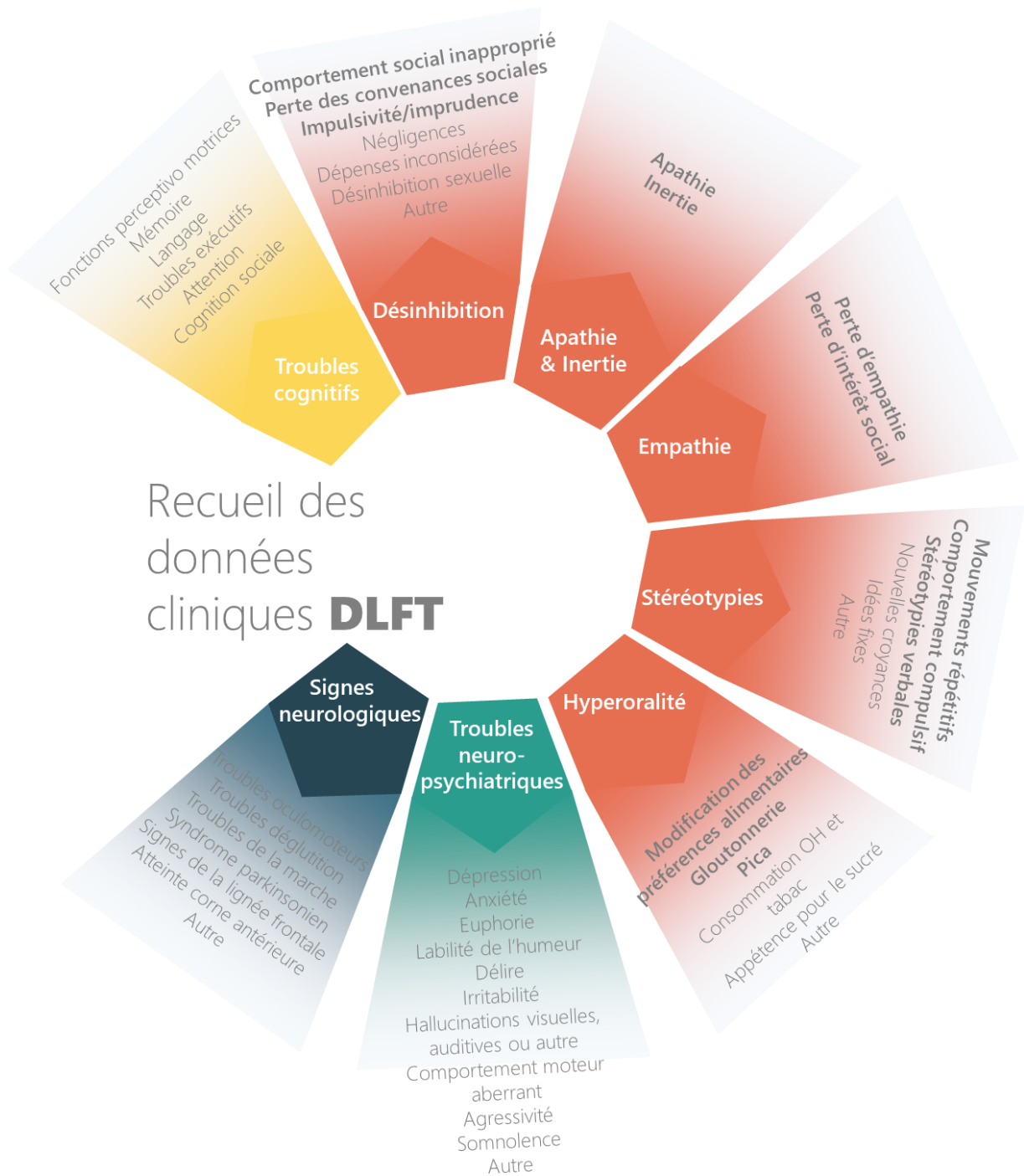


Figure 35 : Données longitudinales collectées dans le cadre de la cohorte DLFT *post mortem*

Les critères de Rascovsky sont en gras, les signes de la ligne frontale correspondent à la préhension réflexe, au réflexe de succion et à limitation

Analyses statistiques

Sauf indication contraire, les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type (et). Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages. Pour les données quantitatives, des comparaisons par ANOVA ont été réalisées, pour les données qualitatives, si les effectifs étaient supérieurs à 5, un test du Chi² était réalisé, sinon un test exact de Fisher a été réalisé. Une valeur de $p \geq 0,05$ sera considérée comme significative.

Ethique

La base de données constituée dans ce travail a été déclarée au DPO du CHU de Lille (MR004). Des contrats de partage de données ont été mise en place entre le CHU de Lille et les CHU d'Angers, de Colmar, de Paris Pitié-Salpêtrière et de Marseille La Timone, respectivement. Les patients des différents centres ont été informés par différents moyens (affiche, livret d'accueil et/ou mention sur la convocation) de la possible réutilisation de leurs données de santé dans le cadre d'une recherche. Aucun patient n'a exprimé au cours de son suivi son opposition à la collecte des données pour le soin, ni à leur utilisation à des fins de recherche.

Résultats

Population de l'étude

Nous avons inclus 120 patients dans cette cohorte de corrélation clinico-pathologique (73 provenant du centre Lille-Bailleul, 18 de Paris Pitié Salpêtrière, 14 de Colmar, 10 d'Angers et 5 de Marseille).

Notre population d'étude regroupe 60 patients (50,4 %) de patients avec une accumulation de TDP, 53 patients (44,5 %) avec une accumulation de Tau et 6 (5 %) de FUS. Pour un patient la protéine n'est pas connue. Les sous types neuropathologiques sont présentés sur la [Figure 36](#).

Les caractéristiques épidémiologiques sont présentées dans le [Tableau 9](#). Les patients AGD sont significativement plus âgés que le reste de la population de l'étude (69,3 ans en moyenne), alors que les FUS sont significativement plus jeunes (41,9 ans en moyenne) lors de l'apparition des premiers symptômes.

Au sein de la population de l'étude, 76 % des patients ont montré une désinhibition, 70 % une apathie, 53 % une empathie, 58 % des stéréotypies, 59 % une hyperoralité, 70 % des troubles psychiatriques, 83 % un examen physique anormal, 74 % un trouble cognitif et 71 % un trouble langagier. Le détail des symptômes considérés ainsi que leur fréquence respective est présentés sur la [Figure 38](#).

Chez les patients TDP A/B, 9 patients avaient une mutation *C9ORF72* et 9 autres patients avaient une mutation *PGRN*. Deux mutations *MAPT* ont été identifiées. Aucune recherche de mutation n'a été réalisée chez 70 (58,3 %) patients.

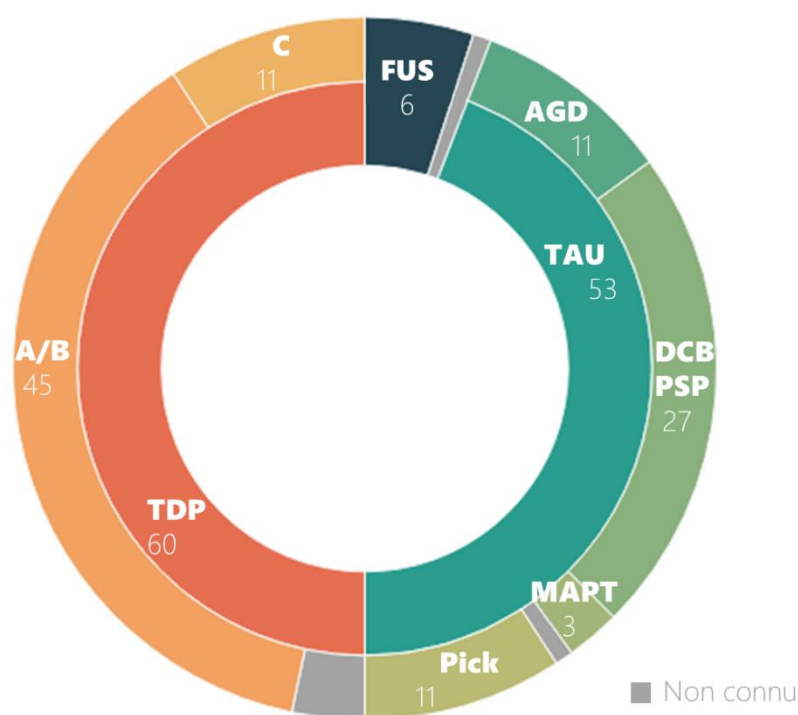


Figure 36 : Distribution des sous types neuropathologiques au sein de la cohorte de DLFT *post mortem*

AGD : *Maladie à grains argyrophiles*, DCB : *Démence Cortico Basale*, FUS : *FUsed in Sarcoma*, MAPT : *Microtubule Associated Protein Tau*, PSP : *Paralysie supranucléaire*, et TDP : *TAR DNA-binding protein*.

Caractéristiques cliniques en fonction de la pathologie sous-jacente

Les différents sous-groupes histologiques (TDP A/B, TDP C, Pick, DCB/PSP, AGD et FUS) ne montrent pas de différences significatives hormis sur la fréquence d'HTA et de diabète de type 2. Les patients AGD ont plus fréquemment de l'HTA que les patients FUS, Pick, DCB/PSP ou TDP A/B ($p = 0,009$, $p = 0,018$, $p = 0,028$ et $p < 0,001$ respectivement). Les patients avec AGD

ont plus fréquemment un diabète de type 2 que les patients DCB/PSP, Pick ou TDP A/B ($p = 0,014$, $p = 0,035$ et $p = 0,002$, respectivement) (Tableau 10).

Soixante-six pourcent ($n = 79$) de la population de l'étude a gardé son diagnostic inchangé au cours du suivi. Lors de la première évaluation, le clinicien n'a pas évoqué un diagnostic du spectre des DFT chez 30,9 % ($n = 37$) des patients. Pour la majorité d'entre eux, 65 % ($n = 24$), un diagnostic de MA a été posé. Lors de la seconde évaluation, 15,4 % ($n = 19$) des patients ont un diagnostic en dehors du spectre des DFT, majoritairement des MA ($n = 11$, 57,9 %). Lors de la dernière évaluation, 12,5 % ($n = 15$) n'avaient pas un diagnostic de DFT mais avaient reçu majoritairement des MA ($n = 11$, 73,3 %). Tous les patients qui ont intégré le spectre des DFT ne l'ont plus quitté lors de la suite de leur suivi, hormis ceux pour qui le diagnostic est passé de DFTc à MA entre la seconde et la dernière évaluation. L'évolution des différents diagnostics clinique est présentée sur la Figure 37.

Les patients avec une pathologie TDP A ou B ont une durée de pathologie significativement plus faible que les patients avec une pathologie C ($p = 0,030$) ainsi que des patients avec une AGD ($p = 0,010$) (Tableau 10).

Symptômes révélateurs en fonction de la pathologie sous-jacente

Le premier symptôme rapporté par le patient et ses proches a été recueilli par le clinicien lors de son premier entretien. Il peut s'agir d'un trouble du comportement perturbateur, d'un trouble psychiatrique ou d'une apathie ; d'une aphasie, d'une dysarthrie ou d'une anarthrie ; d'un trouble mnésique, d'une apraxie, ou d'un autre symptôme. Un premier symptôme de type amnésique est plus fréquent chez les patients AGD que chez les patients TDP A/B ou TDP C ($p = 0,018$ et $p = 0,036$, respectivement). Un premier symptôme de type aphasique est plus fréquent chez les patients TDP-C que les patients AGD, FUS, TDP A/B et DCB/PSP ($p = 0,064$, $p = 0,042$, $p = 0,005$ et $p = 0,019$, respectivement). Un troubles psychiatrique inaugural est retrouvé plus fréquemment chez les patients FUS que chez les patients AGD, TDP A/B, TDP C, DCB/PSP et Pick ($p = 0,029$, $p = 0,009$, $p = 0,029$, $p = 0,029$, $p = 0,004$ et $p = 0,029$, respectivement). Les troubles du comportement, l'apraxie ou l'apathie comme premier symptôme n'ont pas été retrouvé préférentiellement dans un sous-groupe histologique (Tableau 10).

La présentation initiale (diagnostic syndromique posé par le médecin à la première évaluation), peut être comportementale, langagière non fluente, langagière sémantique, mnésique ou motrice. Les patients DCB/PSP sont significativement moins comportementaux initialement que les patients FUS, Pick et TDP A/B ($p < 0,001$, $p = 0,024$ et $p = 0,007$, respectivement). Les patients TDPC ont une présentation clinique initiale plus fréquemment langagière sémantique que les patients AGD, TDP A/B et DCB/PSP ($p = 0,035$, $p < 0,001$ et $p < 0,001$, respectivement). La présentation mnésique est plus fréquemment retrouvée chez les patients AGD comparés aux patients FUS, Pick, TDP A/B, TDP C et DCB/PSP ($p = 0,043$, $p = 0,012$, $p = 0,007$, $p = 0,012$ et $p = 0,019$, respectivement). Les présentations motrices et langagières non sémantiques n'ont pas été retrouvées préférentiellement dans un sous-groupe histologique (Tableau 10).

Diagnostic clinique et pathologie sous-jacente

Un premier diagnostic d'APPs est retrouvé significativement plus fréquemment chez les patients TDP C que chez les patients AGD, TDP A/B ou DCB/PSP ($p = 0,035$, $p < 0,001$ et $p < 0,001$, respectivement). Une cause psychiatrique est plus fréquemment évoquée chez les patients FUS que chez les patients AGD, Pick, TDP A/B, TDP C et DCB/PSP ($p = 0,029$, $p = 0,010$, $p = 0,009$, $p = 0,029$ et $p = 0,014$, respectivement). Les diagnostics de DFTc, APPnf, MA, DV, DCL et SCB/PSP ne sont pas plus fréquemment évoqués en première intention dans un sous-groupe histologique par rapport à un autre. La présence d'une maladie du motoneurone n'est présente que chez les patients TDP A/B.

Hormis le diagnostic *post mortem* de mutation *MAPT*, aucune présentation neuropathologique ne conduit à une seule et unique présentation clinique (Figure 37). Inversement, aucune présentation clinique n'est associée à une seule présentation neuropathologique. Le sous-groupe histologique AGD a la plus grande proportion de patients avec un premier diagnostic en dehors du spectre des DFT ($n = 7$, 64 %), majoritairement des MA ($n = 5$, 45 %) (Figure 37).

L'ensemble des comparaisons deux à deux est présenté en Annexe 5.

Tableau 9 : Démographie et antécédents médicaux des DLFT

	DLFT		DLFT TDP A/B		DLFT TDP C		Pick		DCB/PSP		AGD		FUS		MAPT		p
	N= 120		N=45		N=11		N=11		N=27		N=11		N=6		N=3		
	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	
Démographie																	
Femme, n (%)	44 (36,7)	0	13 (28,9)	0	3 (27,3)	0	4 (36,4)	0	10 (37,0)	0	6 (54,5)	0	4 (66,6)	0	1 (33,3)	0	0,3631
Niveau Socio Culturel, n (%)		15		2		1		0		0		0		0		1	0,7226
< Certificat d'étude	41 (48,6)		15 (37,5)		6 (60)		5 (45,5)		9 (47,4)		8 (72,7)		3 (50,0)		2 (100)		
Bac-Bac+2	25 (23,8)		11 (27,5)		1 (10)		3 (27,3)		6 (31,6)		1 (9,1)		2 (33,3)		0 (0)		
> Bac+2	29 (27,6)		14 (35,0)		3 (30)		3 (27,3)		4 (14,8)		2 (18,2)		1 (16,7)		0 (0)		
Antécédents médicaux																	
HTA, n (%)	29 (24,2)	0	7 (15,6)	0	4 (36,4)	0	1 (9,1)	0	8 (29,6)	0	8 (72,7)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0,0013
Tabac, n (%)	25 (20,8)	0	6 (13,3)	0	0 (0)	0	4 (36,4)	0	3 (11,1)	0	4 (36,4)	0	0 (0)	0	2 (66,6)	0	0,0551
Alcool toxique, n (%)	11 (9,2)	0	2 (4,4)	0	0 (0)	0	1 (9,1)	0	3 (11,1)	0	3 (27,3)	0	0 (0)	0	2 (66,6)	0	0,1522
Diabète type 2, n (%)	12 (10,0)	0	2 (4,4)	0	2 (18,2)	0	0 (0)	0	2 (7,4)	0	5 (45,5)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0,0013
Dyslipidémie, n (%)	22 (18,3)	0	8 (17,8)	0	3 (27,3)	0	0 (0)	0	6 (22,2)	0	3 (27,3)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0,3762
Psychiatrie, n (%)	26 (21,7)	0	9 (20,0)	0	1 (9,1)	0	2 (18,2)	0	4 (14,8)	0	4 (36,4)	0	3 (50,0)	0	2 (66,7)	0	0,2776
Neurologique, n (%)	16 (13,3)	0	8 (17,8)	0	1 (9,1)	0	0 (0)	0	5 (18,5)	0	2 (18,2)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0,5460
Familiaux cognitifs, n (%)	51 (42,5)	0	26 (57,8)	0	4 (36,4)	0	3 (27,3)	0	8 (29,6)	0	4 (36,4)	0	1 (16,7)	0	2 (66,7)	0	0,1028
Familiaux psychiatriques, n (%)	18 (15,0)	0	7 (15,6)	0	1 (9,1)	0	1 (9,1)	0	6 (22,2)	0	2 (18,2)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0,7297
Score de Goldman, n (%)		30		12		3		5		5		0		0		0	0,0612
1	6 (6,7)		5 (15,2)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		
2	17 (18,9)		10 (30,3)		2 (25)		0 (0)		1 (4,5)		3 (27,3)		0 (0)		1 (33,3)		
3	9 (10,0)		5 (12,2)		0 (0)		1 (16,7)		3 (13,6)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		
3,5	17 (18,9)		7 (21,2)		2 (25)		2 (33,3)		4 (18,2)		1 (9,1)		1 (16,7)		0 (0)		
4	41 (45,6)		6 (18,2)		4 (50)		3 (50,0)		14 (63,6)		7 (63,6)		5 (83,3)		2 (66,7)		

AGD : Maladie à grains argyrophiles, DCB : Démence Cortico Basale, DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale, FUS : Fused in Sarcoma, HTA : Hypertension Artérielle, MAPT : Microtubule Associated Protein Tau, NC : Non connu PSP : Paralyse supranucléaire et TDP : TAR DNA-binding protein.

6 diagnostics neuropathologiques ne sont pas encore connus, les comparaisons ne tiennent pas compte du groupe MAPT à cause de son effectif trop faible et les p significatifs sont en gras.

Tableau 10 : Présentation et évolution clinique des DLFT

	DLFT		DLFT TDP A/B		DLFT TDP C		Pick		DCB/PSP		AGD		FUS		MAPT		p
	N= 120		N= 45		N=11		N=11		N=27		N=11		N=6		N=3		
	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	Valeur	NC	
1er symptôme, n (%)		0		0		0		0		0		0		0		0	0,001
Trouble du comportement	38 (31,7)		14 (31,1)		4 (36,4)		4 (36,4)		5 (18,5)		4 (36,4)		3 (50,0)		1 (33,3)		0,633
Aphasie	22 (18,3)		9 (20,0)		6 (54,5)		2 (18,2)		4 (14,8)		1 (9,1)		0 (0)		0 (0)		0,500
Trouble mnésique	17 (14,2)		5 (11,1)		0 (0)		1 (9,1)		5 (18,5)		5 (45,5)		0 (0)		1 (33,3)		0,029
Apathie	15 (12,5)		9 (20,0)		0 (0)		2 (18,2)		1 (3,7)		1 (9,1)		0 (0)		0 (0)		0,190
Dysarthrie / Anarthrie	10 (8,3)		2 (4,4)		0 (0)		1 (9,1)		6 (22,2)		0 (0)		0 (0)		1 (33,3)		0,0612
Apraxie	6 (5,0)		1 (2,2)		0 (0)		1 (9,1)		4 (14,8)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0,189
Troubles psychiatriques	6 (5,0)		2 (4,4)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		3 (50,0)		0 (0)		< 0,001
Autre	6 (5,0)		9 (6,7)		1 (9,1)		0 (0)		2 (7,4)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0,815
Présentation clinique initiale, n (%)		0		0		0		0		0		0		0		0	< 0,001
Comportementale	58 (48,3)		25 (55,6)		4 (36,4)		7 (63,6)		6 (22,2)		4 (36,4)		6 (100)		0 (0)		0,046
Langagière non fluente	22 (18,3)		7 (15,6)		2 (18,2)		2 (18,2)		9 (33,3)		1 (9,1)		0 (0)		1 (33,3)		0,298
Mnésique	17 (14,2)		6 (13,3)		0 (0)		0 (0)		4 (14,8)		6 (54,5)		0 (0)		1 (33,3)		0,002
Motrice	15 (12,5)		6 (13,3)		0 (0)		1 (9,1)		8 (29,6)		0 (0)		0 (0)		1 (33,3)		0,061
Langagière sémantique	8 (6,7)		1 (2,2)		5 (45,5)		1 (9,1)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		< 0,001
Age premier symptôme, m (et)	58,8 (10,1)	0	57,2 (8,3)	0	61 (6,5)	0	54,4 (7,1)	0	63,5 (9,6)	0	69,3 (6,9)	0	41,9 (9,9)	0	54,0 (5,9)	0	< 0,001
Premier diagnostic, n (%)		7		4		1		1		0		0		0		1	< 0,001
DFT	76 (67,3)		29 (64,4)		7 (70,0)		8 (80,0)		19 (70,4)		3 (27,3)		3 (50,0)		1 (50,0)		
DFTc	44 (38,9)		22 (53,7)		2 (20,0)		4 (40,0)		5 (18,5)		3 (27,3)		3 (50,0)		0 (0)		0,098
DFTI (APPnf)	10 (8,8)		3 (7,3)		0 (0)		1 (10,0)		6 (22,2)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0,116
DFTI (APPs)	9 (8,0)		1 (2,4)		5 (50,0)		1 (10,0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		1 (50,0)		< 0,001
SCB / PSP	13 (11,5)		3 (7,3)		0 (0)		2 (20,0)		8 (29,6)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		0,305
MA	24 (21,2)		8 (19,5)		3 (30,0)		1 (10,0)		5 (18,5)		6 (54,4)		0 (0)		1 (50,0)		0,057
Cause psychiatrique	7 (6,2)		2 (4,9)		0 (0)		1 (10,0)		1 (3,7)		0 (0)		3 (50,0)		0 (0)		0,006
Démence vasculaire	3 (2,7)		0 (0,0)		0 (0)		0 (0)		2 (7,4)		1 (9,1)		0 (0)		0 (0)		0,305
DCL / Maladie de Parkinson	3 (2,7)		1 (2,4)		0 (0)		0 (0)		0 (0)		1 (9,1)		0 (0)		0 (0)		0,584
Pathologie motoneuronale au cours du suivi, n (%)	14 (11,7)	0	13 (28,9)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	< 0,001
Durée de la pathologie, m (et) (années)	9.9 (6,1)	0	8.5 (6,7)		11.8 (3,1)	0	12,0 (4,8)	0	9,2 (5,3)	0	13,9 (5,9)		5,7 (2,4)		18,3 (5,5)		< 0,001

et : écart type, AGD : Maladie à grains argyrophiles, APPnf : Aphasie Primaire Progressive non fluente, APPs : Aphasie Progressive Primaire Sémantique, DCB : Démence Cortico Basale, DCL : Maladie à corps de Lewy DFT : démence fronto temporale, DFTc : variant comportementale de la DFT, DFTl : variant langagier de la DFT, DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale, FUS : Fused in Sarcoma, MA : Maladie d'Alzheimer, MAPT : Microtubule Associated Protein Tau, NC : Non connu PSP : Paralyse supranucléaire, SCB : Syndrome Cortico Basal et TDP : TAR DNA-binding protein. 6 diagnostics neuropathologiques ne sont pas encore connus, les comparaisons ne tiennent pas compte du groupe MAPT à cause de son effectif trop faible et les p significatifs sont en gras.

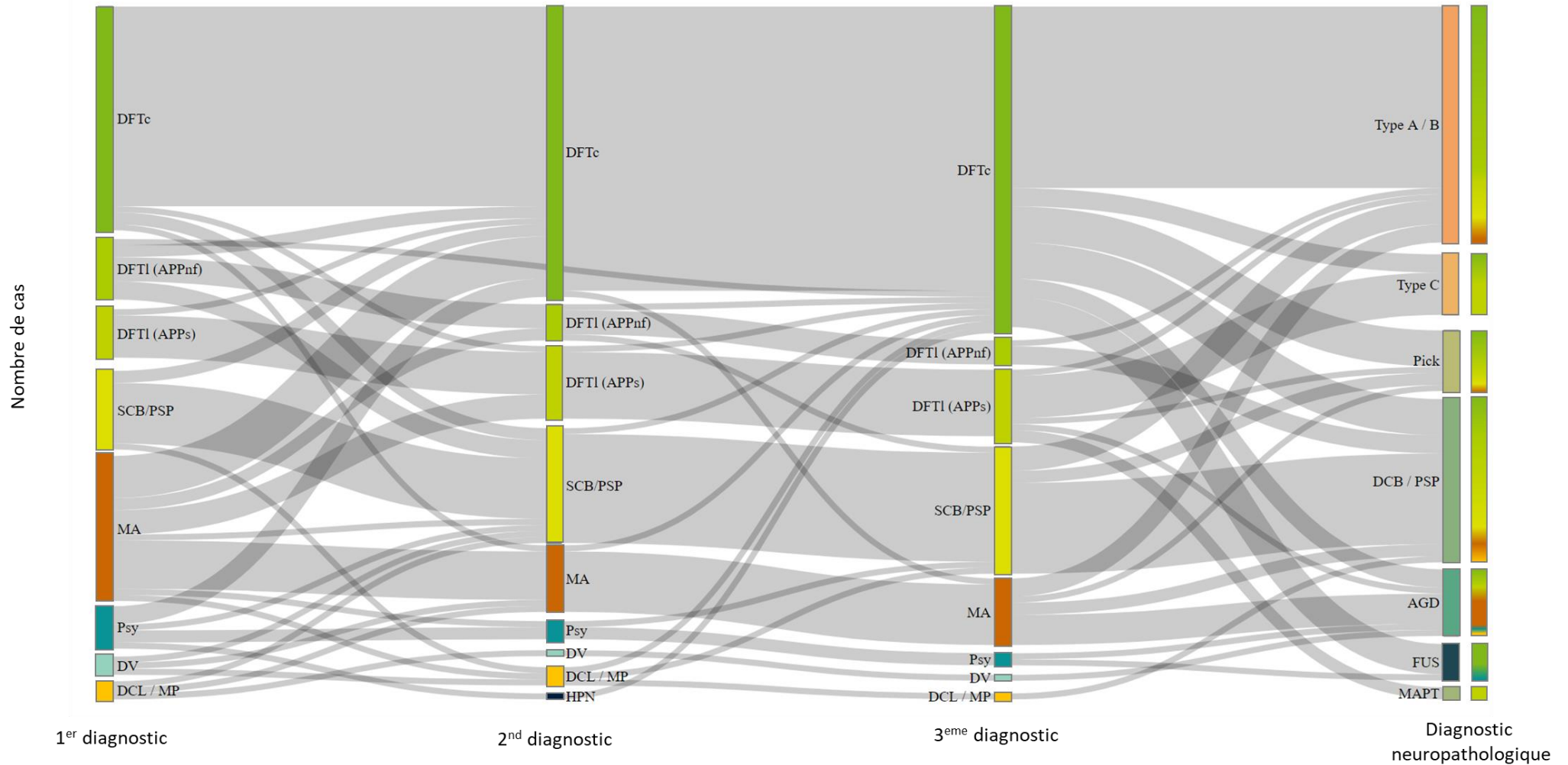


Figure 37 : Evolution des diagnostics cliniques et distribution du dernier diagnostic au sein des différents sous types histopathologiques

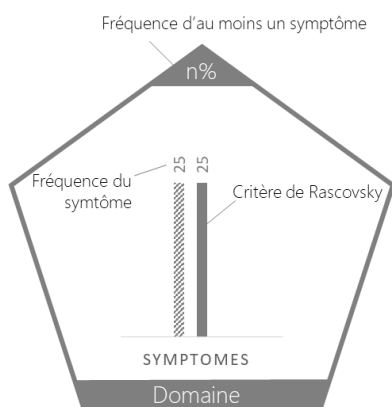
AGD : Maladie à grains argyrophiles, APPnf : Aphasie Primaire Progressive non fluente, APPs : Aphasie Primaire Progressive sémantique, DCB : Démence Cortico Basale, DCL : Démence à corps de Lewy, DFTc : variante comportementale de la démence fronto temporelle, DFTl : variante langagière de la démence fronto temporelle DV : Démence vasculaire, FUS : Fused in Sarcoma, HPN : Hydrocéphalie à Pression Normale, MA : Maladie d'Alzheimer, MAPT : Microtubule Associated Protein Tau, MP : Maladie de Parkinson, PSP : Paralyse supranucléaire, Psy : causes psychiatriques, SCB : Syndrome Cortico Basal, TDP : TAR DNA-binding protein.

Symptômes psycho comportementaux et pathologie sous-jacente

En considérant les grands domaines, la répartition des symptômes est globalement homogène au sein des sous-groupes histologiques ([Figure 39](#)) hormis pour la fréquence de présence de signes neurologiques, de troubles cognitifs et de troubles langagiers ($p = 0,055$, $p = 0,027$ et $p = 0,001$ respectivement). Les patients FUS présentaient significativement moins de trouble du langage que le reste de la population ($p = 0,035$, $p = 0,003$, $p = 0,050$, $p = 0,009$ et $p = 0,050$ avec les patients AGD, DCB/PSP, Pick, TDP A/B et TDP C respectivement). Les patients Pick présentaient significativement moins de troubles cognitifs que les patients DCB/PSP ($p = 0,014$) et que les patients TDP A/B ($p = 0,001$). Des signes neurologiques étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients TDP A/B que les patients AGD et TDP C ($p = 0,078$ et $p = 0,077$, respectivement). Le détail de la présence d'un symptôme en fonction des sous-groupes histologiques est présenté en [Annexe 5](#).



Figure 38 : Fréquence de différents symptômes rencontrés au sein de la cohorte DLFT post mortem



D1 : Comportement social inapproprié, D2 : Perte des convenances sociales, D3 : Impulsivité/imprudence, D4 : Négligences, D5 : Dépenses inconsidérées, D6 : Désinhibition sexuelle, D7 : Autre désinhibition, A1 : Apathie, A2 : Inertie, E1 : Perte d'empathie, E2 : Perte d'intérêt social, S1 : Mouvements simples répétitifs, S2 : Comportement compulsif ou ritualisé, S3 : Stéréotypies verbales, S4 : Idées fixes, S5 : Nouvelles croyances, S6 : Autre stéréotypie, H1 : Modification des préférences alimentaires, H2 : Glotonnerie, H3 : Pica, H4 : Consommation compulsive d'alcool ou de cigarette, H5 : Appétence pour le sucré, H6 : Autre hyperoralité, P1 : Hallucinations visuelles, auditives ou autre, P2 : Dépression, P3 : Anxiété, P4 : Euphorie, P5 : Labilité de l'humeur, P6 : Délire, P7 : Irritabilité, P8 : Agressivité, P9 : Insomnie, P10 : Somnolence, P11 : Autre, N1 : Troubles oculomoteurs, N2 : Troubles de la déglutition, N3 : Chute, trouble de la

marche et astasie, N4 : Syndrome parkinsonien, N6 : Signe de la lignée frontale, N6 : Atteinte de la corne antérieure, N7 : Autre anomalie, C1 : Troubles mnésiques, C2 : Prosopagnosie, C3 : Troubles exécutifs, C4 : Troubles praxiques, C5 : Autre trouble cognitif, L1 : Dysarthrie/Anarthrie/Apraxie du langage, L2 : Manque du mot/Diminution des fluences, L3 : Troubles Sémantiques et L4 : Autres troubles (paraphasies, troubles de la compréhension)

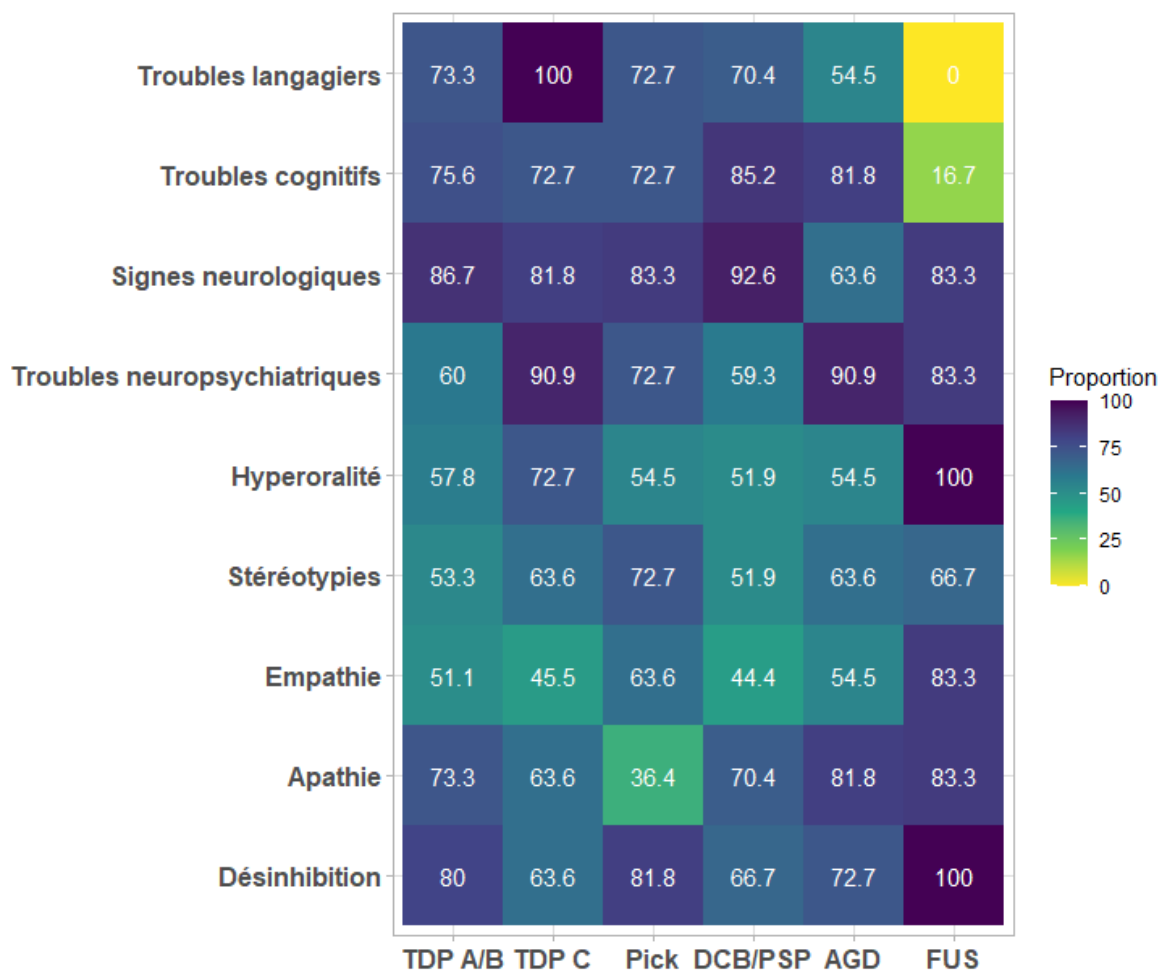


Figure 39 : Fréquence de la présence d'un symptôme en fonction du sous-groupe histologique

AGD : Maladie à grains argyrophiles, DCB : Démence Cortico Basale, FUS : FUsed in Sarcoma, MAPT : Microtubule Associated Protein Tau, PSP : Paralyse supranucléaire, et TDP : TAR DNA-binding protein.

Discussion

Cette étude rétrospective multicentrique regroupe 120 patients avec une DLFT confirmée *post mortem*. Nous avons étudié les corrélations entre les sous-groupes histologiques et le tableau clinique.

Notre population a des caractéristiques démographique similaires à des travaux précédents ; une surreprésentation des hommes, sans pour autant une prédominance dans un sous type histologique en particulier^{181,383,385,386} ainsi qu'une éducation similaire au sein des différents groupes³⁸⁷.

Les formes sporadiques (Goldman à 4) représentent 41 (45,6 %) cas au sein de la population de l'étude, une proportion similaire à de précédents travaux^{378,384}. Les patients TDP A/B ont à plus de 80 % un score de Goldman compris entre 1 et 3, c'est-à-dire avec au moins un antécédent familial. Comme précédemment décrit, les mutations *PGRN* et *C9ORF72* ont été identifiées uniquement chez des patients TDP A/B.

Bien qu'étant un groupe hétérogène, les DLFT présentent fréquemment une désinhibition (76 % des cas), une apathie (70 %), une perte d'empathie (53 %), des stéréotypies (58 %), une hyperoralité (59 %), des troubles neuropsychiatriques (70 %), des signes neurologiques (83 %) et des troubles du langage (71 %) conformément aux critères communs des DFT définis par le groupe de Lund et Manchester¹⁵⁵ puis par Neary *et al*¹⁵⁶.

Une revue combinant plus de 5 cohortes neuropathologiques de DLFT, avec un total de plus de 500 cas, a montré que les DLFT-TDP étaient les plus fréquentes (50 %) suivies des DLFT-Tau (40 %) avec quelques rares cas de DLFT-FUS³⁴². Ce qui est cohérent avec notre population composée à 50 % de DLFT-TDP, 45 % de DLFT-Tau et 5 % de DLFT-FUS. Les patients AGD représentent 21 % des DLFT-Tau de notre étude contre 8 % au sein de la revue. Les études qui la composent n'incluaient que des patients avec une présentation clinique de DFT. Or comme le montre notre travail, les patients AGD ont souvent une présentation type MA au cours de leur suivi, pouvant expliquer leur faible représentation au sein de la méta analyse. Tout comme dans le travail de Josephs *et al.*, les DCB/PSP sont des principalement des DLFT-Tau les plus fréquents (51 % dans notre étude versus 66 %)³⁸⁵. Au sein des DLFT-TDP, nous avons également le même ordre de grandeur, une grande majorité des TDP Type A ou B (75 % dans notre étude et 66 % dans la revue), suivis de 20-30 % de TDP Type C et aucun TDP Type D, en cohérence avec la littérature qui montre la rareté de ce sous-type.

Bien que les DLFT aient des caractéristiques communes, chaque sous-type a aussi des spécificités.

Les patients AGD sont les plus âgés (69,7 ans en moyenne lors des premiers symptômes), avec significativement plus fréquemment un antécédent d'hypertension (n = 8, 75 %) ou de diabète de type 2 (n = 5, 46 %) que le reste des DLFT, proportions similaires à celles retrouvées dans une étude de la cérébrothèque de São Paulo, au Brésil sur 150 patients AGD³⁸⁸. Cette association

apparente entre AGD et facteurs de risque vasculaires méritera d'être étudiée pour savoir si l'âge plus avancé de ce sous-type suffit à l'expliquer. Les formes sporadiques sont majoritaires (n = 5, 84 %). Leur présentation clinique initiale est plus mnésique que le reste des DLFT, comme précédemment décrit³⁸⁸⁻³⁹⁰. Bien que l'apathie et les troubles cognitifs soient très fréquents (81 % chacun), le symptôme principal reste les troubles neuropsychiatriques (90 %) ^{391,392}. Cependant, sa fréquence n'est pas spécifique aux patients AGD.

Les patients DCB/PSP ont une présentation moins comportementale que les patients FUS, Pick ou TDP A/B, mais se différencient pas du reste des DLFT sur la présentation motrice, contrairement à ce qui a été précédemment décrits³⁹³. Comme dans Josephs *et al.*, la majorité des patients avec un premier diagnostic de APPnf (n = 6, 60 %) sont des DCB/PSP³⁸⁵.

Les patients FUS ont développé des symptômes les plus jeunes (45 ans en moyenne), comme précédemment décrit^{394,395}. Ils ont des premiers symptômes plus fréquemment de l'ordre de la psychiatrie que le reste des DLFT (n = 3, 50 %), conduisant à un premier diagnostic psychiatrique lui aussi (n = 3, 50 %). De manière notoire, aucun des patients FUS de l'étude n'avait eu de trouble du langage au cours de son suivi, et très peu (n = 1, 17%) présentaient des troubles cognitifs (praxiques uniquement). A l'inverse, tous les patients FUS présentaient une désinhibition (négligence) ainsi qu'une hyperoralité (gloutonnerie). Néanmoins, ces deux symptômes sont également partagés par d'autres sous-groupes histologiques, les rendant peu spécifiques de la pathologie FUS. Certaines études avaient retrouvé les stéréotypies et obsessions comme symptômes dominants³⁹⁶. Dans notre étude elles sont présentes chez 4 (67 %) patients, représentant la classe de symptômes comportementaux la moins fréquente. Néanmoins, la fréquence ne reflétant pas toujours les répercussions ou l'étendue d'un trouble, une échelle plus quantitative comme la DAPHNE²¹⁰ aurait été plus informative. Bien que la nature du trouble comportemental dominant soit encore débattue, 3 (50 %) patients avaient un diagnostic de DFTc lors de la première évaluation, et ils étaient 6 (93 %) à avoir ce diagnostic à la fin du suivi, témoignant de l'importance des manifestations comportementales.

Dans des travaux antérieurs, les patients avec des corps de Pick ont été décrits avec troubles de comportements marqués, principalement une désinhibition et des modifications alimentaires³⁹⁷. Notre étude retrouve une désinhibition chez 9 (82 %) patients Pick mais une hyperoralité chez uniquement 6 (55 %) patients. De plus, la fréquence d'apparition de ces

deux catégories de symptômes n'est pas significativement différente entre les sous-groupes histologiques.

Les patients TDP A/B sont les seuls à avoir, parfois, une maladie du motoneurone associée, pouvant probablement expliquer une durée de pathologie plus faible que chez les patients AGD ou TDP C (8,5 ans en moyenne vs 13,9 ans et 11,8 respectivement), le pronostic d'une DFT-SLA étant sombre. Des travaux précédents ont retrouvé une prédominance des APPnf chez les TDP A^{200,342,383}, dans notre étude, 4 patients ont un dernier diagnostic d'APPnf, mais seul un cas a des inclusions de TDP type A.

Les patients TDP C sont significativement plus à même de présenter une aphasie inaugurale et un premier diagnostic d'APPs que le reste des DLFT (n = 5, 50 %). Ce sous type histologique a été décrit comme s'exprimant exclusivement sous forme d'une APPs^{200,342,383}. Néanmoins dans notre étude 3 (30 %) patients TDP C avaient un dernier diagnostic de DFTc. Récemment des formes temporales droites ont été décrites, les imageries ayant été collectées dans le cadre de ce travail mais non intégrée à cette analyse descriptive, les corrélations clinico pathologiques pourront être étudiées dans un second temps³⁶⁰.

Ce travail préliminaire démontre la complexité du spectre des DFT, avec de nombreux recoupements phénotypiques et histologiques et la nécessité de conduire des études plus poussées sur la clinique mais aussi sur la neuropsychologie, l'imagerie ou le caractère longitudinal de l'apparition des symptômes qui n'ont pas été étudié ici. Notre population d'étude constitue la force principale de ce travail, mais engendre également une limite avec parfois peu de cas par sous-groupe histologique. Nous nous sommes placés dans un cadre exploratoire, avec de nombreuses comparaisons non corrigées.

Conclusion

Le concept d'*Evidence Based Medicine* (EBM) a été introduit en 1996 par David Sackett³⁹⁸. Il peut se traduire comme une médecine fondée sur les faits ou sur des éléments probants, et se définit comme « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, [...] une pratique d'intégration de chaque expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques ». Le début de la médecine scientifique moderne peut être daté au milieu du XIX^{ème} siècle avec l'utilisation d'analyses statistiques pour évaluer une thérapeutique. On retrouve les statistiques dans les essais randomisés en double aveugle, dans les méta-analyses ou des études transversales par exemple. Une des objections majeures de cette approche est la sélection des patients lors de l'inclusion dans des protocoles de recherche, limitant la généralisation des preuves à la pratique courante où le praticien considère le patient comme un individu, avec ses spécificités, et non plus comme un élément d'une population.

Une option, bien qu'incomplète, pour limiter ce biais de représentativité, est l'utilisation des données du monde réel (RWD, *real world data*). Elles peuvent être issues d'objets connectés tout comme des dossiers médicaux informatisés (EHR, *electronic health records*) ou des factures à la pharmacie par exemple. Depuis les années 2000, l'agence américaine du médicament (FDA, *US Food and Drug Administration*) et l'agence européenne du médicament (EMA, *European Medicines Agency*) autorisent les demandes de mise sur le marché basées sur des RWD. En 2020, une revue en a dénombré 27³⁹⁹. En dehors de la recherche thérapeutique, la compréhension des pathologies peut aussi bénéficier des RWD, comme en témoigne le nombre grandissant de registre français sur les accidents cérébrovasculaires, les maladies inflammatoires du tube digestif, les cancers ou les maladies congénitales pour ne citer qu'eux. Actuellement le portail Epidémiologie France répertorie plus de 100 fiches de registre⁴⁰⁰. De nombreuses initiatives locales (entrepôts de données comme INCLUDE à Lille⁴⁰¹), nationales (Health Data Hub⁴⁰², Santé publique France⁴⁰³) ou internationales (Espace européen des données de santé, EEDS⁴⁰⁴) ont émergé dans les dernières années, confirmant la valeur scientifique des RWD.

Ce regroupement de sources, issues d'un même établissement (base de biologie et base d'entrée des patients par exemple) ou de deux établissements différents (deux bases de biologie), ne sera pas exempt de challenges. Bien que cela ne soit pas toujours aisé, l'inter

connectivité des bases de données permet un éclairage plus complet d'une situation sanitaire. Dans le cas du Covid-19, de nombreuses bases existent, mais seul l'appariement de trois bases de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) sur le dépistage, sur la vaccination et sur les hospitalisations⁴⁰⁵ permet de visualiser l'impact de la vaccination sur les hospitalisations en France⁴⁰⁶.

De la même manière dans ce travail, la mise en commun des données cliniques avec les biomarqueurs nous a permis d'étudier les corrélations pathologie-phénotype (chez des patients suivis jusqu'à l'autopsie ou au sein de la file active de la consultation mémoire du CHU de Lille). La valorisation des données à l'échelle d'un réseau nous a permis d'étudier les caractéristiques cliniques d'une maladie rare, et la constitution d'une cohorte multicentrique française de nous concentrer sur les cas avec confirmation du diagnostic *post mortem*.

Les applications des RWD sont en réalité infinies. Si tant est qu'elles recouvrent les éléments nécessaires pour répondre à la question souhaitée, elles peuvent contribuer à une multitude de défis scientifiques. Le prérequis indispensable reste le nettoyage des bases de données, leur harmonisation, la mise en place de leur interopérabilité mais aussi les déclarations réglementaires pour chaque traitement. L'ingénieur en données de santé doit avoir des notions approfondies dans les aspects tant législatifs que techniques des bases de données en santé, et représente un socle sur lequel les chercheurs peuvent s'appuyer. Il est une personne ressource à l'interface de plusieurs services, cliniques comme administratifs, et contribue, tel un chef de projet, au bon déroulement des recherches menées : les déclarations au DPO, le respect des règles de protection des données par l'équipe menant la recherche, l'aide à la construction de bases de données ou la mise en place de contrat de partage de données si nécessaire. Il peut aussi contribuer à l'analyse de données, en local ou en fédéré, voire à la rédaction de l'article scientifique. Tant que les questions scientifiques émanent des chercheurs, l'ingénieur-recherche en données de santé pourra explorer des solutions techniques, en collaboration avec les services informatiques de son établissement, si nécessaire, et ainsi leur fournir des données, voire des analyses.

L'intérêt des données de santé n'est plus à prouver, ni leur partage comme en témoigne l'étude sur les *Big Data* dans le domaine de la santé publique, de la télémédecine et des soins médicaux de la Commission Européenne^{407,408}. Elles peuvent contribuer à (1) l'amélioration du diagnostic précoce ainsi qu'à la qualité des traitements par la découverte de signaux

pertinents, la réduction de la probabilité des effets indésirables, etc. ; (2) l'élargissement des possibilités de prévention des maladies par l'identification des facteurs de risque; (3) l'amélioration de la pharmacovigilance et de la sécurité des patients grâce à la possibilité de prendre des décisions médicales plus éclairées sur la base d'informations fournies directement par les patients (objets connectés par exemple) ainsi qu'à (4) la prédiction de l'évolution.

La réutilisation des données de santé à des fins de recherche est acceptée par la population européenne²⁴⁹. Il reste cependant des préoccupations d'ordre éthique mais aussi technologique à aborder. Tout d'abord le consentement, étape clé, sans laquelle aucun travail ne pourrait être mené. La nécessité de collecter pour l'ensemble des patients inclus une non-opposition écrite spécifique à chaque étude peut limiter les travaux qui ont inclus des effectifs conséquents, d'autant plus si ces travaux sont issus de pays ou de juridiction différents. En complément du consentement unique classiquement utilisé, plusieurs modèles ont été proposés. Dans le consentement général pour un type d'étude donné (*broad consent*) d'abord, une information propre à chaque nouvelle analyse protège légalement le responsable de traitement. Il a l'avantage de permettre une information spécifique, mais peut entraîner une confusion chez les patients qui seraient intégrés à plusieurs études, en particulier dans le cas des biobanques. Un consentement dynamique a ensuite été proposé. Il consiste à placer le patient au centre du processus en lui permettant d'aller sur une plateforme et de valider les études auxquelles il est d'accord de participer. Là encore, dans le cas de nombreuses demandes, la routinisation du procédé lui ferait perdre son essence. Plus récemment un méta-consentement a été proposé, une forme hybride entre les deux consentements précédemment évoqués⁴⁰⁹, ainsi qu'un consentement spécifique aux données d'imagerie cérébrales⁴¹⁰.

Un aspect primordial des études avec des RWD est la confidentialité des données. A l'heure actuelle l'étendue des données collectées et leur spécificité rend l'anonymisation difficile. De plus, des données potentiellement identifiantes (IRM par exemple) peuvent être pertinentes pour le travail souhaité et leur suppression représente une perte d'information. Même si les données restent au format agrégé, on peut également imaginer une discrimination à l'échelle d'un groupe. D'un point de plus technologique, les questions de l'interopérabilité de bases de données issus de systèmes très variés, de l'analyse de grande quantité de données non

structurées, de la prise en compte du bruit et de la validité des méthodes statistiques traditionnelles dans le cadre des *Big Data* restent ouvertes.

Ce travail de thèse a été également source de questions complémentaires. L'impact des co-pathologies sur les biomarqueurs de la MA dans le LCS reste à étudier, les mécanismes sous-jacents d'une augmentation isolée d'A β dans le LCS sont encore méconnus et la prédiction de la pathologie sous-jacente d'une DFT reste un enjeu majeur. Toutes ces interrogations ne pourront pas être répondues uniquement par les RWD ; des protocoles cliniques, des études précliniques ou des travaux à l'échelle de la cellule pourront eux aussi contribuer. La recherche sur la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs majeurs a encore de nombreuses zones d'ombre, à nous d'utiliser toutes les ressources à notre disposition pour les révéler. Les données de soin courant, n'en sont qu'une parmi tant d'autre, mais elles ont le mérite d'être déjà colligées. Charge à nous de les analyser.

Données complémentaires

Caractéristiques et progression des patients avec une démence fronto temporale au sein d'un réseau régional de consultation mémoire

Leroy et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2021) 13:19
<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00753-9>

Alzheimer's
Research & Therapy

RESEARCH

Open Access

Characteristics and progression of patients with frontotemporal dementia in a regional memory clinic network



Mélanie Leroy¹, Maxime Bertoux¹, Emilie Skrobala², Elisa Mode³, Catherine Adnet-Bonte¹, Isabelle Le Ber^{4,5}, Stéphanie Bombois¹, Pascaline Cassagnaud¹, Yaohua Chen¹, Vincent Deramecourt¹, Florence Lebert¹, Marie Anne Mackowiak¹, Adeline Rollin Sillaire¹, Marielle Wathelet⁶, Florence Pasquier¹, Thibaud Lebouvier^{1*} and the Méotis network

Abstract

Background: Due to heterogeneous clinical presentation, difficult differential diagnosis with Alzheimer's disease (AD) and psychiatric disorders, and evolving clinical criteria, the epidemiology and natural history of frontotemporal lobar degeneration (FTD) remain elusive. In order to better characterize FTD patients, we relied on the database of a regional memory clinic network with standardized diagnostic procedures and chose AD patients as a comparator.

Methods: Patients that were first referred to our network between January 2010 and December 2016 and whose last clinical diagnosis was degenerative or vascular dementia were included. Comparisons were conducted between FTD and AD as well as between the different FTD syndromes, divided into language variants (lvFTD), behavioral variant (bvFTD), and FTD with primarily motor symptoms (mFTD). Cognitive progression was estimated with the yearly decline in Mini Mental State Examination (MMSE).

Results: Among the patients that were referred to our network in the 6-year time span, 690 were ultimately diagnosed with FTD and 18,831 with AD. Patients with FTD syndromes represented 2.6% of all-cause dementias. The age-standardized incidence was 2.90 per 100,000 person-year and incidence peaked between 75 and 79 years. Compared to AD, patients with FTD syndromes had a longer referral delay and delay to diagnosis. Patients with FTD syndromes had a higher MMSE score than AD at first referral while their progression was similar. mFTD patients had the shortest survival while survival in bvFTD, lvFTD, and AD did not significantly differ. FTD patients, especially those with the behavioral variant, received more antidepressants, anxiolytics, and antipsychotics than AD patients.

Conclusions: FTD syndromes differ with AD in characteristics at baseline, progression rate, and treatment. Despite a broad use of the new diagnostic criteria in an organized memory clinic network, FTD syndromes are longer to diagnose and account for a low proportion of dementia cases, suggesting persistent underdiagnosis. Congruent with recent publications, the late peak of incidence warns against considering FTD as being exclusively a young-onset dementia.

Keywords: Frontotemporal dementia, Epidemiology, Progression, Dementia

* Correspondence: thibaud.lebouvier@chru-lille.fr

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Lille Neuroscience & Cognition, CNRMAL, LICEND, DistAlz, F-59000 Lille, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Frontotemporal lobar degeneration (FTD) is the second leading cause of early-onset dementia after Alzheimer's disease (AD) [1]. FTD is characterized by changes in behavior and/or language due to the relatively selective atrophy of the frontal and temporal lobes [2]. In the past decade, the nosology of FTD has evolved outstandingly, prompting changes in diagnostic criteria. There are three main clinical presentations of FTD. The behavioral variant of FTD (bvFTD) is defined by an early and prominent behavioral and dysexecutive syndrome, whose core symptoms were revised by Rascovsky et al. in 2011 [3]. The two language variants of FTD (lvFTD) include the semantic and non-fluent presentations of primary progressive aphasia (PPA), also defined by updated clinical criteria [4]. In addition, FTD can initially present with motor symptoms (mFTD) such as features of atypical parkinsonism (progressive supranuclear palsy [PSP] and corticobasal syndrome [CBS]) [5].

Although being an umbrella term underlain by >20 different possible pathologies [6], FTD stands as a unifying entity because of the lack of correlations between FTD syndromes and pathology [7]. bvFTD, for example, can be underlain by tau, TDP-43 or rarer pathologies, and on the contrary, one single pathology, such as PSP, can manifest with several clinical syndromes [6]. One exception to the unpredictability of the underlying pathology is the identification of a causal genetic mutation. Patients with FTD syndromes have a positive family history in 26–31% [8], highlighting the importance of genetics. The most common FTD mutations, all linked to a specific pathology, are found on *MAPT*, *PGRN*, and *C9ORF72* genes [8].

FTD prevalence was estimated between 0.01–4.61 per 1000 person and the incidence between 0.01–2.5 per 1000 person/year [9]. In recent dementia cohorts, FTD cases have been found to account for 1.6 to 7% of dementia cases [10, 11]. However, those figures need to be considered with caution. First, FTD is still underdiagnosed: neuropathological studies performed in communities where brain donation reaches a high level of acceptance show that as much as 5–9% of the elderly population with or without cognitive impairment at death has FTD pathology [12, 13]. It has been previously estimated that about 40% of FTD are misdiagnosed [14] and time to diagnosis is longer than for other dementias [15, 16]. Second, with some exceptions [17], most past estimations have been done using the previous Lund and Manchester [18] or Neary criteria [19]. Yet, the revised clinical criteria and the addition of new syndromes to the FTD spectrum outdate previous publications. Third, advances in neuropsychology, neuroimaging, and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers and genetics have improved FTD diagnosis in challenging situations such

as psychiatric, amnesic, or late-onset presentations of the disease [20–22].

However, beyond research purposes, whether improving FTD diagnosis at the population level would stand a cost-benefit analysis is a subject that should be addressed open-mindedly. Indeed, one could argue that differential dementia diagnosis workup is a costly venture [23] that can be questioned in the absence of disease-modifying treatments. The demonstration that FTD diagnosis is associated with different prognoses and therapeutic approaches in routine care would advocate against a symptomatic approach of dementia.

Thus, data sharing on current FTD diagnoses and management is needed. We undertook the present study in a large regional memory clinic (MC) network to get a better overview of the incidence, characteristics and natural history of FTD syndromes defined using recent diagnostic criteria. The objectives were to study the characteristics of the FTD patients referred to the network from January 2010 to December 2016, including age at onset, time to diagnosis, clinical presentations, cognitive progression, and treatment.

Patients and methods

Patient selection

Founded in 1993, the Méotis network is the first French MC network, involving 30 MCs in the French Nord and Pas-de-Calais departments, sharing data within a common patient database since 1997. Meotis database reached a caseload of over 104,000 patients in 2018, representing more than 350,000 visits [24]. In all MCs, a multidisciplinary assessment is performed by neurologists, geriatricians, psychologists, dedicated nurses, and social workers; whenever necessary, patients can be assessed by psychiatrists, speech therapists, and dedicated nurses. Diagnostic work-up is harmonized throughout the network, and standardized data on patient characteristics and healthcare activity are systematically collected. All harmonized data are monitored and computerized by a data manager in the tertiary-referral Memory Resources and Research Center (MRRC) of the Lille University Hospital.

We included patients that were referred for the first time to one of the network's MC from January 2010 to December 2016 and whose last clinical diagnosis during the follow-up was FTD, AD, or other causes of dementia. We first extracted all dementia cases to calculate the respective proportions of AD and FTD syndromes. Then, we focused on the subpopulation of AD and FTD syndromes for systematic comparisons. Since AD is the dominant cause of dementia, AD patients were chosen as a comparator. Data extraction was performed on September 2019, 33 months after the end of the inclusion

period. For the few patients that received a diagnosis of bvFTD and lvFTD before the new criteria were published and were not followed up beyond 2011, we checked retrospectively that they fulfilled the revised diagnostic criteria. The bvFTD group comprised pure bvFTD [3] and a minority of patients with associated amyotrophic lateral sclerosis. The lvFTD group included a semantic and non-fluent agrammatic PPA [4] as well as rarer PPA variant such as apraxia of speech. The mFTD group comprised the PSP [25] and CBS [26] patients. Patients with overt motor neurone disease at presentation are usually not referred to our network because of a specialized regional amyotrophic lateral sclerosis care pathway.

Data collection

We extracted the following data from the Méotis database: sex, age at first referral, referral delay, age at diagnosis, symptom onset, and diagnostic procedures. We collected the Mini Mental State Examination (MMSE) [27] and the short 4-item Instrumental Activities of Daily Living (IADL-4) [28] scores at first referral. In this article, IADLs score was calculated by summing up the number of maintained activities (ranging from 0 (full dependence) to 4 (complete autonomy)). The referral delay was defined as the interval, expressed in months, between symptoms onset (declared by the patient and caregiver) and first referral to the network. The clinical follow-up was defined as the interval, expressed in years, between the first and the last visit within the network. The survival was defined as the interval, expressed in years, between disease onset and death. Drug treatment was recorded at every visit. A patient was considered under a specific drug treatment if it was recorded at least once during follow-up.

Only the last clinical diagnosis was considered in this study because of its higher accuracy. The last diagnosis was the one made or kept after all diagnostic procedures and retained at follow-up. Diagnosis wandering was defined as the time from first referral to the last retained clinical diagnosis.

The date of death was retrieved from the National Institute of Statistics and Economic Studies (French: Institut national de la statistique et des études économiques) national death database thanks to the MatchID tool (<https://deces.matchid.io/>) on September 2020.

The datasets considered in the current study are available from the corresponding author on reasonable request. The database was declared to the ad hoc commission (Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL)) protecting personal data (#2146189 V1). Privacy and confidentiality rules were respected.

Statistical analysis

Quantitative variables were described by the mean and standard deviation if the distribution was normal or by the median and interquartile range otherwise. Qualitative variables were described by the numbers and percentages of each modality.

Diagnostic subtypes (bvFTD, FTD mFTD and AD) were described and compared across all parameters. Quantitative variables were analyzed by an ANOVA or the Kruskal-Wallis non-parametric equivalent. Qualitative variables were compared by an exact chi-square or Fisher's test (in the case of a theoretical number of cases below 5). A Bonferroni correction was applied to post-hoc comparisons of the FTD subgroups with respect to the AD group. The effect size was calculated as the standardized mean difference (for quantitative variables) and the Cramer's V coefficient (for qualitative variables). A mixed linear model analyzed the evolution of the MMSE over time. The factors introduced into the model were time, diagnosis, and the interaction between diagnosis and time.

Incidence rates were calculated as the number of incident cases divided by the total number of person-years (py) for the catchment area over the 7 years. All rates were calculated using the reference population of the corresponding geographic area estimated by the French National Institute of Demographic Research (INED) on January 2015, as population at risk. Therefore, no variation was assumed during the 7 years of the study period. Age-standardized rates were calculated using the Revised European Standard Population 2013 (ESP2013). Results were presented in cases per 100,000 person-years.

Concerning mortality, median survival time after diagnosis was calculated for each diagnostic subtype, survival was estimated using the Kaplan–Meier model, and the log-rank test was used to test of differences in survival curves according to diagnostic subtype. Hazard ratios (HRs) were also adjusted for age and sex using Cox regression.

The analyses were performed using SAS software (version 9.4).

Results

Study population

Data from 26,525 demented patients followed in the network and fulfilling inclusion criteria were extracted. Among them, 2369 have first been seen at the MRRC (Lille tertiary-referral MC) and 24,156 first at one of the MCs belonging to the network.

During the 7 years of follow-up, 690 incident cases of FTD syndromes were identified, giving a crude incidence rate of 2.42 per 100,000 person-years (Table 1). The FTD incidence across age groups at diagnosis reached

Table 1 FTD incidence rates, number of cases, and number of person-years by age group

Age group at diagnosis	Number of cases	Number of person-years	Incidence (per 100,000 person-years)
0–39	2	14,854,742	0.01
40–44	3	1,922,550	0.16
45–49	8	1,842,470	0.43
50–54	25	1,862,287	1.34
55–59	61	1,796,207	3.40
60–64	95	1,703,044	5.58
65–69	123	1,490,146	8.25
70–74	110	828,709	13.27
75–79	126	842,548	14.95
80–84	92	725,613	12.68
≥ 85	45	676,866	6.65
Total	690	28,545,202	2.42

its peak in the 75-to-79 year-old group, with an incidence rate of 14.95 per 100,000 person-years. The age-standardized incidence rate was 2.90 per 100,000 person-years.

FTD syndromes represented 2.6% of the studied population, as compared with 71% AD (Fig. 1a). Among FTD syndromes, 64% were bvFTD, 17% lvFTD, and 18% mFTD (Table 2). The proportion of FTD syndromes was higher in the MRRC (8.1%) than elsewhere (2.0%).

Characteristics of patients with FTD syndromes

The sex ratio significantly differed between AD and FTD patients ($p < 0.0001$, $d = 0.1$) (Table 2). Men represented 47% of FTD and only 30% of AD patients. Patients with FTD syndromes were younger than those with AD at first referral (70.4 vs. 80.6 years, $p < 0.0001$), and bvFTD patients were younger than the remaining FTD syndromes (69.4 vs. 72.3 years).

MMSE scores at first referral were higher in FTD syndromes than in AD (21.8 vs. 18.9, $p < 0.0001$, $d = 0.5$). Likewise, the median IADL-4 score was higher in patients with FTD syndromes compared to AD patients (3 vs. 2, $p < 0.0001$, $d = 0.5$), favoring a more preserved autonomy in instrumental activities.

Among the FTD syndromes, a positive family history of dementia was identified in 14%, as compared with 2.3% of AD patients ($p < 0.0001$, $d = 0.1$). Among the 294 FTD syndromes referred to the MRRC, a genetic mutation was detected in 34% of the 99 patients in whom the genetic analysis was performed (47% in *C9orf72*, 32% in *PGRN*, and 21% in *MAPT* genes). Mutations were more likely to be retrieved in bvFTD (95%) than in lvFTD (5%) or mFTD (0%). See Table 1 for detailed comparisons between FTD syndromes and AD.

Diagnosis of FTD syndromes

We then systematically studied the time to referral, time to diagnosis and diagnostic workup of FTD compared to AD patients. Referral delay was longer for FTD syndromes compared to AD (37.6 vs. 31.8 months, $p < 0.0001$, $d = 0.4$). Among the FTD syndromes, referral delay was the highest for bvFTD (40.0 vs. 33.3 months in other FTD). Diagnosis wandering was longer for FTD syndromes compared to AD (9.8 vs. 5.8 months, $p < 0.001$, $d = 0.1$), but similar across FTD syndromes.

As part of the standardized dementia diagnosis procedure, all of our patients performed an MRI, if not contraindicated. The diagnostic workup of FTD patients in the whole Méotix network included more often a FDG-PET and a lumbar puncture than the one of AD patients (23.2% vs. 2.6% and 27.5% vs. 3.96% respectively, $p < 0.001$ and $d = 0.2$ for both comparisons, Table 2). Brain imaging and lumbar puncture were more consistently used in Lille MMRC both for AD and FTD diagnosis (our unshown data).

Correlations between clinical diagnoses and pathology were excellent in the 15 patients of the study population who came to autopsy. Among the patients with available pathological examination, the 4 in the bvFTD group had FTLD-TDP ($n = 3$) or FTLD-FUS ($n = 1$) pathologies. All 5 patients in the mFTD group had PSP or CBD pathology. All 6 patients in the AD group had AD pathology +/- cerebral amyloid angiopathy or Lewy body pathology ($n = 3$ and 2, respectively).

Natural history of FTD syndromes

Cognitive progression estimated by the rate of MMSE decline was then assessed. Overall, there was no significant difference in the rate of MMSE decline between FTD syndromes and AD. Across FTD syndromes,

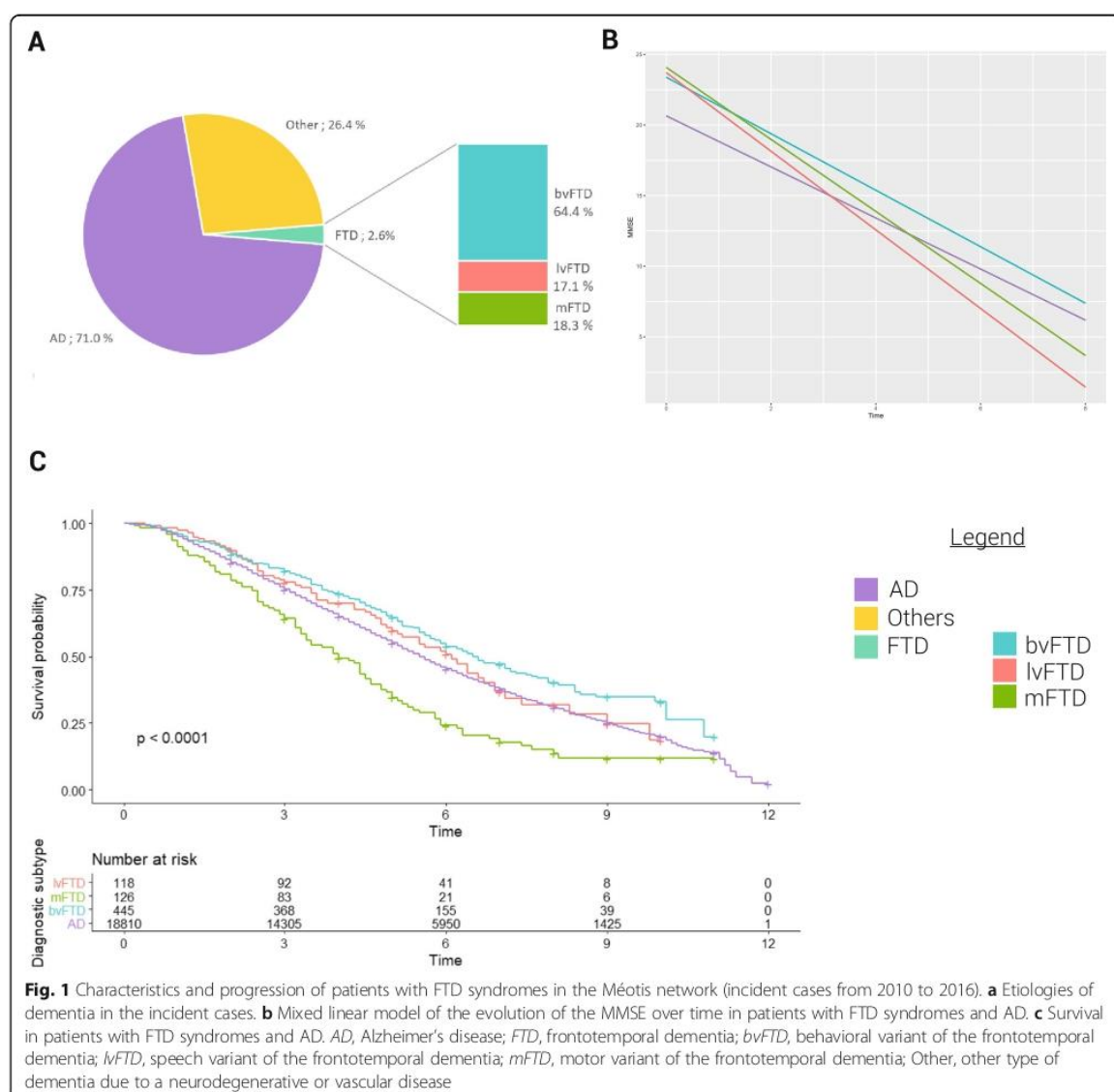


Fig. 1 Characteristics and progression of patients with FTD syndromes in the Méotis network (incident cases from 2010 to 2016). **a** Etiologies of dementia in the incident cases. **b** Mixed linear model of the evolution of the MMSE over time in patients with FTD syndromes and AD. **c** Survival in patients with FTD syndromes and AD. AD, Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia; bvFTD, behavioral variant of the frontotemporal dementia; lvFTD, speech variant of the frontotemporal dementia; mFTD, motor variant of the frontotemporal dementia; Other, other type of dementia due to a neurodegenerative or vascular disease

bvFTD did not significantly differ from AD in the rate of MMSE decline per year (the slope was $a_{bvFTD} = -2.0$ in bvFTD against $a_{AD} = -1.8$ in AD, $p = 0.4$). However, the decline was higher in lvFTD ($a_{lvFTD} = -2.8$) and mFTD ($a_{mFTD} = -2.6$) than in AD patients ($p = 0.003$ and $p = 0.02$, respectively) (Fig. 1b). Follow-up was longer for FTD syndromes compared to AD (24.1 vs. 17.5 months, $p < 0.0001$, $d = 0.2$), and more specifically, bvFTD and lvFTD patients had a significantly longer follow-up than AD patients.

As of September 2020, 48% of bvFTD, 53% of lvFTD, 76% of mFTD, and 59.1% of AD patients had died (Table 2).

The median survival time after diagnostic was 5.5 years for the entire sample and varied significantly according to the diagnosis subtype (6.5 years for bvFTD, 6.1 for lvFTD, 5.5 for AD, and 4.0 for mFTD, $p < 0.001$) (Fig. 1c). Age (HR [CI 95%] = 1.05 [1.05–1.06] for 1 year, $p < 0.001$) and male sex (1.73 [1.67–1.80], $p < 0.001$) were significantly associated with an increased risk of death. After adjustment for age and sex, mFTD were significantly associated with a lower median survival as compared to AD (2.32 [1.89–2.84], $p < 0.001$). There were no significant differences between AD and bvFTD (1.10 [0.96–1.26], $p = 0.179$) and between AD and lvFTD (1.21 [0.94–1.55], $p = 0.137$).

Table 2 Demographics and clinical features of FTD syndromes

Variable	bvFTD N = 446			lvFTD N = 118			mFTD N = 126			AD N = 18,831	
	Value	NA	p*	Value	NA	p*	Value	NA	p*	Value	NA
Women, n (%)	232 (52.2)	0	< 0.001	68 (57.6)	576	0.01	68 (54)	0	< 0.001	13,162 (69.9)	0
Age at first visit, m (sd)	69.4 (10.3)	0	< 0.001	72.7 (9.5)	0	< 0.001	72.0 (8.0)	0	< 0.001	80.6 (7.5)	0
Age at diagnosis, m (sd)	70.2 (10.3)	0	< 0.001	73.6 (9.7)	0	< 0.001	72.8 (8.1)	0	< 0.001	81.0 (7.3)	0
Delay referral (months), m (sd)	40.0 (41.2)	87	< 0.001	30.8 (20.5)	19	0.84	35.8 (29.9)	24	0.13	31.8 (32.0)	5370
Diagnosis wandering (months), m (sd)	9.9 (16.8)	0	< 0.001	10.5 (16.4)	0	< 0.001	9.1 (15.1)	0	< 0.001	5.8 (14.2)	0
Clinical follow-up (months), m (sd)	25.2 (24.0)	0	< 0.001	24.2 (22.0)	0	< 0.001	20.2 (19.6)	0	0.05	17.5 (21.4)	0
Dementia family history, n (%)	75 (16.8)	0	< 0.001	11 (9.3)	0	< 0.001	13 (10.3)	0	< 0.001	508 (2.7)	0
MMSE at first visit, m (sd)	22.1 (6.1)	117	0.02	20.6 (7.5)	27	0.002	21.9 (6.1)	38	< 0.001	18.9 (6.0)	2246
IADL-4, median	3	199	< 0.001	4	38	< 0.001	3	54	< 0.001	2	6689
PET in the network, n (%)	117 (26.2)	0	< 0.001	18 (15.2)	0	< 0.001	25 (19.8)	0	< 0.001	484 (2.5)	0
CSF in the network, n (%)	135 (30.3)	0	< 0.001	22 (18.6)	0	< 0.001	33 (26.2)	0	< 0.001	759 (3.9)	0
Death, n (%)	213 (48.4)	0		63 (53.4)	0		96 (76.2)	0		11,220 (59.1)	0
Survival in years, median	6.5	0	0.18	6.1	0	0.14	4.0	0	< 0.001	5.5	0
Autopsy verification, n (%)	4 (0.8)	0		0 (0)	0		5 (4.0)	0		6 (0.03)	0

AD Alzheimer's disease, FTD frontotemporal dementia, bvFTD behavioral variant of the frontotemporal dementia, IADL Instrumental Activities of Daily Livings, lvFTD speech variant of the frontotemporal dementia, mFTD motor variant of the frontotemporal dementia, IADL-4 Instrumental Activities of Daily Living—4, MMSE Mini Mental State Examination, m (sd) mean (standard deviation), PET position emission tomography, CSF cerebrospinal fluid. *Comparison to AD

Treatment of FTD syndromes

There were sharp differences in the therapeutic approach between FTD syndromes and AD. FTD patients received less anticholinesterase inhibitors (AChEI) and memantine than AD patients (12.0% vs. 42.2%, $p < 0.0001$, $d = 0.1$ and 5.7% vs. 21.8%, $p < 0.0001$, $d = 0.1$, respectively). Conversely, FTD patients received more antidepressants (48.0% vs. 27.0%, $p < 0.0001$), anxiolytics (33.2% vs. 23.6%, $p < 0.0001$, $d = 0.04$), and antipsychotics (17.5% vs. 13.1%, $p = 0.003$, $d = 0.1$) than AD patients. The difference between AD and FTD stemmed mostly from the bvFTD group where antidepressants (55.2%), anxiolytics (38.3%), and antipsychotics (24.4%) were used the most ($p < 0.0001$ and $d = 0.1$ for the three comparison to AD). There was no significant difference in the use of hypnotics between groups (Fig. 2).

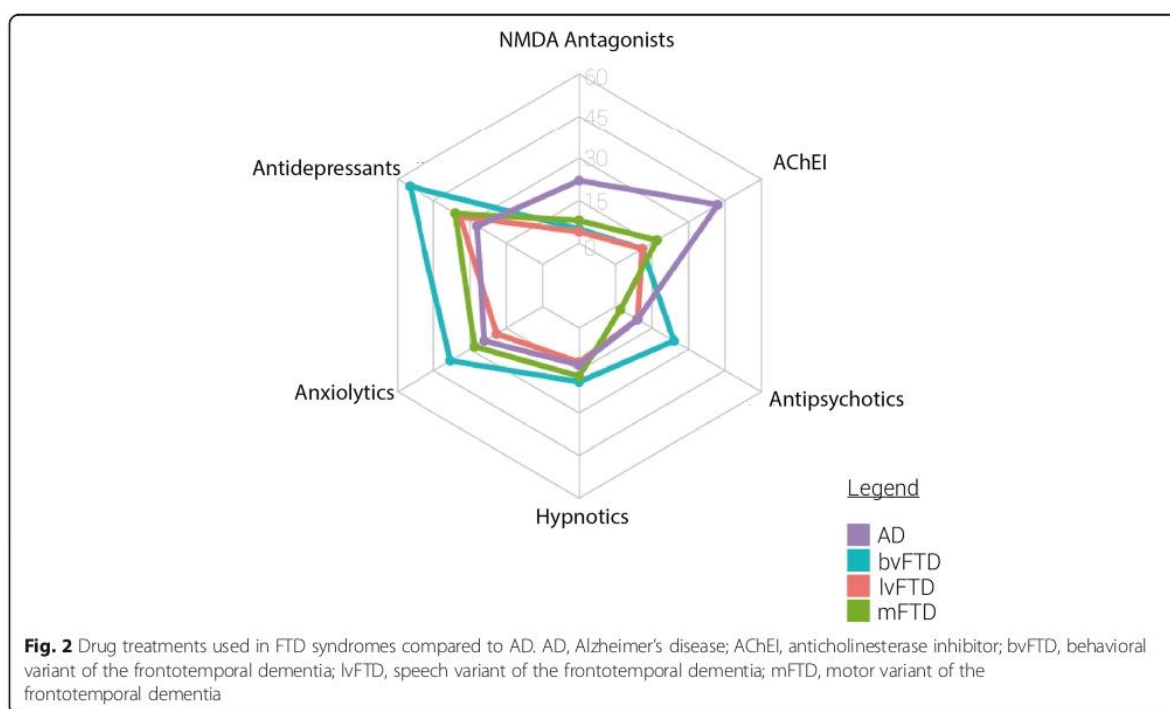
Discussion

The main findings of the present study are threefold: (1) despite new sets of criteria, diagnoses of FTD syndromes remained low in routine care in our regional memory clinic network; when diagnosed, bvFTD patients had longer referral delay and diagnostic wandering than AD patients; (2) the peak of incidence of bvFTD occurred between 75 and 79 years, clearly advocating against the conception of FTD as exclusively an early-onset dementia; (3) FTD syndromes differed from AD with regard to cognition and autonomy at baseline, cognitive decline, and disease duration; and (4) therapeutic strategies radically differed from the ones in AD.

Misconceptions about FTD lead to underdiagnosis

In this retrospective study, we calculated an FTD age-standardized incidence rate of 2.9/100,000 py in our region. Our results stand in-between the ones of two recent studies using updated FTD criteria that found an incidence of 1.6/100,000 py in the UK (Norfolk and Cambridgeshire counties) and 3.05/100,000 py in Italy (Leccia and Brescia provinces) [17, 29]. However, while we used the same European reference population as our British colleagues, Logroscino et al. used the Italian population for standardization. Standardization of their incidence rate with the same European population yields an FTD age-standardized incidence rate of 2.78/100,000 py, strikingly similar to ours (*our unshown data*).

We found that FTD syndromes represented 3% of the Méotis network caseload. Similar MC surveys in Netherlands [11] and Sweden [10] had 7% and 3.6% of FTD syndromes, respectively. However, all patients in the Dutch cohort were followed in the Alzheimer center of the VU University Medical Center (VUMc), a tertiary center where atypical dementias are likely to be addressed, possibly leading to an overrepresentation of FTD patients. Likewise, there was a 8.1% proportion of FTD patients in Lille tertiary center. A recent review on the epidemiology of FTD highlighted three studies with high methodological standards [9]. In these publications using the Lund and Manchester [18] or Neary [19] criteria, FTD syndromes accounted for 1.1% [30], 3% [31], and 3.8% [32] of dementia cases, which is consistent with our findings.



In sharp contrast, consistent with the underdiagnosis of FTD, systematic neuropathology surveys show much higher figures. In UK brain banks from donors (of whom two thirds had dementia), FTD represented 5.1% of diagnoses [33] and up to 9.4% of elderly people participating in a community brain donation program were found to have some FTD lesions at autopsy [13].

The reasons for FTD underdiagnosis are manifold. First, late-onset FTD are often overlooked. FTD is historically considered as a major cause of early onset dementia [1], which probably contributes to FTD diagnosis being overlooked in late-onset dementia. Yet, in recent studies with pathological confirmation, one fourth of FTD cases had an age at onset > 65 years [34]. In the recent literature, there is a trend toward an increase in the age at diagnosis of FTD syndromes, which may relate to the increasing age at dementia diagnosis in recent surveys [24]. While older studies showed an age at diagnosis of 65.9 years [35], we found an age at diagnosis of 71.3 years, which compares to recent publications showing a mean age at diagnosis of 69.4 [36], 70.0 [37], or 71.3 years [29]. Interestingly, the peak of incidence occurred between 75 and 79 years in our survey as in the aforementioned Italian and English studies [17, 29], reminding that FTD is not only a dementia of early onset.

Second, the positive diagnosis of bvFTD and its differentiation with primary psychiatric disorders is another diagnostic challenge [38] that is reflected by the

increased time to presentation and time to diagnosis of the bvFTD variants as compared with the others [39, 40]. Prolonged diagnostic wandering in bvFTD, associated in our study with an increased reliance on diagnostic biomarkers, seems to be a universal finding [15–17] and suggests that many cases could remain misdiagnosed. Future studies should focus on the exact determinants of the delay in referral and in diagnosis. Third, all the possible clinical presentations of FTD have not been thoroughly described and some are not taken into account by the available clinical criteria. The amnesic variant of FTD, in particular, is difficult to differentiate from AD [20, 41] in particular in late-onset dementia [42]. Another example is the right temporal variant of FTD—although a recent publication proposing clinical criteria will contribute to fill the gap [43].

Overall, our survey confirms that FTD are still probably overlooked despite the use of novel clinical criteria and incorporation of new phenotypes. While progress has been made in the recognition of late-onset forms, differential diagnosis between FTD and AD remains a challenge, particularly in the oldest old, and bvFTD cases are probably still mistaken for primary psychiatric disorders.

FTD syndromes differ with AD in baseline characteristics and natural history

We found several key differences between FTD syndromes and AD at baseline. First, as we had previously

shown [39], we confirmed that the MMSE score is higher in FTD. However, behavior, social cognition, and executive functions, the main domain impaired in bvFTD, are not properly assessed by the MMSE, which somewhat undermines the assumption that the general cognitive status is better preserved in FTD syndromes. The higher IADL-4 score in FTD compared to AD contrasted with past studies that retrieved either lower [44] or equal [45] autonomy. However, IADL-4 only assesses restriction in four activities (telephone, transportation, drug treatment, and finances) that are best associated with future dementia risk [28], thus preventing a direct comparison of our results with studies that employed the full ADL. The younger age and the better preservation of memory and visuo-motor functions may explain the lesser impairment found in FTD as compared to AD. Impaired functional capacity in bvFTD is primarily due to behavioral symptoms and impaired social cognition, and the routine (although complex) instrumental activities of the IADL-4 may not be the most representative of the loss of autonomy in FTD syndromes. Among the FTD syndromes, the lvFTD patients had the most preserved autonomy, as found in previous studies [44, 45].

Although FTD syndromes as a whole had a similar rate of MMSE decline to AD, lvFTD and mFTD variants specifically showed a higher rate of MMSE decline in time. Additionally, lvFTD had a slightly lower score at baseline than the other variants. Since the MMSE relies mostly on language, aphasia has likely impacted the score in lvFTD. In recent studies, patterns of longitudinal MMSE decline across the FTD phenotypes have already been studied, and semantic dementia cases were shown to decline the most [46]. Regarding survival, we, as others [17], reported that mFTD had the more severe prognosis of FTD syndromes [17], followed by lvFTD and bvFTD. Despite similar MMSE decline rates between bvFTD and AD, mFTD patients had a significantly lower survival median.

Therapeutic strategies in FTD

The drug treatments used in FTD syndromes markedly differed from the ones used in AD. These observations should be interpreted with caution since differences may only reflect different customs, and not different responses to treatment. However, clinical guidance on the symptomatic treatment of FTD is limited [47], prompting physicians to use psychotropic drugs that may be used non-specifically in dementia, based on the medical needs and immediate efficacy. Hence, the prescription habits in FTD may also reflect the neuropsychiatric symptoms and treatment response of FTD patients.

A publication from the Boxer's group showed that off-label use of AChEI and memantine in FTD was common in the USA in 2010 [48]. In our region and in the 2010–

2019 time span, we found that AChEI and memantine were used in only 12.0% and 5.7% of FTD syndromes, in accordance with recent data supporting lack of efficacy—or even deleterious effects in bvFTD and mFTD ([49, 50], reviewed in [51, 52]). The remaining prescriptions may reflect diagnostic hesitations with AD at the beginning of follow-up.

Antipsychotics and anxiolytics were more frequently used in FTD syndromes than in AD, and the difference with AD was driven by the bvFTD variant. Antipsychotics are prescribed to treat agitation in dementia whatever the etiology (AD, FTD, or others) [53], although their use is restricted to patients with severe symptoms (aggression, agitation, or psychosis) who fail to respond adequately to other pharmacological and nonpharmacological treatments. The use of anxiolytics and antipsychotics in 38.3% and 24.4% of bvFTD patients, as opposed to 23.6% and 9.3% in AD, is thus a reflection of the higher rate of productive behavioral symptoms (e.g., agitation, aggression, and psychosis) in this variant. However, the low rate of antipsychotics use in FTD demonstrated that physicians took into account the alerts on side effects [54, 55] and increased mortality rate [56] in FTD and dementia patients treated with antipsychotics. The black box warning from the Food and Drug Administration was followed by a similar warning from the French Haute Autorité de Santé in 2009 (https://www.has-sante.fr/jcms/c_885227/fr/limiter-la-prescription-de-neuroleptiques-dans-la-maladie-d-alzheimer) that had found a strong echo in the neurologic and geriatric communities.

The most remarkable difference however regarded the prescription of antidepressants, which was twice as important in bvFTD (55.2%) as in AD (27.0%). Indeed, although results are mixed, comprehensive reviews of the evidence from clinical trials favored the use of selective serotonin reuptake inhibitors to treat behavioral symptoms [47, 51, 52, 57]. Our team in particular demonstrated that trazodone, a serotonin antagonist and reuptake inhibitor, reduced irritability, agitation, and depressive symptoms in FTD [58]. The much better tolerance profile and apparent efficacy of serotonin-acting drugs logically imposed them as the mainstay of FTD treatment in our network.

Strengths and limitations

This naturalistic study of a 6-year period is rooted in 23 years of data sharing and harmonization across a region-wide memory clinic network [24]. It allowed to analyze the trends of real-life FTD diagnosis and care over time. We reached a considerable number of new patients per year, equivalent to the one of nation-wide MC networks. Analyzing the characteristics of consecutive FTD patients first referred between 2010 and 2016 allowed us to focus on patients in which the diagnosis was made using the new criteria for bvFTD and lvFTD [3] and

strengthened by follow-up. By considering a wide spectrum of FTD variants, we included patients that are often withdrawn from FTD cohorts.

Our survey confirmed many previously published data, which reinforces of the quality and validity of our database. We showed that approximately two thirds of FTD patients had a behavioral variant (bvFTD), and 17% had a language variant, which matches other databases [9, 59, 60]. We, as others, found a sex ratio of approximately 1:1 in FTD [9]. Thirty-five percent of our FTD patients had a family history of neuropsychiatric disease, in agreement with the literature [14, 61]. Only our rate of mutations was lower than previously reported since a mutation was identified in *C9ORF72*, *MATP*, or *GRN* in only 6% of the FTD patients that had a genetic analysis, against 10–15% in the literature [62]. Last but not the least, pathological diagnoses when available matched the clinical diagnoses, confirming the high accuracy of the clinical diagnoses made in a structured regional network and confirmed by a prolonged follow-up.

Our survey has however a few limitations. First, important data are not systematically populated in our database. We still lack accurate cognitive, functional, or disease-specific scales to assess disease progression. Furthermore, the mean follow-up of ~2 years precludes a comprehensive overview of FTD progression in many of our patients. We also acknowledge a selection bias due to the different networks involved in movement disorders and dementia care in our region, an issue that had been acknowledged in similar studies. Patients with overt motor neuron disease at presentation were not included because they were referred to a specialized regional care pathway rather than to memory clinics. Likewise, the PSP and CBS patients that were referred to our memory clinics were probably the ones presenting early behavioral and/or cognitive changes. Conversely, PSP and CBS with prominent motor symptoms were likely to be followed in movement disorders clinics, where secondary referral to MCs is not systematic. Still, our incidence rate compares to the ones of two regional cohorts including the full FTD spectrum [17, 29].

Conclusion and outlook

Overall, our study showed that FTD syndromes have specific clinical features, different progression patterns, and therapeutic strategies. Yet, even in a region with an organized memory clinic network, FTD is still overlooked and diagnosis wandering remains longer than in AD. Psychiatric, amnesic, and/or late-onset presentations of FTD are particularly treacherous, and the overlap between cognitive/behavioral and motor presentations leads to an underestimation of the motoric presentations of FTD in memory clinics.

There is an obvious need of accurate FTD biomarkers to improve FTD diagnosis. Until and even after the avenue of such biomarkers, neuropsychology has and will have a role to play at a limited cost. The development of novel tests exploring new domains of social cognition beyond mentalization and emotion recognition is a steppingstone in this direction. Social cognition deficits have been found to be a reliable and effective cognitive marker of FTD, especially in patients with a psychiatric [63] or amnesic [64, 65] presentations. Social cognition deficits are probably underestimated in mFTD as well [66], advocating for a more systematic assessment of social cognition in memory, geriatric, movement disorders, and psychiatry clinics. In order to improve FTD diagnosis, the classical boundaries between specialties should be broken. Indeed, it is only through a harmonization in diagnostic procedures and databases involving geriatricians, movement disorders specialists, old-age psychiatrists, neuropsychologists, speech-therapists, and memory clinics that the real scope of FTD will be thoroughly apprehended. The gathering of these different disciplines into consortiums such as the Centers of Excellence in Neurodegeneration (CoEN) responds to this objective.

Additionally, initiatives are needed to raise awareness on FTD in the general population. At the eve of disease-modifying therapies, misdiagnosis of FTD may already be a loss of opportunity for patients.

Abbreviations

AD: Alzheimer's disease; AChEIs: Acetylcholinesterase inhibitors; ANOVA: Analysis of variance; bvFTD: Behavioral variant of frontotemporal dementia; C9ORF72: Chromosome 9 open reading frame 72; CBD: Corticobasal degeneration; CBS: Corticobasal syndrome; CSF: Cerebrospinal fluid; FTD: Frontotemporal dementia; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MAPT: Microtubule-associated protein tau; MC: Memory Clinic; mFTD: Frontotemporal lobar degeneration with primarily motor symptoms; MMSE: Mini mental state examination; MRRC: Memory Resources and Research Center; lvFTD: Language variants of frontotemporal lobar degeneration; PPA: Primary progressive aphasia; PGRN: Progranulin; PSP: Progressive supranuclear palsy; TDP-43: TAR DNA-binding protein 43

Acknowledgements

The authors thank Catherine Ficot, Nathalie Jourdan, and Brigitte Leprince for their continuous energetic contribution to the network as well as the overall Méotis.

The authors also thank Antoine Lamer and the MatchID team for their help in retrieving the dates of death.

Authors' contributions

ML did the study concept and design, did the analysis and interpretation of data, drafted the manuscript, revised the manuscript for important intellectual content, did the statistical analysis, and contributed administrative support. MB did the study concept and design, did the interpretation of data, and revised the manuscript for important intellectual content. ES did the statistical analysis and revised the manuscript for important intellectual content. EM did the analysis and interpretation of data and revised the manuscript for important intellectual content. CAB, SB, PC, YC, VD, FL, MAM, ARS, FP, and the Méotis network collected the data and revised the manuscript for important intellectual content. MW did the statistical analysis of the incidence and survival. ILB performed the genetic

analysis. TL did the study concept and design, did the analysis and interpretation of data, drafted the manuscript, revised the manuscript for important intellectual content, and supervised the overall study. The authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Not applicable

Funding

The study was partially funded by laboratory of excellence DistAlz and ML PhD was funded by Human Brain Project.

Availability of data and materials

The datasets considered in the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The database was declared to the ad hoc commission (Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) protecting personal data (#2146189 V1). Privacy and confidentiality rules were respected.

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Lille Neuroscience & Cognition, CNRMAJ, LICEND, DistAlz, F-59000 Lille, France. ²Biostatistic department, CHU Lille, DistALZ, Lille, France. ³Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, F-59000 Lille, France. ⁴Sorbonne Université, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Institut du Cerveau (ICM), AP-HP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. ⁵Centre de référence des démences rares ou précoces, IM2A, Département de Neurologie, AP-HP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. ⁶Department of Public Health, CHU Lille, F-59000 Lille, France.

Received: 29 July 2020 Accepted: 16 December 2020

Published online: 08 January 2021

References

- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58:1615–21.
- Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: an update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41:858–81.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456–77.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006–14.
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32:853–64.
- Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol*. 2011;122:137–53.
- Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996–2005.
- Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2019;266:2075–86.
- Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JL, Pearson D, Smith EE, et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl 1):S96–109.
- Religa D, Fereshtehnejad S-M, Cermakova P, Edlund A-K, Garcia-Ptacek S, Granqvist N, et al. SveDem, the Swedish Dementia Registry - a tool for improving the quality of diagnostics, treatment and care of dementia patients in clinical practice. *Plos One*. 2015;10:e0116538.
- Van der Flier WM, Scheltens P. Amsterdam dementia cohort: performing research to optimize care. *J Alzheimer's Dis*. 2018;62:1091–111.
- Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alz Dis Assoc Dis*. 2002;16:203–12.
- Beach TG, Adler CH, Sue L, Serrano G, Shill HA, Walker DG, et al. Arizona study of aging and neurodegenerative disorders and brain and body donation program. *Neuropathology*. 2015;35:354–89.
- Rosso SM, Kaat LD, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003;126:2016–22.
- Van de Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg YAL, Vernooij-Dassen MJF, Koopmans RTCM, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med*. 2013;43:423–32.
- Zhao M, Lv X, Tuexun M, He J, Luo B, Chen W, et al. Delayed help seeking behavior in dementia care: preliminary findings from the Clinical Pathway for Alzheimer's Disease in China (CPAD) study. *Int Psychogeriatr*. 2015;28:211–9.
- Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Rodríguez PV, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86:1736–43.
- Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8163988/>.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 1998;51:1546–54.
- Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, Lamari F, Bottlaender M, Dubois B, et al. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry*. 2014;75:582–8.
- Ducharme S, Price BH, Larvie M, Dougherty DD, Dickerson BC. Clinical approach to the differential diagnosis between behavioral variant frontotemporal dementia and primary psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 2015;172:827–37.
- 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*. 2016;12:117–24.
- Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15:455–532.
- Chen Y, Lebouvier T, Skrobala E, et al. Twenty-year trends in patient referrals throughout the creation and development of a regional memory clinic network. *Alzheimer's Dement*. 2020;6:e12048.
- Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology*. 1996;47:1–9.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80:496–503.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Pérés K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo J-M, Rouch I, Dartigues J-F, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:37–44.
- Logroscino G, Piccininni M, Binetti G, Zecca C, Turrone R, Capozzo R, et al. Incidence of frontotemporal lobar degeneration in Italy: the Salento-Brescia Registry study. *Neurology*. 2019;92:e2355–63.
- Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias*. 2008;23:67–76.
- Gascón-Bayarri J, Reñé R, Barrio JLD, Pedro-Cuesta JD, Ramón JM, Manubens JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: The PRATICON Study. *Neuroepidemiology*. 2007;28:224–34.
- Andreasen N, Blennow K, Sjödin C, Winblad B, Svärdsudd K. Prevalence and incidence of clinically diagnosed memory impairments in a geographically defined general population in Sweden. *Neuroepidemiology*. 1999;18:144–55.
- Francis PT, Costello H, Hayes GM. Brains for dementia research: evolution in a longitudinal brain donation cohort to maximize current and future value. *J Alzheimer's Dis*. 2018;66:1635–44.

34. Seo SW, Thibodeau M-P, Perry DC, Hua A, Sidhu M, Sible J, et al. Early vs late age at onset frontotemporal dementia and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2018;90:e1047–56.
35. Borroni B, Agosti C, Bellelli G, Padovani A. Is early-onset clinically different from late-onset frontotemporal dementia? *Eur J Neurol*. 2008;15:1412–5.
36. Nilsson C, Waldö ML, Nilsson K, Santillo A, Vestberg S. Age-related incidence and family history in frontotemporal dementia: data from the Swedish Dementia Registry. *Plos One*. 2014;9:e94901.
37. Turcano P, et al. Incidence of frontotemporal disorders in Olmsted County: a population-based study. *Alzheimer's Dementia*. 2020;16:482–90.
38. Ducharme S, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020;143:1632–50.
39. Pasquier F, Richard F, Lebert F. Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:253–7.
40. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:126–33.
41. Besser LM, Teylan MA, Nelson PT. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): Clinical and Neuropathological. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020;79:305–13.
42. Bertoux M, et al. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol Aging*. 2020;95:123–30.
43. Ulugut Erkoyun H, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain J Neurol*. 2020;143:2831–43.
44. Mioshi E, Hodges JR. Rate of change of functional abilities in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn*. 2009;28:419–26.
45. Lamer AJ, Hancock P. Re: activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;70:658.
46. Tan KS, Libon DJ, Rascovsky K, Grossman M, Xie SX. Differential longitudinal decline on the Mini-Mental State Examination in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27:310–5.
47. Trieu C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of pharmacological interventions for symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Cogn Behav Neurol*. 2020;33:1–15.
48. Hu B, Ross L, Neuhaus J, Knopman D, Kramer J, Boeve B, et al. Off-label medication use in frontotemporal dementia. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement*. 2010;25:128–33.
49. Mendez MF, Shapira JS, McMurtry A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatric Psychiatry*. 2012;15:84–7.
50. Verclletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimer's Dis*. 2011;23:749–59.
51. Tsai RM, Boxer AL. Treatment of frontotemporal dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:841–15.
52. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem*. 2016;138(Suppl 1):211–21.
53. Ringman JM, Schneider L. Treatment options for agitation in dementia. *Curr Treat Option Neurol*. 2019;21:30.
54. Kerssens CJ, Kerssens CJ, Pijnenburg YAL. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal dementia. *Eur J Neurol*. 2008;15:111–2.
55. Pijnenburg YAL, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psych*. 2002;18:67–72.
56. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand S-LT, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169:867–73.
57. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2006;66:17–22.
58. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:355–9.
59. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol*. 2005;62:925–30.
60. Ioannidis P, Konstantinopoulou E, Maiovis P, Karacostas D. The frontotemporal dementias in a tertiary referral center: classification and demographic characteristics in a series of 232 cases. *J Neurol Sci*. 2012;318:171–3.
61. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, et al. Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65:1817–9.
62. Sellami L, Saracino D, Ber IL. Genetic forms of frontotemporal lobar degeneration: current diagnostic approach and new directions in therapeutic strategies. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176:571–81.
63. Bertoux M, Delavest M, Souza LC de, Funkiewiez A, Lépine J-P, Fossati P, et al. Social cognition and emotional assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:411.
64. Bertoux M, Funkiewiez A, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's Dement*. 2013;9:S84–94.
65. Bertoux M, Ramanan S, Slachevsky A, Wong S, Henriquez F, Musa G, et al. So close yet so far: executive contribution to memory processing in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016;54:1005–14.
66. Ghosh BCP, Calder AJ, Peers PV, Lawrence AD, Acosta-Cabrero J, Pereira JM, et al. Social cognitive deficits and their neural correlates in progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2012;135:2089–102.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Revue sur les biomarqueurs du liquide cérébrospinal

PRANEU 567 No. of Pages 15 **ARTICLE IN PRESS**

Pratique Neurologique – FMC 2021;xx:1–15

Biomarqueurs dans les maladies neurodégénératives cognitives

Biomarqueurs du liquide cérébrospinal

Cerebrospinal fluid markers

M. Leroy^{a,1}
L. Vaudran^{a,1}
V. Deramecourt^a
F. Pasquier^a
Y. Chen^{a,b}
S. Schraen^{b,1}
T. Lebouvier^{a,1}

^aInserm, Lille neuroscience & cognition, CNRMAJ, LICEND, DISTALZ, university Lille, CHU Lille, 59000 Lille, France

^bDepartment of geriatrics, CHU Lille, Lille, France

RÉSUMÉ

Le dosage des biomarqueurs du liquide cérébrospinal (LCS) a intégré depuis maintenant plusieurs années la démarche diagnostique en cas de suspicion de maladie d'Alzheimer (MA). En France, où l'imagerie moléculaire n'est pas accessible en soin courant, ils sont le seul outil disponible pour poser un diagnostic biologique de MA selon les critères de 2018. La combinaison de $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-40}$ prédit avec une excellente sensibilité et spécificité la présence d'une pathologie amyloïde (A), tandis que P-Tau et T-tau sont des biomarqueurs de la taupathie associée à la MA (T), T-tau ayant une moindre spécificité que P-tau. L'association de ces quatre biomarqueurs peut différencier une MA d'une autre maladie neurodégénérative et poser un diagnostic de MA dès le stade prodromal ou préclinique. Les biomarqueurs ont toutefois des limites qui tiennent d'abord à la variabilité du dosage, liée à des facteurs pré-analytiques et analytiques. L'harmonisation des procédures, l'automatisation et les efforts encore en cours de standardisation contribuent à réduire les sources de variabilité. Leur interprétation est souvent difficile, liée notamment aux profils ambigus (A+T- ou A-T+) et à la fréquence des associations pathologiques, notamment chez le sujet très âgé. Ils conservent néanmoins à tout âge une excellente valeur prédictive négative à tout âge. L'arrivée annoncée des biomarqueurs sanguins relèguera peut-être les biomarqueurs du LCS au second plan. Ils resteront néanmoins pour les années à venir *un gold standard* biologique.

© 2021 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

SUMMARY

Biomarker assays in the cerebrospinal fluid (CSF) have become an integral part of the standard work-up for suspected Alzheimer's disease (AD). In France where molecular imaging is not available in routine practice, CSF biomarker assays are the only available tool for the biological diagnosis of AD according to 2018 criteria. The combination of biomarkers $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-40}$ has excellent sensitivity and specificity for the prediction of amyloid disease (A) while P-tau and T-tau are biomarkers of AD-associated tauopathy (T), T-tau having less specificity than P-tau. The association of all four biomarkers can differentiate AD from another neurodegenerative disease and confirm the diagnosis of AD at the prodromal or preclinical stage. Biomarkers nevertheless have limitations due to variability in test results related to pre-analytical and analytical factors. Harmonization of test procedures, automatization, and ongoing standardization efforts are helping reduce sources of variability. In addition, test results may be difficult to interpret, notably in the event of ambiguous profiles (A+T- or A-T+) or pathological associations that can be frequent, especially in the oldest patients. Biomarkers nevertheless have excellent negative predictive power for all ages. With the announced advent of blood biomarker assays, CSF assays may become second-line tests, but will nevertheless remain the gold standard biological tool for years to come.

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.03.014>

© 2021 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

MOTS CLÉS

Liquide céphalorachidien
Liquide cérébrospinal
Biomarqueurs
Maladie d'Alzheimer
Démence

KEYWORDS

*Cerebrospinal fluid
Biomarkers
Alzheimer's disease
Dementia*

¹Ces auteurs ont contribué à part égales à ce travail.

Auteur correspondant :

T. Lebouvier,
Centre mémoire de ressources et de recherche, hôpital Salengro, CHU Lille, 59000 Lille, France.
Adresse e-mail :
thibaud.lebouvier@gmail.com

Pour citer cet article : Leroy M, et al. Biomarqueurs du liquide cérébrospinal. Pratique Neurologique – FMC (2021), <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.03.014>

INTRODUCTION

Depuis les premières publications il y a près de 25 ans montrant leur capacité à discriminer des sujets souffrant de maladie d'Alzheimer (MA) des témoins, les biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) sont devenus un outil de diagnostic irremplaçable en neurologie cognitive. Le triple dosage de la protéine tau totale (T-tau), de la protéine tau phosphorylée (P-tau) et du peptide β -amyloïde ($A\beta_{1-42}$) dans le LCS est un reflet sensible et spécifique des lésions de la MA dans le parenchyme cérébral. La fiabilité des biomarqueurs a suscité leur intégration dans les critères diagnostiques de recherche de la MA dès 2007 [1]. Onze années plus tard, les biomarqueurs sont devenus le socle du diagnostic de MA définie désormais comme une entité biologique [2]. En 2021, l'automatisation et la standardisation débutante des dosages immuno-enzymatiques montrent que la technologie est parvenue à maturité. Cependant l'arrivée imminente des biomarqueurs sanguins va probablement reléguer les biomarqueurs du LCS au second plan.

C'est donc le bon moment de dresser l'état des connaissances sur les biomarqueurs de la MA dans le LCS, leur intérêt et leurs limites. Cette revue se concentrera sur les biomarqueurs de taupathie et d'amyloïdopathie, et n'évoquera les biomarqueurs sanguins que comme des perspectives.

PHYSIOPATHOLOGIE DES BIOMARQUEURS DU LIQUIDE CÉRÉBROSPINAL

Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus biologique ou pathologique, qui peut être utilisée à visée diagnostique, pronostique ou thérapeutique, c'est-à-dire, pour évaluer l'effet d'un traitement. Le LCS est en contact indirect avec le liquide interstitiel du parenchyme cérébral. Toutes les modifications biochimiques de ce dernier y sont donc potentiellement reflétées. Relativement facile d'accès par la ponction lombaire, le LCS a très tôt été identifié comme une source potentielle de biomarqueurs de maladies neurodégénératives. Entre 1984 et 1986, le peptide $A\beta_{1-42}$ et la protéine tau ont été identifiés comme les composants protéiques majoritaires des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires, respectivement. Logiquement, $A\beta_{1-42}$ et tau ont rapidement été dosés dans le LCS (Fig. 1).

Biomarqueurs de pathologie amyloïde

Les premiers dosages immuno-enzymatiques d' $A\beta_{1-42}$ sont apparus en 1995 après l'échec du dosage de toutes les formes de peptide $A\beta$ ($A\beta$ total) à discriminer MA et témoins. Si la diminution de la concentration d' $A\beta_{1-42}$ est rapidement mise en évidence dans la MA, il a fallu attendre quelques années pour obtenir la démonstration qu'elle est bien le reflet de la pathologie amyloïde. La diminution de la concentration d' $A\beta_{1-42}$ est en effet fortement corrélée à la charge amyloïde à l'autopsie [3]. L'avènement de la tomographie par émission de positons (TEP) amyloïde, utilisant des ligands radioactifs spécifiques des dépôts de peptide β -amyloïdes, a permis de corriger le biais de délai entre la mesure et le décès inhérent aux séries autopsiques. L'utilisation de la TEP amyloïde comme critère de jugement a permis de montrer une corrélation négative entre la rétention corticale du traceur et la concentration

d' $A\beta_{1-42}$ [4]. L'approche dichotomique (concentration normale ou pathologique d' $A\beta_{1-42}$ et TEP amyloïde négative ou positive) en utilisant des valeurs seuils définies a priori montre une concordance de 95 % entre les résultats de la TEP amyloïde et ceux du dosage d' $A\beta_{1-42}$ dans le LCS [4].

Dans la MA, la concentration d' $A\beta_{1-42}$ est abaissée en moyenne à 56 % des valeurs normales [4]. La diminution d' $A\beta_{1-42}$ serait liée à son caractère très hydrophobe, prompt à s'agréger en feuillets β . Cette caractéristique physico-chimique entraînerait sa captation rapide par les dépôts amyloïdes dès lors qu'ils se forment, et une diminution de sa libération dans le liquide interstitiel et le LCS. De complexes analyses de protéomique quantitative semblent confirmer une diminution de la clairance d' $A\beta_{1-42}$ dans la MA sporadique [5]. Contrairement à l' $A\beta_{1-42}$ qui s'accumule dans les dépôts diffus et la couronne neuritique des plaques séniles, à proximité de la pathologie neurofibrillaire, l' $A\beta_{1-40}$ a une propension à s'accumuler dans le centre compact des plaques sénile et dans la média des artérioles cérébrales [6]. Néanmoins, la diffusion des protéines entre le liquide interstitiel du parenchyme cérébral et le LCS recèle encore bien des inconnues, en physiologie comme en pathologie, et tous les mécanismes aboutissant à la diminution d' $A\beta_{1-42}$ ne sont pas encore compris [7].

La concentration d' $A\beta_{1-42}$ dans le LCS dépend également de la production totale d' $A\beta$. Les « forts producteurs » d' $A\beta$ ont par conséquent des concentrations d' $A\beta_{1-42}$ plus élevées. En présence d'une pathologie amyloïde, la concentration d' $A\beta_{1-42}$ s'abaisse également mais peut rester dans les normes. Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ permet d'appréhender cette diminution relative d' $A\beta_{1-42}$ [8]. $A\beta_{1-40}$ étant le produit de clivage principal de l'APP, bien plus abondant que l' $A\beta_{1-42}$, son dosage peut être considéré comme une bonne approximation de l' $A\beta$ totale. Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ est mieux corrélé à la charge amyloïde en TEP et serait moins sensible aux pathologies non MA qu' $A\beta_{1-42}$ [9]. Il permet de réduire le nombre de profils dissociés (A-T+ et A-T-, voir ci-après) [10]. Pour mémoire le terme de « fort producteur » d' $A\beta$, couramment employé, est impropre car on ignore si cette élévation de la concentration d' $A\beta$ résulte d'une surproduction ou d'une diminution de clairance.

Biomarqueurs de taupathie

Les premiers dosages immuno-enzymatiques de protéine T-tau sont apparus en 1993. Si le dosage discriminait, dès les premières expériences, MA et témoins, il est vite apparu que l'élévation de T-tau n'était pas spécifique, puisqu'elle est observée dans les traumatismes crâniens ou les accidents vasculaires cérébraux. La protéine T-tau est également élevée de façon majeure dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ce qui en fait un marqueur de neurodégénérescence non-spécifique [11]. Néanmoins, il existe une corrélation positive entre la concentration de T-tau dans le LCS et la pathologie neurofibrillaire [3]. T-tau s'élève dès les premiers stades de Braak, qui définissent la progression temporo-spatiale des dégénérescences neurofibrillaires. Néanmoins, l'élévation de T-tau ne survient que s'il y a une pathologie amyloïde associée [3]. Dans la MA et les autres taupathies, la protéine tau est hyperphosphorylée sur de nombreux acides aminés préalablement à son agrégation. La phosphorylation de tau ne s'élevant pas ou peu après un accident vasculaire cérébral, ni dans les autres pathologies neurodégénératives, son dosage a été testé comme marqueur spécifique de la MA. Des corrélations

2

Pour citer cet article : Leroy M, et al. Biomarqueurs du liquide cébrospinal. Pratique Neurologique – FMC (2021), <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.03.014>

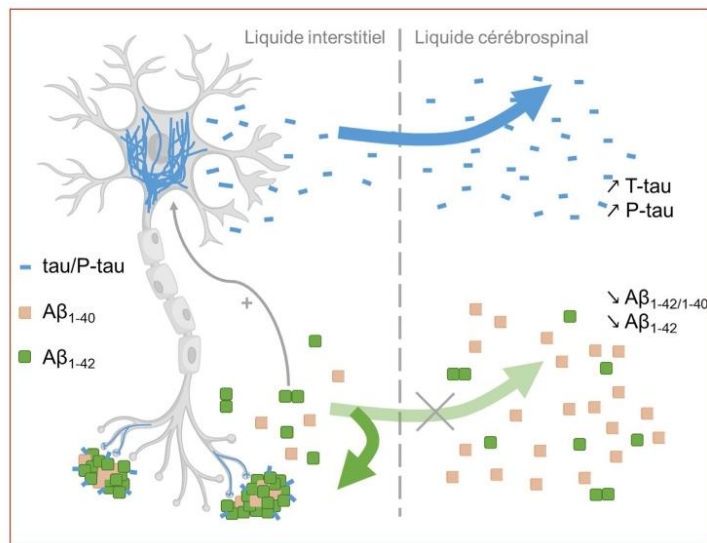


Figure 1. Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide cérébrospinal. Représentation schématique d'un neurone siège d'une dégénérescence neurofibrillaire (inclusions filamenteuses de protéine tau hyperphosphorylée dans le soma, représentées en bleu) et de neurites dystrophiques (inclusions de protéine tau dans les terminaisons axonales, également représentées en bleu), en contact avec une plaque neuritique (ou plaque sénile), qui est constituée d'un cœur de dépôts d'A β ₁₋₄₂ (représentés en vert) et d'une couronne neuritique (en bleu). L'élévation de la concentration de protéine tau totale et phosphorylée dans le liquide cérébrospinal (LCS) serait liée à la lyse neuronale ou à une libération par le neurone de la protéine tau pathologique. La diminution relativement sélective de la concentration du peptide A β ₁₋₄₂ dans le LCS serait liée à son agrégation dans les plaques séniles. A β ₁₋₄₀, le produit de clivage majoritaire de la protéine précurseur de l'amyloïde APP, n'est pas affecté.

positives entre P-tau et la pathologie neurofibrillaire ont été identifiées sur des études de corrélations autopsiques [3]. La protéine P-tau₁₈₁, dont le dosage immunoenzymatique est apparu dès 1995, s'est ensuite imposée dans les kits commerciaux. Ce n'est que récemment que l'avènement de la TEP-Tau a permis de corrélérer « en temps réel » les biomarqueurs du LCS et la pathologie tau, montrant une excellente corrélation entre T-tau ou P-tau et la rétention du ligand de tau dans les régions les plus susceptibles à la pathologie Alzheimer [12,13]. Seuls certains sujets asymptomatiques peuvent présenter une pathologie tau débutante dans les régions temporales internes en l'absence d'élévation de P-tau [13].

Ainsi observe-t-on dans la MA une élévation moyenne des concentrations de T-tau et de P-tau à 254 % et 188 % de la norme, respectivement [14], mais seule P-tau est le témoin spécifique de la pathologie neurofibrillaire. De façon probablement un peu simpliste, on a longtemps estimé que la lyse neuronale entraîne une diffusion de T-tau et P-tau dans le liquide interstitiel puis dans le LCS. De nombreuses questions restent cependant en suspens, comme l'absence d'élévation de ces biomarqueurs dans les taupathies non-MA [15]. On ignore encore si T-tau et P-tau s'élèvent lorsque pathologie neurofibrillaire n'est pas associée à une pathologie amyloïde, comme c'est le cas dans la taupathie primaire liée à l'âge (PART) [16]. Des données récentes suggèrent que c'est la pathologie amyloïde qui induit une augmentation de la

production et de la libération de tau dans le LCS [17], remettant en cause l'indépendance des biomarqueurs : l'élévation des biomarqueurs de taupathie pourrait être conditionnée par la présence d'une pathologie amyloïde dans la MA.

Enfin la protéine tau comporte de nombreux sites de phosphorylation pathologique dans la MA. Si P-tau₁₈₁ s'est imposé de façon opportuniste, l'anticorps reconnaissant ce résidu ayant montré d'excellents résultats, tous les sites de phosphorylation n'ont pas été testés. Récemment le dosage de P-tau₂₁₇ dans le LCS a montré de meilleures corrélations avec la TEP-Tau et un meilleur pouvoir de discrimination entre MA et maladies apparentées que P-tau₂₃₁ [18], imposant P-tau₂₁₇ comme le futur biomarqueur de référence de la pathologie tau de la MA.

Une utilisation éclairée des biomarqueurs requiert de connaître les principes du dosage, ses limites et les facteurs pré-analytiques et analytiques susceptibles de perturber les mesures.

DOSAGE DES BIOMARQUEURS

Le statut ambigu des biomarqueurs entre soin courant et recherche a pu freiner le développement des tests, et mettre en cause leur fiabilité pour le soin courant [19]. Néanmoins,

3

Pour citer cet article : Leroy M, et al. Biomarqueurs du liquide cérébrospinal. Pratique Neurologique – FMC (2021), <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.03.014>

ces dernières années de nouveaux tests ont été développés. Leur diversité, l'absence de standardisation, et les techniques de dosage différentes posent le problème de leur comparabilité. Un dosage précis, reproductible et fiable des biomarqueurs est essentiel pour établir des valeurs seuil solides pour le diagnostic de la MA. Cependant, comme pour tout marqueur biologique, un certain nombre de variables peuvent affecter les mesures. Parmi les facteurs de variabilité, certains d'ordre pré-analytique ou analytique peuvent être contrôlés par les laboratoires. Des programmes de contrôles de qualité externes évaluent la part de variabilité restante.

Facteurs pré-analytiques

Les facteurs pré-analytiques (prélèvement et tubes de prélèvement, conditions d'acheminement, contamination par du sang, conservation au laboratoire) sont la cause d'au moins 40-60 % de la variabilité [20]. Les contrôles imposent des procédures rigoureuses de prélèvement.

La ponction lombaire, d'abord, doit être réalisée selon les recommandations récentes de la HAS (<https://uriz.fr/ezXA>). L'utilisation d'une aiguille atraumatique à extrémité mousse, qui limite le risque de brèche méningée et d'hypotension du LCS symptomatique (syndrome « post-ponction lombaire »), doit être systématique. Le volume de prélèvement étant plus important que pour les ponctions lombaires réalisées couramment dans le service des urgences pour les suspicions de méningite ou d'hémorragie méningée, les praticiens sont parfois rétifs à l'utilisation des aiguilles atraumatiques qui sont souvent de petit calibre. Or il existe des références d'aiguilles atraumatiques de gros calibre. Le prélèvement s'effectue dans les espaces intervertébraux entre L3 et L5, et le LCS pour le dosage est recueilli après avoir éliminé les 20 premières gouttes. Le jeûne, l'heure de prélèvement, l'ordre des échantillons n'ont pas d'influence significative sur les résultats [21] même si l'on conseille de réaliser les prélèvements sur une fenêtre de temps limitée (le matin avant 13 heures).

Les biomarqueurs, plus particulièrement les peptides amyloïdes $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-40}$, peuvent s'adsorber à la surface des tubes. Les tubes en polystyrène ou en verre sont à proscrire. Les tubes en polypropylène sont préconisés, mais les concentrations mesurées restent sensibles à la nature des parois (pourcentage en polypropylène variable, traitements de surface) [22]. L'adsorption au tube se fait très rapidement, dans les 5 premières minutes, ce qui rend impossible le transvasement dans un nouveau tube adéquat si une erreur était faite au moment du prélèvement [23].

Enfin acheminement, traitement et conservation avant analyse doivent également respecter certaines règles :

- les délais maximum d'acheminement au laboratoire local dépendent de la température d'acheminement mais aussi du tube de prélèvement utilisé : ils sont de 24 heures à température ambiante et de 72 h à une semaine à 4 °C ;
- la centrifugation des échantillons permet d'éliminer les cellules sanguines en cas de contamination sanguine légère de l'échantillon de LCS (< 5000 GR/ μ L). Les échantillons sont ensuite conservés à -80 °C jusqu'à analyse [24]. Le transport à -20 °C des aliquots congelés vers le laboratoire central réalisant les dosages est possible. Il est admis que 3 cycles de congélation/décongélation n'affectent pas le dosage des biomarqueurs [21].

Jusqu'à présent, les dosages immuno-enzymatiques manuels, réalisés par grandes séries, justifiaient la

congélation des échantillons jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant de prélèvements. L'apparition des automates de mesure ouvre la voie aux dosages en continu, sur des échantillons frais de LCS, ce qui induit une nouvelle source de variabilité potentielle. Il existerait des différences faibles mais significatives de concentration des biomarqueurs entre échantillons frais et congelés [25].

En tout état de cause, ces facteurs pré-analytiques de variabilité influencent beaucoup plus le dosage des peptides amyloïdes que des protéines T-tau et P-tau. Cependant $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-40}$ étant affectés de façon identique, le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ serait beaucoup moins sensible à cette variabilité [26].

Il ne s'agit pas d'un sujet trivial car des procédures pré-analytiques différentes peuvent aboutir à des divergences dans les diagnostics biologiques de MA [27]. Les effets des conditions pré-analytiques sur la variabilité des résultats peuvent être réduits par une harmonisation des procédures, incluant une standardisation des tubes de prélèvement, comme cela a été effectué en France [28].

Facteurs analytiques

Le dosage des biomarqueurs est réalisé par de tests immunologiques non compétitifs de type sandwich. Les techniques diffèrent soit par la nature de la phase solide utilisée soit par la méthode de détection. Celle majoritairement adoptée en France et en Europe est l'Innotest®, une technique Elisa (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) « sandwich » disponible depuis 1995 et aujourd'hui commercialisée par Fujirebio® (anciennement Innogenetics®) et proposant le dosage des quatre biomarqueurs $A\beta_{1-42}$, T-tau, P-tau et $A\beta_{1-40}$. Aux États-Unis, en particulier pour le projet ADNI, la technique initialement utilisée était un système multi-analytique, le Luminex100 Microsphere System®, basé sur l'utilisation de microsphères fluorescentes et disponible depuis 2005. Le kit commercialisé par Fujirebio® (INNO-BIA AlzBio3), qui a été très utilisé aux États-Unis, permet le dosage simultané d' $A\beta_{1-42}$, T-tau, et P-tau.

Depuis peu, des automates utilisant des méthodes de détection plus sensibles que l'ELISA classique sont proposés par plusieurs fournisseurs : Lumipluse® de Fujirebio® ; Elecsys® de Roche® et la plateforme MSD de Mesoscale Discovery®. Ils présentent l'avantage d'une rapidité de rendu des résultats, d'une diminution des coefficients de variation, et de meilleures répétabilité et fidélité intermédiaire. Cependant, chaque type d'automate possède des limites de détection et de quantification propres ainsi que des seuils d'interprétation différents, ce qui engendre une nouvelle variabilité d'un laboratoire à l'autre. Enfin, des techniques de spectrométrie de masse sont en développement. Elles ont l'avantage de s'affranchir de l'utilisation d'anticorps (source de variabilité et d'interférences notamment avec des anticorps hétérophiles).

C'est la spectrométrie de masse qui est utilisée comme mesure de référence, indispensable à la standardisation des dosages. La standardisation est en effet nécessaire pour pouvoir comparer les résultats des différents laboratoires et envisager l'utilisation de valeurs seuils universelles [29,30]. Les études montrent qu'il existe un facteur de 2 à 3 entre les valeurs seuil les plus basses et les plus élevées utilisées par les centres européens [29] ! Des efforts considérables ont été réalisés pour cette standardisation, selon 3 axes majeurs : le développement de matériel de référence, le développement de techniques de mesure de référence et la création de

programmes de contrôle de qualité externes internationaux. L'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) a mis en place un groupe de travail (*Working group for CSF proteins WG-CSF*) pour faciliter la standardisation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Deux méthodes de quantification d'A β_{1-42} par spectrométrie de masse ont ainsi été validées, conduisant les fournisseurs de kits A β_{1-42} à recalibrer leurs dosages de façon à rendre des résultats standardisés pour A β_{1-42} [31]. Le programme international de contrôle de qualité externe de l'association Alzheimer (*Alzheimer's Association QC Program*) a ainsi montré pour le peptide A β_{1-42} une réduction de la variabilité inter-laboratoire de 15 % à 9 % entre 2017 et 2020, témoignant d'une meilleure fiabilité du dosage A β_{1-42} depuis son automatisation et sa standardisation. La standardisation des dosages de T-tau et P-tau est encore en cours.

VALEUR DES BIOMARQUEURS POUR LE DIAGNOSTIC POSITIF ET NÉGATIF DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

L'intérêt des biomarqueurs lors du processus du diagnostic peut être évalué grâce à des paramètres comme le Likelihood ratio (LR) et les valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN). Selon une revue systématique récente, les biomarqueurs du LCS montrent de faibles valeurs LR pour la prédiction de MA chez des patients MCI : 2,7 pour T-tau, 0,39 pour P-tau et 0,29 pour P-tau/rapport amyloïde. Les valeurs prédictives négatives sont meilleures que les valeurs prédictives positives (VPN/VPP : 84/62 %, 81/48 % et 85/58 % respectivement pour T-tau, P-tau et P-tau/rapport amyloïde) [32].

Démence de la maladie d'Alzheimer

Dès les premières études de validation, les biomarqueurs ont montré leur sensibilité et leur spécificité élevées pour différencier les patients souffrant de démence liée à la MA des témoins. Au stade de démence néanmoins, l'intérêt principal des biomarqueurs est le diagnostic différentiel avec une autre maladie neurodégénérative ou cérébrovasculaire. Confirmant les données de la revue systématique sus-mentionnée, une large étude réalisée dans un centre mémoire néerlandais, incluant une majorité de patients déments, montrait que la sensibilité des trois biomarqueurs du LCS pour le diagnostic de MA était très élevée (92 %), mais que leur spécificité n'atteignait que 66 % (seules 66 % des maladies apparentées avaient des biomarqueurs normaux) [15]. Les biomarqueurs de MA étaient notamment présents dans près de la moitié des démences à corps de Lewy et une proportion substantielle de démences fronto-temporales ou de démences vasculaires. Il faut néanmoins différencier la spécificité pour le diagnostic clinique de MA, en effet médiocre, de la spécificité pour la pathologie Alzheimer, considérablement meilleure. Il existe une pathologie Alzheimer significative dans la majorité des cas de démence à corps de Lewy [33] et la pathologie Alzheimer est fréquemment présente comme pathologie secondaire à l'autopsie. Considérer la pathologie Alzheimer plutôt que le diagnostic clinique de MA améliore beaucoup la spécificité, comme nous en avons fait l'expérience (Fig. 2).

Maladie d'Alzheimer prodromale

C'est au stade pré-démence que les biomarqueurs de la MA ont le plus d'intérêt, généralement pour le diagnostic différentiel entre MA et les causes non dégénératives de trouble neurocognitif mineur. Or même en l'absence de traitement curatif, il existe un faisceau d'arguments pour recommander un diagnostic au moment opportun de la MA, précoce mais éclairé, au moment où le patient et ses proches peuvent en tirer le plus de bénéfices [34]. Le diagnostic clinique de MA s'il n'est étayé que par l'imagerie morphologique est entaché d'un risque d'erreur de 20 à 30 %, d'autant plus élevé que le trouble cognitif est plus léger [35].

La démonstration éclatante de l'intérêt des biomarqueurs du LCS à ce stade a été apportée par l'étude de Oscar Hansson en 2006 [36]. Dans une cohorte prospective de patients souffrant de trouble cognitif léger et suivis pendant 4 à 7 ans, la combinaison d'une diminution d'A β_{1-42} et d'une élévation de T-tau et de P-tau prédisait l'évolution vers une démence de la MA avec une sensibilité de 95 %. Le triple dosage avait une spécificité de 87 % pour différencier la MA du trouble cognitif léger stable ou d'autres démences. Ces résultats impressionnants ont été confirmés dans d'autres grandes cohortes. Pourtant une méta-analyse de la littérature Cochrane en 2017 n'a retenu qu'un intérêt clinique limité des biomarqueurs pour le diagnostic de MA au stade de trouble cognitif léger. La méta-analyse soulignait leur bonne valeur prédictive négative (c'est-à-dire la capacité des biomarqueurs à écarter la MA en cas de négativité) mais une fois encore leur spécificité limitée, induisant un risque de surdiagnostic de MA. Devant la diversité des méthodes et des valeurs seuil utilisées, les analystes de Cochrane appelaient également à une standardisation des méthodes d'analyse [19].

Maladie d'Alzheimer préclinique

Plusieurs cohortes de sujets asymptomatiques, âgés ou porteurs d'une mutation responsable de formes autosomales dominantes de MA, montrent qu'A β_{1-42} est le premier biomarqueur du LCS à se positiver, avant les marqueurs de tauopathies [37]. L'hypométabolisme, l'atrophie et les troubles cognitifs mesurables apparaissent en dernier. Cette séquence d'apparition des biomarqueurs semble conforter l'hypothèse de la cascade amyloïde, qui fait de la pathologie amyloïde le primum movens de la MA, mais un seuil de détection plus bas des biomarqueurs d'amyloïdopathie pourrait également donner l'impression d'une positivité plus précoce [38].

Lorsque la MA préclinique est définie par la présence de marqueurs d'amyloïdopathie (A+) en l'absence de trouble cognitif mesurable, la prévalence de la MA préclinique devient considérable (31 % dans une cohorte américaine de sujets ≥ 65 ans de 73 ans d'âge moyen [39]). La pertinence clinique de cette conception de la MA préclinique est débattue car la progression vers un stade symptomatique de la MA peut s'étendre sur 10 à 15 ans avec de fortes variabilités interindividuelles [39]. Dans la cohorte susmentionnée [38], le taux de progression à 5 ans vers une MA symptomatique en cas de diminution isolée d'A β_{1-42} (A+T-) n'était que de 11 % à 5 ans, de 23 % en cas d'élévation conjointe de T-tau ou P-tau (A+T+). Plus opérationnelle, une autre définition de la MA préclinique requiert la positivité des biomarqueurs de tauopathie et d'amyloïdopathie (A+T+), situation associée à un risque de progression vers une MA symptomatique bien

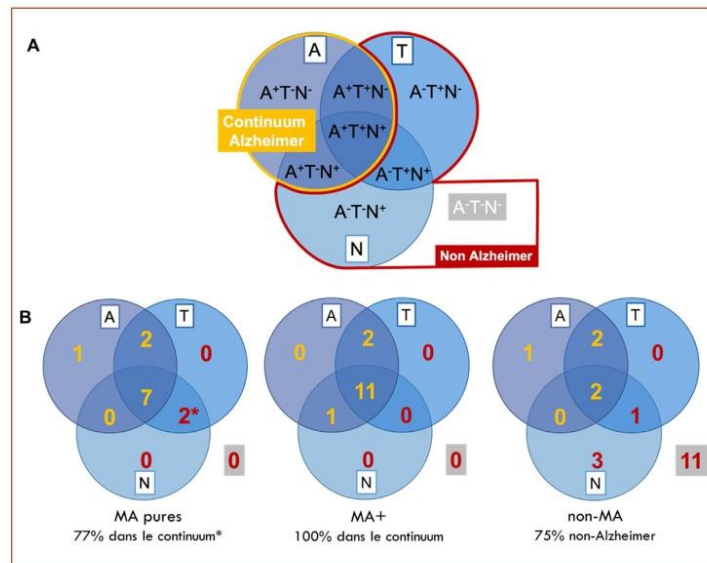


Figure 2. Corrélations entre biomarqueurs et diagnostic neuropathologique dans la cérébrothèque lilloise. A. La classification ATN propose une interprétation simplifiée des biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) en fonction de 3 critères : A représente les biomarqueurs de pathologie amyloïde (Aβ1-42 ou ratio Aβ1-42₄₀); T les biomarqueurs de pathologie tau (P-tau); N les biomarqueurs de neurodégénérescence (T-tau). Des marqueurs de neuroimagerie peuvent se substituer aux biomarqueurs du LCS quand ils sont disponibles. Le continuum MA est défini par un profil A+T×N×, et les pathologies non-Alzheimer par un profil A-T×N×. B. Corrélations entre diagnostic neuropathologique et profil ATN dans les maladies d'Alzheimer (MA) pures, dans les MA associées à une autre pathologie vasculaire ou dégénérative (MA+) ou dans les pathologies non-MA. 77 %* des MA pures et 100 % des MA+ sont dans le continuum MA, quand seulement 74 % des non-MA ont un profil de biomarqueurs non-MA. *Le ratio Aβ1-42₄₀ n'était pas disponible pour les 2 cas de MA pure A-T+N+, ce qui aurait pu permettre de les reclasser en A+T+N+.

plus important. Selon cette définition les situations A+T- ou A-T+ sont considérées comme « à risque de MA » [40].

Place des biomarqueurs dans les critères diagnostiques

Depuis 2007 [1], les critères diagnostiques de MA, qui n'avaient pas évolués depuis 1984, ont connu plusieurs actualisations. Deux groupes, celui de l'Alzheimer's Association et de l'Institut National du Vieillessement américains (NIA-AA), d'une part, et le Groupe de Travail International (IWG) mené par le Pr Bruno Dubois, d'autre part, ont publié des recommandations successives, ce qui peut manquer de lisibilité pour les praticiens non spécialisés. Selon les critères diagnostiques de recherche IWG-2, la MA au stade symptomatique est définie par l'association (1) d'un phénotype clinique spécifique (de MA typique à début amnésique ou de MA atypique à début focal non-amnésique) et (2) de marqueurs de pathologie Alzheimer dans le LCS [41]. En évoluant vers une définition purement biologique de la MA, les critères du NIA-AA de 2018 ont provoqué un changement de paradigme majeur. Ils reposent sur le système de classification ATN, où A représente les marqueurs d'amyloïdopathie,

T de pathologie Tau (P-tau en ce qui concerne les biomarqueurs du LCS) et N de neurodégénérescence non-spécifique (T-tau en ce qui concerne les biomarqueurs du LCS; Fig. 2 et Tableau I). Selon ces critères encore controversés, la MA est définie par un profil biologique A+T+, et le profil A+T- est défini comme une modification pathologique de type Alzheimer, assimilée avec A+T+ au *continuum Alzheimer* [2]. Si ces critères ont été diffusés comme critères de recherche, ils influencent évidemment beaucoup la pratique clinique à l'heure où l'on promeut un diagnostic précoce et fiable pour permettre une prise en soins personnalisée [34]. Les derniers critères diagnostiques de MA pour le soin courant publiés en 2011 ne prennent pas en compte les biomarqueurs, même au stade de trouble cognitif léger [42,43].

LIMITES DES BIOMARQUEURS DU LIQUIDE CÉRÉBROSPINAL

L'excellente sensibilité des biomarqueurs du LCS ne doit pas occulter la possibilité de faux positifs, de résultats ambigus et plus rarement de faux négatifs (Tableau II). La confrontation

Pour citer cet article : Leroy M, et al. Biomarqueurs du liquide cébrospinal. Pratique Neurologique – FMC (2021), <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.03.014>

Tableau I. Biomarqueurs A/T/N.

Biomarqueurs A/T/N
A : marqueurs d'agrégation de A β A β_{1-42} ou A β_{1-42} /A β_{1-40} dans le LCS TEP amyloïde
T : marqueurs d'agrégation de tau P-tau dans le LCS TEP Tau
N : marqueurs de neurodégénérescence ou de mort neuronale IRM TEP FDG T-tau dans le LCS

des biomarqueurs du LCS à la TEP amyloïde peut contribuer à trancher les dilemmes diagnostiques [44]. Elle n'est malheureusement pas autorisée à ce jour en France en dehors de protocole de recherche. Le cas particulier des sujets très âgés (≥ 85 ans) mérite également d'être abordé.

Le cas des suspicions de pathologie non-Alzheimer (SNAPs)

Depuis quelques années, l'acronyme SNAP (*suspected non-Alzheimer pathology*) est utilisé pour désigner les profils A-N+. Les SNAPs correspondent à une atteinte dégénérative (N+) ressemblant à la MA chez des patients n'ayant pas de marqueurs de pathologie amyloïde (A-) [45].

La situation où T-tau est élevé de façon isolée (A-T-N+) ne fait en général pas l'objet de questionnements, T-tau étant reconnu comme un marqueur non-spécifique de neurodégénérescence. Ce profil évoque une pathologie non-Alzheimer,

Tableau II. Interprétation difficile des biomarqueurs du LCS : pertes cliniques.

Cas	Description
Cas 1 A+T+	<p>Un homme de 67 ans consulte amené par son fils pour des épisodes confusionnels répétés évoluant depuis 6 mois, spontanément résolutifs, ayant suscité plusieurs consultations aux urgences. L'entretien avec ce patient méfiant mais au comportement adapté ne rapporte que quelques troubles mnésiques rationalisés. Son fils prend le médecin à part et rapporte des propos souvent incohérents au réveil ou au lever de sieste, un ralentissement idéomoteur et des difficultés à la conduite automobile (désorientation spatiale, mauvaise appréciation des distances). Les hospitalisations aux urgences avaient été suscitées par des épisodes de paramnésie reduplicative, au cours desquels il était persuadé que sa maison avait été échangée avec celle du voisin, et semblait percevoir des personnages dans le salon</p> <p>Le MMSE est à 18/30 (rappel 0/3, échec à l'épreuve de calcul et à la copie de figure)</p> <p>L'IRM encéphalique montre une leucopathie modérée d'allure vasculaire et une atrophie corticale modérée à prédominance postérieure</p> <p>Biomarqueurs du LCS^a : P-tau 150(1) ; T-tau 874(1) ; Aβ_{1-42} 303(1) pg/mL ; Aβ_{1-42}/Aβ_{1-40} 3,4 % (1)</p> <p><i>Interprétation : cette vignette clinique remplit les critères de démence à corps de Lewy (DCL) probable. Le risque ici serait de retenir uniquement le diagnostic de MA sur la foi des biomarqueurs et de ne pas traiter le patient en fonction. Les biomarqueurs de MA, fréquemment positifs dans la DCL, sont associés à un pronostic péjoratif</i></p>
Cas 2 A+T+	<p>Une femme de 73 ans ayant un antécédent de syndrome anxiodépressif chronique sous Bromazépam, vivant seule à son domicile de façon parfaitement autonome, est hospitalisée aux urgences pour un syndrome délirant et hallucinatoire bruyant apparu depuis quelques jours. Elle présente la conviction que le fils de son ami d'origine corse appartient à la mafia et envisage de la tuer, elle et quatre autres personnes. En outre, l'un de ses voisins ne serait pas la personne qu'il dit être. Le délire est systématisé, de mécanisme interprétatif et hallucinatoire (entend des conversations à travers les murs), et entraîne un surcroît d'anxiété, une insomnie et une agitation. Légèrement désorientée aux urgences elle est transférée dans le service de neurologie où la MoCA réalisée au cours de son séjour est à 18/20. L'IRM montre une légère atrophie cortico-sous-corticale en rapport avec l'âge.</p> <p>Biomarqueurs du LCS^a : P-tau 125(1) ; T-tau 892(1) ; Aβ_{1-42} 602(1) pg/mL</p> <p>Un diagnostic de MA ou de DCL est posé, un traitement par Rivastigmine et Clozapine introduit et cette patiente est institutionnalisée. Après quelques mois de traitement par Clozapine, le syndrome délirant cède complètement, et la MoCA est à 25/30 à la consultation de suivi ; aucun trouble cognitif n'est rapporté par la fille de la patiente ou le personnel soignant. La consultation de suivi à 2 ans de l'épisode initial dévoile un trouble de la mémoire épisodique au test de Gröber et Buschke (RLR16)</p> <p><i>Interprétation : la présentation initiale très bruyante, avec un syndrome délirant systématisé en l'absence de troubles cognitifs antérieurs, est peu évocatrice d'une maladie neurodégénérative, et de fait les troubles cognitifs observés en phase délirante ont été régressifs sous traitement antipsychotique. Le diagnostic de MA ici a été porté à un stade vraisemblablement préclinique, sur des manifestations correspondant à un trouble psychiatrique primaire concomitant (probable pathologie psychiatrique ancienne non diagnostiquée). Si la ponction lombaire n'était pas une faute, on mesure ici les conséquences de la surinterprétation de ses résultats (vente de l'appartement, institutionnalisation)</i></p>

7

Pour citer cet article : Leroy M, et al. Biomarqueurs du liquide cébrospinal. Pratique Neurologique – FMC (2021), <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.03.014>

Tableau II. Interprétation difficile des biomarqueurs du LCS : perles cliniques (suite).

Cas	Description
Cas 3 A-T+	<p>Un homme de 67 ans se présente amené par son épouse pour des troubles de la mémoire évoluant depuis 4 ans. L'entretien retrouve surtout des troubles attentionnels chez ce patient avenant voire jovial, de même qu'une anosognosie et une impulsivité. Dans cette fratrie de 9, l'un de ses frères est suivi pour un trouble bipolaire d'apparition tardive et un autre pour des troubles cognitifs débutants</p> <p>Le MMSE est à 25/30, l'évaluation neuropsychologique retrouve un trouble de la mémoire épisodique verbale de profil hippocampique au premier plan et une atteinte attentionnelle et exécutive au second. La Mattis est à 120/144. L'examen neurologique retrouve un déficit douteux des psaos (ébauche de signe du tabouret). L'IRM retrouve une atrophie cortico-sous-corticale modérée diffuse</p> <p>Biomarqueurs du LCS^a : P-tau 79(1) ; T-tau 549(1) ; Aβ_{1-42} 953(N) pg/mL</p> <p><i>Interprétation : face à ce profil A-T+ le ratio Aβ_{1-42}/Aβ_{1-40} aurait été intéressant pour voir si le statut amyloïde était réellement négatif. Néanmoins les valeurs proches du seuil des marqueurs de taupathie et les atypies cliniques, malgré la prééminence des troubles mnésiques sur le profil cognitif, doivent faire considérer le diagnostic de MA avec prudence. Dans les deux années qui suivent, ce patient va développer des troubles du comportement plus importants et une sclérose latérale amyotrophique. Une mutation C9ORF72 est finalement mise en évidence</i></p>
Cas 4 A+T-	<p>Une femme de 58 ans se présente au centre national de référence des malades Alzheimer jeune. Un diagnostic de MA a été évoqué quand elle avait 52 ans mais elle n'a pas consulté de spécialiste. Elle présente une démence évoluée à la première consultation. Compte tenu de l'importance d'un diagnostic précis et des répercussions familiales éventuelles, une ponction lombaire est réalisée après discussion éthique chez une patiente qui ne présente pas d'opposition au geste</p> <p>Biomarqueurs du LCS^a : P-tau 41(N) ; T-tau 286(N) ; Aβ_{1-42} 268(1) pg/mL</p> <p>Une vérification histologique effectuée à son décès 3 ans plus tard confirme la MA (stade VI de Braak et phase 4 de Thal, soit A3C3B3 selon la codification ABC, indiquant une probabilité forte que les changements neuropathologiques soient liés à une MA)</p> <p><i>Interprétation : le profil A+T- dans une démence avancée aurait pu faire écarter le diagnostic de MA. Ce cas clinique incite à la prudence et semble confirmer que les marqueurs de taupathie, qui diminuent au fil de la maladie, peuvent dans certains cas retrouver des valeurs normales</i></p>
Cas 5 A-T-	<p>Un homme de 70 ans se présente en consultation mémoire pour une plainte mnésique évoluant depuis 3 ans. Il présente de multiples facteurs de risque vasculaire et un antécédent d'accidents ischémiques transitoires. Le MMSE est à 23/30 et l'examen neuropsychologique montre plutôt des difficultés de récupération en mémoire épisodique, en faveur d'un trouble cognitif vasculaire. La plainte s'accroît néanmoins à l'âge de 78 ans, corrélée à une aggravation des performances en mémoire épisodique avec un profil hippocampique</p> <p>L'IRM montre une atrophie cortico-sous-corticale sus et sous tentorielle prédominant dans les régions temporales internes et une leucoaraiose. La scintigraphie au HMPAO montre une hypoperfusion des carrefours postérieurs prédominant à gauche, étendue au cortex préfrontal et à la région temporo-mésiale gauche</p> <p>Biomarqueurs du LCS^a : P-tau 61(N) ; T-tau 324(N) ; Aβ_{1-42} 1211(N)</p> <p>Une vérification histologique est effectuée à son décès à 85 ans. Une maladie à grains argyrophiles temporo limbique intriquée à des lésions vasculaires est mise en évidence</p> <p><i>Interprétation : un profil A-T- est en défaveur d'une MA, malgré une présentation clinique et paraclinique très en faveur d'une MA ou d'un trouble cognitif mixte. Ce cas est exemplaire des difficultés de corrélations clinico-pathologiques. De son vivant, la seule atypie allant contre le diagnostic de MA était la faible évolutivité des troubles</i></p>

^aNormes du laboratoire : P-tau < 73 ; T-tau < 525 ; A β_{1-42} < 615 pg/mL ; ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} < 5,6 %.

et peut être observé après un infarctus cérébral ou un traumatisme récent, ou dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob [11]. Lorsque les valeurs de T-tau dépassent 1200 pg/mL, un algorithme (basé sur la durée d'évolution clinique, la protéine 14-3-3 et le rapport A β_{1-42} /P-tau) a été proposé pour distinguer une étiologie due à la MCJ des autres étiologies [46]. On observe parfois une élévation marginale de P-tau dans des situations où T-tau est très élevée. Un ratio P-tau/T-tau a été proposé pour différencier l'élévation de P-tau spécifique de la MA de celle liée à l'élévation de T-tau [47]. T-tau est en revanche un marqueur peu sensible de neurodégénérescence, et il est évident que le statut N ne doit pas être déterminé avec ce

seul dosage, mais doit être confronté aux marqueurs de neuroimagerie. T-tau reste normal dans de nombreuses maladies apparentées. Le dosage de la chaîne légère des neurofilaments (NFL) dans le LCS, à ce titre, est un marqueur beaucoup plus sensible de mort neuronale (voir ci-après), et devrait être ajouté à la liste des marqueurs possible de N dans une future actualisation des critères diagnostiques [48].

C'est le profil A-T+ qui suscite le plus de perplexité chez les cliniciens, car P-tau est le biomarqueur le plus spécifique de la MA, d'apparition normalement retardée par rapport aux biomarqueurs d'amyloïdopathie. Dans une étude multicentrique sur des patients de consultation mémoire, le profil A-T+

8

Pour citer cet article : Leroy M, et al. Biomarqueurs du liquide cébrospinal. Pratique Neurologique – FMC (2021), <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.03.014>

représentait 25 % des patients T+ quand $A\beta_{1-42}$ était utilisé seul comme marqueur de pathologie amyloïde, et 10 % quand il était complété par le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ [49]. L'utilisation du ratio convertissait plus de la moitié des profils ambigus en profils de MA, ce qui encourage son usage systématique. Parmi les cas A-T+ restants, une majorité avait un phénotype clinique de démence frontotemporale [49]. Une élévation modérée de P-tau dans les démences frontotemporales appartenant au groupe des taupathies et dans les démences frontotemporales liées à une mutation *C9ORF72* ou *PGRN* a été montrée dans une série autopsique [50], et l'utilisation du ratio P-tau/ $A\beta_{1-42}$ est suggérée pour mieux discriminer MA et démence frontotemporale [51] (Tableau II, cas 3).

Profils A+T-

Le profil A+T- est la deuxième situation la plus problématique pour le clinicien. Les nouveaux critères diagnostiques de recherche considèrent ce profil comme appartenant au continuum Alzheimer, sensé correspondre au stade préclinique de la MA – un stade où la pathologie amyloïde prédominante ne devrait pas induire de trouble cognitif, et où l'on ne devrait pas pratiquer de ponction lombaire. Face à une telle situation, le clinicien doit d'abord considérer la positivité des biomarqueurs d'amyloïde comme une découverte fortuite et chercher une autre cause de déclin cognitif.

Parmi ces causes, l'hydrocéphalie chronique de l'adulte peut rendre compte d'un trouble cognitif léger et d'un résultat faux positif d' $A\beta_{1-42}$. En cas d'hydrocéphalie il existe une diminution de la concentration de l'ensemble des biomarqueurs, pouvant dépasser le seuil pathologique pour l' $A\beta_{1-42}$ [52]. Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ qui resterait normal pourrait contribuer au diagnostic différentiel entre hydrocéphalie chronique et pathologie amyloïde débutante [53].

Enfin ce profil peut être rencontré dans d'authentiques MA à la phase d'état (Fig. 2). Dans la MA il est établi que la concentration de T-tau et P-tau diminue au fil du temps, même si l'on ignore quelle proportion des cas peuvent rejoindre les valeurs normales [54] (Tableau II, cas 4).

Profils A+T+

Un profil de biomarqueur A+T+ ne doit en aucun cas clore la discussion diagnostique en concluant trop rapidement à une MA. C'est sur ce point que les nouveaux critères de MA [2] ont été le plus critiqués car l'absence de prise en compte du profil cognitif conduit à associer de façon automatique le trouble cognitif à la MA, quand une autre cause est possible. Dans les années à venir, l'utilisation large des biomarqueurs sanguins pourrait multiplier le risque de diagnostics par excès.

Deux situations doivent être envisagées devant un profil A+T+. Celle d'abord d'une MA associée, qui ne serait pas la cause dominante du trouble cognitif. Dans cette situation, qui explique en majeure partie la spécificité limitée des biomarqueurs dans les études, le résultat n'est un « faux positif » que vis-à-vis du diagnostic clinique principal. Les biomarqueurs identifient correctement la pathologie Alzheimer qui est fréquemment associée aux maladies à corps de Lewy [33], aux maladies des petites artères ou à d'autres pathologies neurodégénératives [55]. Ils n'en gardent pas moins une valeur pronostique forte, la présence d'une pathologie Alzheimer favorisant la progression des troubles cognitifs [56] (Tableau II, cas 1).

La situation où un trouble fonctionnel ou psychiatrique potentiellement réversible, cause de la plainte cognitive, amène à la réalisation d'une ponction lombaire positive ne devrait normalement pas survenir en soins courants (Tableau II, cas 2). Des manifestations neuropsychiatriques d'apparition tardive, trouble anxieux ou dépression en particulier, peuvent être observées au stade de MA préclinique et constituer des manifestations précoces de la MA [57]. Il est néanmoins recommandé de traiter le trouble neuropsychiatrique en première intention et de n'utiliser les biomarqueurs qu'en cas de progression ou de stagnation des troubles cognitifs malgré un traitement bien conduit.

La seconde situation à envisager est celle d'un authentique faux positif. Dans notre série autopsique, cette situation représentait 4 cas sur 20, ce qui est loin d'être négligeable (Fig. 2). Certains cas de démences frontotemporales, notamment liées à une mutation *C9ORF72*, peuvent être associés à une positivité des biomarqueurs de MA (A+, T+ ou A+T+) [58,59], à un âge où une comorbidité Alzheimer est peu vraisemblable.

Profils A-T-

Bien que l'excellente valeur prédictive négative des biomarqueurs soit reconnue par les analyses les plus critiques [19], la question de savoir si un profil A-T- peut écarter une MA mérite d'être posée. Dans notre cohorte autopsique, les patients ayant une pathologie Alzheimer significative n'avaient jamais de profil biochimique A-T- (Fig. 2). Une vaste étude du réseau e-PLM montrait que les patients remplissant les critères cliniques de MA probable et ayant un profil A-T- étaient rares (3,3 % d'une cohorte de 1098 MA cliniques ayant eu une ponction lombaire). Après un suivi clinique médian de 36 mois, 76 % avaient reçu un diagnostic alternatif [60]. Plusieurs entités pathologiques, comme la maladie à grains argyrophiles, la PART ou l'encéphalopathie TDP-43 liée à l'âge à prédominance limbique (LATE) pourraient rendre compte d'un syndrome amnésique mimant la MA à biomarqueurs normaux (Tableau II, cas 5). Le diagnostic différentiel est important car ces pathologies progressent bien plus lentement [16].

Biomarqueurs du liquide cérebrospinal chez le sujet très âgé

Il n'y a pas de tranche d'âge consensuelle pour définir le sujet très âgé. Le terme « oldest old » dans la littérature anglophone désigne les personnes âgées de plus de 85 ou 90 ans, un âge où les comorbidités et la coexistence de lésions vasculaires et dégénératives sont fréquentes [61], y compris chez les sujets non déments [62,63]. Ce paradoxe se retrouve en ce qui concerne les biomarqueurs de MA, qui discriminent mal les patients déments des non-déments chez les très âgés [64]. Néanmoins, l'utilisation des biomarqueurs du LCS reste pertinente indépendamment de l'âge et des comorbidités. Même si leur valeur prédictive négative (VPN) diminue avec l'âge, les biomarqueurs restent le meilleur outil disponible pour exclure une pathologie de type MA [64,65]. Les seuils ne diffèrent pas dans le sujet très âgé [65]. En cas de positivité, les biomarqueurs restent associés à un risque accru de déclin cognitif y compris chez le sujet non dément [66]. La valeur pronostique des biomarqueurs constitue l'un des arguments en faveur de leur utilisation : les pathologies à prédominance limbiques du sujet âgé, telles le LATE ou la maladie à grains argyrophiles, dans lesquelles on présume que les biomarqueurs sont

négatifs s'il n'existe pas d'association pathologique Alzheimer, peuvent mimer une présentation amnésique de MA mais leur évolution est beaucoup plus lente.

Le dosage des biomarqueurs dans le LCS chez les sujets très âgés garde donc une place en pratique clinique, mais doit s'inscrire dans une réflexion globale, en prenant compte des comorbidités et des souhaits des patients. Il est certainement plus pertinent en cas de présentation atypique, de stade précoce, et de conséquences thérapeutiques.

PLACE DES BIOMARQUEURS EN 2021 ET PERSPECTIVES

L'absence d'accès à l'imagerie moléculaire (TEP amyloïde et bientôt TEP tau) pour les patients français est unanimement regrettée, car elle permettrait de trancher les situations difficiles de discordance des biomarqueurs du LCS ou de contre-indication à la ponction lombaire [44]. Néanmoins, il faut reconnaître qu'en 2021, le dosage des biomarqueurs du LCS est le seul examen capable de détecter simultanément les deux pathologies de la MA, avec une sensibilité égale ou supérieure à la TEP et un coût bien moindre.

Indications

Celles retenues par la HAS en 2011 sont les situations de doute diagnostique et les troubles cognitifs des patients jeunes (<https://urlz.fr/ezZO>). Un groupe d'experts commissionné par l'association internationale Alzheimer a quant à lui publié des recommandations beaucoup plus larges d'usage approprié des biomarqueurs du LCS (Tableau III) [67]. Ces recommandations ne font finalement que préciser celles de la HAS (la notion de doute diagnostique étant floue) et correspondent assez bien à la pratique quotidienne, à deux exceptions près. La première concerne les tableaux de MA probable, où la ponction lombaire est tout de même jugée appropriée. On peut considérer que cette situation reste compatible avec les recommandations de la HAS : la faiblesse des corrélations clinico-pathologiques même au stade de démence autorise

finalement le doute diagnostique quel que soit le phénotype clinique [68]. La seconde concerne le trouble cognitif subjectif chez des individus à haut risque de MA (antécédents familiaux, portage connu de l'allèle *APOE4*). Cette situation qui s'écarte des recommandations est éthiquement discutable hors protocole de recherche, en l'absence de traitement agissant sur le cours de la maladie.

Quelles qu'en soient les indications, le groupe d'expert insiste sur l'utilisation non systématique et réfléchie des biomarqueurs, en accord avec le patient, si et seulement si le geste peut avoir un bénéfice en levant le doute, en précisant le pronostic ou en limitant les explorations à la recherche d'une cause alternative. La recherche des biomarqueurs enfin ne se conçoit pas sans une proposition de suivi ou de soins quels que soient les résultats [34].

Interprétation

Une « zone grise » doit être respectée autour de la valeur seuil. Cette zone grise est définie par l'intervalle au sein duquel, à cause de la variabilité des mesures, un deuxième dosage pourrait faire changer le statut « pathologique » ou « normal » du résultat. La zone grise est le plus souvent située à $\pm 10\%$ autour de la valeur seuil, ou entre seuil et seuil + 10 %, considérant qu'il est plus éthique de sous-diagnostiquer la maladie que l'inverse en l'absence de traitement étiologique [69,70]. Des rapports entre les valeurs des biomarqueurs ont été proposés. Néanmoins, la diversification des kits disponibles et l'absence de standardisation des biomarqueurs à l'exception d' $A\beta_{1-42}$ rendent leur utilisation difficile, nécessitant d'établir des seuils dans chaque laboratoire. L'index IATI, qui est défini par la formule $A\beta_{1-42}/(240 + 1,18 \times T\text{-tau})$ et ne prend pas en compte P-tau, est devenu obsolète au vu de la nouvelle classification ATN. Le ratio $A\beta_{1-42}/P\text{-tau}$ a été décrit comme un bon marqueur diagnostique de la maladie d'Alzheimer et présente une meilleure concordance avec la TEP-amyloïde que le dosage d' $A\beta_{1-42}$ seul [71]. Ce ratio est également un bon marqueur prédictif d'un déclin dans les 24 mois chez les patients MCI. La supériorité de ce ratio par rapport au dosage d' $A\beta_{1-42}$ seul peut s'expliquer par le fait qu'il combine la mesure de deux processus pathologiques différents mais peut-être

Tableau III. Bonnes et mauvaises indications des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer selon l'association Alzheimer (2018) [67].

Bonnes indications	Mauvaises indications
Déclin cognitif subjectif chez un patient à risque élevé de MA (antécédents familiaux)	Absence de trouble ou de plainte cognitive (dépistage systématique)
Trouble cognitif léger persistant, progressif et inexpliqué	Absence de trouble ou de plainte cognitive et risque élevé de MA (antécédents familiaux)
Patient avec des symptômes remplissant les critères de MA possible	Déclin cognitif subjectif chez un patient qui n'est pas à risque élevé de MA
Trouble cognitif léger ou démence du sujet jeune (début < 65 ans)	Trouble du comportement en sommeil paradoxal
Patient > 65 ans remplissant les critères de MA probable	Évaluation de la sévérité de la MA chez un patient ayant un diagnostic posé de MA
Trouble du comportement au premier plan (syndrome de Capgras, délire paranoïde, confusion inexpliquée, agitation, dépression) et suspicion de MA	Porteurs du génotype <i>APOE4</i> en l'absence de trouble cognitif

Tableau IV. Interprétation des profils biochimiques au CHU de Lille.

Profil	A β_{1-42} /A β_{1-40} ou A β_{1-42}	T-tau	P-tau	Commentaires
Normal	N	N	N	Profil biochimique non évocateur d'une maladie d'Alzheimer
Pathologique	↓	↑	↑	Profil biochimique évocateur d'une maladie d'Alzheimer
Amyloïde seul	↓	N	N	Si le ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} est dans la zone grise ou normal : profil biochimique non évocateur d'une MA Si le ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} est diminué : profil biochimique à interpréter après confrontation aux autres examens cliniques et paracliniques (continuum MA ? Maladie à corps de Lewy ?)
T-tau seul	N	↑	N	Profil biochimique non évocateur d'une MA Si T-tau > 1200 pg/mL : profil biochimique à interpréter après confrontation aux autres examens cliniques et paracliniques, évocateur d'une pathologie avec lyse neuronale intense (maladie de Creutzfeldt-Jakob ? AVC, épilepsie, traumatisme crânien ou complication aiguë de l'alcoolisme chronique de moins de 3 mois ?)
T-tau et P-tau	N	↑	↑	Si le ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} est dans la zone grise : profil biochimique compatible avec une MA Si A β_{1-42} /A β_{1-40} est normal : profil biochimique non évocateur d'une MA

N : normal.

pas indépendants [17] dans un seul biomarqueur. Il a l'inconvénient de ne pas prendre en compte le ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} qui est supérieur à A β_{1-42} seul. La comparaison de la performance du ratio A β_{1-42} /P-tau par rapport au ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} combiné avec P-tau reste à effectuer.

Les commentaires accompagnant les résultats des dosages des biomarqueurs ne font pas consensus quand on sort des 2 cas typiques où tous les biomarqueurs sont normaux ou pathologiques (voir [Tableau IV](#) pour l'exemple de notre centre). Enfin les biomarqueurs de MA ne présentent que des modifications subtiles au fil du temps, estimées à < 12 pg/mL/an pour A β_{42} and < 2,2 pg/mL/an pour P-tau [72], ce qui remet en cause l'intérêt de contrôler le LCS avant plusieurs années en l'absence de doute sur le traitement pré-analytique.

Perspectives

Des progrès sont encore attendus sur les biomarqueurs de MA dans le LCS, comme la standardisation des mesures. Néanmoins à court et moyen terme, les progrès attendus concernent le développement de marqueurs non spécifiques de neurodégénérescence pour le pronostic et le diagnostic différentiel, et celui des biomarqueurs sanguins [73]. Parmi les marqueurs non spécifiques, le dosage des chaînes légères des neurofilaments (NfL) est très prometteur. Composants du cytosquelette intermédiaire des neurones, les NfL sont libérées dans le parenchyme cérébral puis le LCS lorsque les axones sont endommagés par un processus neurodégénératif, inflammatoire, traumatique ou vasculaire. Le dosage des NfL revêt un intérêt majeur pour le diagnostic différentiel entre affections neurodégénérative et non-dégénérative, comme dans les hésitations diagnostiques entre démence frontotemporale et trouble psychiatrique primaire [74]. Là encore les valeurs seuils sont très différentes d'une étude à l'autre,

appelant à une standardisation du dosage. La concentration des NfL dans le LCS a également une valeur pronostique, notamment dans la MA.

Enfin le développement de nouvelles techniques d'immunanalyse ultra-sensible (*single molecule assay* ou SIMOA, *immunomagnetic reduction* ou IMR, immunoprécipitation suivie d'une analyse en spectrométrie de masse) capables de détecter d'infimes concentrations de protéines ouvre la voie aux biomarqueurs sanguins. Ces techniques ont été appliquées avec succès au dosage des peptides amyloïdes, de T-tau et P-tau et des NfL. Le rapport des concentrations plasmatiques A β_{1-42} /A β_{1-40} refléterait la pathologie amyloïde cérébrale [75], et l'augmentation de la concentration plasmatique de P-tau₂₁₇ (voir plus haut) serait un marqueur précoce de MA [76], aussi sensible et spécifique que les biomarqueurs du LCS actuels [77]. Ces marqueurs sanguins sont cependant encore en cours de validation et de nombreux facteurs périphériques peuvent compliquer leur interprétation : expression périphérique, liaison à des protéines circulantes, dégradation éventuelle par des enzymes circulantes... Le recul dont nous disposons et le contact direct du LCS avec le parenchyme cérébral imposeront encore pendant quelques années les biomarqueurs du LCS comme un *gold standard* biologique [78].

Déclaration de liens d'intérêts

Thibaud Lebovici a exercé comme consultant pour les laboratoires Biogen et Roche, et est investigateur d'un certain nombre d'essais thérapeutiques sponsorisés par l'industrie pharmaceutique (Biogen, Roche...). Florence Pasquier est investigatrice de nombreux essais thérapeutiques dans la MA et autres démences. Mélanie Leroy, Lucie Vaudran, Yaohua Chen et Susanna Schraen déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

11

Pour citer cet article : Leroy M, et al. Biomarqueurs du liquide cébrospinal. *Pratique Neurologique – FMC* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2021.03.014>

Points essentiels

- Dans la maladie d'Alzheimer (MA), la concentration du peptide $A\beta_{1-42}$ est diminuée dans le liquide cébrospinal, et celles de la protéine tau totale (T-Tau) et phosphorylée (P-Tau) sont augmentées par rapport aux témoins.
- Le dosage des biomarqueurs s'est beaucoup amélioré au cours des dernières années, grâce à l'automatisation et à la standardisation, signant leur évolution de la recherche vers le soin courant.
- Le dosage des trois biomarqueurs du LCS, $A\beta_{42}$, P-Tau et T-Tau, a une spécificité de 92 % et une sensibilité de 66 % pour le diagnostic clinique de MA. La valeur diagnostique est plus importante quand on considère la *pathologie* Alzheimer et non le diagnostic clinique comme critère de jugement, compte tenu de la fréquence des associations pathologiques et de la MA préclinique.
- Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ est un marqueur de pathologie amyloïde plus sensible et spécifique que le peptide $A\beta_{1-42}$ et son usage devrait être systématique.
- Les biomarqueurs de MA dans le LCS se modifient jusqu'à plus de 10 ans avant l'apparition des premiers symptômes. Il est donc important de ne réaliser une ponction lombaire que quand ses résultats contribuent à identifier la cause d'un trouble cognitif.

RÉFÉRENCES

- [1] 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* 2007;6:734–46. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70178-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70178-3).
- [2] 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. *Alzheimer's Dement* 2018;14:535–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- [3] Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, 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* 2009;66:382–9. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2008.596>.
- [4] Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42: A Cross-Validation Study Against Amyloid Positron Emission Tomography. *JAMA Neurol* 2014;71:1282–9. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1358>.
- [5] Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS β -amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 2010;330:1774. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1197623>.
- [6] Kumar-Singh S. Cerebral amyloid angiopathy: pathogenetic mechanisms and link to dense amyloid plaques. *Genes Brain Behav* 2008;7:67–82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-183x.2007.00380.x>.
- [7] Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thome RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'lymphatic' system? *Acta Neuropathol* 2018;135:387–407. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-018-1812-4>.
- [8] Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hüll M, Hampel H, Kessler H, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem* 2007;101:1053–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04404.x>.
- [9] Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β ($A\beta$) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Res Ther* 2019;11:34. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>.
- [10] Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercurysse O, Bombois S, Laplanche J-L, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimer's Res Ther* 2015;7:30. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-015-0114-5>.
- [11] Zetterberg H. Review: Tau in biofluids – relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropath Appl Neuro* 2017;43:194–9. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12378>.
- [12] Chhatwal JP, Schultz AP, Marshall GA, Boot B, Gomez-Isla T, Dumurgier J, et al. Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology* 2016;87:920–6. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000003050>.
- [13] Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, Blazey T, Su Y, Christensen J, et al. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain* 2016;139:2249–60. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww139>.
- [14] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:673–84. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00070-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00070-3).
- [15] Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, Kester MI, Teunissen CE, van de Ven PM, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 2012;78:47–54. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e31823ed0f0>.
- [16] Cerami C, Dodich A, Iannaccone S, Magnani G, Santangelo R, Presotto L, et al. A biomarker study in long-lasting amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's Res Ther* 2018;10:42. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-018-0369-8>.
- [17] Sato C, Barthélemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. *Neuron* 2018;97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.015> [1284–1298.e7].
- [18] Janelidze S, Stomrud E, Smith R, Palmqvist S, Mattsson N, Airey DC, et al. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nat Commun* 2020;11:1683. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-15436-0>.
- [19] Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD010803. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010803.pub2>.
- [20] Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Bastard NL, Lewczuk P, Molinuevo JL, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers

- Standardization Initiative. *Alzheimer's Dement* 2012;8:65–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.07.004>.
- [21] Hansson O, Mikulskis A, Fagan AM, Teunissen C, Zetterberg H, Vanderstichele H, et al. The impact of preanalytical variables on measuring cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: a review. *Alzheimer's Dement* 2018;14:1313–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.008>.
- [22] Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, Dumont B, Vanderstichele H, Zorzi W, et al. Cerebrospinal fluid collection tubes: a critical issue for Alzheimer disease diagnosis. *Clin Chem* 2012;58:787–9. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.178368>.
- [23] Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, Dumont B, Vanderstichele H, Zorzi W, et al. Risk of Alzheimer's disease biological misdiagnosis linked to cerebrospinal collection tubes. *J Alzheimer's Dis* 2012;31:13–20. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-2012-120361>.
- [24] Bastard NL, Deyn PPD, Engelborghs S. Importance and impact of preanalytical variables on Alzheimer disease biomarker concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 2015;61:734–43. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2014.236679>.
- [25] Bellomo G, Cataldi S, Paciotti S, Paoletti FP, Chiasserini D, Parnetti L. Measurement of CSF core Alzheimer disease biomarkers for routine clinical diagnosis: do fresh vs. frozen samples differ? *Alzheimer's Res Ther* 2020;12:121. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-020-00689-0>.
- [26] Toombs J, Foiani MS, Wellington H, Paterson RW, Arber C, Heslegrave A, et al. Amyloid β peptides are differentially vulnerable to preanalytical surface exposure, an effect incompletely mitigated by the use of ratios. *Alzheimer's Dement Diagnosis Assess Dis Monit* 2018;10:311–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2018.02.005>.
- [27] Stewart T, Shi M, Mehrotra A, Aro P, Soltys D, Kerr KF, et al. Impact of pre-analytical differences on biomarkers in the ADNI and PPMI studies: implications in the era of classifying disease based on biomarkers. *J Alzheimer's Dis* 2019;Preprint:1–14. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-190069>.
- [28] Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimer's Dement* 2014;10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.06.008> [S390-S394.e2].
- [29] Bjerke M, Andreasson U, Kuhlmann J, Portelius E, Pannee J, Lewczuk P, et al. Assessing the commutability of reference material formats for the harmonization of amyloid- β measurements. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1177–91. <http://dx.doi.org/10.1515/ccim-2015-0733>.
- [30] Andreasson U, Kuhlmann J, Pannee J, Umek RM, Stoops E, Vanderstichele H, et al. Commutability of the certified reference materials for the standardization of β -amyloid 1–42 assay in human cerebrospinal fluid: lessons for tau and β -amyloid 1–40 measurements. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:2058–66. <http://dx.doi.org/10.1515/ccim-2018-0147>.
- [31] Boulo S, Kuhlmann J, Andreasson U, Brix B, Venkataraman I, Herbst V, et al. First amyloid β 1–42 certified reference material for re-calibrating commercial immunoassays. *Alzheimer's Dement* 2020;16:1493–503. <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12145>.
- [32] Mounsey AL, Zeitler MR. Cerebrospinal fluid biomarkers for detection of Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Am Fam Physician* 2018;97:714–5.
- [33] Lebouvier T, Delrieu J, Evain S, Pallardy A, Sauvaget A, Letournel F, et al. Démences : où sont les corps de Lewy ? *Rev Neurol* 2013;169:844–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2013.05.004>.
- [34] Brooker D, Fontaine JL, Evans S, Bray J, Saad K. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: Alzheimer's COoperative Valuation in Europe recommendations: Timely diagnosis of dementia. *Int J Geriatr Psych* 2014;29:682–93. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.4066>.
- [35] Salloway S, Sperling R, Gregg K, Yu P, Joshi A, Lu M, et al. Incidence and clinical progression of placebo-treated amyloid-negative subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD): Results from the phase III PET substudies of bapineuzumab and solanezumab. *Alzheimer's Dement* 2013;9:P888–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.08.250>.
- [36] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70355-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70355-6).
- [37] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207–16. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70291-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70291-0).
- [38] Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *Embo Mol Med* 2019;11:e11170. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201911170>.
- [39] Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:957–65. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70194-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70194-7).
- [40] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement* 2016;12:292–323. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>.
- [41] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614–29. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70090-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70090-0).
- [42] Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, 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. *Alzheimer's Dement* 2011;7:270–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008> [undefined].
- [43] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, CRJ, Kawas CH, 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. *Alzheimer's Dement* 2011;7:263–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005> [undefined].
- [44] Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of 18F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimer's Dement* 2018;14:293–305. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.009>.
- [45] 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* 2016;12:117–24. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2015.251>.
- [46] Lehmann S, Paquet C, Malaplate-Armand C, Magnin E, Schraen S, Quillard-Muraine M, et al. Diagnosis associated with Tau higher than 1200 pg/mL: Insights from the clinical and laboratory practice. *Clin Chim Acta* 2019;495:451–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2019.04.081>.

- [47] Bahi JMC, Heegaard NHH, Falkenhorst G, Laursen H, Høgenhaven H, Mølbak K, et al. The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1834–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.013>.
- [48] Cousins KAQ, Phillips JS, Irwin DJ, Lee EB, Wolk DA, Shaw LM, et al. ATN incorporating cerebrospinal fluid neurofilament light chain detects frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer's Dement* 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12233>.
- [49] Pouclet-Courtemanche H, Nguyen T-B, Skrobala E, Boutoleau-Bretonnière C, Pasquier F, Bouaziz-Amar E, et al. Frontotemporal dementia is the leading cause of "true" A-/T+ profiles defined with A β 42/40 ratio. *Alzheimer's Dement (Amst)* 2019;11:161–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2019.01.001>.
- [50] Irwin DJ, Lleó A, Xie SX, McMillan CT, Wolk DA, Lee EB, et al. Ante mortem cerebrospinal fluid tau levels correlate with post-mortem tau pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2017;82:247–58. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24996>.
- [51] Lleó A, Irwin DJ, Illán-Gala I, McMillan CT, Wolk DA, Lee EB, et al. A 2-Step cerebrospinal algorithm for the selection of frontotemporal lobar degeneration subtypes. *JAMA Neurol* 2018;75:738–45. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0118>.
- [52] Graff-Radford NR, Alzheimer CSF. Biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014;83:1573–5. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000000916>.
- [53] Kim HJ, Lim TS, Lee SM, Kim T-S, Kim Y, An Y-S, et al. Cerebrospinal fluid levels of β -Amyloid 40 and β -Amyloid 42 are proportionately decreased in amyloid positron-emission tomography negative idiopathic normal-pressure hydrocephalus patients. *J Clin Neurol* 2019;15:353–9. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2019.15.3.353>.
- [54] Sutphen CL, McCue L, Herries EM, Xiong C, Ladenson JH, Holtzman DM, et al. Longitudinal decreases in multiple cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury in symptomatic late onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018;14:869–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.012>.
- [55] Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol* 2018;83:74–83. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25123>.
- [56] Lemstra AW, Beer MH de, Teunissen CE, Schreuder C, Scheitens P, van der Flier WM, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:113. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-313775>.
- [57] Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, Theriault J, Tissot C, Savard M, et al. Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimer's Dement* 2020;16:192–9. <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12007>.
- [58] Kämäläinen A, Herukka S-K, Hartikainen P, Helisalmi S, Moilanen V, Knuutila A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis with the C9ORF72 repeat expansion. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;39:287–93. <http://dx.doi.org/10.1159/000371704>.
- [59] Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Maréchal L, Martinaud O, et al. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimer's Dis* 2012;30:847–56. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-2012-120172>.
- [60] Vercauysse O, Paquet C, Gabelle A, Delbecq X, Blanc F, Wallon D, et al. Relevance of follow-up in patients with core clinical criteria for Alzheimer disease and normal CSF biomarkers. *Curr Alzheimer Res* 2018;15:691–700. <http://dx.doi.org/10.2174/1567205015666180110113238>.
- [61] Vemy M, Duyckaerts C. Cognitive deficit, and neuropathological correlates, in the oldest-old. *Rev Neurol* 2020;176:670–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.355>.
- [62] Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A Population-Based Clinicopathological Study in the Oldest-Old: The 90+ Study. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:709–17. <http://dx.doi.org/10.2174/156720512801322537>.
- [63] Bennett DA, Wilson RS, Boyle PA, Buchman AS, Schneider JA. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol* 2012;72:599–609. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23654>.
- [64] Velickaite V, Giedraitis V, Ström K, Alafuzoff I, Zetterberg H, Lannfelt L, et al. Cognitive function in very old men does not correlate to biomarkers of Alzheimer's disease. *Bmc Geriatr* 2017;17:208. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-017-0601-6>.
- [65] Mattsson N, Rosén E, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology* 2012;78:468–76. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182477eed>.
- [66] Zhao Y, Tudorascu DL, Lopez OL, Cohen AD, Mathis CA, Aizenstein HJ, et al. Amyloid β deposition and suspected non-alzheimer pathophysiology and cognitive decline patterns for 12 years in oldest old participants without dementia. *JAMA Neurol* 2017;75:88. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3029>.
- [67] Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018;14:1505–21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.220>.
- [68] Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:266–73. <http://dx.doi.org/10.1097/nen.0b013e31824b211b>.
- [69] Simonsen AH, Herukka S-K, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimer's Dement* 2017;13:274–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.008>.
- [70] Lewczuk P, Łukasiewicz-Zajac M, Mroczko P, Kornhuber J. Clinical significance of fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rep* 2020;72:528–42. <http://dx.doi.org/10.1007/s43440-020-00107-0>.
- [71] Hansson O, Selby J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's Dement* 2018;14:1470–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.010>.
- [72] Seppälä TT, Koivisto AM, Hartikainen P, Helisalmi S, Soininen H, Herukka S-K. Longitudinal changes of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2011;25:583–94. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-2011-101911>.
- [73] Simrén J, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Curr Opin Neurobiol* 2020;61:29–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.019>.
- [74] Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011;72:126–33. <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.10m06382oli>.



- [75] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018;554:249–54. <http://dx.doi.org/10.1038/nature25456>.
- [76] Mattsson-Carlgen N, Janelidze S, Palmqvist S, Cullen N, Svenningsson AL, Strandberg O, et al. Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease. *Brain* 2020;143:awaa286. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa286>.
- [77] Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative accuracy of plasma Phospho-tau217 for Alzheimer disease vs. other neurodegenerative disorders. *JAMA* 2020;324:772–81. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12134>.
- [78] Toombs J, Zetterberg H. In the blood: biomarkers for amyloid pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain Commun* 2020;2:fcaa054. <http://dx.doi.org/10.1093/braincomms/fcaa054>.

Articles en Collaboration

Publiés

Twenty-year trends in patient referrals throughout the creation and development of a regional memory clinic network – Yaohua Chen, CHU de Lille

Soumis

Quantitative susceptibility MRI deep gray nuclei iron load pattern is associated with cognitive performance and typicality of brain atrophy in sporadic early-onset Alzheimer's disease – Grégory Kuchinski, CHU de Lille

Longitudinal analysis of AI predicted brain age in amnesic and non-amnesic sporadic early-onset Alzheimer's disease – Morgan Gautherot, CHU de Lille (Accepté le 27/09/2021)

Characteristics of late disabling neurocognitive impairment in patients with bipolar disorder: a multicenter descriptive cohort – Esteban Munoz, Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Posters et communications orales

2019

Présentation orale à l'Alzheimer Association International Conference par le Dr Thibaud Lebouvier :

- *Comparison of Cognitive, Biomarker and Neuroimaging Characteristics of T+N+ Patients Depending on A β ₄₂ and A β _{42/40} Ratio*

2020

ePoster à l'Alzheimer Association International Conference:

- *Can CSF biomarkers predict the AD pathology?*
- *Greater than the sum : Federated analyses in Alzheimer's disease using the Human Brain Project Medical Informatics Platform (MIP)*

ePoster aux Journées de Neurologie en Langue Française

- Forts producteurs d'amyloïde dans la maladie d'Alzheimer : caractéristiques cliniques et en neuroimagerie

Annexes

Annexe 1

Tests neuropsychologiques utilisés en soin courant au centre mémoire de Lille

Tableau réalisé par Agnès Denève, neuropsychologue au centre mémoire de Lille

FONCTION COGNITIVE	TESTS	SOUS-TESTS	SCORES
Efficience cognitive globale	Mattis	Attention (/37)	
		Initiation (/37)	
		Construction (/6)	
		Concepts (/39)	
		Mémoire (/25)	
		Total (/144)	
Efficience cognitive globale	Orientation	Temporelle - score (/6)	
		Temporelle - points d'erreurs	
		Spatiale (/5)	
Mémoire de travail	Empans de chiffres	Endroit	
		Envers	
Mémoire de travail	Séquence lettres-chiffres		
Mémoire épisodique	RLRI-16	RIM (/16)	
		RL1 (/16)	
		RL2 (/16)	
		RL3 (/16)	
		RT1 (/16)	
		RT2 (/16)	
		RT3 (/16)	
		RLD (/16)	
		RTD (/16)	
		Sensibilité à l'indigage (%)	
		Reconnaissance (/16)	
		FA	
		Mémoire épisodique	CVLT
RLI Liste A - Essai 5 (/16)			
RLI Liste A - Essais 1-5 (/80)			
RLI Liste B (/16)			
RLCT - Liste A (/16)			
RICT - Liste A (/16)			
RLLT - Liste A (/16)			
RILT - Liste A (/16)			
Regroupement sémantique (SEM)			
Regroupement sériel (SER)			
Persévérations (PERSEV)			
Intrusions (INTRUS)			
Reconnaissances correctes (/16)			

FONCTION COGNITIVE	TESTS	SOUS-TESTS	SCORES
		Fausse reconnaissance	
		Discriminabilité	
Mémoire épisodique	VAT	Forme courte - essai 1 (/6)	
		Forme courte - essais 1+2 (/12)	
		Forme courte - rappel différé (/6)	
Mémoire épisodique	VAT	Forme longue - essai 1+2 (/12)	
		Forme longue - rappel différé (/12)	
		Forme longue - score de différence	
Mémoire épisodique	Test des Portes	Partie A (/12)	
		Partie B (/12)	
		Partie A+B (/24)	
Mémoire épisodique	Test des Formes	Rappel 1 (/12)	
		Rappel 2 (/12)	
		Rappel 3 (12)	
		Score total (essai 1+2+3) (/36)	
		Rappel différé (/12)	
		Score d'oubli (essai 3 - essai différé)	
Mémoire épisodique	Figure de Rey	Rappel immédiat (3 min) (/36)	
		Rappel différé (30 min) (/36)	
Mémoire épisodique	Figures du CERAD	Rappel différé (/11)	
		Pourcentage de mémorisation	
Mémoire épisodique	DMS48	Set 1 (/48)	
		Set 2 - différé (/48)	
Mémoire épisodique	Test du Brumory	Items concrets (/24)	
		Items abstraits (/24)	
		Distracteurs similaires (/24)	
		Distracteurs dissimilaires (/24)	
		Total (/48)	
Mémoire sémantique	Repeat and Point Test	Répétition	
		Désignation	
Langage	BECS-GRECO	Dénomination (/40)	
Langage	DO80	Dénomination (/80)	
Langage	LEXIS-80	Dénomination (/80)	
Gnosies visuelles	VOSP	Test de détection de formes (/20)	
		Test de lettres dégradées (/20)	
		Test d'analyse de cubes (/10)	
		Test de localisation de chiffres (/10)	
Aptitudes visuo-constructives	BEC96	Score (/12)	
Aptitudes visuo-constructives	Figure de Rey	Score (/36)	
		Temps (secs)	
		Type de planification	
Aptitudes visuo-constructives	BEERY VMI	Score (/30)	
Aptitudes visuo-constructives	Figures du CERAD	Score (/11)	
Incitation Verbale	Fluences verbales	Animaux (2min)	
		Lettre "P" (2 min)	
Incitation Verbale	Fluences verbales	Animaux (1 min)	

FONCTION COGNITIVE	TESTS	SOUS-TESTS	SCORES
		Lettre "P" (1 min)	
		Action (1 min)	
Flexibilité Mentale	<u>TMT</u>	TMT-A (temps ")	
		TMT-A (erreurs)	
		TMT-B (temps ")	
		TMT-B (erreurs)	
		B-A (temps ")	
		B-A (erreurs)	
Flexibilité Mentale	<u>MAT</u>	Comptage (temps")	
		Alphabet (temps")	
		Nombre d'alternances correctes	
		Erreurs d'alternance	
Inhibition	<u>Stroop (Victoria)</u>	Planche couleur (temps")	
		Planche couleur (EC)	
		Planche couleur (ENC)	
		Planche mots (temps")	
		Planche mots (EC)	
		Planche mots (ENC)	
		Planche Interférence (temps")	
		Planche Interférence (EC)	
		Planche Interférence (ENC)	
		Indice if	
		Indice IF	
Inhibition	<u>Stroop (GREFEX)</u>	Planche dénomination (temps")	
		Planche dénomination (ENC)	
		Planche lecture (temps")	
		Planche lecture (ENC)	
		Planche interférence (temps")	
		Planche interférence (ENC)	
		I-D (temps")	
		I-D (ENC)	
Inhibition	<u>Test de Hayling</u>	Condition automatique (μ temps")	
		Condition automatique (Σ erreurs)	
		Condition inhibition (μ temps")	
		Condition inhibition (Σ erreurs)	
Inhibition et Flexibilité	<u>Five Digit Test (FDT)</u>	Lecture (temps")	
		Lecture (erreurs)	
		Comptage (temps")	
		Comptage (erreurs)	
		Choix (temps")	
		Choix (erreurs)	
		Alternance (temps")	
		Alternance (erreurs)	
		Indice inhibition	
		Indice flexibilité	

FONCTION COGNITIVE	TESTS	SOUS-TESTS	SCORES	
Attention	WAIS-Code	Nombre de signes corrects		
		Erreur(s)		
		Saut(s) de cases		
Attention	BAWL	TR simple binaire	Appuis intempestifs (AI)	
			Fausse alarmes (FA)	
	TR double binaire	Omissions		
		Médiane des TR (Méd.)		
		Ecart-type des TR (E-T)		
		Médiane des TR P1-P2		
		Appuis intempestifs (AI)		
		Fausse alarmes (FA)		
		Omissions		
	Attention soutenue	Médiane des TR (Méd.)		
		Ecart-type des TR (E-T)		
		Médiane des TR P1-P2		
		Fausse alarmes chiffre 3 (FA3)		
		Non appui aux lettres (NA Let.)		
	Attention	TEA	Auditive	Appuis intempestifs au masque (Mq)
Médiane des TR aux lettres (Méd. Let.)				
Visuelle		Ecart-type des TR aux lettres (E-T Let.)		
		Médiane (msec)		
		Ecart-type (msec)		
Auditive + Visuelle		Réponses correctes		
		Réponses omises		
		Réponses aberrantes		
		Réponse erronée		
Cognition Sociale	Mini-SEA	Score test des faux pas (/40)		
		Note transformée test des faux pas (/15)		
Cognition Sociale	Mini-SEA	Score reconnaissance des émotions (/35)		
		Note transformée reconnaissance des émotions (/15)		
		Total des scores (/75)		
		Total des notes transformées (/30)		

Annexe 2

Résultats 1, matériel supplémentaire

Données individuelles des patients avec une ponction lombaire et une confirmation neuropathologique *post mortem*

Cas	1 ^{er} symptômes	Décès	Diagnostic neuropathologiques	Score B	Score A	Score C	Score ABC	A β ₄₂ (pg/mL)	A β ₄₀ (pg/mL)	A β _{42/40} (pg/mL)	pTau (pg/mL)	Tau (pg/mL)	AT
❖ 1	66	86	Va + AGD	0	0	0	0	1 121	20921	0.054	61	324	A+T-
2	49	65	DLFT TDP Type C	0	0	0	0	1 170	21351	0.055	90	635	A-T+
3	47	53	DLFT TDP Type B, P62-	0	0	0	0	1 426	21396	0.067	60	541	A-T-
4	52	54	Va	0	0	NA	0	759	10532	0.072	35	174	A-T-
5	71	75	DCB	0	0	0	0	1 445	19726	0.073	61	515	A-T-
6	66	77	AGD	0	0	0	0	1 207	16101	0.075	42	180	A-T-
7	32	36	DLFT FUS - NIFID	0	0	0	0	1 066	12598	0.085	44	304	A-T-
8	64	70	DCB	0	0	0	0	1 417	15193	0.093	49	432	A-T-
9	55	65	PSP	0	0	0	0	1 115	11199	0.100	27	143	A-T-
10	65	76	DCB	0	0	0	0	769	7615	0.101	34	192	A-T-
11	52	64	DLFT TDP Type C	0	0	0	0	1 126	7251	0.155	30	233	A-T-
12	68	74	PSP	0	1	NA	0	502	NA	NA	72	505	A+T+
13	62	65	Encéphalopathie pancréatique	0	0	NA	0	1 171	NA	NA	41	182	A-T-
14	50	58	PSP	0	0	NA	0	1 145	NA	NA	51	337	A-T-

Cas	1 ^{er} symptômes	Décès	Diagnostic neuropathologiques	Score B	Score A	Score C	Score ABC	A β ₄₂ (pg/mL)	A β ₄₀ (pg/mL)	A β _{42/40} (pg/mL)	pTau (pg/mL)	Tau (pg/mL)	AT	
15	62	77	DLFT TDP Type C	1	0	0	0	1 016	13568	0,075	47	352	A-T-	
16	52	68	DLFT TDP Type B	1	0	0	0	1 077	11 922	0,090	43	290	A-T-	
+	17	73	73	AAC + MA	1	1	NA	1	505	NA	NA	72	511	A+T+
+	18	74	88	PSP + AAC	1	3	1	1	368	NA	0,034	55	271	A+T-
	19	49	70	HPN	2	1	1	1	813	NA	0,091	30	125	A-T-
	20	48	60	DLFT TDP Type B, P62+	2	1	NA	1	786	10 557	0,074	37	217	A-T-
◆	21	59	68	PSP + Va	3	3	2	2	724	15 540	0,046	55	424	A+T-
	22	67	86	MA + Va	2	2	NA	2	771	21 457	0,035	70	422	A+T+
	23	75	78	MA + DCL	2	3	1	2	766	18 309	0,042	83	528	A+T+
	24	52	63	MA	2	3	NA	2	688	10 855	0,063	63	511	A+T+
⌘	25	59	73	DCL	2	3	2	2	674	NA	NA	63	395	A+T+
	26	59	69	MA	3	1	NA	2	616	14 288	0,043	82	376	A+T+
	27	NA	81	Va + MA	3	3	NA	2	607	NA	NA	104	971	A+T+
●	28	58	69	MA	3	3	NA	2	905	NA	NA	96	718	A-T+
■	29	50	62	MA	3	3	3	3	268	5 249	0,051	41	286	A+T-
	30	63	70	MA + AAC	3	2	3	3	322	9 422	0,034	92	984	A+T+
	31	56	68	MA post	3	3	3	3	748	NA	NA	114	640	A+T+
	32	49	64	MA+ AAC	3	3	3	3	903	2 4131	0,037	140	1 030	A+T+

Cas	1 ^{er} symptômes	Décès	Diagnostic neuropathologiques	Score B	Score A	Score C	Score ABC	A β ₄₂ (pg/mL)	A β ₄₀ (pg/mL)	A β _{42/40} (pg/mL)	pTau (pg/mL)	Tau (pg/mL)	AT
33	47	57	MA	3	3	3	3	689	25 513	0,027	277	2 719	A+T+
34	52	71	MA	3	3	3	3	683	8 098	0,084	94	796	A+T+
35	46	66	MA + AAC	3	3	3	3	645	NA	NA	175	1 186	A+T+
36	49	60	MA	3	3	3	3	593	NA	NA	105	1 074	A+T+
37	51	65	MA	3	3	3	3	588	14 919	0,039	80	627	A+T+
38	50	60	MA + DCL	3	3	3	3	645	19 231	0,034	85	520	A+T+
39	55	70	MA + DCL	3	3	3	3	557	16 726	0,033	78	622	A+T+
40	63	74	MA+ AAC+DCL _{am}	3	3	NA	3	557	NA	0,029	157	1787	A+T+
41	44	58	MA	3	3	3	3	642	15 211	0,042	64	384	A+T+
42	44	53	MA + AAC (<i>PSEN1</i>)	3	3	NA	3	464	10 584	NA	94	595	A+T+
43	50	57	MA	3	3	NA	3	459	NA	NA	91	926	A+T+
44	52	67	MA + AAC	3	3	3	3	456	16 026	0,028	136	943	A+T+
45	54	64	MA + Va	3	3	3	3	409	19 089	0,021	136	1 182	A+T+
46	43	71	MA+ AAC+DCL _{am}	3	3	3	3	571	9 078	0,063	71	482	A+T+
47	57	73	MA + AAC	3	3	3	3	356	NA	NA	117	591	A+T+
48	53	63	MA + AAC	3	3	3	3	561	NA	0,036	72	278	A+T+
49	59	71	MA	3	3	3	3	273	14 244	0,019	198	1 110	A+T+
50	68	66	MA	3	3	3	3	487	12 678	0,038	71	454	A+T+

Cas	1 ^{er} symptômes	Décès	Diagnostic neuropathologiques	Score B	Score A	Score C	Score ABC	A β ₄₂ (pg/mL)	A β ₄₀ (pg/mL)	A β _{42/40} (pg/mL)	pTau (pg/mL)	Tau (pg/mL)	AT
51	59	69	MA + AAC	3	3	3	3	291	7 836	0,037	71	329	A+T+

AAC : Angiopathie Amyloïde Cérébrale, AGD : Maladie à grains argyrophiles, DCL : Maladie à corps de Lewy, DCL_{am} : Maladie à corps de Lewy circonscrite à l'amygdale, DCB : Dégénérescence cortico basale, DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale, HPN : Hydrocéphalie à Pression Normale, MA : Maladie d'Alzheimer, MA post : Maladie d'Alzheimer postérieure, P62 : inclusion (+) ou non (-) de protéine P62, TDP : TAR DNA-binding protein et Va : démence vasculaire.

Les patients avec un symbole dans la première colonne sont discutés dans le paragraphe discussion de la section Résultats 1.

Annexe 3 :

Résultats 2, matériel supplémentaire

Paramètres des images structurales haute résolution T1

	3T Achieva	3T Ingenia	1,5T Ingenia
Orientation	Sagittal	Sagittal	Sagittal
Coupe	n=164	n=283	n=360
Epaisseur de coupe	1 mm	1,2 mm	0,95 mm
Echo/répétition	3,5/7,5 ms	3,7/8,0 ms	3,5/7,5 ms
Angle de rotation	8°	8°	8
Matrice	256x256 mm ²	240x240 mm ²	236x214 mm ²
Résolution	1mm ²	1mm ²	1mm ²

Population de la sous étude cognitive

	LA		HA		p
	N= 135		N=77		
	Valeur	NC	Valeur	NC	
Démographie					
Femme, n (%)	79 (58,8)	0	48 (63,4)	0	ns
Niveau Socio Culturel, n (%)		8		1	ns
< Certificat d'étude	78 (57,8)		52 (67,5)		
Bac-Bac+2	20 (14,8)		10 (13,0)		
> Bac+2	29 (21,5)		14 (18,2)		
Age lors du bilan neuropsychologique, m (et)	69,9 (8,4)	0	70,8 (9,2)		ns
Clinique					
MMSE lors du bilan neuropsychologique, m (et)	24,8 (2,3)	0	24,9 (2,4)	0	ns

et : écart type, m : moyenne, MMSE : Mini Mental State Examination, NC : non connu, ns : non significatif

Population de la sous étude imagerie

	LA		HA		p
	N= 35		N=35		
	Valeur	NC	Valeur	NC	
Démographie					
Femme, n (%)	24 (68,6)	0	22 (63,4)	0	ns
Niveau Socio Culturel, n (%)		0		0	ns
< Certificat d'étude	23 (65,7)		23 (65,7)		
Bac-Bac+2	5 (14,2)		7 (20,0)		
> Bac+2	7 (20,0)		5 (14,2)		
Age lors de la PL, m (sd)	64,8 (8,5)	0	67,3 (9,3)	0	ns
Age lors de la TEP, m (sd)	65,1 (8,2)	0	67,4 (9,2)	0	ns
Age lors de l'IRM, m (sd)	64,6 (8,1)	0	68,2 (9,8)	0	ns
Clinique					
MMSE lors de l'IRM, m (et)	24,8 (2,3)	0	24,9 (2,4)	0	ns

	LA		HA		p
	N= 35		N=35		
	Valeur	NC	Valeur	NC	
MMSE lors de la TEP, m (et)	20,4 (4,8)	0	22,4 (4,8)	0	ns
IRM 3T, n (%)	31 (88,7)	0	32 (91,4)	0	ns
Délai entre la PL et l'IRM (mois), m (et)	3,9 (5,3)	0	5,1 (5,7)	0	ns
Délai entre la PL et la TEP (mois), m (et)	6,9 (6,8)	0	5,6 (6,6)	0	ns

IRM : Imagerie à résonance magnétique, m : moyenne, MMSE : Mini Mental State Examination, NC : non connu, ns : non significatif, PL : ponction lombaire, sd : écart type et TEP : Tomographie à émission de position

Population de la sous étude génétique

	LA		HA		p
	N= 113		N=36		
	Valeur	NC	Valeur	NC	
Démographie					
Femme, n (%)	83 (76,3)	0	27 (75,4)	0	ns
Niveau Socio Culturel, n (%)		9		1	ns
< Certificat d'étude	68 (60,2)		20 (55,6)		
Bac-Bac+2	18 (15,9)		7 (19,4)		
> Bac+2	18 (15,9)		8 (22,2)		
Clinique					
Age lors des premiers symptômes (années), m (et)	60,0 (8,5)	0	60,8 (8,1)	0	ns

Et : écart type, m : moyenne, NC : non connu, ns : non significatif

Annexe 4 :

Résultats 3, matériel supplémentaire

Méthode LCS

Un millilitre de LCS a été obtenu par une PL de l'espace intervertébral L3-L4 ou L4-L5 à l'aide d'une aiguille de calibre 22 ou 25. Il a été recueilli dans des tubes en polypropylène Sarstedt 62.610.201 et transféré à 4°C au laboratoire local dans les 4 heures. Les analyses de routine (cytologie, biochimie et bactériologie) ont été effectuées. Le LCS a ensuite été centrifugé à 1000g à 4°C pendant 10 minutes, puis transféré dans des tubes en polypropylène de 0.5ml et conservé à -80°C jusqu'à l'analyse.

A β ₄₂, Tau, pTau, dans le LCS, ont été mesurés à l'aide du sandwich ELISA INNOTEST® (Fujirebio-Europe). Les valeurs seuils utilisées en routine clinique étaient basées sur les résultats de l'étude multicentrique française mettant en place l'harmonisation des procédures de prélèvement et des tubes de collecte²⁸⁶. Les résultats pathologiques ont été définis comme suit : A β ₄₂ < 700 pg/mL, Tau \geq 400 pg/mL et pTau \geq 60 pg/mL.

La méthode ADNI peut être consultée sur <https://ida.loni.usc.edu/>.

Méthodes IRM

Brescia Les scans d'IRM ont été acquis sur un scanner GE Signa HDxt 1,5T utilisant une bobine de tête à 8 canaux. Les images structurales à haute résolution pondérées en T1 ont été acquises par la séquence Inversion Recovery Spoiled Gradient Echo, épaisseur de la coupe 1mm, temps d'écho/répétition = 5/12 ms, angle de bascule = 8°, matrice = 256×256 mm², résolution dans le plan 1 mm².

Lausanne Tous les patients ont subi une IRM cérébrale. Les examens IRM ont été acquis sur un scanner Siemens (Siemens, Erlangen, Allemagne) de 1,5 T (Verio) ou 3 T (Skyra ou Prisma). Une séquence sagittale 3D T1 à écho de gradient rapide préparée par magnétisation (T1-MPRAGE) a été utilisée comme dans les protocoles 1,5 T et 3 T de l'*Alzheimer's disease neuroimaging initiative* (ADNI), 192 coupes, épaisseur de coupe 1,2 mm, temps d'écho/répétition = 3,4/2400 ms, angle de bascule = 8°, matrice = 256×256 mm², résolution en plan de 1 mm².

Lille Tous les patients ont subi une IRM cérébrale, sauf contre-indication dans le cadre des soins de routine. Les examens IRM ont été réalisés sur un scanner Philips Achieva 1,5T ou 3T (Philips Healthcare, Pays-Bas) avec une bobine de tête à 8 canaux. Les images structurales à haute résolution pondérées en T1 ont été acquises via les séquences suivantes : 3D-T1-FFE sagittale, 180 tranches, épaisseur de coupe 1 mm, temps d'écho/répétition = 4,6/20 ms, angle de bascule = 10°, matrice = 256×256 mm², résolution en plan de 1 mm²). Une image pondérée en diffusion par écho de spin (DWI) a été acquise avec les paramètres suivants : orientation axiale, 32 directions à b= 1 000s/mm², 70 tranches, épaisseur de tranche de 2mm, temps d'écho/répétition= 82/10 000 ms, angle de bascule= 90°, champ de vision= 224x224 mm², matrice= 112x112 et résolution en plan de 2mm². Une image pondérée sans diffusion à b= 0 s/mm² a également été acquise

ADNI La méthode ADNI peut être consultée via ce lien <https://ida.loni.usc.edu/>

Détermination du volume cérébral le plus discriminant

#	Brain volume	MA vs MCI		MCI vs CN		MA vs CN	
		abs(t)	p	abs(t)	p	abs(t)	p
1	lefttentorhinalarea	9,401	***	2,41	*	7,378	***
2	leftamygdala	9,303	***	2,966	**	8,188	***
3	rightamygdala	8,854	***	2,9	**	7,458	***
4	righttentorhinalarea	9,329	***	2,218	*	7,141	***
5	leftmtgmiddletemporalgyrus	9,483	***	2,07	*	6,155	***
6	leftitginferiortemporalgyrus	9,297	***	2,406	*	6,237	***
7	lefthippocampus	6,76	**	2,897	**	6,086	***
8	rightmtgmiddletemporalgyrus	9,056	***	1,284	0,2	5,442	***
9	rightstgsuperiortemporalgyrus	7,476	***	1,857	0,06	5,119	***
10	righthippocampus	6,5	***	2,491	*	5,453	***
11	leftfugfusiformgyrus	8,148	***	1,299	0,19	4,901	***
12	rightitginferiortemporalgyrus	9,314	***	0,997	0,32	5,497	***
13	rightangangulargyrus	7,827	***	1,244	0,21	4,835	***

14	rightsmgsupramarginalgyrus	7,931	***	1,02	0,31	4,782	***
15	leftangangulargyrus	7,055	***	1,216	0,22	4,269	***
16	rightofugoccipitalfusiformgyrus	8,176	***	0,999	0,32	3,228	**
17	leftstgsuperiortemporalgyrus	8,049	***	0,884	0,38	4,458	***
18	righttmptemporalpole	6,572	***	1,21	0,23	4,071	***
19	lefttmptemporalpole	6,926	***	1,204	0,23	4,051	***
20	leftphgparahippocampalgyrus	7,192	***	0,969	0,33	4,275	***
21	leftofugoccipitalfusiformgyrus	7,718	***	1,209	0,23	2,535	*
22	rightfugfusiformgyrus	8,989	***	0,597	0,55	4,929	***
23	rightioginferioroccipitalgyrus	8,118	***	0,548	0,58	3,792	***
24	leftsmgsupramarginalgyrus	7,97	***	0,524	0,6	4,393	***
25	leftputamen	3,377	***	1,628	0,10	2,975	**
26	rightsogsuperioroccipitalgyrus	6,406	***	0,934	0,35	2,67	**
27	leftpogpostcentralgyrus	6,746	***	0,918	0,36	2,437	*
28	rightphgparahippocampalgyrus	7,651	***	0,488	0,63	4,208	***
29	leftioginferioroccipitalgyrus	8,036	***	0,442	0,66	3,473	***
30	rightmogmiddleoccipitalgyrus	6,993	***	0,528	0,60	3,272	**
31	rightaorganteriororbitalgyrus	4,913	***	0,83	0,41	2,677	**
32	rightcuncuneus	5,808	***	1,205	0,23	1,571	0,12
33	rightcalccalcarinecortex	3,672	***	3,292	**	1,389	0,17
34	rightmorgmedialorbitalgyrus	4,834	***	0,86	0,39	2,529	*
35	leftlorglateralorbitalgyrus	4,328	***	1	0,32	2,468	*
36	rightpogpostcentralgyrus	5,753	***	0,865	0,39	2,231	*
37	leftcuncuneus	5,367	***	1,744	0,08	0,887	0,38
38	leftcalccalcarinecortex	2,975	**	3,421	***	1,79	0,08
39	rightocpoccipitalpole	4,86	***	1,565	0,12	1,012	0,31
40	rightputamen	3,463	***	1,158	0,25	2,526	*
41	leftmorgmedialorbitalgyrus	4,352	***	0,987	0,32	2,457	*

42	rightliglingualgyrus	5,27	***	1,897	0,06	0,613	0,54
43	leftsogsuperioroccipitalgyrus	6,485	***	0,484	0,63	2,716	**
44	rightspls superiorparietallobule	6,872	***	0,28	0,78	2,793	**
45	leftthalamusproper	3,49	***	0,841	0,40	2,765	**
46	leftaorganteriororbitalgyrus	4,854	***	0,688	0,49	2,459	*
47	rightthalamusproper	3,987	***	0,718	0,47	2,781	**
48	leftpcuprecuneus	6,138	***	0,559	0,58	2,239	*
49	leftliglingualgyrus	5,127	***	2,137	*	0,057	0,96
50	rightmfgmiddlefrontalgyrus	4,367	***	0,726	0,47	2,183	*
51	leftspls superiorparietallobule	6,505	***	0,068	0,95	2,862	**
52	leftgregyrusrectus	2,524	*	1,37	0,17	1,814	0,07
53	rightaccumbensarea	4,043	***	0,606	0,55	2,563	*
54	leftmogmiddleoccipitalgyrus	6,457	***	0,047	0,96	3,087	**
55	rightpcuprecuneus	6,505	***	0,187	0,85	2,523	*
56	leftoriforbitalpartoftheinferiorfrontalgyrus	2,759	**	1,164	0,24	1,915	0,67
57	lefttrifgtriangularpartoftheinferiorfrontalgyrus	2,244	*	1,367	0,1	1,666	0,10
58	leftaccumbensarea	3,303	***	0,787	0,43	2,221	*
59	leftmfgmiddlefrontalgyrus	4,349	***	0,624	0,53	2,023	*
60	leftpcggposteriorcingulategyrus	5,883	***	0,128	0,90	2,291	*
61	rightprgprecentralgyrus	4,401	***	0,724	0,47	1,342	0,18
62	leftocpoccipitalpole	3,681	***	1,884	0,06	0,058	0,95
63	rightporgposteriororbitalgyrus	4,751	***	0,399	0,69	2,124	*
64	rightpcggposteriorcingulategyrus	5,823	***	0,171	0,87	2,03	*
65	rightlorglateralorbitalgyrus	4,453	***	0,48	0,63	2,007	*
66	rightmpogpostcentralgyrusmedialsegment	2,716	**	1,465	0,14	0,649	0,52
67	rightmprgprecentralgyrusmedialsegment	2,83	**	1,535	0,13	0,583	0,56
68	rightpoparietaloperculum	3,848	***	1,032	0,30	0,43	0,67
69	leftsfgsuperiorfrontalgyrus	4,951	***	0,438	0,66	1,59	0,11

70	rightopifgopercularpartoftheinferiorfrontalgyrus	4,343	***	0,647	0,52	1,442	0,15
71	leftprgprecentralgyrus	4,607	***	0,479	0,63	1,714	0,09
72	rightttgtransversetemporalgyrus	1,517	0,13	1,306	0,19	1,071	0,29
73	rightgregyrusrectus	3,395	***	0,63	0,53	1,74	0,08
74	rightmsfgsuperiorfrontalgyrusmedialsegment	2,115	*	1,218	0,22	0,901	0,37
75	rightsmcsupplementarymotorcortex	2,852	**	1,222	0,22	0,353	0,73
76	leftcocentraloperculum	2,5	*	1,276	0,20	0,581	0,56
77	rightpinsposteriorinsula	0,822	0,41	0,887	0,38	1,972	*
78	leftporgposteriororbitalgyrus	4,522	***	0,057	0,95	1,984	*
79	righttrifgtriangularpartoftheinferiorfrontalgyrus	3,795	***	0,332	0,74	1,885	0,06
80	leftopifgopercularpartoftheinferiorfrontalgyrus	2,927	**	0,658	0,51	1,519	0,13
81	leftpinsposteriorinsula	0,821	0,41	0,789	0,43	1,947	0,05
82	leftsmcsupplementarymotorcortex	3,212	**	0,897	0,37	0,258	0,80
83	rightsfgsuperiorfrontalgyrus	4,018	***	0,309	0,76	1,492	0,14
84	rightptplanumtemporale	4,531	***	0,025	0,98	1,576	0,12
85	rightpallidum	0,365	0,72	1,017	0,31	0,983	0,33
86	leftpallidum	0,341	0,73	0,994	0,32	1,011	0,31
87	rightcaudate	3,122	**	0,806	0,42	0,103	0,92
88	rightorifgorbitalpartoftheinferiorfrontalgyrus	3,439	***	0,212	0,83	1,246	0,21
89	leftmsfgsuperiorfrontalgyrusmedialsegment	2,235	*	0,739	0,46	0,653	0,51
90	leftainsanteriorinsula	0,231	0,82	0,88	0,39	1,034	0,30
91	rightppplanumpolare	0,471	0,64	0,769	0,44	1,193	0,2
92	rightfofrontaloperculum	2,538	*	0,787	0,43	0,215	0,83
93	rightventraldc	0,468	0,64	0,912	0,36	0,601	0,55
94	leftmcggmiddlecingulategyrus	3,03	**	0,671	0,50	0,196	0,84
95	leftpoparietaloperculum	3,004	**	0,201	0,84	1,137	0,26
96	rightmcggmiddlecingulategyrus	3,042	**	0,248	0,80	0,757	0,45
97	leftppplanumpolare	2,099	*	0,73	0,47	0,415	0,68

98	rightainsanteriorinsula	0,896	0,371	0,69	0,49	0,71	0,48
99	leftcaudate	3,124	**	0,647	0,52	0,002	1,00
100	leftptplanumtemporale	2,949	**	0,062	0,95	0,903	0,38
101	rightmfcmedialfrontalcortex	2,808	**	0,125	0,9	0,889	0,38
102	leftventraldc	0,428	0,67	0,705	0,48	0,471	0,64
103	rightacgganteriorcingulategyrus	1,156	0,25	0,547	0,59	0,626	0,53
104	leftmpogpostcentralgyrusmedialsegment	2,546	*	0,108	0,91	0,747	0,46
105	rightcocentraloperculum	2,22	*	0,519	0,60	0,14	0,89
106	leftmfcmedialfrontalcortex	2,411	*	0,141	0,89	0,638	0,52
107	leftfrpfrontalpole	2,192	*	0,426	0,67	0,297	0,77
108	leftttgtransversetemporalgyrus	1,873	0,061	0,54	0,59	0,071	0,94
109	rightscasubcallosalarea	2,105	*	0,463	0,64	0,136	0,89
110	leftscasubcallosalarea	1,25	0,21	0,359	0,72	0,47	0,64
111	leftacgganteriorcingulategyrus	2,041	*	0,367	0,71	0,144	0,89
112	leftfofrontaloperculum	1,632	0,10	0,158	0,88	0,187	0,86
113	rightfrpfrontalpole	1,896	0,06	0,247	0,81	0,038	0,97
114	leftmprgprecentralgyrusmedialsegment	1,509	0,13	0,027	0,98	0,231	0,82

Le fond bleu indique les volumes qui sont dans les 10 volumes les plus discriminants (qui ont la valeur t absolue la plus élevée).

Annexe 5 :

Résultats 5, matériel supplémentaire

Fichier de recueil des données

Code du patient

Informations générales

Neurologue référent :

Sexe F M

Date de naissance – date de décèsⁱ :

Latéralité Droitier Gaucher Ambidextre

Niveau socio culturelⁱⁱ I II III

Dernier diplôme :

Antécédents personnels

Facteur de risque cardiovasculaire

- HTA
- Tabac
- OH/Toxique
- DT2
- Dyslipidémie

Psychiatrique

- Dépression
- Autre trouble psychiatrique identifié
- Ttt psychotrope
- Tble de la personnalité prémorbide

Neuro

- AVC
- Autre :

Antécédents familiaux

Cognitif

Psychiatrique

Code du patient

Histoire

Premiers symptômes

Présentation

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Anarthrie | <input type="checkbox"/> Apraxie | <input type="checkbox"/> Mémoire |
| <input type="checkbox"/> Apathie | <input type="checkbox"/> Comportement | <input type="checkbox"/> Troubles
psychiatriques |
| <input type="checkbox"/> Aphasie | <input type="checkbox"/> Dysarthrie | <input type="checkbox"/> Autre : |

Date d'apparition :

↳ Date première consultation chez un spécialiste :

Si pas un neurologue, quelle est la spécialité ?

↳ Date première consultation chez un neurologue :

Diagnostic

Date	Hypothèse diagnostique

Diagnostic neuropatho

Génétique

Mutation	MAPT	PGRN	C9ORF72
Non analysé			
Positif			
Négatif			

Code du patient

ApoE Non connu E3/E4 E4/E4 E2/E3
 E2/E4 E2/E2 E3/E3

Liquide céphalo rachidien

Date du prélèvement :

	Valeur	Norme
<i>Ab42</i>		
<i>pTau</i>		
<i>Tau</i>		
<i>Ab40</i>		

Imagerie

TDM/IRM

Date de l'examen/ latéralité

Atrophie diffuse				
Frontal ou fronto-insulaire				
Pariétale				
Atrophie temporale : pôle temporal, temporal interne (Scheltens)				

Code du patient

ou l'ensemble du lobe temporal				
Vasculaire : séquelle d'AVC, Fazekas, microangiopathie, lacune				
Autre				

PET-TDM

Date de l'examen/ latéralité

Atrophie diffuse				
Frontal				
Pariétale				
Temporal				
Carrefour pariétaux occipitaux				
Précunéus				
Sous- cortical				
Autre				

Date

DAT-scan : positif, uni ou bi latéral				
EEG				
Autre				

Troubles du comportement

Pour plus de détail sur les symptômes de Rascovsky vous pouvez vous référer à l'annexe.

Symptôme	Date			
<input type="checkbox"/> Comportement socialement inapproprié (A1)				
<input type="checkbox"/> Perte des convenances, perte de bienséance (A2)				
<input type="checkbox"/> Impulsivité, imprudence (A3)				
<input type="checkbox"/> <i>Négligence de la propreté, de l'hygiène</i>				
<input type="checkbox"/> <i>Négligence vestimentaire</i>				
<input type="checkbox"/> Dépenses inconsidérées				
<input type="checkbox"/> Conduite automobile				
<input type="checkbox"/> Désinhibition sexuelle				
<input type="checkbox"/> autres				
<input type="checkbox"/> Apathie (B1)				
<input type="checkbox"/> Inertie (B2)				
<input type="checkbox"/> Perte d'empathie (C1)				

Symptôme	Date			
<input type="checkbox"/> Perte d'intérêt social, détachement émotionnel, froideur (C2)				
<input type="checkbox"/> Mouvements simples répétitifs (D1)				
<input type="checkbox"/> Comportement compulsif ou ritualisé (D2)				
<input type="checkbox"/> Stéréotypies verbales (D3)				
<input type="checkbox"/> <i>Idées fixes (argent, heure du repas, alimentation...)</i>				
<input type="checkbox"/> <i>Nouvelles croyances</i>				
<input type="checkbox"/> <i>Hypocondrie (préoccupation sur une région du corps, la santé)</i>				
<input type="checkbox"/> <i>Avarice, mesquinerie</i>				
<input type="checkbox"/> <i>Phobies</i>				

Code du patient

Symptôme	Date			
<input type="checkbox"/> Modification des préférences alimentaires (E1)				
<input type="checkbox"/> Appétence pour le sucre (E1')				
<input type="checkbox"/> Glotonnerie, consommation compulsive d'alcool ou de cigarettes (E2)				
<input type="checkbox"/> Pica (E3)				
<input type="checkbox"/> Autre				

Psychiatrie

Symptôme	Date			
<input type="checkbox"/> Hallucinations visuelles				
<input type="checkbox"/> Hallucinations auditives				
<input type="checkbox"/> Hallucinations autre (préciser)				
<input type="checkbox"/> Dépression				
<input type="checkbox"/> Anxiété				
<input type="checkbox"/> Euphorie				
<input type="checkbox"/> Labilité de l'humeur				
<input type="checkbox"/> Délire				
<input type="checkbox"/> Irritabilité				
<input type="checkbox"/> Comportement moteur aberrant				
<input type="checkbox"/> Agressivité				
<input type="checkbox"/> Insomnie				
<input type="checkbox"/> Somnolence				
<input type="checkbox"/> Autre				

Examen physique

Symptôme	Date			
<input type="checkbox"/> Syndrome parkinsonien				
<input type="checkbox"/> Lignée frontale				
<input type="checkbox"/> Atteinte corne antérieur				
<input type="checkbox"/> Chutes				
<input type="checkbox"/> TOM				
<input type="checkbox"/> Trouble de déglutition, fausses routes				
<input type="checkbox"/> Trouble de la marche				
<input type="checkbox"/> Astasie/ Abasie, impotence fonctionnelle à la marche				
<input type="checkbox"/> Autre				

Code du patient

Bilan neuropsychologique

MMSE

<i>Date</i>	<i>Orientation</i>	<i>Apprentissage</i>	<i>Calcul</i>	<i>Rappel</i>	<i>Langage</i>	<i>Praxies</i>	<i>Total</i>

<i>Date</i>	<i>Mattis</i>	<i>MoCA</i>

Code du patient

		Date			
Orientation	Plainte rapportée				
	Appréciation du neuropsych				
FONCTIONS EXECUTIVES					
Fonction exécutive	Plainte rapportée				
	Appréciation du neuropsych				
	TMT				
	BREF				
	Wisconsin card storing texte				
	Fluences (test d'Isaac (dépistage))				
Attention	Plainte rapportée				
	Appréciation neuropsych				
	Wais -code				
Mémoire de travail	Plainte rapportée				
	Appréciation du neuropsych				
	Empans				
Raisonnement	Plainte rapportée				

Code du patient

		Date			
	Appréciation neuropsych				
Autre	Figure de Rey				
FONCTIONS INSTRUMENTALES					
Aptitudes visuo constructives (praxies visuo-constructives)	Plainte rapportée				
	Appréciation du neuropsych				
	Figure de Berry				
	Test de l'horloge				
Praxies gestuelles	Plainte rapportée				
	Appréciation du neuropsych				
	Praxies idéo-motrices				
	Praxies bucco-faciales				
Gnosie	Plainte rapportée				
	Appréciation du neuropsych				
	- figure enchevêtrée				
	- VOSP				

Code du patient

		Date			
	- analyse de cube				
	- Lettre dégradée				
Langage	Plainte rapportée				
	Appréciation du neuropsych				
	DO80 (dénomination)				
	Lexis (dénomination)				
	BECS (sémantique)				
	Pyramid Palm Tree (sémantique)				
	Test de dénomination de Bachy				
	Batterie du GREMOTS (plus général, spécifique des patho neurodégéné)				
MEMOIRE					
	Plainte rapportée				

Code du patient

		Date			
Mémoire épisodique verbale	Appréciation du neuropsych				
	VAT				
	RLRI				
	5 mots de Dubois				
Mémoire épisodique non verbale	DMS 48, test des portes				
Mémoire autobiographiq					
Autre					

Examen neuropathologique

Date de l'examen :

Délai post mortem heures
Cryopréservation d'un hémisphère	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Poids de l'hémisphère fixég
Aspect macroscopique	
Atrophie hippocampique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> légère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère
Atrophie temporale	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> légère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère
Atrophie pariétale	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> légère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère
Atrophie frontale	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> légère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère
Atrophie occipitale	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> légère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère

Code du patient

Autre	Atrophie diffuse à prédominance fronto-temporale Pas d'atrophie cérébelleuse
Lésions ischémiques	<input type="checkbox"/> oui. Préciser : <input type="checkbox"/> non
Lésions hémorragiques	<input type="checkbox"/> oui. Préciser : <input type="checkbox"/> non
Lacunes profondes	<input type="checkbox"/> oui. Préciser : <input type="checkbox"/> non
Pâleur du locus niger	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> légère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère
Aspect microscopique	
Compatible Alzheimer	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Stade de Braak pathologie neurofibrillaire	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI
Phase de Thal dépôt amyloïdes	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

Code du patient

	<input type="checkbox"/> 5		
Maladie à corps de Lewy	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> Tronc cérébral <input type="checkbox"/> Limbique <input type="checkbox"/> Néocortical <input type="checkbox"/> Amygdalien		
Score NIA 2011	A <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	B <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	C <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Angiopathie amyloïde A β	<input type="checkbox"/> 0		
	<input type="checkbox"/> Focale <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère	<input type="checkbox"/> type 1 (avec lésions capillaires) <input type="checkbox"/> type 2 (sans lésions capillaires) <input type="checkbox"/> NA	
Artériolosclérose/Lipohyalinose	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> Minimale <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Sévère		
Score cérébrovasculaire (Deramecourt et al, 2012) / 20		
Dégénérescence lobaire frontotemporale	DLFT-Tau <input type="checkbox"/> Maladie de Pick <input type="checkbox"/> DCB <input type="checkbox"/> PSP <input type="checkbox"/> AGD <input type="checkbox"/> compatible FTDP-17 <input type="checkbox"/> Mutation MAPT connue		

Code du patient

	<p>DLFT-TDP</p> <p><input type="checkbox"/> type A</p> <p><input type="checkbox"/> type B <input type="checkbox"/> inclusions P62-positives</p> <p> <input type="checkbox"/> mutation <i>PGRN</i> connue</p> <p> <input type="checkbox"/> mutation <i>C9ORF72</i> connue</p> <p><input type="checkbox"/> type C</p> <p><input type="checkbox"/> type D</p> <p> <input type="checkbox"/> mutation <i>VCP</i> connue</p> <p>DLFT-FUS</p> <p><input type="checkbox"/> aFTLD-U</p> <p><input type="checkbox"/> NIFID</p> <p><input type="checkbox"/> BIBD</p>
Autre pathologie/Remarques	Préciser :

Annexe

D'après Rascovsky et al., 2011

In order to meet criteria for possible bvFTD, three of the following behavioural or cognitive symptoms (A–F) must be present. We selected this threshold to accommodate individual differences in clinical presentation. Ascertainment requires that symptoms be persistent or recurrent, rather than single or rare events. As a general guideline 'early' refers to symptom presentation within the first 3 years (for further discussion see Supplementary material, Appendix 1).

Early behavioural disinhibition Early behavioural disinhibition is a hallmark feature of the bvFTD clinical syndrome.

[...]

A.1. Socially inappropriate behaviour

Examples of behaviours that violate social norms include inappropriately approaching, touching or kissing strangers, verbal or physical aggression, public nudity or urination, inappropriate sexual acts and criminal behaviour (such as theft or shoplifting).

A.2. Loss of manners or decorum

This category includes a range of behaviours that violate social graces. Examples include inappropriate laughter, cursing or loudness, offensive jokes or opinions, or crude or sexually explicit remarks. Patients may also display a general lack of etiquette (e.g. FTDC criteria for bvFTD *Brain* 2011; 134; 2456–2477 | 2473 at Univ. of Massachusetts/Amherst Library on August 30, 2014 <http://brain.oxfordjournals.org/> Downloaded from failing to wait in line, eating with mouth open), loss of respect for interpersonal space and a lack of response to social cues (e.g. patient will continue talking despite other's attempts to end a conversation). Some bvpatients with FTD exhibit poor hygiene or grooming (e.g. wearing malodorous, stained, torn or inappropriate clothing) or impolite physical behaviours (e.g. flatulence, scratching or fondling private parts, picking teeth, belching or spitting).

A.3. Impulsive, rash or careless actions

The revised criteria acknowledge that not all behavioural disinhibition leads to obvious breaches in social or interpersonal conduct; in fact, it can manifest as impulsive behaviours that may or may not be performed in a social context. These include reckless driving, new-onset gambling, stealing (usually food or 'shiny' objects), buying or selling objects without regard for consequences, or indiscriminate sharing of personal information (e.g. credit card information, social security number).

B. Early apathy or inertia

[...] In order to meet this criterion, one of the following symptoms (B.1–B.2) must be present:

B.1. Apathy

Apathy is defined as a loss of motivation, drive or interest (Robert et al., 2009). It can manifest as passivity or lack of spontaneity. The patient may lack initiative and cease to engage in important or previously rewarding activities (e.g. job, hobbies).

B.2. Inertia

Inertia refers to decreased initiation of behaviour (i.e. the patient requires prompts or cues to initiate or continue routine activities). For example, it may be reported that a patient requires specific directives to start and finish brushing his teeth, or that a patient no longer starts or sustains conversation.

C. Early loss of sympathy or empathy

Loss of empathy refers to an inability to read the emotional expressions of others or imagine their experiences (Rankin et al., 2006). It is a common feature at initial presentation, and is often coupled with indifference and a general decrease in social engagement (Le Ber et al., 2006). This feature is especially useful in the differentiation of bvFTD from Alzheimer's disease (Barber et al., 1995; Kertesz et al., 2000; Boone et al., 2003; Rankin et al., 2005; Mendez et al., 2006). In everyday life, loss of sympathy or empathy may present as one of the following (C.1–C.2)

C.1. Diminished responsiveness to other people's needs and feelings

A positive rating on this feature should be based on specific examples that reflect a lack of understanding or indifference to the feelings of others—e.g. hurtful comments or inexplicable disregard for others pain or distress.

C.2. Diminished social interest, interrelatedness or personal warmth

While the preceding feature referred to overt behaviours that denote a marked loss of empathy, this feature refers to a more general decline in social engagement, with emotional detachment, coldness, lack of eye contact, etc. Relatives and friends might experience the patient as uncharacteristically distant (e.g. no longer touches, hugs or seeks out their company).

D. Early perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behaviour

[...] A positive rating on this feature can occur if the patient exhibits any one of the following (D.1–D.3):

D.1. Simple repetitive movements

These movements include tapping, clapping, rubbing, scratching, picking at skin or clothing, humming, rocking, throat clearing, pursing of lips or lip smacking.

D.2. Complex, compulsive or ritualistic behaviours

Examples include counting and cleaning rituals, collecting or hoarding, checking, repetitive trips to the bathroom (without need), ordering objects and walking fixed routes. Pacing (without a compulsive quality) should not be included, as it can occur in other primary dementias or as a psychotropic medication effect.

D.3. Stereotypy of speech

These are single words, phrases or entire themes or stories that the patient habitually repeats despite their lack of communicative value.

E. Hyperorality and dietary changes

[...] This combined feature can present as one of the following symptoms (E.1–E.3):

E.1. Altered food preferences

In the context of bvFTD, this change in food habits usually presents as carbohydrate cravings (particularly sweets), or food fads (i.e. rigid, stereotyped or idiosyncratic food preferences).

E.2. Binge eating, increased consumption of alcohol or cigarettes

Patients consume excessive amounts of food and continue to eat despite (in some cases) acknowledging satiety (Woolley et al., 2007). Some patients exhibit new, resumed or compulsive smoking or ingestion of alcohol.

E.3. Oral exploration or consumption of inedible objects

In extreme cases, hyperorality may manifest as oral exploration, chewing or ingestion of inedible objects, a feature consistent with the Kluver-Bucy syndrome (Mendez and Foti, 1997).

ⁱ Pour des questions de confidentialité, merci de ne pas indiquer le jour de naissance

ⁱⁱ I correspond à avant BAC, II entre BAC et BAC + 2 et III à au-dessus de BAC + 2

Comparaisons deux à deux des comorbidités significativement différentes en fonction des sous-groupes histologiques

A – Hypertension artérielle

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,028	0,009	0,018	<0,001	0,198
DCB/PSP			0,296	0,237	0,261	0,714
FUS				1,000	0,578	0,237
Pick					1,000	0,311
TDP A/B						0,198
TDP C						

B – Diabète type II

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,014	0,102	0,035	0,002	0,362
DCB/PSP			1,000	1,000	0,628	0,564
FUS				NA	1,000	0,515
Pick					1,000	0,476
TDP A/B						0,169
TDP C						

C – Premiers symptômes

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,288	0,042	0,483	0,402	0,013
DCB/PSP			0,009	0,458	0,042	0,077
FUS				0,124	0,076	0,012
Pick					0,458	0,203
TDP A/B						0,306
TDP C						

C1 – Premiers symptômes – Aphasie

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		1,000	1,000	1,000	0,667	0,064
DCB/PSP			1,000	1,000	0,755	0,019
FUS				0,575	0,515	0,042
Pick					1,000	0,183
TDP A/B						0,005
TDP C						

C2 – Premiers symptômes – Trouble mnésique

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,116	0,102	0,149	0,018	0,036
DCB/PSP			0,556	0,650	0,571	0,250
FUS				1,000	1,000	NA
Pick					1,000	1,000
TDP A/B						0,571
TDP C						

C3 – Premiers symptômes – Trouble psychiatrique

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		NA	0,029	NA	1,000	NA
DCB/PSP			0,004	NA	1,000	NA
FUS				0,029	0,009	0,029
Pick					1,000	NA
TDP A/B						1,000
TDP C						

D – Présentation initiale

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,288	0,042	0,483	0,402	0,013
DCB/PSP			0,009	0,458	0,042	0,077
FUS				0,124	0,076	0,012
Pick					0,458	0,203
TDP A/B						0,306
TDP C						

D1 – Présentation initiale – Comportementale

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,432	0,035	0,395	0,322	1,000
DCB/PSP			<0,001	0,024	0,007	0,432
FUS				0,238	0,070	0,035
Pick					0,741	0,395
TDP A/B						0,322
TDP C						

D2 – Présentation initiale – Langagière sémantique

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		NA	NA	1,000	1,000	0,035
DCB/PSP			NA	0,290	1,000	<0,001
FUS				1,000	1,000	0,102
Pick					0,351	0,149
TDP A/B						<0,001
TDP C						

D3 – Présentation initiale – Mnésique

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,019	0,043	0,012	0,007	0,012
DCB/PSP			1,000	0,303	1,000	0,303
FUS				NA	1,000	NA
Pick					0,334	NA
TDP A/B						0,334
TDP C						

E – Premiers diagnostics

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,071	0,020	0,070	0,185	0,065
DCB/PSP			0,018	0,413	0,005	0,003
FUS				0,525	0,049	0,008
Pick					0,221	0,124
TDP A/B						0,015
TDP C						

E1 – Premiers diagnostics – DFTI (APPs)

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		NA	NA	1,000	1,000	0,035
DCB/PSP			NA	0,290	1,000	<0,001
FUS				1,000	1,000	0,102
Pick					0,357	0,149
TDP A/B						<0,001
TDP C						

E2 – Premiers diagnostics – Cause psychiatrique

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		1,000	0,029	1,000	1,000	NA
DCB/PSP			0,014	0,501	1,000	1,000
FUS				0,010	0,009	0,029
Pick					0,489	1,000
TDP A/B						1,000
TDP C						

F – Présence d’une maladie du motoneurone

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		NA	NA	NA	0,051	NA
DCB/PSP			NA	NA	0,001	NA
FUS				NA	0,318	NA
Pick					0,051	NA
TDP A/B						0,051
TDP C						

G - Présence d’un trouble du langage au cours du suivi

	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		1,000	0,035	1,000	1,000	1,000
DCB/PSP			0,003	0,390	0,384	0,390
FUS				0,050	0,009	0,050
Pick					1,000	1,000
TDP A/B						1,000
TDP C						

H - Présence d’un trouble de la cognition au cours du suivi

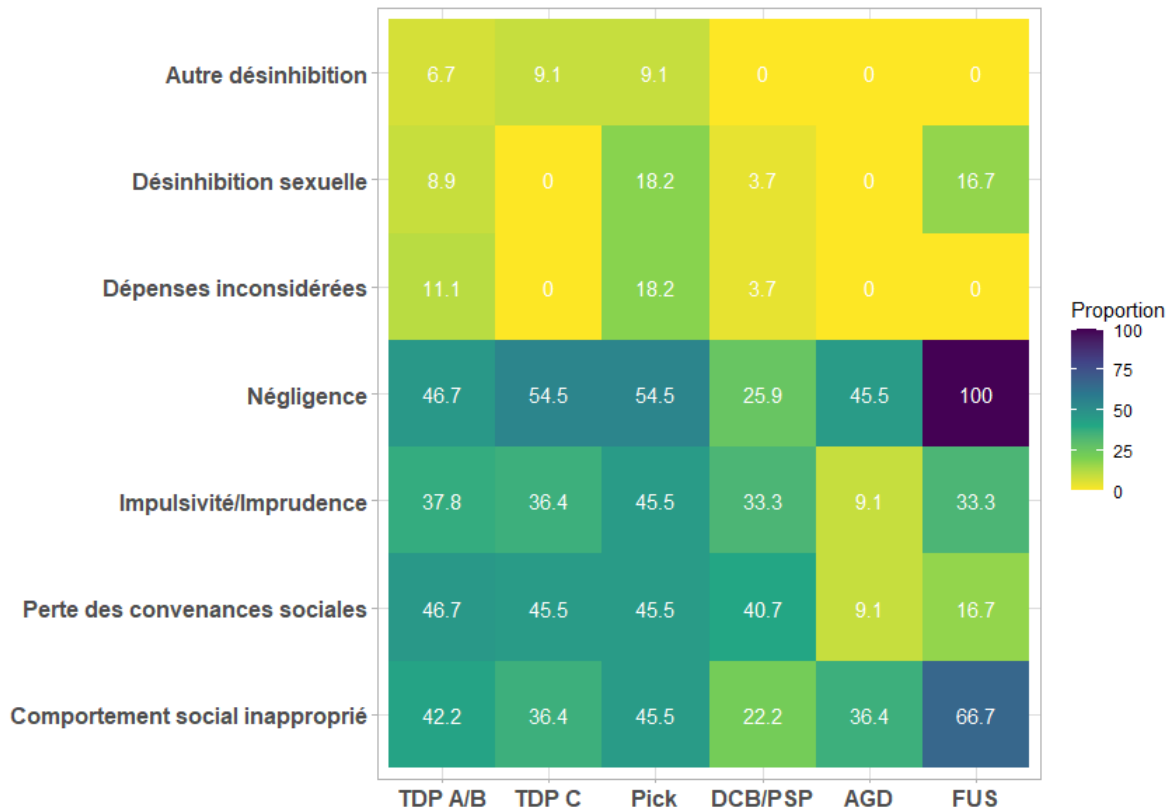
	AGD	DCB/PSP	FUS	Pick	TDP A/B	TDP C
AGD		0,047	0,600	1,000	0,093	0,635
DCB/PSP			0,464	0,014	0,701	0,564
FUS				0,333	1,000	1,000
Pick					0,001	0,362
TDP A/B						0,649
TDP C						

AGD : Maladie à grains argyrophiles, DCB : Démence Cortico Basale, FUS : Fused in Sarcoma, NA : non applicable, PSP : Paralyse supranucléaire et TDP : TAR DNA-binding protein.

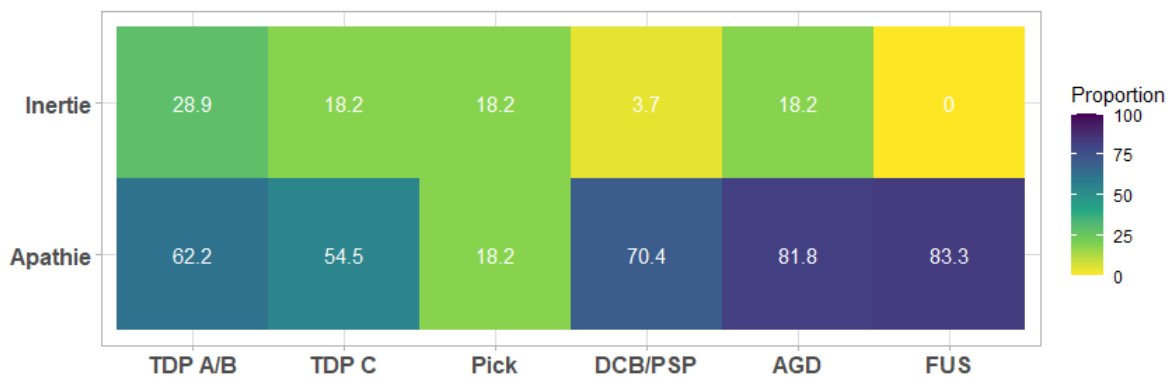
Les p significatifs sont en gras.

Distribution des présentations cliniques détaillées en fonction des sous-types histopathologiques

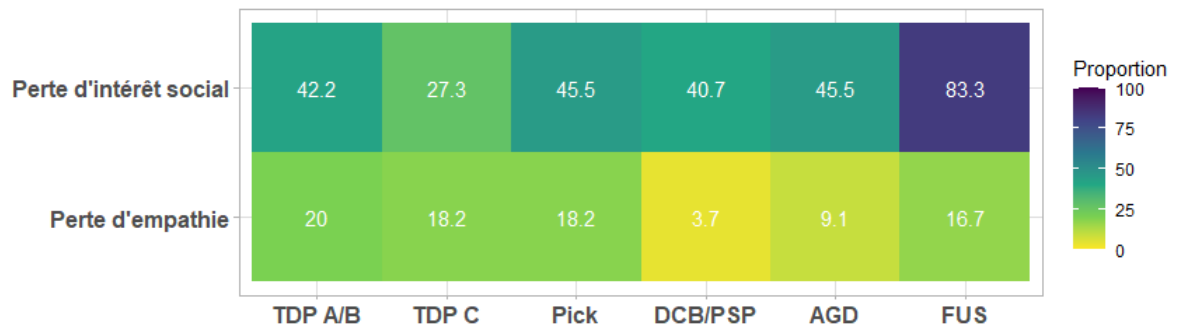
A - Désinhibition



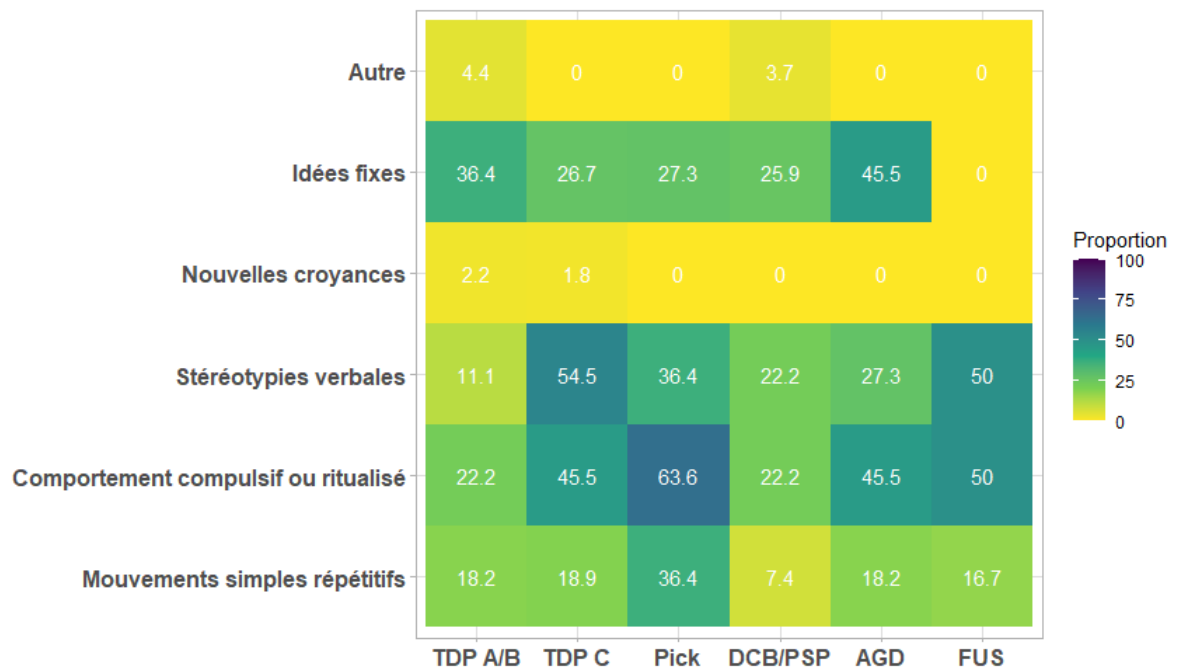
B - Apathie



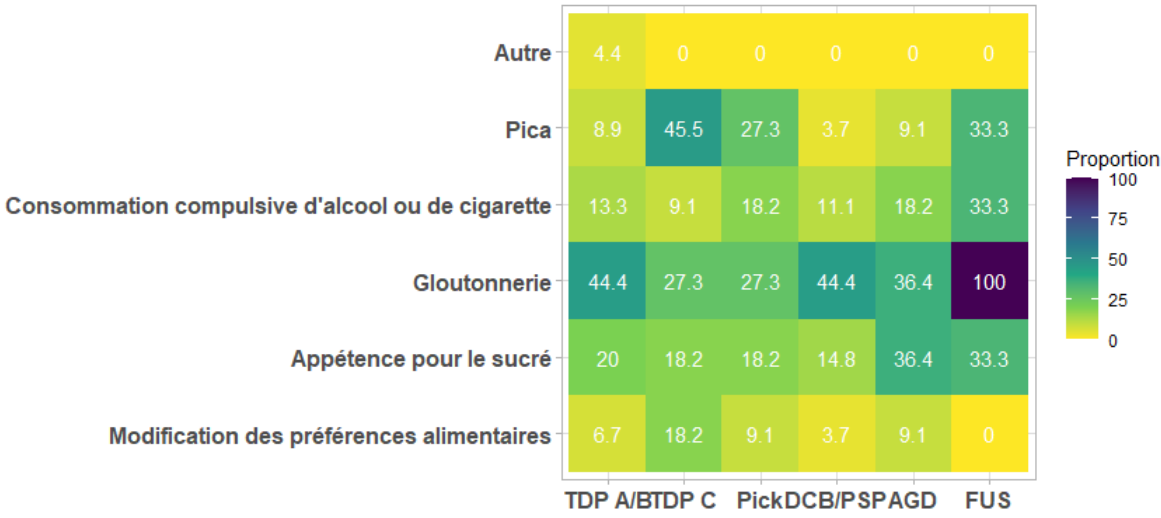
C – Perte d'empathie



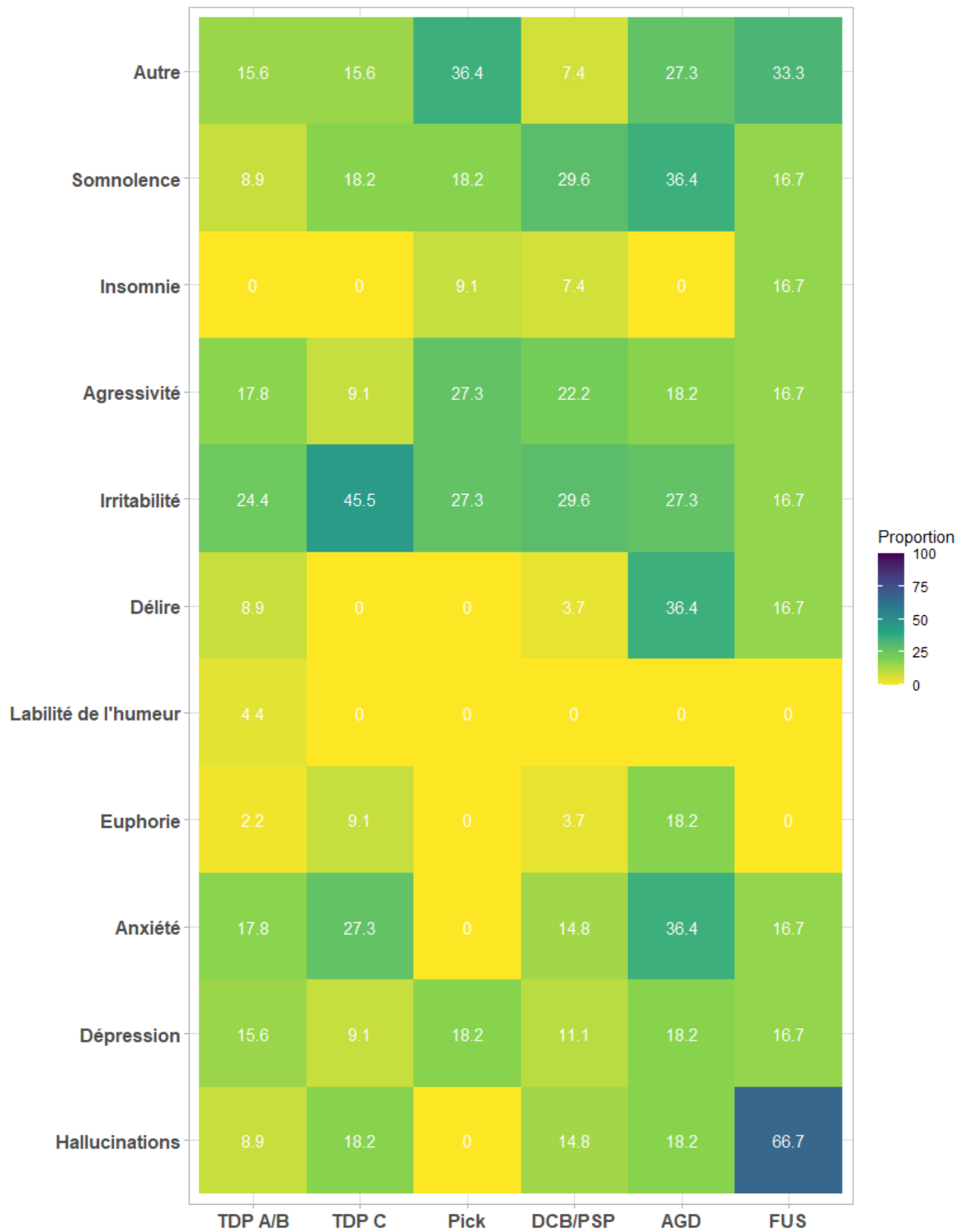
D - Stéréotypies



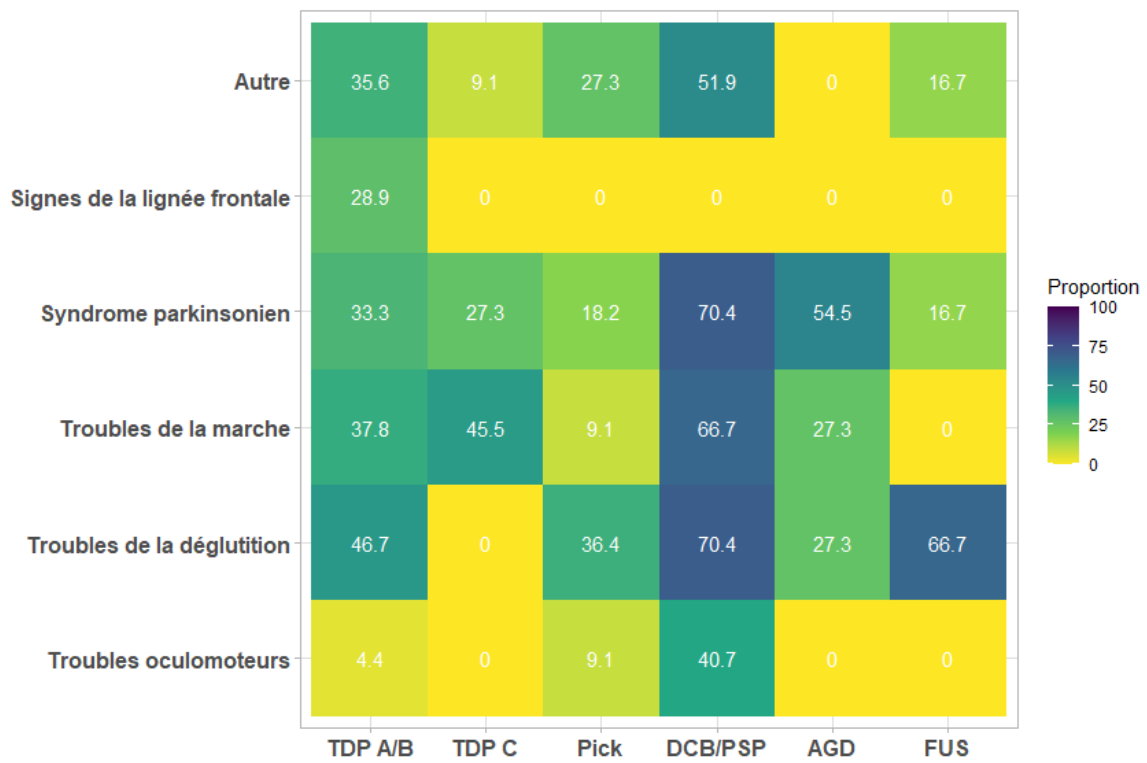
E – Hyperoralité



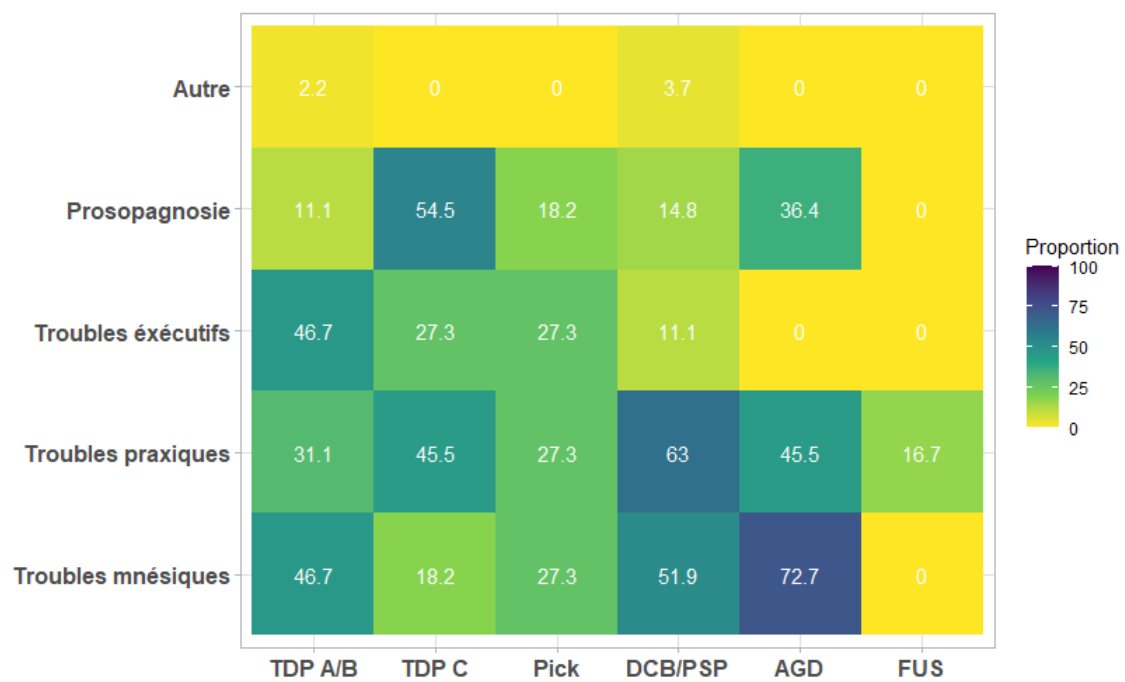
F - Psychiatrie



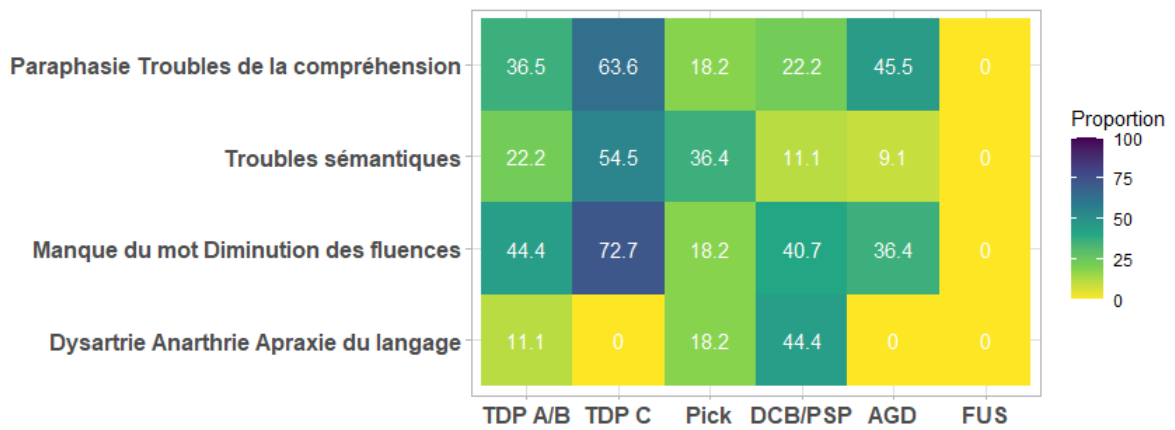
G – Signes neurologiques



H - Cognition



I - Langage



Références bibliographiques

1. ADI - Dementia facts & figures [Internet]. [cited 2021 Apr 26];Available from: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>
2. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10(4):a033118.
3. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28(3):206–18.
4. 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* 2012;71(4):266–73.
5. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018;14(4):535–62.
6. AlzBiomarker Cross Disease | ALZFORUM [Internet]. [cited 2021 Jul 18];Available from: <https://www.alzforum.org/alzbiomarker/cross-disease>
7. Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313(19):1924–38.
8. Agoston DV, Shutes-David A, Peskind ER. Biofluid biomarkers of traumatic brain injury. *Brain Inj* 2017;31(9):1195–203.
9. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7(3):280–92.
10. Stelzmann RA, Norman Schnitzlein H, Reed Murtagh F. An english translation of alzheimer's 1907 paper, Über eine eigenartige erkankung der hirnrinde? *Clin Anat* 1995;8(6):429–31.
11. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *Journal of the Neurological Sciences* 1970;11(3):205–42.
12. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114(512):797–811.
13. Zhu X-C, Tan L, Wang H-F, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine* 2015;3(3):8.
14. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* 2020;396(10248):413–46.

15. Wolters FJ, Yang Q, Biggs ML, et al. The impact of APOE genotype on survival: Results of 38,537 participants from six population-based cohorts (E2-CHARGE). *PLOS ONE* 2019;14(7):e0219668.
16. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120(3):885–90.
17. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(12):4245–9.
18. Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, Saffiotti U, Gajdusek DC. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 1987;235(4791):877–80.
19. Mutations | ALZFORUM [Internet]. [cited 2021 Apr 9]; Available from: <https://www.alzforum.org/mutations>
20. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269(5226):973–7.
21. Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375(6534):754–60.
22. Ikeda S, Yanagisawa N, Allsop D, Glenner GG. Early senile plaques in Alzheimer's disease demonstrated by histochemistry, immunocytochemistry, and electron microscopy. *Hum Pathol* 1990;21(12):1221–6.
23. Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, Shoji M, Harigaya Y. Diffuse type of senile plaques in the brains of Alzheimer-type dementia. *Acta Neuropathol* 1988;77(2):113–9.
24. Metsaars WP, Hauw J-J, van Welsem ME, Duyckaerts C. A grading system of Alzheimer disease lesions in neocortical areas. *Neurobiol Aging* 2003;24(4):563–72.
25. Delaère P, Duyckaerts C, Masters C, Beyreuther K, Piette F, Hauw JJ. Large amounts of neocortical beta A4 deposits without neuritic plaques nor tangles in a psychometrically assessed, non-demented person. *Neurosci Lett* 1990;116(1–2):87–93.
26. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and “preclinical” Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45(3):358–68.
27. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006;66(12):1837–44.
28. McKee AC, Kosik KS, Kowall NW. Neuritic pathology and dementia in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1991;30(2):156–65.

29. Dickson TC, Vickers JC. The morphological phenotype of beta-amyloid plaques and associated neuritic changes in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2001;105(1):99–107.
30. He Y, Delaère P, Duyckaerts C, Wasowicz M, Piette F, Hauw JJ. Two distinct ubiquitin immunoreactive senile plaques in Alzheimer's disease: relationship with the intellectual status in 29 cases. *Acta Neuropathol* 1993;86(1):109–16.
31. Boon BDC, Bulk M, Jonker AJ, et al. The coarse-grained plaque: a divergent A β plaque-type in early-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2020;140(6):811–30.
32. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. :11.
33. Müller UC, Deller T, Korte M. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nature Reviews Neuroscience* 2017;18(5):281–98.
34. Thinakaran G, Koo EH. Amyloid Precursor Protein Trafficking, Processing, and Function*. *Journal of Biological Chemistry* 2008;283(44):29615–9.
35. Fukumoto H, Cheung BS, Hyman BT, Irizarry MC. Beta-secretase protein and activity are increased in the neocortex in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59(9):1381–9.
36. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, et al. Highly conserved and disease-specific patterns of carboxyterminally truncated Abeta peptides 1-37/38/39 in addition to 1-40/42 in Alzheimer's disease and in patients with chronic neuroinflammation. *J Neurochem* 2002;81(3):481–96.
37. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF A β 42, A β 42/A β 40 ratio and total tau. *Neurobiology of Aging* 2004;25(3):273–81.
38. Elevation of beta-amyloid peptide 2-42 in sporadic and familial Alzheimer's disease and its generation in PS1 knockout cells - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 21]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11526104/>
39. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alz Res Therapy* 2019;11(1):34.
40. Brothers HM, Gosztyla ML, Robinson SR. The Physiological Roles of Amyloid- β Peptide Hint at New Ways to Treat Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet] 2018 [cited 2021 Apr 21];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5996906/>
41. Hasegawa M, Smith MJ, Goedert M. Tau proteins with FTDP-17 mutations have a reduced ability to promote microtubule assembly. *FEBS Lett* 1998;437(3):207–10.

42. Zou K, Kim D, Kakio A, et al. Amyloid beta-protein (Abeta)1-40 protects neurons from damage induced by Abeta1-42 in culture and in rat brain. *J Neurochem* 2003;87(3):609–19.
43. Jan A, Gokce O, Luthi-Carter R, Lashuel HA. The ratio of monomeric to aggregated forms of Abeta40 and Abeta42 is an important determinant of amyloid-beta aggregation, fibrillogenesis, and toxicity. *J Biol Chem* 2008;283(42):28176–89.
44. Burdick D, Soreghan B, Kwon M, et al. Assembly and aggregation properties of synthetic Alzheimer's A4/beta amyloid peptide analogs. *J Biol Chem* 1992;267(1):546–54.
45. Sergeant N, David JP, Goedert M, et al. Two-dimensional characterization of paired helical filament-tau from Alzheimer's disease: demonstration of an additional 74-kDa component and age-related biochemical modifications. *J Neurochem* 1997;69(2):834–44.
46. Braak H, Braak E. Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging* 1995;16(3):271–8.
47. Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52(6):1158–65.
48. Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med* [Internet] 2021 [cited 2021 May 3]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-021-01309-6>
49. Soleimani-Meigooni DN, Iaccarino L, La Joie R, et al. 18F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Brain* 2020;143(11):3477–94.
50. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393(6686):702–5.
51. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(13):7737–41.
52. Binder LI, Frankfurter A, Rebhun LI. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol* 1985;101(4):1371–8.
53. Buée L, Bussièrè T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33(1):95–130.
54. Drubin DG, Kirschner MW. Tau protein function in living cells. *J Cell Biol* 1986;103(6 Pt 2):2739–46.

55. Takashima A, Wolozin B, Buee L, editors. *Tau Biology* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [cited 2020 May 5]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-32-9358-8>
56. Iqbal K, Liu F, Gong C-X. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol* 2016;12(1):15–27.
57. Biernat J, Mandelkow EM, Schröter C, et al. The switch of tau protein to an Alzheimer-like state includes the phosphorylation of two serine-proline motifs upstream of the microtubule binding region. *EMBO J* 1992;11(4):1593–7.
58. Matsuo ES, Shin RW, Billingsley ML, et al. Biopsy-derived adult human brain tau is phosphorylated at many of the same sites as Alzheimer's disease paired helical filament tau. *Neuron* 1994;13(4):989–1002.
59. Goedert M, Jakes R, Crowther RA, et al. Epitope mapping of monoclonal antibodies to the paired helical filaments of Alzheimer's disease: identification of phosphorylation sites in tau protein. *Biochem J* 1994;301 (Pt 3):871–7.
60. Ihara Y, Nukina N, Miura R, Ogawara M. Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem* 1986;99(6):1807–10.
61. 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* 1986;83(13):4913–7.
62. Lebouvier T, Pasquier F, Buée L. Update on tauopathies: Current Opinion in Neurology 2017;30(6):589–98.
63. Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ, Kosik KS. Tau epitopes are incorporated into a range of lesions in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987;46(6):611–22.
64. Kidd M. Paired Helical Filaments in Electron Microscopy of Alzheimer's Disease. *Nature* 1963;197(4863):192–3.
65. Perry G, Kawai M, Tabaton M, et al. Neuropil threads of Alzheimer's disease show a marked alteration of the normal cytoskeleton. *J Neurosci* 1991;11(6):1748–55.
66. Grignon Y, Duyckaerts C, Bennechib M, Hauw JJ. Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1998;95(4):395–406.
67. Masliah E, Mallory M, Hansen L, DeTeresa R, Terry RD. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology* 1993;43(1):192–7.
68. Scheff SW, Price DA, Sparks DL. Quantitative assessment of possible age-related change in synaptic numbers in the human frontal cortex. *Neurobiol Aging* 2001;22(3):355–65.

69. Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16(14):4491–500.
70. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 2006;27(10):1372–84.
71. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27(5):457–64.
72. Ikram MA, Vrooman HA, Vernooij MW, et al. Brain tissue volumes in the general elderly population. The Rotterdam Scan Study. *Neurobiol Aging* 2008;29(6):882–90.
73. Padurariu M, Ciobica A, Mavroudis I, Fotiou D, Baloyannis S. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub* 2012;24(2):152–8.
74. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256(5054):184–5.
75. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 2012;367(9):795–804.
76. Duyckaerts C, Hauw JJ. Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? *Neurobiol Aging* 1997;18(4):362–9; discussion 389-392.
77. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2012;8(1):1–13.
78. Robinson JL, Richardson H, Xie SX, et al. The development and convergence of co-pathologies in Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144(3):953–62.
79. Rabinovici GD, Carrillo MC, Forman M, et al. Multiple comorbid neuropathologies in the setting of Alzheimer's disease neuropathology and implications for drug development. *Alzheimers Dement (N Y)* 2016;3(1):83–91.
80. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69(24):2197–204.
81. Robinson JL, Lee EB, Xie SX, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain* 2018;141(7):2181–93.
82. Chung EJ, Babulal GM, Monsell SE, Cairns NJ, Roe CM, Morris JC. Clinical Features of Alzheimer Disease With and Without Lewy Bodies. *JAMA Neurol* 2015;72(7):789–96.

83. Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N, et al. Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *The Lancet Neurology* 2017;16(11):917–24.
84. Fujino Y, Wang D-S, Thomas N, Espinoza M, Davies P, Dickson DW. Increased frequency of argyrophilic grain disease in Alzheimer disease with 4R tau-specific immunohistochemistry. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64(3):209–14.
85. White LR, Edland SD, Hemmy LS, et al. Neuropathologic comorbidity and cognitive impairment in the Nun and Honolulu-Asia Aging Studies. *Neurology* 2016;86(11):1000–8.
86. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, Perry RH, Ince PG. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. 2012;9.
87. Chui HC, Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alz Res Therapy* 2015;7(1):21.
88. Thal DR, Ghebremedhin E, Rüb U, Yamaguchi H, Del Tredici K, Braak H. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(3):282–93.
89. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2017;140(7):1829–50.
90. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm (Vienna)* 2002;109(5–6):813–36.
91. Shinohara M, Murray ME, Frank RD, et al. Impact of sex and APOE4 on cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2016;132(2):225–34.
92. Thal DR, Papassotiropoulos A, Saito TC, et al. Capillary cerebral amyloid angiopathy identifies a distinct APOE epsilon4-associated subtype of sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2010;120(2):169–83.
93. Gray F, Dubas F, Roullet E, Escourolle R. Leukoencephalopathy in diffuse hemorrhagic cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1985;18(1):54–9.
94. Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, Gruber M, Finklestein SP. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993;43(10):2073–9.
95. Schrag M, Kirshner H. Neuropsychological Effects of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(8):76.
96. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 2019;142(6):1503–27.
97. Wennberg AM, Tosakulwong N, Lesnick TG, et al. Association of Apolipoprotein E ε4 With Transactive Response DNA-Binding Protein 43. *JAMA Neurol* 2018;75(11):1347–54.

98. Nelson PT. LATE Neuropathologic Changes with Little or No Alzheimer Disease is Common and is Associated with Cognitive Impairment but Not Frontotemporal Dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2021;nlab050.
99. Josephs KA, Mackenzie I, Frosch MP, et al. LATE to the PART-y. *Brain* 2019;142(9):e47–e47.
100. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Reply: LATE to the PART-y. *Brain* 2019;142(9):e48–e48.
101. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863–72.
102. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease. *Neurobiology of Aging* 2003;24(2):197–211.
103. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(7):742–9.
104. Zaccai J, Brayne C, Matthews FE, Ince PG, MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study. Alpha-synucleinopathy and neuropsychological symptoms in a population-based cohort of the elderly. *Alzheimers Res Ther* 2015;7(1):19.
105. Deramecourt V, Bombois S, Maurage C-A, et al. Biochemical staging of synucleinopathy and amyloid deposition in dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(3):278–88.
106. Roudil J, Deramecourt V, Dufournet B, et al. Influence of Lewy Pathology on Alzheimer’s Disease Phenotype: A Retrospective Clinico-Pathological Study. *J Alzheimers Dis* 2018;63(4):1317–23.
107. Stern Y, Jacobs D, Goldman J, et al. An investigation of clinical correlates of Lewy bodies in autopsy-proven Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58(3):460–5.
108. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98.
109. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):634–42.
110. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;11(6):592–8.
111. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008;71(16):1227–34.

112. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 2015;138(9):2732–49.
113. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1988;45(7):789–93.
114. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement* 2017;13(8):870–84.
115. Risacher SL, Saykin AJ. Chapter 12 - Neuroimaging in aging and neurologic diseases [Internet]. In: Dekosky ST, Asthana S, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2019 [cited 2021 Jul 13]. p. 191–227. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128047668000121>
116. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, 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* 1992;55(10):967–72.
117. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol* 1996;36(5):268–72.
118. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology* 1987;149(2):351–6.
119. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6(7):611–9.
120. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008;70(14):1208–14.
121. Graff-Radford J, Botha H, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleeds: Prevalence and relationship to amyloid burden. *Neurology* 2019;92(3):e253–62.
122. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 2018;49(2):491–7.
123. Caetano A, Ladeira F, Barbosa R, Calado S, Viana-Baptista M. Cerebral amyloid angiopathy - The modified Boston criteria in clinical practice. *J Neurol Sci* 2018;384:55–7.
124. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(Pt 7):1777–86.

125. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology* 2012;11(10):868–77.
126. Risacher SL, Anderson WH, Charil A, et al. Alzheimer disease brain atrophy subtypes are associated with cognition and rate of decline. *Neurology* 2017;89(21):2176–86.
127. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2000;95(3):721–5.
128. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 2014;13(6):614–29.
129. Segobin S, La Joie R, Ritz L, et al. FDG-PET Contributions to the Pathophysiology of Memory Impairment. *Neuropsychol Rev* 2015;25(3):326–55.
130. Berti V, Mosconi L, Pupi A. Brain: normal variations and benign findings in fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography imaging. *PET Clin* 2014;9(2):129–40.
131. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and Meta-Analysis of Biomarkers and Diagnostic Imaging in Alzheimer's Disease. *JAD* 2011;26(4):627–45.
132. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59(3):512–9.
133. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of Neurology* 2009;66(3):382–9.
134. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol* 2014;71(10):1282–9.
135. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased Clearance of CNS β -Amyloid in Alzheimer's Disease. *Science* 2010;330(6012):1774–1774.
136. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? | SpringerLink [Internet]. [cited 2021 Apr 21]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-018-1812-4>
137. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, et al. Amyloid β peptide ratio 42/40 but not A β 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A β 40 load. *Journal of Neurochemistry* 2007;101(4):1053–9.
138. Zetterberg H. Review: Tau in biofluids – relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2017;43(3):194–9.

139. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, 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* 2018;90(3):126–35.
140. 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(3):270–9.
141. 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(7):939–44.
142. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7(3):257–62.
143. 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(3):263–9.
144. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20(6):484–96.
145. Zhang S, Smailagic N, Hyde C, et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD010386.
146. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD008782.
147. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012216.
148. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012884.
149. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other

dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2017 [cited 2020 May 27]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010803.pub2>

150. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012883.
151. Pick A, Dr P. Über einen weiteren Symptomenkomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie). *ENE* 1906;19(2):97–108.
152. Alzheimer A. über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z f d g Neur u Psych* 1911;4(1):356.
153. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16(4):203–12.
154. Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6(3):193–208.
155. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(4):416–8.
156. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51(6):1546–54.
157. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(9):2456–77.
158. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006–14.
159. Hershko A, Ciechanover A. The Ubiquitin System. *Annual Review of Biochemistry* 1998;67(1):425–79.
160. Frontotemporal lobar degeneration and ubiquitin immunohistochemistry - Josephs - 2004 - *Neuropathology and Applied Neurobiology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2021 Jun 22]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2990.2003.00545.x>
161. Mackenzie IRA, Feldman HH. Ubiquitin immunohistochemistry suggests classic motor neuron disease, motor neuron disease with dementia, and frontotemporal dementia of the motor neuron disease type represent a clinicopathologic spectrum. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64(8):730–9.

162. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314(5796):130–3.
163. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretschmar HA, Mackenzie IRA. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* 2009;132(Pt 11):2922–31.
164. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;442(7105):916–9.
165. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442(7105):920–4.
166. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72(2):245–56.
167. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72(2):257–68.
168. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, et al. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2021;
169. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, et al. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci* 2016;43(S1):S96–109.
170. Religa D, Fereshtehnejad S-M, Cermakova P, et al. SveDem, the Swedish Dementia Registry - a tool for improving the quality of diagnostics, treatment and care of dementia patients in clinical practice. *PLoS ONE* 2015;10(2):e0116538.
171. van der Flier WM, Scheltens P. Amsterdam Dementia Cohort: Performing Research to Optimize Care. *JAD* 2018;62(3):1091–111.
172. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders and Brain and Body Donation Program. *Neuropathology* 2015;35(4):354–89.
173. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126(Pt 9):2016–22.
174. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med* 2013;43(2):423–32.
175. Zhao M, Lv X, Tuerxun M, et al. Delayed help seeking behavior in dementia care: preliminary findings from the Clinical Pathway for Alzheimer’s Disease in China (CPAD) study. *Int Psychogeriatr* 2016;28(2):211–9.

176. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016;86(18):1736–43.
177. Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, et al. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014;75(7):582–8.
178. Ducharme S, Price BH, Larvie M, Dougherty DD, Dickerson BC. Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *AJP* 2015;172(9):827–37.
179. Jack CR, Knopman DS, Chételat G, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nat Rev Neurol* 2016;12(2):117–24.
180. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2018;84(5):729–40.
181. Perry DC, Brown JA, Possin KL, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2017;140(12):3329–45.
182. Pasquier F, Lebouvier T, Lebert F. Frontotemporal Dementia [Internet]. In: Verdelho A, Gonçalves-Pereira M, editors. *Neuropsychiatric Symptoms of Cognitive Impairment and Dementia*. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2021 Aug 3]. p. 279–302. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-39138-0_13
183. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015;386(10004):1672–82.
184. Goedert M, Jakes R, Crowther RA. Effects of frontotemporal dementia FTDP-17 mutations on heparin-induced assembly of tau filaments. *FEBS Lett* 1999;450(3):306–11.
185. Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: An update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations: Frontotemporal lobar degeneration, a review. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41(7):858–81.
186. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007;114(1):5–22.
187. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009;117(1):15–8.
188. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119(1):1–4.

189. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, Johnson KA, Dickerson BC, Goedert M. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41(1):24–46.
190. Nakielny S, Dreyfuss G. Nuclear export of proteins and RNAs. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9(3):420–9.
191. Scotter EL, Chen H-J, Shaw CE. Erratum to: TDP-43 Proteinopathy and ALS: Insights into Disease Mechanisms and Therapeutic Targets. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):515–8.
192. Geuens T, Bouhy D, Timmerman V. The hnRNP family: insights into their role in health and disease. *Hum Genet* 2016;135(8):851–67.
193. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351(3):602–11.
194. Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008;64(1):60–70.
195. Tan AY, Riley TR, Coady T, Bussemaker HJ, Manley JL. TLS/FUS (translocated in liposarcoma/fused in sarcoma) regulates target gene transcription via single-stranded DNA response elements. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(16):6030–5.
196. Mastrocola AS, Kim SH, Trinh AT, Rodenkirch LA, Tibbetts RS. The RNA-binding Protein Fused in Sarcoma (FUS) Functions Downstream of Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) in Response to DNA Damage*. *Journal of Biological Chemistry* 2013;288(34):24731–41.
197. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Hutt KR, et al. Divergent roles of ALS-linked proteins FUS/TLS and TDP-43 intersect in processing long pre-mRNAs. *Nat Neurosci* 2012;15(11):1488–97.
198. Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008;131(Pt 3):732–46.
199. Le Ber I, Camuzat A, Guillot-Noel L, et al. C9ORF72 repeat expansions in the frontotemporal dementias spectrum of diseases: a flow-chart for genetic testing. *J Alzheimers Dis* 2013;34(2):485–99.
200. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 2011;134(Pt 9):2478–92.
201. Boeve BF, Graff-Radford NR. Cognitive and behavioral features of c9FTD/ALS. *Alzheimers Res Ther* 2012;4(4):29.

202. Ducharme S, Dols A, Laforce R, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain* 2020;143(6):1632–50.
203. Khan BK, Yokoyama JS, Takada LT, et al. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(4):358–64.
204. Neumann M, Mackenzie IRA. Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2019;45(1):19–40.
205. Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 2011;122(1):111–3.
206. Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain* 2012;135(Pt 3):678–92.
207. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Disord* 2017;32(6):853–64.
208. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80(5):496–503.
209. Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12(4):335–9.
210. Boutoleau-Bretonnière C, Evrard C, Hardouin JB, et al. DAPHNE: A New Tool for the Assessment of the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2015;5(3):503–16.
211. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T. Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology* 2010;68(6):855–64.
212. Lavenu I, Pasquier F. Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: a longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19(1):37–41.
213. Bertoux M, Funkiewiez A, O’Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer’s & Dementia* 2013;9(5S):S84–94.
214. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(4):411–6.
215. Bertoux M, de Souza LC, O’Callaghan C, et al. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer’s Disease Regardless of Amnesia? *J Alzheimers Dis* 2016;49(4):1065–74.

216. Moura MVB, Mariano LI, Teixeira AL, Caramelli P, de Souza LC. Social Cognition Tests Can Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia From Alzheimer's Disease Independently of Executive Functioning. *Arch Clin Neuropsychol* 2021;36(5):831–7.
217. Mariano LI, Caramelli P, Guimarães HC, et al. Can Social Cognition Measurements Differentiate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Apathy? *JAD* 2020;74(3):817–27.
218. Bertoux M, Duclos H, Caillaud M, et al. When affect overlaps with concept: emotion recognition in semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain* 2020;143(12):3850–64.
219. Kumfor F, Ibañez A, Hutchings R, Hazelton JL, Hodges JR, Piguet O. Beyond the face: how context modulates emotion processing in frontotemporal dementia subtypes. *Brain* 2018;141(4):1172–85.
220. de Souza LC, França-Resende E, Cardoso F. Progressive supranuclear palsy in the spectrum of frontotemporal dementia: a neuropsychological and neuroimaging study. *J Neurochem* 2016;Suppl 1:222–428.
221. Lillo P, Caramelli P, Musa G, et al. Inside minds, beneath diseases: social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;jnnp-2020-324302.
222. Russell LL, Greaves CV, Bocchetta M, et al. Social cognition impairment in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. *Cortex* 2020;S0010945220303270.
223. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain* 2016;139(4):1211–25.
224. Pan PL, Song W, Yang J, et al. Gray matter atrophy in behavioral variant frontotemporal dementia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33(2–3):141–8.
225. Seeley WW, Crawford R, Rascofsky K, et al. Frontal Paralimbic Network Atrophy in Very Mild Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol* [Internet] 2008 [cited 2020 Oct 13];65(2). Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2007.38>
226. Schroeter ML, Laird AR, Chwiesko C, et al. Conceptualizing neuropsychiatric diseases with multimodal data-driven meta-analyses - the case of behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex* 2014;57:22–37.
227. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55(3):335–46.

228. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Weintraub S, Mesulam M-M. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology* 2011;76(21):1804–10.
229. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *Neuroimage* 2010;53(3–3):1070–6.
230. Deters KD, Risacher SL, Farlow MR, et al. Cerebral hypometabolism and grey matter density in MAPT intron 10 +3 mutation carriers. *Am J Neurodegener Dis* 2014;3(3):103–14.
231. Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, et al. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: clinical and imaging features. *Neurology* 2012;79(10):1002–11.
232. Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, et al. Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain* 2014;137(Pt 11):3047–60.
233. Seelaar H, Klijnsma KY, de Koning I, et al. Frequency of ubiquitin and FUS-positive, TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol* 2010;257(5):747–53.
234. Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, et al. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTLN-FUS. *Eur J Neurol* 2010;17(7):969–75.
235. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology* 2015;14(3):253–62.
236. Morbelli S, Ferrara M, Fiz F, et al. Mapping brain morphological and functional conversion patterns in predementia late-onset bvFTD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(7):1337–47.
237. Verfaillie SCJ, Adriaanse SM, Binnewijzend MAA, et al. Cerebral perfusion and glucose metabolism in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: two sides of the same coin? *Eur Radiol* 2015;25(10):3050–9.
238. Cerami C, Dodich A, Greco L, et al. The Role of Single-Subject Brain Metabolic Patterns in the Early Differential Diagnosis of Primary Progressive Aphasias and in Prediction of Progression to Dementia. *J Alzheimers Dis* 2017;55(1):183–97.
239. Caroppo P, Habert M-O, Durrleman S, et al. Lateral Temporal Lobe: An Early Imaging Marker of the Presymptomatic GRN Disease? *J Alzheimers Dis* 2015;47(3):751–9.
240. Jacova C, Hsiung G-YR, Tawankanjanachot I, et al. Anterior brain glucose hypometabolism predates dementia in progranulin mutation carriers. *Neurology* 2013;81(15):1322–31.

241. Cistaro A, Pagani M, Montuschi A, et al. The metabolic signature of C9ORF72-related ALS: FDG PET comparison with nonmutated patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(5):844–52.
242. Rivero-Santana A, Ferreira D, Perestelo-Pérez L, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Differential Diagnosis between Alzheimer’s Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Systematic Review, HSROC Analysis, and Confounding Factors. *J Alzheimers Dis* 2017;55(2):625–44.
243. Toledo JB, Brettschneider J, Grossman M, et al. CSF biomarkers cutoffs: the importance of coincident neuropathological diseases. *Acta Neuropathol* 2012;124(1):23–35.
244. Pouclet-Courtemanche H, Nguyen T-B, Skrobala E, et al. Frontotemporal dementia is the leading cause of “true” A–/T+ profiles defined with A β 42/40 ratio. *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2019;11:161–9.
245. Teichmann M, Kas A, Boutet C, et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain* 2013;136(Pt 11):3474–88.
246. Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: An up-date and diagnosis algorithm. *Revue Neurologique* 2013;169(10):811–9.
247. Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Deramecourt V, et al. Definite Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia with C9ORF72 Expansions Despite Positive Alzheimer’s Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *JAD* 2012;32(1):19–22.
248. Kämäläinen A, Herukka S-K, Hartikainen P, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer’s Disease in Patients with Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis with the C9ORF72 Repeat Expansion. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;39(5–6):287–93.
249. Skovgaard LL, Wadmann S, Hoeyer K. A review of attitudes towards the reuse of health data among people in the European Union: The primacy of purpose and the common good. *Health Policy* 2019;123(6):564–71.
250. Le règlement général sur la protection des données - RGPD | CNIL [Internet]. [cited 2021 Jul 8]; Available from: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
251. La loi Informatique et Libertés | CNIL [Internet]. [cited 2021 Jul 9]; Available from: <https://www.cnil.fr/fr/la-loi-informatique-et-libertes>
252. Recherches n’impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé Méthodologie de référence MR-004 | CNIL [Internet]. [cited 2021 Jul 9]; Available from: <https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-004-recherches-nimpliquant-pas-la-personne-humaine-etudes-et-evaluations-dans-le>
253. Reinsel D, Gantz J, Rydning J. *The Digitization of the World from Edge to Core*. 2018;28.

254. Composantes du SNDS | SNDS [Internet]. [cited 2021 May 3];Available from: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS>
255. ADNI | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [Internet]. [cited 2021 Feb 2];Available from: <http://adni.loni.usc.edu/>
256. Data portfolio – NeuGRID2 [Internet]. [cited 2021 May 24];Available from: <https://www.neugrid2.eu/index.php/data-portfolio/>
257. CBrain – McGill Centre for Integrative Neuroscience [Internet]. [cited 2021 Sep 17];Available from: <https://mcin.ca/technology/cbrain/>
258. EMIF [Internet]. [cited 2021 Feb 2];Available from: <http://www.emif.eu/>
259. Amunts K, Knoll AC, Lippert T, et al. The Human Brain Project-Synergy between neuroscience, computing, informatics, and brain-inspired technologies. *PLoS Biol* 2019;17(7):e3000344.
260. Medical Informatics Platform - Human Brain Project [Internet]. [cited 2021 Feb 2];Available from: <https://mip.humanbrainproject.eu/>
261. Parkinson's Progression Markers Initiative | [Internet]. [cited 2021 May 24];Available from: <https://www.ppmi-info.org/>
262. Haute Autorité de Santé (HAS). [Diagnosis and management of Alzheimer's disease and related diseases]. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(8–9):754–74.
263. Le Bouc R, Marelli C, Beaufile E, et al. Limiting Factors of Brain Donation in Neurodegenerative Diseases: The Example of French Memory Clinics. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016;49(4):1075–83.
264. Mouton-Liger F, Wallon D, Troussière A-C, et al. Impact of cerebro-spinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice: a multicentric study. *J Neurol* 2014;261(1):144–51.
265. Bian H, Van Swieten JC, Leight S, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology* 2008;70(Issue 19, Part 2):1827–35.
266. Irwin DJ, Xie SX, Coughlin D, et al. CSF tau and β -amyloid predict cerebral synucleinopathy in autopsied Lewy body disorders. *Neurology* 2018;90(12):e1038–46.
267. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiology of Aging* 2008;29(8):1143–59.
268. Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 2012;78(1):47–54.

269. Brunnström H, Rawshani N, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarker results in relation to neuropathological dementia diagnoses. *Alzheimer's & Dementia* 2010;6(2):104–9.
270. Slaets S, Le Bastard N, Martin J-J, et al. Cerebrospinal Fluid A β 1-40 Improves Differential Dementia Diagnosis in Patients with Intermediate P-tau181P Levels. *JAD* 2013;36(4):759–67.
271. Seeburger JL, Holder DJ, Combrinck M, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers Distinguish Postmortem-Confirmed Alzheimer's Disease from Other Dementias and Healthy Controls in the OPTIMA Cohort. *JAD* 2015;44(2):525–39.
272. Reimand J, Boon BDC, Collij LE, et al. Amyloid- β PET and CSF in an autopsy-confirmed cohort. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(11):2150–60.
273. Grothe MJ, Moscoso A, Ashton NJ, et al. Associations of Fully Automated CSF and Novel Plasma Biomarkers With Alzheimer Disease Neuropathology at Autopsy. *Neurology* [Internet] 2021 [cited 2021 Aug 24]; Available from: <https://n.neurology.org/content/early/2021/07/15/WNL.0000000000012513>
274. Clark CM, Xie S, Chittams J, et al. Cerebrospinal Fluid Tau and τ -Amyloid. *ARCH NEUROL* 2003;60:7.
275. Toledo JB, Van Deerlin VM, Lee EB, et al. A platform for discovery: The University of Pennsylvania Integrated Neurodegenerative Disease Biobank. *Alzheimers Dement* 2014;10(4):477-484.e1.
276. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119(1):1–4.
277. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol* 2011;121(2):171–81.
278. Wennberg AM, Whitwell JL, Tosakulwong N, et al. The influence of tau, amyloid, alpha-synuclein, TDP-43, and vascular pathology in clinically normal elderly individuals. *Neurobiol Aging* 2019;77:26–36.
279. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A β 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003;60(4):652–6.
280. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alz Res Therapy* 2015;7(1):30.
281. Lehmann S, Delaby C, Boursier G, et al. Relevance of A β 42/40 Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale. *Front Aging Neurosci* 2018;10:138.

282. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, et al. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(3):154–65.
283. Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, et al. Cerebrospinal Fluid A β 42/40 Corresponds Better than A β 42 to Amyloid PET in Alzheimer’s Disease. *JAD* 2016;55(2):813–22.
284. Niemantsverdriet E, Ottoy J, Somers C, et al. The Cerebrospinal Fluid A β 1–42/A β 1–40 Ratio Improves Concordance with Amyloid-PET for Diagnosing Alzheimer’s Disease in a Clinical Setting. *JAD* 2017;60(2):561–76.
285. Leroy M, Vaudran L, Deramecourt V, et al. Biomarqueurs du liquide cérebrospinal. *Pratique Neurologique - FMC* [Internet] 2021 [cited 2021 Apr 7]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878776221000431>
286. Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer’s disease diagnosis. *Alzheimer’s & Dementia* 2014;10(5):S390-S394.e2.
287. Mattis S. *Dementia Rating Scale*. Professional manual. Florida: Psychological Assessment Resources. 1988.
288. Lemos R, Duro D, Simoes MR, Santana I. The Free and Cued Selective Reminding Test Distinguishes Frontotemporal Dementia From Alzheimer’s Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2014;29(7):670–9.
289. Lindeboom J. Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2002;73(2):126–33.
290. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955;19(5):393–4.
291. Stroop JR. STUDIES OF INTERFERENCE IN SERIAL VERBAL REACTIONS. :20.
292. Warrington E, James M. *Visual Object and Space perception Battery*. 1991;
293. Bertoux M, Lagarde J, Corlier F, et al. Sulcal morphology in Alzheimer’s disease: an effective marker of diagnosis and cognition. *Neurobiol Aging* 2019;84:41–9.
294. Koch W, Ehrenhaft A, Griesser K, et al. TaqMan Systems for Genotyping of Disease-Related Polymorphisms Present in the Gene Encoding Apolipoprotein E. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [Internet] 2002 [cited 2020 Aug 5];40(11). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2002.40.issue-11/cclm.2002.197/cclm.2002.197.xml>
295. Lebreton M, Bertoux M, Boutet C, et al. A Critical Role for the Hippocampus in the Valuation of Imagined Outcomes. *PLOS Biology* 2013;11(10):e1001684.
296. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 2000;11(6):805–21.

297. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage* 2001;14(1):21–36.
298. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004;23:S208–19.
299. SPM - Statistical Parametric Mapping [Internet]. [cited 2021 Apr 27]; Available from: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
300. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, et al. Combination assay of CSF Tau, Ab1-40 and Ab1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;7.
301. Welge V, Fiege O, Lewczuk P, et al. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid- β 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2009;116(2):203–12.
302. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Prediction of Alzheimer's Disease Using the CSF A β 42/A β 40 Ratio in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23(5):316–20.
303. Baldeiras I, Santana I, Leitão MJ, et al. Addition of the A β 42/40 ratio to the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment. *Alz Res Therapy* 2018;10(1):33.
304. Spies PE, Slats D, Sjögren JMC, Kremer BPH, Verhey FRJ. The Cerebrospinal Fluid Amyloid 42/40 Ratio in the Differentiation of Alzheimer's Disease from Non-Alzheimer's Dementia. :8.
305. Gabelle A, Roche S, Gény C, et al. Decreased sA β PP β , A β 38, and A β 40 Cerebrospinal Fluid Levels in Frontotemporal Dementia. *JAD* 2011;26(3):553–63.
306. Bousiges O, Cretin B, Lavaux T, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau181, total-Tau, A β 42, and A β 40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *JAD* 2016;51(4):1069–83.
307. Nutu M, Zetterberg H, Londos E, et al. Evaluation of the Cerebrospinal Fluid Amyloid- β 1-42/Amyloid- β 1-40 Ratio Measured by Alpha-LISA to Distinguish Alzheimer's Disease from Other Dementia Disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013;36(1–2):99–110.
308. Sauvée M, DidierLaurent G, Latarche C, Escanyé M-C, Olivier J-L, Malaplate-Armand C. Additional Use of A β 42/A β 40 Ratio with Cerebrospinal Fluid Biomarkers P-Tau and A β 42 Increases the Level of Evidence of Alzheimer's Disease Pathophysiological Process in Routine Practice. *JAD* 2014;41(2):377–86.
309. Vos SJB, Verhey F, Frölich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* 2015;138(Pt 5):1327–38.

310. Eckerström C, Svensson J, Kettunen P, Jonsson M, Eckerström M. Evaluation of the ATN model in a longitudinal memory clinic sample with different underlying disorders. *Alzheimers Dement (Amst)* 2021;13(1):e12031.
311. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 5: 228-234. *Lancet neurology* 2006;5:228–34.
312. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H. Cerebrospinal Fluid Levels of τ -Amyloid 1-42, but Not of Tau, Are Fully Changed Already 5 to 10 Years Before the Onset of Alzheimer Dementia. *ARCH GEN PSYCHIATRY* 2012;69(1):9.
313. Hu WT, McMillan C, Libon D, et al. Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia. *Neurology* 2010;75(7):595–602.
314. Beaufils E, Dufour-Rainfray D, Hommet C, et al. Confirmation of the Amyloidogenic Process in Posterior Cortical Atrophy: Value of the A β 42/A β 40 Ratio. *JAD* 2013;33(3):775–80.
315. Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A, et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology* 2011;76(21):1782–8.
316. de Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011;82(3):240–6.
317. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med* 2018;284(6):643–63.
318. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 1991;353(6347):844–6.
319. Guimas Almeida C, Sadat Mirfakhar F, Perdigão C, Burrinha T. Impact of late-onset Alzheimer's genetic risk factors on beta-amyloid endocytic production. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(14):2577–89.
320. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med* 2011;3(89):89ra57.
321. Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, et al. Cerebrospinal Fluid Collection Tubes: A Critical Issue for Alzheimer Disease Diagnosis. *Clinical Chemistry* 2012;58(4):787–9.
322. Degerman Gunnarsson M, Ingelsson M, Blennow K, Basun H, Lannfelt L, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict nursing home placement and rapid progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2016;8(1):22.

323. Degerman Gunnarsson M, Lannfelt L, Ingelsson M, Basun H, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict rapid decline and increased dementia mortality in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014;37(3–4):196–206.
324. Tijms BM, Gobom J, Reus L, et al. Pathophysiological subtypes of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid proteomics [Internet]. *Neurology*; 2020 [cited 2020 Dec 4]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.25.20043158>
325. Lehmann S, Dumurgier J, Ayrignac X, et al. Cerebrospinal fluid A beta 1–40 peptides increase in Alzheimer's disease and are highly correlated with phospho-tau in control individuals. *Alzheimer's Research & Therapy* 2020;12(1):123.
326. Kuperstein I, Broersen K, Benilova I, et al. Neurotoxicity of Alzheimer's disease A β peptides is induced by small changes in the A β 42 to A β 40 ratio. *EMBO J* 2010;29(19):3408–20.
327. Kim J, Onstead L, Randle S, et al. A β 40 inhibits amyloid deposition in vivo. *J Neurosci* 2007;27(3):627–33.
328. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2016;15(7):673–84.
329. Banks MA. Sizing up big data. *Nature Medicine* 2020;26(1):5–6.
330. Laboratory of Neuro Imaging [Internet]. [cited 2021 Feb 2]; Available from: <https://www.loni.usc.edu/research/projects>
331. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials. *Alzheimer's & Dementia* 2017;13(4):e1–85.
332. Human Brain Project Home [Internet]. [cited 2021 Feb 2]; Available from: <https://www.humanbrainproject.eu/en/>
333. Redolfi A, De Francesco S, Palesi F, et al. Medical Informatics Platform (MIP): A Pilot Study Across Clinical Italian Cohorts. *Front Neurol* 2020;11:1021.
334. Nasreddine ZS, Phillips NA, B \ddot{a} dirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53(4):695–9.
335. Bergeron D, Flynn K, Verret L, et al. Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(5):1067–72.
336. Milligan GW, Cooper MC. A study of standardization of variables in cluster analysis. *Journal of Classification* 1988;5(2):181–204.

337. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9(1):119–28.
338. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001;22(4):529–39.
339. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging* 2004;25(3):303–10.
340. Illán-Gala I, Pegueroles J, Montal V, et al. Challenges associated with biomarker-based classification systems for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2018;10:346–57.
341. Hampel H, Cummings J, Blennow K, Gao P, Jack CR, Vergallo A. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nat Rev Neurol* 2021;17(9):580–9.
342. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2011;122(2):137–53.
343. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005;128(Pt 9):1996–2005.
344. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. :8.
345. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(3):179–86.
346. Logroscino G, Piccininni M, Binetti G, et al. Incidence of frontotemporal lobar degeneration in Italy: The Salento-Brescia Registry study. *Neurology* 2019;92(20):e2355–63.
347. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008;23(1):67–76.
348. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology* 2007;28(4):224–34.
349. Andreasen N, Blennow K, Sjödin C, Winblad B, Svärdsudd K. Prevalence and incidence of clinically diagnosed memory impairments in a geographically defined general population in Sweden. The Piteå Dementia Project. *Neuroepidemiology* 1999;18(3):144–55.

350. Francis PT, Costello H, Hayes GM. Brains for Dementia Research: Evolution in a Longitudinal Brain Donation Cohort to Maximize Current and Future Value. *JAD* 2018;66(4):1635–44.
351. Seo SW, Thibodeau M-P, Perry DC, et al. Early vs late age at onset frontotemporal dementia and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2018;90(12):e1047–56.
352. Chen Y, Lebouvier T, Skrobala E, et al. Twenty-year trends in patient referrals throughout the creation and development of a regional memory clinic network. *Alzheimers Dement (N Y)* 2020;6(1):e12048.
353. Borroni B, Agosti C, Bellelli G, Padovani A. Is early-onset clinically different from late-onset frontotemporal dementia? *European Journal of Neurology* 2008;15(12):1412–5.
354. Nilsson C, Landqvist Waldö M, Nilsson K, Santillo A, Vestberg S. Age-related incidence and family history in frontotemporal dementia: data from the Swedish Dementia Registry. *PLoS ONE* 2014;9(4):e94901.
355. Turcano P, Stang CD, Mielke MM, et al. Incidence of frontotemporal disorders in Olmsted County: A population-based study. *Alzheimer's & Dementia* 2020;16(3):482–90.
356. Pasquier F, Richard F, Lebert F. Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(4):253–7.
357. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):126–33.
358. Besser LM, Teylan MA, Nelson PT. Limbic Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Clinical and Neuropathological Associations. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2020;79(3):305–13.
359. Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, et al. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiology of Aging* 2020;95:123–30.
360. Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2020;143(9):2831–43.
361. Mioshi E, Hodges JR. Rate of change of functional abilities in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28(5):419–26.
362. Larner AJ, Hancock P. ACTIVITIES OF DAILY LIVING IN FRONTOTEMPORAL DEMENTIA AND ALZHEIMER DISEASE. *Neurology* 2008;70(8):658–658.

363. Pérès K, Helmer C, Amieva H, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(1):37–44.
364. Tan KS, Libon DJ, Rascovsky K, Grossman M, Xie SX. Differential longitudinal decline on the Mini-Mental State Examination in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013;27(4):310–5.
365. Trieu C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of Pharmacological Interventions for Symptoms of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. *Cogn Behav Neurol* 2020;33(1):15.
366. Bei Hu null, Ross L, Neuhaus J, et al. Off-label medication use in frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010;25(2):128–33.
367. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(1):84–7.
368. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis* 2011;23(4):749–59.
369. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem* 2016;138:211–21.
370. Tsai RM, Boxer AL. Treatment of Frontotemporal Dementia. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(11):319.
371. Kerssens CJ, Kerssens CJ, Pijnenburg Y a. L. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal dementia. *Eur J Neurol* 2008;15(2):111–2.
372. Pijnenburg Y a. L, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(1):67–72.
373. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(9):867–73.
374. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006;66(1):17–22.
375. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(4):355–9.
376. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol* 2005;62(6):925–30.

377. Ioannidis P, Konstantinopoulou E, Maiovis P, Karacostas D. The frontotemporal dementias in a tertiary referral center: classification and demographic characteristics in a series of 232 cases. *J Neurol Sci* 2012;318(1–2):171–3.
378. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, et al. Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. *Neurology* 2005;65(11):1817–9.
379. Sellami L, Saracino D, Le Ber I. Genetic forms of frontotemporal lobar degeneration: Current diagnostic approach and new directions in therapeutic strategies. *Revue Neurologique* 2020;176(7–8):571–81.
380. Bertoux M, de Souza LC, O’Callaghan C, et al. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer’s Disease Regardless of Amnesia? *JAD* 2015;49(4):1065–74.
381. Ghosh BCP, Calder AJ, Peers PV, et al. Social cognitive deficits and their neural correlates in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2012;135(Pt 7):2089–102.
382. Karantali E, Kazis D, Chatzikonstantinou S, Petridis F, Mavroudis I. The role of neurofilament light chain in frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [Internet] 2020 [cited 2020 May 25]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40520-020-01554-8>
383. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2011;134(9):2565–81.
384. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73(18):1451–6.
385. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66(1):41–8.
386. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Annals of Neurology* 2004;56(3):399–406.
387. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, et al. Frontotemporal dementia: Clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 2006;59(6):952–62.
388. Rodriguez RD, Suemoto CK, Molina M, et al. Argyrophilic Grain Disease: Demographics, Clinical, and Neuropathological Features From a Large Autopsy Study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75(7):628–35.
389. Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Matsushita M, Tsuchiya K, Miyazaki H. Clinical aspects of argyrophilic grain disease. *Clin Neuropathol* 2000;19(6):278–84.
390. Togo T, Isojima D, Akatsu H, et al. Clinical features of argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(12):1083–91.

391. Grau-Rivera O, Gelpi E, Rey MJ, et al. Prominent psychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and concomitant argyrophilic grain disease. *J Neurol* 2013;260(12):3002–9.
392. ORIGINAL ARTICLE: Argyrophilic grain disease with delusions and hallucinations: a pathological study - ASAOKA - 2010 - Psychogeriatrics - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2021 Sep 9];Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1479-8301.2010.00318.x>
393. Boeve BF. Links between frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and amyotrophic lateral sclerosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21(4):S31-38.
394. Lashley T, Rohrer JD, Bandopadhyay R, et al. A comparative clinical, pathological, biochemical and genetic study of fused in sarcoma proteinopathies. *Brain* 2011;134(Pt 9):2548–64.
395. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010;120(1):33–41.
396. Snowden JS, Hu Q, Rollinson S, et al. The most common type of FTLD-FUS (aFTLD-U) is associated with a distinct clinical form of frontotemporal dementia but is not related to mutations in the FUS gene. *Acta Neuropathol* 2011;122(1):99–110.
397. Irwin DJ, Brettschneider J, McMillan CT, et al. Deep clinical and neuropathological phenotyping of Pick disease. *Annals of Neurology* 2016;79(2):272–87.
398. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71–2.
399. Bolisliis WR, Fay M, Kühler TC. Use of Real-world Data for New Drug Applications and Line Extensions. *Clinical Therapeutics* 2020;42(5):926–38.
400. Bienvenue / Portail Epidemiologie - France | Health Databases [Internet]. [cited 2021 Sep 23];Available from: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/?lang=en>
401. admin4683. Présentation du projet INclude Project du CHU de Lille [Internet]. INCLUDE. [cited 2021 Sep 23];Available from: <https://include-project.chru-lille.fr/>
402. Page d'accueil [Internet]. Health Data Hub. [cited 2021 Sep 23];Available from: <https://www.health-data-hub.fr/>
403. Accueil [Internet]. [cited 2021 Sep 23];Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/>

404. Espace européen des données de santé [Internet]. European Commission - European Commission. [cited 2021 Sep 23]; Available from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_20_2049
405. DRESS. Les appariements SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cited 2021 Sep 6]; Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/les-appariements-si-vic-si-dep-et-vac-si>
406. CovidTracker - VaxImpact : efficacité de la vaccination sur l'épidémie [Internet]. CovidTracker. [cited 2021 Sep 6]; Available from: <https://covidtracker.fr/vaximpact/>
407. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety., Gesundheit Österreich Forschungs und Planungs GmbH., Sogeti. Study on Big Data in public health, telemedicine and healthcare: final report. [Internet]. LU: Publications Office; 2016 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/734795>
408. Vayena E. Value from health data: European opportunity to catalyse progress in digital health. *Lancet* 2021;397(10275):652–3.
409. Ploug T, Holm S. Meta consent: a flexible and autonomous way of obtaining informed consent for secondary research. *BMJ* 2015;350:h2146.
410. Bannier E, Barker G, Borghesani V, et al. The Open Brain Consent: Informing research participants and obtaining consent to share brain imaging data. *Human Brain Mapping* 2021;42(7):1945–51.