

Les nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer – Perspective gériatrique*



Pierre Molin, MD, FRCPC^{1,2}, Kenneth Rockwood, MD, FRCPC, FRCP¹

¹Department of Medicine, Divisions of Geriatric Medicine and of Neurology, Dalhousie University, Halifax, NS;

²Département de médecine, Division de gériatrie, Université Laval, Québec, QC

DOI: <http://dx.doi.org/10.5770/cgj.19.242>

RÉSUMÉ

Deux nouvelles séries de critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont maintenant en vigueur, incluant une série publiée en 2014. Un « nouveau lexique » conceptualisant la maladie a également été proposé. En 2012, la Conférence consensuelle canadienne affirmait que, pour l'instant, ni les nouveaux critères ni la nouvelle terminologie ne modifiaient la pratique en première ligne. Néanmoins, pour les consultants spécialisés en démence, l'avènement de ces critères ouvre la porte à de nombreux défis et occasions.

En général, les nouveaux critères accordent une place grandissante aux biomarqueurs. Toutefois, les évidences qui sous-tendent leur utilisation demeurent incomplètes. L'étude de sujets provenant de la communauté ayant raffiné notre compréhension des critères neuropathologiques des démences, il est probable que notre expérience avec les biomarqueurs en bénéficierait également. Pour l'instant, ces critères sont réservés à la recherche. Cependant, leur adoption à plus large échelle est pressentie, particulièrement aux États-Unis.

Les gériatres canadiens doivent être conscients de la terminologie maintenant utilisée et du changement fondamental qui en découle : un diagnostic de maladie d'Alzheimer ne requiert plus un diagnostic de démence. Dans l'attente de nouvelles données – auxquelles les gériatres peuvent contribuer – il y a lieu de faire preuve de prudence dans l'adoption des nouveaux critères, car ils sont susceptibles de moins bien s'appliquer aux personnes âgées.

Mots clés : biomarqueur, critères, déficit cognitif léger, démence, fragilité, gériatrie, maladie d'Alzheimer

INTRODUCTION

Depuis la première publication de critères cliniques en 1984, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) a toujours requis la présence de symptômes assez sévères pour nuire au

fonctionnement quotidien⁽¹⁾. Classiquement, l'atteinte cognitive est progressive et inclut une amnésie typique. Dans ces circonstances, la MA est l'étiologie la plus fréquente.

Les études en cliniques de mémoire ont démontré que jusqu'à 80 % des sujets souffrant d'un trouble cognitif léger (TCL) développent une démence après 6 ans⁽²⁾. Pour leur part, les sujets des études populationnelles tendent à progresser dans une proportion moindre⁽³⁾, indépendamment des critères utilisés⁽⁴⁾. Chose intéressante, bien que l'expérience canadienne suggère que les personnes ayant un profil « pré-Alzheimer » de TCL ont tendance à se convertir à la MA, elle montre aussi que le TCL représente une catégorie hétérogène, avec certains groupes plus susceptibles de se rétablir⁽⁵⁾. Des questions légitimes sont donc soulevées : le TCL n'est-il qu'un facteur de risque pour la MA ou constitue-t-il plutôt un stade précoce? Doit-on étendre le concept de la MA au-delà du stade de démence? En bref, doit-on définir la MA par ses répercussions cliniques ou par le processus pathologique sous-jacent? Alors qu'il n'y a plus de doute qu'il existe un stade prédémence à la MA, la terminologie et les critères pour le décrire sont encore en évolution.

Les récents progrès en neuroimagerie et neuropathologie ont permis la mise au point de biomarqueurs qui reflètent *in vivo* les changements neuropathologiques traditionnellement reconnus pour définir la MA : la formation de plaques amyloïdes, la dégénérescence neurofibrillaire ainsi que la dysfonction synaptique et la perte neuronale qui y sont associées⁽⁶⁾. Ces changements peuvent apparaître plusieurs années avant les manifestations cliniques de la maladie. Ces découvertes ont alimenté la controverse au sujet de la nomenclature à adopter, surtout lorsque les résultats des études autopsiques communautaires et la compréhension de la démence par rapport à la santé globale et la fragilité sont pris en considération. Les biomarqueurs, plus que les résultats des études autopsiques, ont motivé le nouveau lexique ainsi que les deux nouvelles séries de critères pour le diagnostic de la MA. Alors que l'hypothèse de la cascade amyloïde suscite encore des débats^(7,8), ces récents progrès sont-ils assez robustes pour être incorporés dans de nouveaux critères diagnostiques? Ces nouveaux critères sont-ils susceptibles

*The English version of this article is available at www.cgionline.ca on the Table of Contents for the June 2016 issue on pages 66–73.

de changer la pratique des gériatres? C'est ce que nous aborderons ici.

LES NOUVEAUX CRITÈRES

Critères de l'IWG-2

En 2007, l'*International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* a proposé des critères destinés à des fins de recherche communément appelés les « critères de Dubois », permettant de diagnostiquer la MA dans sa phase prodromale, avant qu'elle n'interfère avec le fonctionnement quotidien⁽⁹⁾. Pour ce faire, les critères cliniques, incluant une atteinte de la mémoire épisodique, devaient s'accompagner d'au moins une « empreinte » biologique de la maladie (biomarqueur).

En réponse au débat qui s'en est suivi, l'IWG a proposé un « nouveau lexique » qui se veut un point de référence tant pour les chercheurs que pour les cliniciens⁽¹⁰⁾. Cette nouvelle terminologie différencie la « maladie d'Alzheimer » de la « pathologie Alzheimer ». Cette dernière fait référence aux changements neurobiologiques sous-jacents, indépendamment de la présence de symptômes, alors que l'étiquette « maladie d'Alzheimer » est restreinte à la phase clinique et englobe les stades de prodrome et de démence. Le stade préclinique a été divisé en deux : les porteurs d'une mutation autosomique dominante monogénique qui développeront la maladie (MA présymptomatique) et les sujets chez qui il y a évidence *in vivo* d'agrégation de protéines bêta-amyloïdes (A β). Étant donné la valeur pronostique inconnue des biomarqueurs, cette dernière catégorie définit des personnes « asymptomatiques à risque de développer la MA ».

En 2014, bien que reposant sur les biomarqueurs, la deuxième version de ces critères (IWG-2) a reconnu que des phénotypes atypiques bien définis de la MA peuvent survenir, quoique plus rares⁽¹¹⁾. Pour la MA typique, le cœur du syndrome clinique demeure l'identification d'une « amnésie de type hippocampique », dans laquelle la mémoire épisodique est caractérisée par un rappel déficient non normalisé par l'indiçage. Les changements clés introduits par IWG-2 reposent sur la proposition d'une nouvelle conceptualisation des biomarqueurs (tableau 1). Les « marqueurs pathophysiologiques », utiles pour identifier la signature de la MA au niveau cérébral, sont maintenant contrastés aux « marqueurs topographiques ». Selon ce modèle, les marqueurs pathophysiologiques sont généralement statiques, du moins dans la phase symptomatique de la maladie, tandis que les marqueurs topographiques représentent une courbe beaucoup plus dynamique. Ce faisant, malgré leur faible spécificité pour la MA symptomatique, l'IWG appuie l'utilisation des marqueurs pathophysiologiques pour diagnostiquer la MA à tout moment dans le continuum (tableau 2). En revanche, les marqueurs topographiques sont maintenant réservés à l'évaluation de la progression de la maladie et ont été retranchés de l'algorithme diagnostique.

Critères du NIA-AA

En 2011, les groupes de travail du *National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)* ont publié de nouveaux critères pour le diagnostic de la MA à ses trois stades : préclinique, TCL et démence⁽¹²⁻¹⁴⁾. En plus de reconnaître qu'il existe des variantes non-amnésiques de la MA, le NIA-AA suggère que la MA soit maintenant considérée comme un continuum et puisse être diagnostiquée à ses phases précoces, incluant chez les sujets asymptomatiques (stade préclinique) et chez ceux avec un TCL.

De manière à diagnostiquer la MA chez les sujets asymptomatiques, le NIA-AA compte aussi sur l'utilisation de biomarqueurs. Les marqueurs reflétant l'accumulation d'A β cérébrale et ceux indiquant une lésion neuronale sont utilisés pour diviser l'Alzheimer préclinique en trois phases (tableau 1). Les patients avec déclin cognitif subtil ne remplissant pas encore les critères standardisés du TCL sont aussi inclus dans la rubrique « MA préclinique » lorsque les biomarqueurs sont positifs (tableau 2). Ces recommandations, destinées initialement à des fins de recherche, ouvrent donc la porte au diagnostic de la MA avant l'apparition de symptômes.

Chez les patients symptomatiques, les biomarqueurs sont utilisés pour préciser la probabilité (forte, intermédiaire ou faible) que les TCL et la démence soient attribuable à la MA. Le NIA-AA précise toutefois qu'à l'heure actuelle, le recours aux biomarqueurs n'est pas recommandé de routine chez ces patients. En effet, la précision des critères cliniques est suffisante dans la plupart des cas, les nouveaux critères demandent encore à être validés et l'accès aux biomarqueurs ainsi que la standardisation dans leur utilisation sont limités.

Comparaison des critères

Pour la phase clinique de la MA, les critères de l'IWG-2 sont plus simples. Ils ont l'avantage d'éliminer la barrière souvent ambiguë qui sépare le TCL de la démence. Leur approche diagnostique est la même, peu importe la sévérité de la maladie. D'un autre côté, les critères du NIA-AA ont la commodité d'être applicables sans les biomarqueurs, qui ne sont utilisés que pour préciser la probabilité que les symptômes soient occasionnés par la MA. Les deux séries de critères diffèrent aussi dans leur définition de la MA. Le NIA-AA définit la MA en englobant le processus physiopathologique sous-jacent, au lieu de réserver cette appellation pour ne désigner que les phases cliniques de la maladie.

Consciente des leçons à tirer des études autopsiques communautaires et compte tenu du manque de données longitudinales au sujet des biomarqueurs, la quatrième Conférence consensuelle canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence (CCCDTD4) recommande que les critères de MA au stade de TCL soient utilisés avec prudence et dans les centres spécialisés seulement⁽¹⁵⁾. La CCCDTD4 a également jugé prématuré de considérer l'amyloïdose cérébrale comme une phase asymptomatique de la MA et a rejeté le terme « MA

TABLEAU 1.
Biomarqueurs utilisés pour diagnostiquer la MA

<i>IWG-2</i>	<i>NIA-AA</i>
Marqueurs pathophysiologiques <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Aβ₄₂ + ↑ T-tau ou P-tau dans le LCR • ↑ de la rétention du traceur à la TEP amyloïde 	Marqueurs d'Aβ <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Aβ₄₂ dans le LCR • ↑ de la rétention du traceur à la TEP amyloïde
Marqueurs topographiques <ul style="list-style-type: none"> • Atrophie de type MA à l'IRM cérébrale • Hypométabolisme de type MA à la TEP-FDG 	Marqueurs de lésion neuronale <ul style="list-style-type: none"> • ↑ T-tau ou P-tau dans le LCR • Atrophie de type MA à l'IRM cérébrale • Hypométabolisme de type MA à la TEP-FDG
Mutation autosomique dominante <ul style="list-style-type: none"> • PSEN1, PSEN2 ou APP 	

Abbréviations : Aβ : bêta-amyloïde; FDG : fluorodéoxyglucose; IRM : imagerie par résonance magnétique; IWG : *International Working Group*; LCR : liquide céphalo-rachidien; MA : maladie d'Alzheimer; NIA-AA : *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*; TEP : tomographie par émission de positrons.

NOTE. ↑ = augmentation; ↓ = réduction

TABLEAU 2.
Critères de MA incorporant les biomarqueurs

<i>Cognition</i>		<i>Biomarqueurs</i>		
<i>STADES PRÉCLINIQUES</i>				
<i>IWG-2</i>				
Asymptomatique à risque de MA	Aucune atteinte	Tout marqueur pathophysiologique		
MA présymptomatique	Aucune atteinte	Mutation autosomique dominante ou tout autre gène causal		
<i>NIA-AA</i>				
		Marqueurs d'Aβ	Marqueurs de lésion neuronale	
Stade 1	Aucune atteinte	+	-	
Stade 2	Aucune atteinte	+	+	
Stade 3	Changements subtils	+	+	
<i>STADES CLINIQUES</i>				
<i>IWG-2</i>				
MA typique ou atypique	Phénotype clinique spécifique	Tout marqueur pathophysiologique ou mutation autosomique dominante		
<i>NIA-AA</i>				
TCL causé par la MA	TCL	Probabilité de MA selon biomarqueurs	Marqueurs d'Aβ	Marqueurs de lésion neuronale
Démence d'Alzheimer	Démence	Indéfinie ^a	Non disponibles, contradictoires ou indéterminés	
		Faible ^b	-	-
		Intermédiaire	+	?
			?	+
		Forte ^c	+	+

^aLe diagnostic repose sur les critères cliniques.

^bMA improbable.

^cUne démence d'Alzheimer possible avec preuve du processus physiopathologique n'exclut pas la possibilité qu'une deuxième étiologie soit également présente.

Abbréviations: Aβ : bêta-amyloïde; IWG : *International Working Group*; MA : maladie d'Alzheimer; NIA-AA: *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*; TCL : trouble cognitif léger; + : positif; - : négatif; ? : non disponible ou indéterminé

préclinique » proposé par le NIA-AA. En effet, l'impact éthique et financier de son utilisation serait considérable. La définition d'asymptomatique à risque proposée par l'IWG a, quant à elle, été endossée à des fins de recherche uniquement.

Étant donné la disparité significative dans les terminologies employées, un regroupement d'experts incluant des chercheurs provenant des deux consortiums a été formé en 2012 dans le but d'harmoniser les critères. Il a été suggéré que la « MA » soit définie comme une maladie cérébrale, peu importe son statut clinique, et qu'on désigne par le terme « MA symptomatique » le syndrome clinique, incluant ses phases prodromales⁽¹⁶⁾.

VALIDATION DES CRITÈRES

L'étude *in vivo* de la déposition cérébrale d'A β et des marqueurs de lésion neuronale, interprétés comme détectant la pathologie qui donne lieu à la MA, conduira indubitablement à une confiance accrue dans les biomarqueurs, indépendamment de l'approbation des experts. Des études interventionnelles visant à atténuer le fardeau pathologique détectable sont déjà en cours, dans l'espoir que l'expression clinique de la maladie sera ainsi diminuée. Or, des revers précoces sont survenus au motif que les études ont été réalisées trop tard dans le cours de la maladie. Par exemple, il a été suggéré que l'exigence d'un biomarqueur témoignant du dépôt d'A β cérébrale pour le recrutement de sujets n'améliore pas l'efficacité des essais cliniques⁽¹⁷⁾ et que l'élimination de la pathologie ne réduit pas la survenue de démence⁽¹⁸⁾. Il reste que les trajectoires des sujets chez qui des changements ont été détectés demeurent méconnues. La validation prospective des nouveaux critères apparaît donc indispensable.

Critères de l'IWG

Les premiers critères de l'IWG ont été comparés aux critères du NINCDS-ADRDA de 1984 chez les patients d'une clinique de mémoire⁽¹⁹⁾. Leur spécificité était excellente chez les sujets sans démence (95 %) et leur sensibilité était de 86 % chez les patients avec la MA. Ces résultats portent à croire que les critères de l'IWG-1 sont efficaces pour confirmer le diagnostic de MA lorsque la présentation est plus « pure »; cependant, ils semblent moins utiles lorsqu'il persiste un doute clinique sur le type de démence. En effet, étant donné une spécificité de 49 % chez les patients avec d'autres syndromes démentiels, ils n'ont aucune valeur ajoutée dans ce contexte. Une analyse rétrospective menée sur une cohorte de sujets ayant subi un examen histopathologique a fait état de résultats similaires⁽²⁰⁾. Ce chevauchement pourrait s'expliquer en partie par la haute prévalence de pathologies mixtes à l'examen *post-mortem* des patients avec démence⁽²¹⁾. Cette observation est particulièrement pertinente pour l'interprétation des biomarqueurs chez les patients âgés, chez qui les pathologies mixtes sont plus fréquentes^(22,23).

Les premiers critères de Dubois ont également fait l'objet d'essais chez une jeune population suédoise, à moindre risque de pathologies mixtes⁽²⁴⁾. Ils ont permis dans 55 % des cas de repérer des patients avec un diagnostic clinique de MA. Ces résultats contradictoires ont été en partie attribués à la difficulté d'établir des normes dans l'interprétation des résultats des biomarqueurs. La question de l'instauration de valeurs seuils en fonction de l'âge a également été soulevée. En bref, quelle que soit leur utilité dans la sélection de cas de MA « pure » pour les essais cliniques, les critères de l'IWG-1 semblent moins adaptés à une utilisation plus étendue, particulièrement lorsque la probabilité d'une pathologie mixte est élevée⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Vos et coll. ont utilisé les critères de l'IWG-2 pour étudier la prévalence et le pronostic de personnes avec MA prodromale/TCL provenant de 13 cohortes⁽²⁹⁾. Des 766 sujets avec biomarqueurs du LCR, 308 (40 %) ont été diagnostiqués comme ayant une MA prodromale. À trois ans, 61 % ont progressé au stade de démence, comparativement à 21 % des sujets sans MA prodromale. Malheureusement, chez la plupart des patients, le déficit mnésique était établi sans test de rappel indicé, tel que recommandé par l'IWG-2. Il est également possible que l'utilisation de la TEP amyloïde (en association) ait mené à des résultats différents et à une réduction de la proportion de sujets sans MA prodromale ayant progressé au stade de démence.

Critères du NIA-AA

De manière à illustrer leur opérationnalisation, les critères du NIA-AA ont été appliqués rétrospectivement aux sujets de la cohorte de l'*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). L'objectif de l'ADNI était de caractériser les biomarqueurs de la MA afin de recenser une combinaison d'examen qui mènerait vers un diagnostic plus précis et précoce⁽³⁰⁾. L'ADNI a donc participé à l'établissement des fondations sur lesquelles reposent la conceptualisation actuelle de la MA^(31,32). Dans cette population avec démence d'Alzheimer bien définie, le diagnostic de MA a été posé avec une forte probabilité chez 87 % des sujets, alors que 5 % ont été classifiés dans la catégorie « faible probabilité d'étiologie Alzheimer ». Dix pour cent de la cohorte avait des marqueurs amyloïdes négatifs⁽³³⁾. Cet exercice a mis en évidence la faiblesse des critères du NIA-AA de par la complexité de l'interprétation de la multitude de combinaisons de biomarqueurs possibles.

Des études populationnelles et d'autres basées en clinique évaluant l'applicabilité des critères de MA au stade de TCL ont exposé les mêmes difficultés dans l'utilisation des biomarqueurs : manque de standardisation dans la mesure et l'interprétation des données, et obtention de résultats contradictoires^(34,35). Vos et collègues ont également confronté les critères du NIA-AA et ceux de l'IWG-2 pour la MA prodromale/TCL⁽²⁹⁾. Lorsque les marqueurs amyloïdes et ceux de lésion neuronale étaient disponibles, l'approche du NIA-AA a permis de qualifier le TCL comme lié à la MA avec une forte probabilité chez 46 % des sujets, alors que le diagnostic était

qualifié de probabilité faible dans 19 % des cas. Deux autres groupes ont été établis : « *isolated amyloid pathology* » (IAP) (6 % des sujets) et « *suspected non-AD pathophysiology* » (SNAP) (29 %). Ce dernier groupe désigne les sujets avec marqueurs de neurodégénérescence positifs, sans anomalie aux marqueurs d'Aβ. À trois ans, 59 % des patients du groupe « forte probabilité de MA » ont progressé vers une démence de type Alzheimer, par opposition à 5 % dans le groupe « faible probabilité de MA », 22 % dans le groupe IAP et 24 % dans le groupe SNAP. Les groupes IAP et SNAP étaient donc hétérogènes, certaines personnes progressant vers la démence d'Alzheimer. La spécificité et la valeur prédictive positive des critères de l'IWG-2 étaient plus élevées, tandis que le NIA-AA avait une meilleure sensibilité et valeur prédictive négative. Bref, plus de données sur la progression sont nécessaires.

Les critères du NIA-AA pour la MA préclinique ont été étudiés chez la population de la Mayo Clinic Study of Aging (MCSA). À la constitution de la cohorte, 31 % des 450 sujets cognitivement normaux remplissaient les critères de MA préclinique (stades 1 à 3) et 23 % ont été classifiés dans le groupe SNAP. Cette analyse a surtout révélé que, dans un échantillon populationnel, seulement 43 % des sujets sans atteinte cognitive avaient des biomarqueurs négatifs (groupe 0)⁽³⁶⁾. Après un suivi de 15 mois, la proportion de patients ayant progressé vers le TCL ou la MA au stade de démence était reliée au stade préclinique préalablement attribué (stade 0, 5 %; stade 1, 11 %; stade 2, 21 %; stade 3, 43 %)⁽³⁷⁾. Ces résultats préliminaires appuient la validité prédictive des critères du NIA-AA chez les sujets asymptomatiques. Leur valeur ajoutée reste toutefois à être démontrée, puisque l'essai des biomarqueurs se faisait contre des critères cliniques. Des études de validation plus longues avec corrélation pathologiques sont essentielles.

Cohortes populationnelles contre cliniques spécialisées

Les modèles récents conceptualisant les biomarqueurs dans la MA et les nouveaux critères diagnostiques qui en découlent ont été majoritairement étudiés chez des sujets provenant de cliniques de mémoire⁽³⁸⁾. Ce biais de sélection influence la probabilité d'avoir la MA avant l'essai, même chez les personnes saines⁽³⁹⁾. En effet, les sujets des études populationnelles sont, par définition, plus hétérogènes de sorte que la proportion d'entre eux dont le diagnostic de MA est confirmé *post-mortem* est plus faible⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Dans la cohorte ADNI, le déclin du volume hippocampique était plus rapide que dans la cohorte populationnelle de la MCSA⁽⁴³⁾. Ces résultats portent à croire que les sujets de la cohorte ADNI ont une pathologie cérébrale plus agressive que ce qu'on observe dans la population générale. De plus, les sujets recrutés volontairement avaient une scolarisation plus élevée et avaient des antécédents familiaux de MA plus importants. Une autre étude a même démontré que le diagnostic neuropathologique de MA était plus fréquent chez les sujets sans atteinte cognitive issus d'une clinique spécialisée que chez

ceux d'études populationnelles⁽⁴⁴⁾. De surcroît, les patients avec TCL et démence d'Alzheimer probable issus d'études populationnelles présentaient davantage de pathologies mixtes et d'infarctus cérébraux à l'autopsie, alors que ceux des cliniques spécialisées souffraient d'une pathologie Alzheimer plus grave et de davantage de pathologies atypiques.

Récemment, il a été suggéré que l'étude de sujets homogènes pourrait ne pas être essentielle au perfectionnement de notre compréhension de la MA et pourrait même être trompeuse⁽⁴⁵⁾. En effet, le fardeau de l'accumulation de déficits, tel que révélé par la fragilité, pourrait être nécessaire à la pleine expression des effets délétères des plaques et des enchevêtrements dans les cerveaux vieillissants. Toujours est-il qu'avant que nous changions notre pratique, les nouveaux critères devront être validés sur des cohortes populationnelles de manière à assurer leur validité externe⁽⁴⁶⁾.

L'UTILISATION DES NOUVEAUX CRITÈRES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Alois Alzheimer a décrit le cas d'Auguste D. en 1907⁽⁴⁷⁾. Chez cette patiente, la démence s'est déclarée au début de la cinquantaine et serait aujourd'hui considérée comme « précoce ». Depuis ce cas célèbre, la recherche dans le domaine s'intéresse particulièrement aux sujets relativement jeunes avec une maladie plus « pure » et peu de comorbidités. Or, comparativement aux cas à début précoce, l'expression phénotypique de la MA est plus atténuée et sa progression est plus lente après l'âge de 85 ans^(48,49). La corrélation entre les caractéristiques neuropathologiques de la MA et l'atteinte clinique s'affaiblit avec l'âge, laissant croire que le processus physiopathologique occasionnant la démence est différent chez certaines personnes âgées⁽⁵⁰⁾. Par exemple, la majorité des études populationnelles indique que la pathologie Alzheimer est associée à des changements subtils de la mémoire épisodique, même avant la survenue de TCL⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Cependant, cette association était absente chez des sujets sans démence d'un âge supérieur ou égal à 90 ans et dont la performance cognitive était évaluée biannuellement trois ans avant l'autopsie⁽⁵⁴⁾. Ces observations soulèvent des questions quant à l'utilisation des critères incorporant les biomarqueurs chez les personnes âgées.

Biomarqueurs et quatrième âge

La capacité des biomarqueurs de permettre de distinguer les patients avec MA des sujets normaux s'amoindrit avec l'âge. Malgré des niveaux d'atteinte cognitive similaires, certains changements morphométriques typiquement associés à la MA ne sont pas aussi prononcés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des patients de 80 à 91 ans que chez les plus jeunes (60-75 ans)⁽⁴⁹⁾. Certains cas de MA légère pourraient donc passer inaperçus si le diagnostic reposait sur des marqueurs de morphométrie cérébrale.

Compte tenu de l'augmentation en fonction de l'âge de la pathologie cérébrale de type Alzheimer chez les personnes sans atteinte cognitive, la précision diagnostique des biomarqueurs du LCR diminue avec l'âge du patient⁽⁵⁵⁾. Les biomarqueurs du LCR, utilisés seuls ou en combinaison, perdent aussi leur pouvoir discriminant lorsqu'il y a un chevauchement entre la MA et d'autres pathologies telles que la démence vasculaire et la démence à corps de Lewy, qui ont plus de chances de coexister chez les aînés, même sans démence⁽⁵⁶⁾. Alors que les biomarqueurs du LCR pourraient s'avérer utiles pour confirmer la MA chez les sujets jeunes, leur spécificité semble donc problématique chez les personnes plus âgées. De plus, la densité des plaques amyloïdes et des agrégats de protéine tau présents dans le cerveau des sujets avec MA de 60-80 ans augmente dans un ratio allant jusqu'à 1:10 en fonction de la sévérité de la démence⁽⁵⁷⁾. Or, cette différence est absente chez les sujets de plus de 90 ans, reflétant une plus faible densité de lésions dans le cerveau des non-agnés et des centaines atteints de démence plutôt qu'une augmentation des lésions chez les patients sans démence⁽⁵⁸⁾. La capacité des biomarqueurs de traduire ces changements dans la neuropathologie de la maladie qui varient en fonction de l'âge et leur utilité dans ce contexte demeurent à préciser.

Deux méta-analyses récentes ont conclu que la prévalence d'une TEP amyloïde positive diminue avec l'âge chez les sujets avec MA, alors qu'elle augmente dans la plupart des autres types de troubles cognitifs et chez les sujets sans démence. En effet, alors que la prévalence augmente entre 50 et 90 ans chez les participants cognitivement normaux (de 10 % à 44 %)⁽⁵⁹⁾, elle chute de 86 % à 68 % chez les patients avec MA⁽⁶⁰⁾. De tels résultats remettent en question l'utilité diagnostique des biomarqueurs. Par ailleurs, devant le degré élevé de chevauchement neuropathologique entre les personnes âgées de plus de 90 ans cognitivement normales et celles atteintes de troubles cognitifs⁽²³⁾, il apparaît approprié pour les gériatres de faire preuve de prudence avant de plonger dans la vague d'enthousiasme entourant l'utilisation des biomarqueurs.

La démence – un syndrome gériatrique

La variabilité de l'expression clinique de la MA demeure un mystère qu'il est impératif de résoudre. Des facteurs protecteurs (p. ex. éducation, exercice) ainsi que de multiples facteurs de risque ont été proposés pour expliquer pourquoi deux personnes avec la même neuropathologie peuvent avoir différentes trajectoires. Nous savons également qu'une grande variété de problèmes de santé, sans impact direct apparent sur la physiopathologie de la MA, interagissent pour moduler l'expression de la démence⁽⁶¹⁾.

L'explication se trouve peut-être dans le concept de fragilité et la théorie de l'accumulation de déficits. Il est bien démontré que l'addition des comorbidités qui accompagnent le vieillissement augmente le risque de déclin cognitif⁽⁶²⁾. Chez les patients fragiles, le risque de développer une démence

pourrait donc être davantage relié à l'état de santé global, notamment au nombre de problèmes de santé, plutôt qu'à des facteurs de risques spécifiques⁽⁶³⁾. Des données récentes indiquent également que le fardeau des comorbidités est associé à un déclin cognitif plus rapide⁽⁶⁴⁾. Bien que des changements vasculaires, hormonaux, nutritionnels et inflammatoires aient été observés, les mécanismes qui sous-tendent le lien entre fragilité et troubles cognitifs restent à préciser^(45,65-67). En d'autres termes, les aînés fragiles peuvent être considérés comme des systèmes complexes sur le bord de la défaillance. La cognition étant l'une des fonctions de plus haut niveau, une dysfonction cognitive pourrait ainsi représenter une manifestation précoce de l'insuffisance de l'ensemble du système⁽⁶⁸⁾. Les nouveaux critères de la MA et le nouveau lexique n'ayant pas été influencés par ces considérations, les gériatres doivent faire preuve de discernement lors de leur utilisation.

En somme, pour expliquer la réduction de la corrélation clinico-pathologique avec l'âge, il faudrait peut-être aborder la démence comme les autres syndromes gériatriques⁽⁶⁹⁾, soit comme le reflet d'une accumulation de déficits. À cet effet, l'étude de sujets plus vieux et fragiles nous aidera certainement à mieux comprendre l'hétérogénéité dans la présentation des démences, tout comme l'étude de cas de MA pure, survenant chez les plus jeunes, a contribué à l'avancement des connaissances neuropathologiques.

CONCLUSION

Notre compréhension physiopathologique de la MA a évolué et des efforts louables ont été déployés pour incorporer la nouvelle conceptualisation de la maladie (en tant que continuum) dans des critères diagnostiques. Alors que ces critères représentent un pas vers l'avant, ils devront être validés dans la communauté avant d'être utilisés à l'extérieur du contexte de la recherche. La capacité des biomarqueurs d'identifier les individus asymptomatiques qui progresseront véritablement vers la MA symptomatique demeure notamment à être étudiée prospectivement. Les nouveaux critères sont aussi susceptibles de moins bien s'appliquer aux personnes âgées, en particulier aux personnes très âgées, qui sont souvent soignées par les gériatres. Leur exclusion des études, par crainte d'occulter la « preuve de concept », pourrait même se révéler particulièrement trompeuse.

Nos recherches doivent continuer à se pencher sur l'étude des facteurs qui régulent l'apparition, l'expression et la progression de la démence, car c'est là que se trouvent les réponses à nos questionnements cliniques quotidiens. Entre temps, les gériatres doivent être conscients du changement fondamental qui découle de la terminologie maintenant employée : un diagnostic de MA ne requiert plus un diagnostic de démence.

DIVULGATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. McKhann G, Drachman D, Folstein M et coll. 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.
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-94.
3. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM et coll. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317-25.
4. Fisk JD, Rockwood K. Outcomes of incident mild cognitive impairment in relation to case definition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1175-7.
5. Hsiung GY, Donald A, Grand J et coll. Outcomes of cognitively impaired not demented at 2 years in the Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):413-20.
6. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ et coll. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-16.
7. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nat Neurosci*. 2015;18(6):800-6.
8. Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*. 2015;18(6):794-9.
9. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et coll. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734-46.
10. Dubois B, Feldman H, Jacova C et coll. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1118-27.
11. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et coll. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-29.
12. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et coll. 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. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
13. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et coll. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer 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.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et coll. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging and the Alzheimer's association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
15. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H et coll. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J*. 2012;15(4):120-6.
16. Morris JC, Blennow K, Froelich L et coll. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. *J Intern Med*. 2014;275(3):204-13.
17. Schneider LS, Kennedy RE, Cutter GR; Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. Requiring an amyloid-beta1-42 biomarker for prodromal Alzheimer's disease or mild cognitive impairment does not lead to more efficient clinical trials. *Alzheimers Dement*. 2010;6(5):367-77.
18. Holmes C, Boche D, Wilkinson D et coll. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008;372(9634):216-23.
19. Bouwman FH, Verwey NA, Klein M et coll. New research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(1):1-7.
20. de Jager CA, Honey TE, Birks J et coll. Retrospective evaluation of revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease using a cohort with post-mortem diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(10):988-97.
21. Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE et coll. Examination of the clinicopathologic continuum of Alzheimer disease in the autopsy cohort of the National Alzheimer Coordinating Center. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72(12):1182-92.
22. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol*. 2010;119(4):421-33.
23. Yang Z, Slavin MJ, Sachdev PS. Dementia in the oldest old. *Nat Rev Neurology*. 2013;9(7):382-93.
24. Oksengard AR, Cavallin L, Axelsson R et coll. Lack of accuracy for the proposed 'Dubois criteria' in Alzheimer's disease: a validation study from the Swedish brain power initiative. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(4):374-80.
25. Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:291-319.
26. Rockwood K, Black SE, Song X et coll. Clinical and radiographic subtypes of vascular cognitive impairment in a clinic-based cohort study. *J Neurol Sci*. 2006;240(1-2):7-14.
27. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT et coll. Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Neurology*. 2005;64(9):1539-47.
28. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*. 2004;292(23):2901-8.
29. Vos SJ, Verhey F, Frölich L et coll. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. 2015;138(Pt 5):1327-38.
30. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS et coll. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):e1-120.
31. Jack CR Jr, Vemuri P, Wiste HJ et coll. Evidence for ordering of Alzheimer disease biomarkers. *Arch Neurol*. 2011;68(12):1526-35.
32. Lo RY, Hubbard AE, Shaw LM et coll. Longitudinal change of biomarkers in cognitive decline. *Arch Neurol*. 2011;68(10):1257-66.

33. Lowe VJ, Peller PJ, Weigand SD et coll. Application of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association AD criteria to ADNI. *Neurology*. 2013;80(23):2130-7.
34. Petersen RC, Aisen P, Boeve BF et coll. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol*. 2013;74(2):199-208.
35. Prestia A, Caroli A, Wade SK et coll. Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimers Dement*. 2015 Jan 31. [Diffusion en ligne avant l'impression]
36. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD et coll. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurology*. 2012;71(6):765-75.
37. Knopman DS, Jack CR Jr, Wiste HJ et coll. Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2012;78(20):1576-82.
38. Brayne C, Davis D. Making Alzheimer's and dementia research fit for populations. *Lancet*. 2012;380(9851):1441-3.
39. Kokmen E, Ozsarfaty Y, Beard M et coll. Impact of referral bias on Clinical and Epidemiological Studies of Alzheimer's disease. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(1):79-83.
40. Petrovitch H, White LR, Ross GW et coll. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu-Asia Aging Study, a population-based study. *Neurology*. 2001;57(2):226-34.
41. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet*. 2001;357(9251):169-75.
42. Gelber RP, Launer LJ, White LR. The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(6):664-72.
43. Whitwell JL, Wiste HJ, Weigand SD et coll. Comparison of imaging biomarkers in the Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative and the Mayo Clinic Study of Aging. *Arch Neurol*. 2012;69(5):614-22.
44. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L et coll. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):691-701.
45. Searle SD, Rockwood K. Cognitive impairment in relation to frailty. *Alzheimer Res Therapy*. 2015; sous presse.
46. Brayne C. A population perspective on the IWG-2 research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):532-4.
47. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349(9064):1546-9.
48. Holland D, Desikan RS, Dale AM et coll. Rates of decline in Alzheimer disease decrease with age. *PLoS One*. 2012;7(8):e42325.
49. Stricker NH, Chang YL, Fennema-Notestine C et coll. Distinct profiles of brain and cognitive changes in the very old with Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77(8):713-21.
50. Savva GM, Wharton SB, Ince PG et coll. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2302-9.
51. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z et coll. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 2006;66(12):1837-44.
52. Bennett DA, Schneider JA, Buchman AS et coll. Overview and findings from the rush Memory and Aging Project. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(6):646-63.
53. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z et coll. Overview and findings from the religious orders study. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(6):628-45.
54. Balasubramanian AB, Kawas CH, Peltz CB et coll. Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology*. 2012;79(9):915-21.
55. Mattsson N, Rosén E, Hansson O et coll. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology*. 2012;78(7):468-76.
56. Ewers M, Mattsson N, Minthon L et coll. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. A large-scale international multicenter study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(11):1306-15.
57. Haroutunian V, Schnaider-Beeri M, Schmeidler J et coll. Role of the neuropathology of Alzheimer disease in dementia in the oldest-old. *Arch Neurol*. 2008;65(9):1211-7.
58. Prohovnik I, Perl DP, Davis KL et coll. Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(1):49-55.
59. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL et coll. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1924-38.
60. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD et coll. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1939-49.
61. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology*. 2011;77(3):227-34.
62. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment: a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):840-51.
63. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Age-related deficit accumulation and the risk of late-life dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5-8):54.
64. Aubert L, Pichierri S, Hommet C et coll. Association between comorbidity burden and rapid cognitive decline in individuals with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(3):543-7.
65. Halil M, Cemal Kizilarlanoglu M, Emin Kuyumcu M et coll. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(3):276-83.
66. Anstey KJ, Dixon RA. Applying a cumulative deficit model of frailty to dementia: progress and future challenges. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(9):84.
67. Armstrong JJ, Mitnitski A, Andrew MK et coll. Cumulative impact of health deficits, social vulnerabilities, and protective factors on cognitive dynamics in late life: a multistate modeling approach. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):38.

68. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-7.
69. Strandberg TE, O'Neill D. Dementia—a geriatric syndrome. *Lancet.* 2013;381(9866):533-4.

Adresse de correspondance : Kenneth Rockwood, MD, FRCPC, FRCP, Centre for Health Care of the Elderly, Nova Scotia Health Authority, 1421-5955 Veterans' Memorial Lane, Halifax (Nouvelle-Écosse), Canada, B3H 2E9
Courriel : Kenneth.Rockwood@dal.ca