



HAL
open science

Maladie d'Alzheimer associée à des marqueurs inflammatoires : quelle influence sur le profil clinique des patients ?

Justine Petitjean

► To cite this version:

Justine Petitjean. Maladie d'Alzheimer associée à des marqueurs inflammatoires : quelle influence sur le profil clinique des patients ?. Médecine humaine et pathologie. 2021. hal-04358989

HAL Id: hal-04358989

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04358989v1>

Submitted on 24 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Neurologie

par

Justine PETITJEAN

le 22 octobre 2021

MALADIE D'ALZHEIMER

ASSOCIEE A DES MARQUEURS INFLAMMATOIRES :

QUELLE INFLUENCE SUR LE PROFIL CLINIQUE DES PATIENTS ?

Membres du jury :

Monsieur le Professeur DEBOUVERIE Marc

Président

Madame le Professeur TYVAERT Louise

Juge

Madame le Docteur MALAPLATE Catherine

Juge

Madame le Docteur JONVEAUX Thérèse

Juge

Madame le Docteur HOPES Lucie

Juge et Directrice

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Neurologie

par

Justine PETITJEAN

le 22 octobre 2021

MALADIE D'ALZHEIMER

ASSOCIEE A DES MARQUEURS INFLAMMATOIRES :

QUELLE INFLUENCE SUR LE PROFIL CLINIQUE DES PATIENTS ?

Membres du jury :

Monsieur le Professeur DEBOUVERIE Marc

Président

Madame le Professeur TYVAERT Louise

Juge

Madame le Docteur MALAPLATE Catherine

Juge

Madame le Docteur JONVEAUX Thérèse

Juge

Madame le Docteur HOPES Lucie

Juge et Directrice

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES-PASS : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Étienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE – Jean-Pierre KAHN – Alain LE FAOU - Thierry MAY - Patrick NETTER - François PLENAT - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT – Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2° sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3° sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4° sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3° sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (Médecine d'urgence)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{er} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laëticia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{er} sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3^e sous-section :

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre maître et président de jury

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Neurologie

Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité, vos enseignements et merci de m'avoir ouvert la porte de vos consultations durant lesquelles j'ai pu apprendre beaucoup.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et toute mon admiration.

A notre maître et juge

Madame le Professeur Louise TYVAERT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Neurologie

Merci Louise pour ton implication et ton dynamisme dans l'enseignement.

Merci pour ta passion pour la neurologie que tu m'as transmise quand je suis passée dans le secteur 3A à l'époque où j'étais externe et que tu me faisais présenter des patients à la visite.

Merci pour toutes les connaissances que tu as pu m'apporter sur la neurologie et l'épilepsie en particulier.

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A notre maître et juge

Madame le Docteur Catherine MALAPLATE

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier de Biologie

Merci pour tout le travail effectué pour croiser les données biologiques et trouver des patients de Nancy pour notre étude.

Merci également pour tous les biomarqueurs Alzheimer et profils oligoclonaux analysés sur les dizaines de PL faites durant ces 3 années d'internat.

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A notre maître et juge

Madame le Docteur Thérèse JONVEAUX

Praticien Hospitalier de Neurologie

Merci pour les quelques consultations auxquelles j'ai pu assister à vos côtés, et merci pour celles où vous m'avez laissée mener le début de l'interrogatoire.

Merci de m'avoir appris des éléments d'interprétation des bilans neuropsychologiques et de m'avoir expliqué toute la rigueur nécessaire pour la passation des tests de débrouillage cognitif comme le MMSE en consultation.

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A notre maître, juge et directrice de thèse

Madame le Docteur Lucie HOPES
Praticien Hospitalier de Neurologie

Merci à toi, Lucie, d'avoir accepté de diriger ma thèse quand je te l'ai demandé durant l'été de ma première année alors qu'on se connaissait à peine.

Merci de m'avoir fait confiance et surtout de m'avoir permis de travailler sur un projet où les patients étaient certes difficiles à trouver mais qui traite un sujet tellement intéressant.

Merci aussi pour les consultations auxquelles j'ai pu assister et tes enseignements au cours desquels j'ai appris énormément avec le maître mot en cognitif « anticipation ».

Merci enfin au temps que tu as pu me consacrer surtout pendant ton congé maternité.

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Thibault,

Merci mon chéri pour ta patience tous ces jours où j'étais de mauvaise humeur car dans mes pensées et surtout stressée, merci pour tes encouragements et ton soutien.

Merci pour l'organisation de mon voyage à Lyon puis à Toulouse quand j'ai dû aller recueillir mes données, simple voyage pour certains mais grande expédition pour moi, surtout quand j'ai dû prendre l'avion toute seule.

Merci pour ta compréhension envers mes horaires et emploi du temps parfois difficiles.

Merci de m'avoir permis de te rencontrer quand j'étais au 4B et de m'avoir supportée pendant ces 3 années d'internat. Tu m'as vue et m'as aidée à devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

Merci d'écouter toutes mes histoires médicales, milieu que tu ne connaissais pas du tout mais dans lequel niveau théorique tu excelles maintenant.

Merci enfin pour m'avoir aidée à la mise en forme de cette thèse avec toutes tes astuces sur Word acquises grâce à tes rapports.

Merci pour tout ce que tu fais pour moi et pour ce que tu es.

A Pauline (Dr Poti),

Merci d'être mon « clone », merci pour ton soutien durant toutes ces années de médecine de la 1^{ère} à aujourd'hui.

Merci de m'avoir coachée et motivée pour les 2 concours passés à tes côtés et pour tous les QCM et soirées « cas cliniques » qu'on a passé ensemble à l'appart'.

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue dans toute épreuve.
Merci pour les années de colloc' passées ensemble à l'appart'.

Merci enfin de m'avoir montré le chemin de la thèse, de m'avoir aidée avec toutes les formalités administratives et surtout m'avoir aidée à relire le manuscrit et la biblio.

Je suis fière de toi et fière d'être la seconde Dr PETITJEAN de la famille.

Merci pour tout, merci d'être toi.

A Lucie, ma grande sœur ou maman Lu

Merci de m'avoir toujours soutenue durant ces années avec des moments parfois difficiles, merci de m'avoir accueillie sur des lendemains de garde ou sur des week-ends d'astreinte pour me faire à manger et me chouchouter.

Et surtout merci pour m'avoir aidée pour la réussite des 2 concours, toute l'intendance faite durant la PACES qui a été précieuse et la super fête en août 2018 pour la fin de la D4 ☐

A Djo,

Merci super beau-frère et même deuxième grand frère pour me supporter quand maman Lu m'invite à la maison.

Merci aussi d'écouter toutes mes histoires et d'être un bon public pour mes blagues plus ou moins drôles.

A Louis et Anne-Lise,

Merci pour les footings pour se défouler les week-ends, merci pour l'accueil lors de mes voyages à Paris en formation.

Merci également pour le soutien que vous m'avez apporté.

A Papa et Maman,

Merci pour le soutien que vous m'avez apporté au fil des années.

Merci Maman pour les footings, les balades à cheval, les randonnées, sorties en VTT pour se vider la tête.

Merci Papa pour les bons conseils, merci de me parler parfois « en confrère » et de m'apporter ton expérience avec les patients.

Au Doc' Charles François,

Merci de bien avoir voulu relire mon article même si la maladie d'Alzheimer est assez loin du domaine équin.

A mes amis

Merci à mes amis, rencontrés au fil des années à la fac.

Céline et **Quentin**, rencontrés en P2 merci pour les fous rires et les jeux de mots pourris. **Sandrine**, pour les cours de Luxembourgeois en amphi « w.e.g. ech wëll e Schocki ».

Suzanne team spé et **Emilie** team spé maths pour le soutien en cours jusqu'en fin de D4. **Philippine** pour les soirées jeux de société.

Snegitha, Flavia, Gaëtan, Mickaël, Jacques, Ryzlene, etc ...

Merci à **Vincent, Julien, Camille, Clément**, amis du lycée.

Merci à **Marine**, de m'avoir permis de faire ta connaissance au barathon et pour ta joie de vivre communicative.

A mes co-internes

Merci à tous mes co-internes de neuro pour l'ambiance et l'entraide dans les secteurs. Merci particulièrement à **Maude** pour ces 3 mois en HDJ qui ont été très sympathiques en ta compagnie. Merci également à **Siiri** pour la collaboration au vasculaire et la gestion du côté urgences « hors » neuro.

A mes chefs

Merci aux chefs des différents secteurs où j'ai pu passer en stage pour ce qu'ils m'ont appris.

Merci à l'équipe d'Epinal, avec **Thomas** notamment, qui a dû me supporter sur 3 stages d'externat et un stage d'internat, merci à **Nicolas, Sébastien, Alexandrine**.

Merci à l'équipe de neurovasculaire, neuro-oncologie, les chefs d'EMG, de neuro-inflammatoire, épiléptologie, mouvements anormaux et cognitif.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

Liste des abréviations	21
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION GENERALE	22
I. La maladie d'Alzheimer.....	23
1. Epidémiologie.....	23
2. Physiopathologie : la MA une association de protéinopathies	25
3. Critères diagnostiques de la MA.....	27
4. CMRR (Centre Mémoire de Ressources et Recherche).....	28
5. Evolution naturelle de la maladie d'Alzheimer	29
6. Tableaux cliniques atypiques de la MA.....	30
II. Intrication des marqueurs inflammatoires et troubles cognitifs	34
1. Physiopathologie : d'autres facteurs impliqués dans la MA	34
2. Inflammation et MA, une notion ancienne	36
3. Perturbation des biomarqueurs Alzheimer dans les encéphalites.....	37
4. Formes frontières : encéphalite avec troubles cognitifs au 1 ^{er} plan	38
4.1. Encéphalite à Anticorps anti-AK-5.....	38
4.2. Encéphalite à Anticorps anti-LGI 1	40
5. Encéphalite comme facteur précipitant du déclin cognitif	41
6. Enjeux thérapeutiques.....	42
6.1. Action sur la cascade amyloïde et la toxicité de tau	43
6.2. Action sur la part inflammatoire dans la MA	43
6.3. Action sur la part « encéphalitique »	44
III. Originalité et objectifs de notre étude.....	45
IV. Bibliographie.....	46

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE.....	51
Introduction	52
Materials and methods	54
➤ Selection of centers	54
➤ Selection of patients	55
➤ Collected data	55
➤ Administrative requirement.....	57
➤ Data analysis	57
Results.....	58
➤ Selection of French memory centers	58
➤ Selection and characteristics of patients.....	59
➤ Cognitive data	61
➤ Clinical phenotypes	62
➤ Inflammatory markers.....	63
➤ Specific treatment.....	63
➤ Subgroup analysis	64
Discussion.....	655
Conclusion	69
Bibliography	70
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION ET PERSPECTIVES	73
Profil de nos patients comparé à ceux décrits dans la littérature	74
MA et BOC : implications thérapeutiques chez nos patients.....	76
Hypothèses physiopathologiques de la présence de BOC dans la MA	77
Influence de l'inflammation sur les marqueurs Alzheimer	79
Points positifs et négatifs de l'étude	80

Bibliographie.....	83
Annexes	86
Scores : MMSE et IADL	86
Bordereau de recueil de données	88
Questionnaire envoyé aux différents CMRR.....	92
Principaux résultats du questionnaire.....	93
Documents administratifs	94
Lettre d'informations au patient.....	94
Formulaire d'opposition.....	99
Résumé du protocole de recherche.....	100
Attestation de méthodologie	105
Demande d'imprimatur	106

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

AK-5 : Adenylate Kinase – 5

APP : Amyloid Protein Precursor

BOC : Bandes oligoclonales

BHE : Barrière Hématoencéphalique

CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

EEG : Electroencéphalogramme

FDG : ¹⁸Fluoro-désoxyglucose

FLAIR : FLuid Attenuated Inversion Recovery

Ig : Immunoglobulines

IRMc : Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale

LCR : Liquide céphalorachidien

LGI-1 : Leucine-rich, glioma inactivated 1

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : Mini Mental State Examination

NFT : enchevêtrement neurofibrillaire

PiB : Pittsburgh Compound B

PL : Ponction Lombar

SNC : Système Nerveux Central

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

PREMIERE PARTIE :
INTRODUCTION GENERALE

I. La maladie d'Alzheimer (MA)

1. Epidémiologie

Actuellement, les pathologies neurodégénératives représentent une part de plus en plus importante en consultation de neurologie, en effet 35 millions de patients sont atteints de démence dans le monde (1). L'Organisation Mondiale de la Santé recense 5 à 7 millions de nouveaux cas chaque année et le nombre de patients déments devrait presque doubler tous les 20 ans.

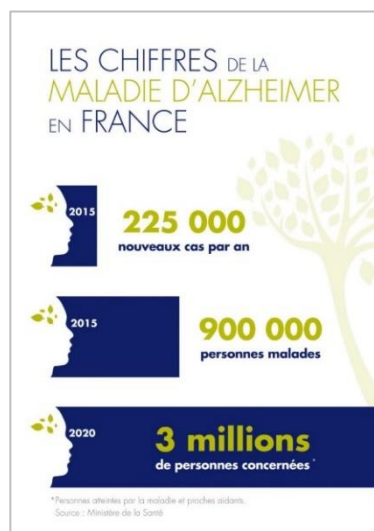


Figure 1 : prévalence et incidence de la maladie d'Alzheimer en France (2)

La maladie d'Alzheimer (MA) constitue la plus fréquente des démences puisqu'elle représente 60 à 80% de celles-ci selon les études, suivie de la démence vasculaire puis des démences à corps de Lewy, Parkinsonienne ou encore fronto-temporale (1).

En France, elle touche de nos jours plus de **900 000 personnes**, avec une incidence de **225 000 cas par an** (2).

Concernant les caractéristiques démographiques des patients atteints, sa prévalence est plus fréquente chez les femmes (7.1% vs 3.3%) avec une augmentation exponentielle avec l'âge (0.97% pour 65-74 ans, 7.7% pour la tranche 75-84 ans et 22.5% pour les plus de 85 ans) (3).

Si la prévalence est plus importante chez les patients âgés de plus de 85 ans, la MA n'épargne pas les populations plus jeunes.

En effet, Augusta Deter, décrite par Aloïs Alzheimer en 1906, avait présenté ses premiers symptômes à la fin de la quarantaine avant d'être atteinte de démence à l'âge de 51 ans. Ses symptômes comprenaient alors des troubles mnésiques, une confusion, des troubles du langage et du comportement associés à une agitation, une agressivité et un délire paranoïde. A l'autopsie, elle avait ce que nous reconnaissons maintenant comme les marqueurs neuropathologiques caractéristiques de la MA (4).

La MA à début précoce ou EOAD (Early-Onset Alzheimer's Disease) c'est-à-dire diagnostiquée avant 65 ans représente aujourd'hui environ 4 à 6% de l'ensemble des MA diagnostiquées dont la grande majorité est d'origine non-familiale. Le taux d'incidence annuel est de 6.3/100 000 et le taux de prévalence est estimé quant à lui à 24.2/100 000 dans le groupe d'âge 45-64 ans soit entre 220 000 et 640 000 patients Alzheimer dans la population américaine (5).

Cette MA du sujet jeune pose souvent problème au clinicien du fait d'un tableau atypique entraînant un retard moyen au diagnostic de 1.6 an (5).

2. Physiopathologie : la MA une association de protéinopathies

La physiopathologie de la MA est fondée sur trois mécanismes distincts mais intriqués. Chacun de ces mécanismes possède ses propres biomarqueurs biologiques (par l'étude du liquide céphalorachidien : LCR) ou radiologiques grâce à l'essor des techniques de neuro-imagerie en particulier en médecine nucléaire.

Tout d'abord, l'agrégation de l'amyloïde A β en fibrilles, oligopeptides et plaques est au cœur de la pathogenèse. Deux phénomènes se distinguent, d'une part la formation de plaques neuritiques, d'autre part l'angiopathie amyloïde cérébrale.

Les plaques neuritiques sont extracellulaires et sont constituées d'un noyau central A β fibrillaire dense avec des cellules inflammatoires et des neurites dystrophiques à sa périphérie.

L'angiopathie amyloïde est également extracellulaire et consiste en un peptide A β fibrillaire déposé dans la paroi des artérioles à la fois dans les leptoméninges et dans les vaisseaux perforants.

Les biomarqueurs de cette agrégation et de ces dépôts sont représentés par la diminution de l'A β 42 dans le LCR ou l'augmentation de la liaison au ligand TEP amyloïde en imagerie nucléaire. Sur le plan anatomopathologique, on retrouve ces dépôts caractérisés par une insolubilité et une affinité pour le rouge Congo (6).

La deuxième protéinopathie majeure correspond à l'agrégation de tau qui se présente sous la forme d'agrégats intracellulaires de tau hyperphosphorylé entraînant des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT). Ces NFT suivent un schéma de progression topographique assez stéréotypé. Ils apparaissent d'abord dans le tronc cérébral et la zone transentorhinale, puis progressent

vers l'hippocampe, le cortex temporobasal paralimbique, les aires associatives et enfin vers les cortex primaires (sensitif, moteur et visuel).

Ainsi, l'évolution clinique de la maladie d'Alzheimer classique suit cette progression avec initialement une atteinte centrée sur la mémoire épisodique atteignant progressivement les aires associatives avec un syndrome dysexécutif et enfin touchant les autres cortex primaires avec la triade apraxo-aphaso-agnosique. Les biomarqueurs de l'enchevêtrement fibrillaire de Tau sont l'augmentation anormale de la protéine Tau phosphorylée dans le LCR ou la liaison anormale du ligand Tau sur le TEP dédié.

Enfin, un dernier axe important de la physiopathologie de la MA est la neurodégénérescence liée à la neurotoxicité des enchevêtrements neurofibrillaires. Elle est caractérisée microscopiquement par une perte de neurones et macroscopiquement par une atrophie. Ainsi, les marqueurs signant cette neurodégénérescence sont à la fois l'augmentation du peptide Tau total dans le LCR, l'hypométabolisme au TEP-FDG et l'atrophie focale sur l'IRM cérébrale (7).

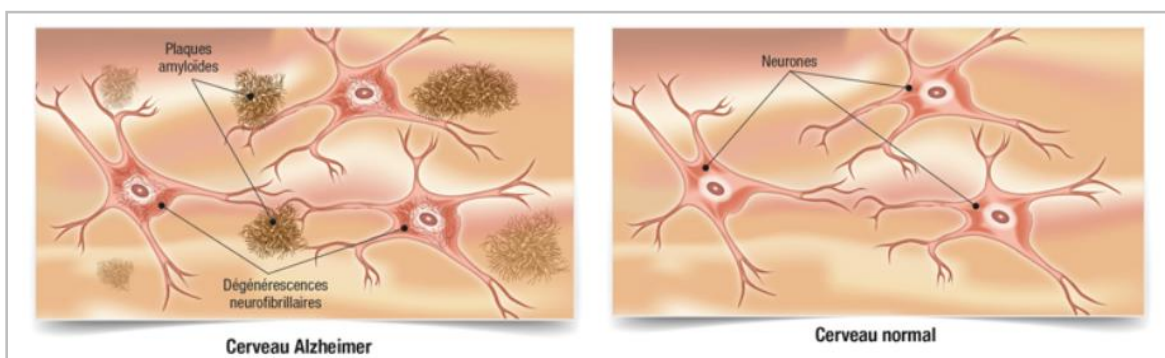


Figure 2 : Schéma des dépôts amyloïdes et dégénérescence fibrillaire au sein des neurones (8)

3. Critères diagnostiques de la MA

Au cours de l'évolution des connaissances, diverses classifications diagnostiques de la MA se sont succédées (9).

Dans les années 80, le diagnostic de MA reposait uniquement sur des critères d'exclusion d'autres pathologies, le diagnostic de certitude étant uniquement permis par l'analyse anatomopathologique post-mortem.

Depuis, les biomarqueurs Alzheimer dans le LCR ont vu le jour et ont permis d'établir des diagnostics de MA possible ou probable du vivant du patient.

Les critères IWG-2 reposent à la fois sur un phénotype clinique, des arguments biologiques ou d'imagerie et des critères d'exclusion (10).

Le profil typique de la MA sur l'analyse du LCR correspond à l'association de la baisse du peptide A β 42 ou la baisse du rapport A β 42/A β 40 et de l'augmentation de la protéine tau ou phosphotau.

Bien que les normes diffèrent d'un laboratoire à un autre, l'équipe de Jean-Baptiste Oudart retrouve comme significatifs les seuils suivants (11) :

- A β 42 \leq 706 ng/L
- Tau \geq 355 ng/L,
- P-Tau \geq 57 ng/L,
- A β 42/A β 40 \leq 0,059.

Avec la révolution de ces biomarqueurs, d'autres classifications ont émané mettant de plus en plus l'accent sur les examens paracliniques, en délaissant l'aspect clinique, c'est notamment le cas de la classification ATN :

- " A " fait référence au biomarqueur β -amyloïde (TEP amyloïde ou A β 42 dans le LCR)
- " T ", fait référence au biomarqueur tau (phospho tau dans le LCR ou TEP tau)
- " N ", fait référence aux biomarqueurs de la neurodégénérescence ou des lésions neuronales (TEP-FDG, IRM cérébrale structurale ou tau total dans le LCR).

Chaque catégorie de biomarqueur est évaluée comme positive ou négative. Un score individuel est alors obtenu et peut apparaître sous la forme A+/T+/N-, ou A+/T-/N-, etc... (12).

A/T/N score	NIA-AA classification	2014 IWG classification
A-/T-/N-	MCI, unlikely due to AD	Not defined
A+/T-/N-	MCI, core clinical criteria ^a	Typical AD (if A+ established by amyloid PET)
A+/T+/N-	MCI, core clinical criteria ^a	Typical AD
A+/T-/N+	MCI, core clinical criteria ^a	Typical AD (if A+ established by amyloid PET)
A+/T+/N+	MCI due to AD, high likelihood	Typical AD
A-/T+/N- ^b	Not defined	Not defined
A-/T-/N+ ^b	Not defined	Not defined
A-/T+/N+ ^b	Not defined	Not defined

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; IWG = International Working Group; MCI = mild cognitive impairment; NIA-AA = National Institute on Aging-Alzheimer's Association.
^a In the event of conflicting results, biomarkers are regarded as "uninformative" and therefore do not alter the individual's diagnostic classification based on clinical assessment alone.
^b Described as MCI-SNAP (suspected non-Alzheimer pathophysiology) in several publications.

Table 1 : Classification ATN (12)

Ainsi, pour poser un diagnostic de MA, il est indispensable d'avoir un marqueur amyloïde.

Une des principales critiques pouvant être faite à cette classification et qu'elle ne prend pas en compte l'évaluation clinique des troubles cognitifs des patients c'est pourquoi une classification ATN(C) a été proposée.

4. CMRR (Centre Mémoire de Ressources et Recherche)

Le rôle des CMRR est d'assurer le diagnostic des formes les plus précoces mais aussi les formes les plus complexes de MA et autres troubles cognitifs (13).

Actuellement ils sont 25, répartis sur tout le territoire français.



Figure 3 : Répartition des CMRR en France (14)

Ils travaillent en collaboration avec les consultations mémoire et permettent de coordonner leur action au sein d'une région. Il s'agit d'une équipe multidisciplinaire composée de neurologues, gériatres, psychiatres, neuropsychologues, assistantes sociales, ...

Leur principale mission est bien sûr le diagnostic des démences mais surtout le suivi des patients, la mise en place d'aides et le soutien de l'entourage.

5. Evolution naturelle de la maladie d'Alzheimer

Avec l'avancée des connaissances, la MA peut être diagnostiquée désormais à un stade très précoce. On distingue le stade à risque de développer une MA et la MA pré-symptomatique.

La première catégorie regroupe les patients où seuls les biomarqueurs de la MA sont présents, sans retentissement sur la clinique ni sur l'imagerie. Seul un pourcentage de patients sera susceptible de développer une MA au sens clinique.

La seconde catégorie regroupe quant à elle les patients atteints de forme génétique de MA (15) avec présence par exemple d'une mutation autosomique dominante PSEN1, qui développeront dans 100% des cas une authentique MA. La phase symptomatique s'étend ensuite de la phase de pré-démence ou MCI (Mild Cognitive Impairment) sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne jusqu'au stade de démence.

L'évolution de la phase pré-symptomatique vers la phase symptomatique peut être expliquée par plusieurs hypothèses. Certains pensent qu'un certain seuil de dépôts amyloïdes accumulés est nécessaire ou présents dans une région clé du cerveau pour voir apparaître le processus de progression de la maladie.

Mais certains patients ont un taux très élevé de biomarqueurs tout en étant asymptomatiques ce qui suppose que d'autres facteurs soient impliqués dans le déclin cognitif (10).

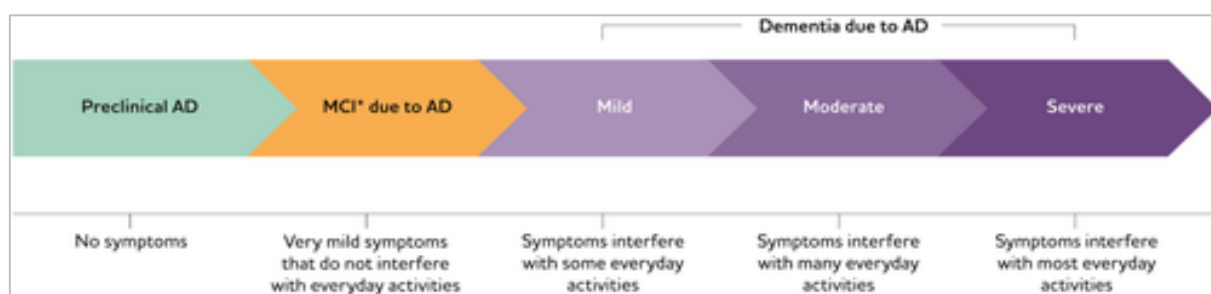


Figure 4 : Evolution naturelle de la phase pré-symptomatique à la phase de démence (16)

6. Tableaux cliniques atypiques de la MA

La MA notamment du sujet jeune est parfois difficile à diagnostiquer du fait d'une présentation clinique peu typique.

Plusieurs études ont comparé les différents domaines d'atteintes cognitives en fonction de l'âge de début de la maladie. Il en ressort que la mémoire est préservée dans les stades précoces de MA du sujet jeune alors qu'elle est souvent d'emblée altérée chez le sujet âgé. D'autre part, il existe une différence qualitative de l'atteinte mnésique en fonction de l'âge des patients. L'atteinte mnésique de la MA typique est un profil hippocampique avec un trouble de la récupération de l'information (17). Chez les sujets jeunes, il existe davantage de troubles attentionnels avec une désorientation temporo-spatiale, ils obtiennent de moins bons résultats dans les tâches de dénomination et d'écriture (18). L'atteinte cognitive peut également être plus diffuse avec des symptômes atypiques (plus de troubles dysexécutifs, plus d'atteinte visuospatiale, de troubles praxiques et moins d'atteinte purement mnésique).

Au contraire parfois, la MA peut se présenter comme un syndrome « focal » dans lequel le symptôme prédominant est une apraxie, une altération du langage, de la fonction visuelle ou du raisonnement visuo-spatial.

Dans ce cas, un des principaux diagnostics différentiels est la démence fronto-temporale mais le déficit touche alors une zone plus large dépassant le seul lobe temporal avec une atteinte postérieure entraînant de manière associée une amnésie, un dysfonctionnement visuospatial.

Des études ont établi ainsi un système de classification par sous-types de MA :

- La forme typique (atteinte mnésique avec d'autres déficits) et la variante temporelle (atteinte mnésique isolée) sont des syndromes d'apparition tardive.

- Les formes atypiques d'apparition plus précoce avec :
 - La variante gauche touchant le langage comprenant l'aphasie non fluente, ainsi que l'aphasie logopénique progressive (avec fluence préservée et déficit de répétition prédominant),

- La variante droite ou visuoperceptive comprenant l'atrophie corticale postérieure, qui est presque toujours due à la MA,
- La variante frontale avec un tableau dominé par une atteinte exécutive.

Il est estimé qu'un tiers des patients avec une MA de début précoce a une présentation atypique, contre 6% de ceux avec un début tardif (19).

D'autre part, il existe des évolutions différentes en fonction des formes de MA puisqu'il semble notamment que la MA de début précoce soit caractérisée par un déclin plus rapide du score MMSE. L'étude de Van der Vlies et Al. retrouve une perte de 2.4 points par an au MMSE chez les patients atteints d'une MA du sujet jeune contre 1.7 points par an pour les formes à début tardif, sans être corrélé au MMSE initial (20).

La clinique de la MA est également variable avec parfois des tableaux bruyants avec des symptômes "hors cognitifs" notamment psychiatriques qui peuvent être plus marqués. Il semble d'ailleurs que les patients présentant des troubles psychiatriques aient une évolution plus rapide de leur déclin cognitif (21). La symptomatologie psychiatrique est présente chez 85% des patients atteints de MA du sujet jeune (22). Les symptômes les plus fréquents sont l'apathie (67%), l'anxiété, l'irritabilité, puis des comportements moteurs aberrants. Il en ressort que les manifestations psychotiques, hallucinations, sont relativement rares. A noter, une bonne corrélation clinico-radiologique puisque l'imagerie par TEP-FDG met en évidence un dysfonctionnement des aires impliquées dans le contrôle du comportement au sein du lobe frontal.

Tout de même il arrive que les manifestations psychotiques constituent le premier symptôme de la maladie. Une étude de cas a fait état d'un patient de 50 ans présentant un trouble de l'identification faisant évoquer une schizophrénie tardive qui s'est avérée en fait être une authentique MA (23).

Ces présentations cliniques atypiques et les évolutions variées laissent donc supposer qu'il existe d'autres facteurs impliqués que la cascade amyloïde et la tauopathie dans la physiopathologie de la MA.

II. Intrication des marqueurs inflammatoires et troubles cognitifs

1. Physiopathologie : d'autres facteurs impliqués dans la MA

La seule association des dépôts amyloïdes et de la dégénérescence neurofibrillaire ne semble pas satisfaisante pour expliquer la multiplicité des tableaux évolutifs des patients souffrant de MA.

Une des hypothèses est l'influence de la micro-vascularisation cérébrale. En effet, de nombreux facteurs de risque vasculaire tels que le diabète, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'athérosclérose sont connus pour être associés à la MA (24). Ceci est soutenu par le lien étroit qu'il existe entre le génotype de l'apolipoprotéine E, transporteur du cholestérol et le risque de survenue de la MA.

De plus, les patients atteints de MA ont souvent de manière concomitante des pathologies cérébro-vasculaires telles que des lacunes ischémiques ou des micro-saignements témoignant d'une fragilité de la micro-vascularisation. Ainsi, l'hypoperfusion cérébrale pourrait initier ou accélérer la cascade de neurodégénérescence.

Une autre approche concerne le dysfonctionnement mitochondrial (25). Les mitochondries semblent jouer un rôle de médiateur ou initier la cascade amyloïde. Pour d'autres auteurs la protéine tau hyperphosphorylée entraverait le transport des mitochondries vers les synapses, ainsi le manque d'énergie au niveau des fentes synaptiques altérerait leur fonctionnement (26).

Il semble que la neuro-inflammation joue également un rôle important. En effet, le cerveau est un grand consommateur d'énergie (20% de la consommation

du corps) ce qui le rend très sensible aux modifications d'apport bioénergétique liées au stress oxydatif et à la neuro-inflammation au sens large. Des changements neuro-inflammatoires, y compris l'activation microgliale (27,28) et la production de cytokines inflammatoires, sont observés dans les maladies neurodégénératives et en particulier la MA. Il semble qu'au début de la pathogenèse on assiste à un cercle vicieux entre l'activation de la microglie, la production de cytokines pro inflammatoires et la dégénérescence neuronale (29,30).

Le système nerveux central a un rapport très particulier avec le système immunitaire puisqu'il détient son propre système de protection. En effet, les cellules microgliales correspondent aux macrophages résidents du système nerveux central (SNC). Ils représentent 10% de la population du SNC et jouent un rôle crucial non seulement dans la neurogenèse, la plasticité neuronale mais ils servent aussi de première ligne de défense immunitaire en cas d'agression cérébrale. Ils ont la capacité de phagocyter les produits toxiques, de libérer des facteurs cytotoxiques mais également de se comporter comme des cellules présentatrices d'antigènes.

En l'absence d'agression extérieure, les cellules microgliales sont inactivées. Au contraire, lorsqu'elles sont activées, elles subissent une transformation morphologique, les rendant capables de se déplacer jusqu'au lieu de l'agression et libèrent des cytokines et agents neurotoxiques pouvant aggraver les lésions cérébrales.

Il semblerait que les neurones sains favorisent l'inactivation de la microglie en diminuant notamment l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II). En revanche, la neurodégénérescence mènerait elle à une activation de la microglie par une surexpression du récepteur au fragment constant des immunoglobulines et en abaissant le seuil de signalisation cellulaire entretenant ainsi la neuro-inflammation. Celle-ci, si elle est aiguë

reste protectrice mais peut devenir pathologique si elle se pérennise du fait d'un stimulus permanent.

Un dysfonctionnement de l'environnement microvasculaire en lien avec une altération de la barrière hématoencéphalique (BHE) joue un rôle primordial dans ce cercle vicieux puisque cela conduit à une augmentation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires menant à la destruction neuronale (31).

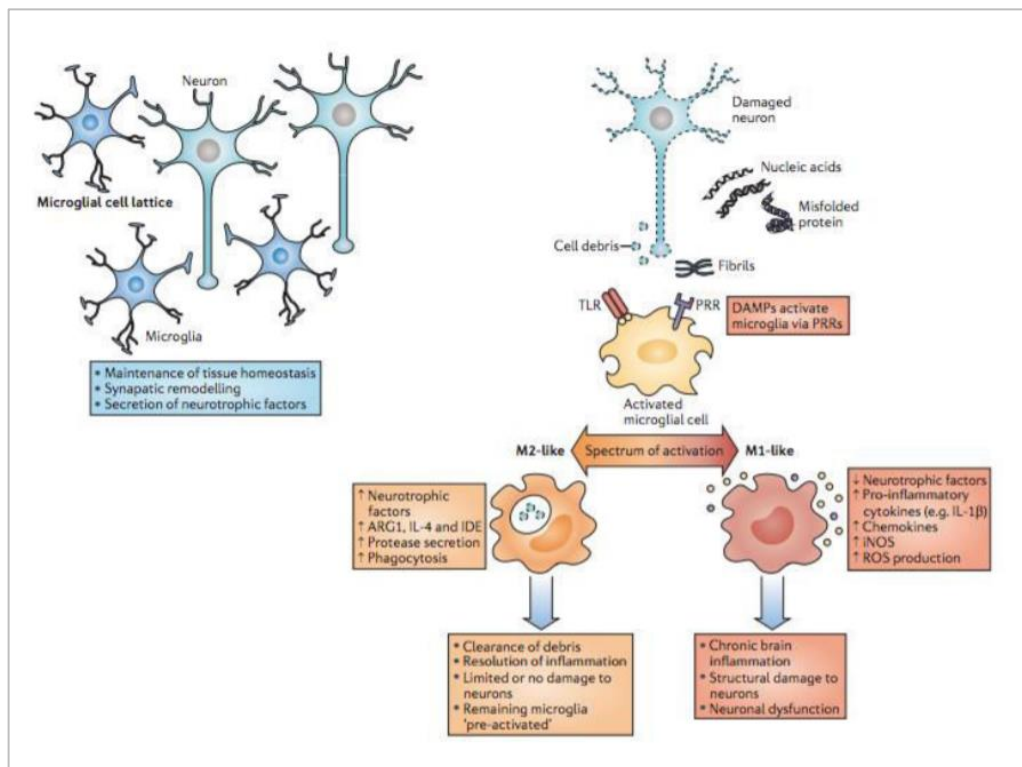


Figure 5 : Effets néfastes de la microglie dans le maintien de la neuro-inflammation et la dégénérescence neuronale (32)

2. Inflammation et MA, une notion ancienne

Depuis déjà plusieurs dizaines d'années, cette co-existence de marqueurs inflammatoires chez des patients atteints de maladies neuro-dégénératives est connue. C'est notamment le cas de la présence de BOC retrouvées chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de démence fronto-temporale. Une étude observationnelle a pu retrouver en 2004 la présence de bandes oligoclonales chez 7% des patients atteints de démence, ce qui suppose une

activation anormale du système immunitaire au sein du SNC. Cela dit, ni la cause exacte, ni le mécanisme, ni même le retentissement sur l'évolution des patients ne sont clairement élucidés (33).

Cette notion était déjà avancée dès le début des années 90 par Blennow, qui retrouve des chiffres plus élevés aux alentours de 20% de patients atteints de MA ayant une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Ig) (34).

3. Perturbation des biomarqueurs Alzheimer dans les encéphalites

S'il est retrouvé des marqueurs inflammatoires dans les pathologies neurodégénératives, il en est de même des biomarqueurs Alzheimer perturbés dans des pathologies neuro-inflammatoires.

Marcos Fernandez Suarez, (35) s'est intéressé à la perturbation des biomarqueurs Alzheimer dans les tableaux d'encéphalite auto-immune.

Dans son étude, tous les patients présentent un tableau clinique associant troubles cognitifs rapidement évolutifs, crises d'épilepsie et symptômes psychiatriques. L'IRM cérébrale retrouve une atrophie globale chez un tiers des patients et un hypersignal FLAIR en région hippocampique chez un patient. L'analyse du LCR quant à elle retrouve la présence d'anticorps anti-VGKC chez 2 patients. Sur le plan thérapeutique, après corticothérapie ou échanges plasmatiques, tous ont récupéré entièrement leurs facultés.

En ce qui concerne les biomarqueurs Alzheimer, la protéine Tau est élevée ce qui laisse logiquement présumer un mécanisme de mort neuronale. En revanche, les taux de peptide A β 42 sont abaissés et même plus bas que ceux observés chez des patients atteints de MA ce qui laisse supposer que le mécanisme inflammatoire pourrait favoriser la précipitation du peptide amyloïde.

Il est intéressant de noter que l'un des 6 patients a bénéficié de contrôles

itératifs de la ponction lombaire (PL) après traitement par Mycophénolate Mofetil et corticoïdes intraveineux. Ce contrôle a mis en évidence une diminution nette de la protéine tau avec normalisation et élévation des taux d'Aβ42 eux aussi normalisés et ce de manière concomitante à une nette amélioration sur le plan cognitif.

Ceci est important à signaler car si en règle générale, la baisse de l'Aβ 42 dans le LCR signe un dépôt de peptides au niveau cérébral chez les patients atteints d'une MA, il y aurait finalement sans doute une altération du métabolisme de l'APP chez les patients présentant une encéphalite notamment auto-immune. En effet, chez 2 patients présentant une baisse significative de l'Aβ42 dans le LCR la présence d'un dépôt amyloïde au niveau cérébral a été exclue lors d'un second examen par PiB PET ou via analyse anatomopathologique.

En somme, si cette intrication entre biomarqueurs Alzheimer et encéphalite auto-immune est connue, il existe que peu de connaissances quant au rôle des 2 phénomènes dans le déclin cognitif des patients.

4. Formes frontières : encéphalite avec troubles cognitifs au premier plan

4.1. Encéphalite à Anticorps (Ac) anti-AK-5

L'adénylate kinase (AK) 5 est un nucléoside monophosphate à activité kinase essentiel pour le métabolisme spécifique des neurones. Il se situe en intracellulaire dans le cytoplasme et est exclusivement d'expressivité cérébrale. Ces Ac anti-AK 5 ont déjà été identifiés par le passé mais n'étaient pas connus pour être pathogènes chez l'homme avant la description des 2 premiers cas d'encéphalite auto-immune à Ac anti-AK 5 par l'équipe de Tuzun en 2007 (36). Ces encéphalites à anticorps anti-AK5 étaient initialement décrites comme à Ac négatifs.

Aucun des 2 cas rapportés ne présentaient de cancer sous-jacent, ils étaient non-répondeurs aux traitements agressifs par immuno-modulateurs et ont évolué rapidement vers une démence sévère. Le profil clinique et paraclinique de l'un des deux patients a été décrit dans un case report (37). La symptomatologie regroupe des oublis, troubles attentionnels, avec aggravation rapide en quelques semaines et une évolution vers un tableau d'apathie, de troubles du comportement. Le MMSE est alors calculé à 22/30 avec atteinte de la mémoire et de l'orientation. Concernant les examens complémentaires, l'IRM cérébrale met en évidence un hypersignal T2 FLAIR temporal interne droit, la PL retrouve un index IgG augmenté à 1.7 avec présence de bandes oligoclonales, les Ac onconeuronaux et anti neuropiles connus jusqu'alors s'avèrent négatifs. Mais devant la forte suspicion clinique et paraclinique (PL et IRMc) en faveur d'une encéphalite auto-immune, un traitement par IgIV 2g/kg plus corticoïdes IV 1g/ jour est mis en place.

Cependant, on observe une poursuite du déclin cognitif avec apparition de crise d'épilepsie, troubles psychiatriques avec délires, hallucinations, euphorie. Finalement l'analyse en immunohistochimie confirme la présence d'une réactivité avec les AK 5. L'autopsie met en évidence sur le plan macroscopique une atrophie de la partie antérieure des lobes temporaux. Au niveau microscopique, il est retrouvé une perte neuronale associée à une micro-gliose atteignant le cortex temporal, l'hippocampe et l'insula. Il existe également une infiltration lymphocytaire à prédominance T au sein des espaces péri-vasculaires et dans le parenchyme cérébral du cortex temporal.

De cette observation, l'équipe lyonnaise a ensuite colligé 10 cas pour étudier la clinique de manière plus approfondie (38). Le tableau classique semble donc être une amnésie antérograde d'apparition subaiguë sans crise d'épilepsie avec des prodromes à type d'asthénie ou de dysthymie. L'amnésie antérograde peut soit être isolée, soit être accompagnée de troubles du comportement, de prosopagnosie ou de phénomènes anxieux paroxystiques.

Les examens complémentaires retrouvent en général des hypersignaux hippocampiques bilatéraux en IRM cérébrale ainsi qu'une possible atrophie hippocampique. L'analyse du LCR met en évidence une pléiocytose, une augmentation de l'index IgG et la présence de bandes oligoclonales, il existe également une augmentation de la protéine Tau, mais sans augmentation de la Phospho Tau ni baisse de l'Aβ 42, suggérant uniquement un mécanisme de mort neuronale.

4.2. Encéphalite à Ac anti-LGI 1

L'encéphalite à anticorps anti-LGI1 est la seconde encéphalite auto-immune en termes de fréquence, juste après l'encéphalite à Ac anti-NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique). Elle se caractérise par la survenue aiguë ou sub-aiguë de troubles cognitifs, de crises d'épilepsie, de crises dystoniques brachio-faciales et de troubles psychiatriques (39). Les symptômes psychiatriques sont souvent présents au cours du suivi des patients, dont les principaux sont les hallucinations visuelles ou auditives, les délires de persécution ou de référence. L'apathie et les troubles du comportement sont également très représentés. Sur le plan neurologique, les patients présentent pour la plupart des troubles mnésiques, des crises d'épilepsie et des crises dystoniques (40). Les troubles cognitifs sont caractérisés par une atteinte mnésique antérograde avec ralentissement idéomoteur. Il peut coexister quelques troubles dysexécutifs (41, 42). Les crises d'épilepsie peuvent être de toute sorte, focales sans ou avec altération de la conscience, généralisée voire aller jusqu'à l'état de mal épileptique. Le plus souvent elles se manifestent par des clonies, des automatismes gestuels ou des paresthésies. En per-critique peuvent être retrouvées des décharges épileptiformes multifocales frontales, temporales ou centrales, avec en inter-critique des ondes lentes. Parallèlement, les patients présentent des épisodes non épileptiques caractérisés par des crises

dystoniques brachio-faciales, sans aucun élément épileptique sur l'électroencéphalogramme (EEG) per critique. Enfin au niveau biologique, quelques patients présentent une hyponatrémie sévère à la phase aiguë, dans le LCR les principales anomalies sont marquées par une hyperprotéinorachie chez 20% des patients (43).

Ces encéphalites peuvent ainsi passer pour des tableaux cognitifs neurodégénératifs et poser des pièges diagnostics. Ce qui fait la complexité de celles-ci est leur enjeu pronostique très dépendant de la précocité de mise en place du traitement.

5. Encéphalite comme facteur précipitant du déclin cognitif

Le cas d'un jeune patient âgé de 64 ans suivi pour une MA atteint d'une encéphalite auto-immune a été rapporté (44).

Il présente un tableau avec une désorientation temporo-spatiale, des troubles de la mémoire épisodique antérograde, une apathie et une aboulie. Le MMSE est alors à 23/30, le bilan neuropsychologique retrouve un profil hippocampique, qui aux lumières de l'IRM cérébrale permet de poser le diagnostic de MA probable. La symptomatologie demeure stable pendant environ 2 ans.

Cela dit, au cours de l'évolution le patient développe des troubles de l'humeur et du sommeil, avec une confusion, une agitation, une agressivité, une désorientation temporo-spatiale et des hallucinations visuelles. Dans ce contexte, il est admis en service de psychiatrie, avec un diagnostic de psychose, son MMSE est alors calculé à 5/30. Son état se détériore encore avec des phases d'agressivité plus marquées, une incontinence.

Finalement un bilan biologique effectué retrouve une CRP à 33.7 mg/l, une radiographie pulmonaire met en évidence une anomalie parenchymateuse s'avérant être un cancer bronchique.

Le bilan d'extension retrouve alors une lésion cérébrale motivant la réalisation d'une lobectomie temporale droite dont l'anatomopathologie confirme la présence d'une encéphalite. Cette opération a par ailleurs nettement amélioré les symptômes neurologiques. A la visite de contrôle en avril 2009, les hallucinations ont totalement disparues, il est capable de se laver et s'habiller avec un minimum d'aides, il relit les journaux et écrit seul, ...

Dans ce cas présent, l'aggravation du tableau cognitif du patient avec apparition de symptômes psychiatriques est initialement mise sur le compte de l'histoire naturelle de la maladie neuro-dégénérative ce qui constitue un piège diagnostique et justifie la recherche d'autres étiologies surajoutées en cas d'évolution rapide ou inhabituelle.

Ici, c'est en traitant la part « encéphalitique » que le déclin cognitif a pu être ralenti. Ceci insiste sur le rôle majeur d'endiguer cette neuro-inflammation surajoutée.

6. Enjeux thérapeutiques

De nombreuses équipes scientifiques s'attellent depuis des décennies à chercher des thérapeutiques qui ralentiraient l'évolution de la MA sans jouer uniquement sur les symptômes. A l'heure actuelle, il existe quelques classes thérapeutiques (inhibiteurs de la cholinestérase, agoniste du récepteur NMDA) approuvées dans la MA (45) mais certaines ont été récemment déremboursées en France.

La complexité de ce travail se trouve dans l'intrication des nombreux mécanismes physiopathologiques.

6.1. Action sur la cascade amyloïde et la toxicité de tau

Des agents agissant sur la cascade amyloïde ont été étudiés, avec malheureusement des résultats décevants, les cibles étaient le peptide A β directement ou les enzymes de clivage gamma- ou bêta-sécrétase.

La seconde protéinopathie en jeu dans la MA est une autre cible privilégiée des recherches actuelles. Des molécules inhibant la phosphorylation du peptide Tau ont été étudiées telles que le valproate de sodium et le lithium finalement inefficaces. Plus récemment, un essai de phase II sur le méthylthioninium qui inhibe l'agrégation de Tau a montré des bénéfices mineurs sur la cognition (46).

6.2. Action sur la part inflammatoire dans la MA

De nombreuses études épidémiologiques, cas-témoins retrouvent un possible effet protecteur de l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (46) au long cours chez les patients Alzheimer mais le lien causal n'a jamais été prouvé par une étude interventionnelle. Des études sur des modèles de souris Alzheimer ont montré une diminution de l'activation microgliale et une diminution des dépôts β amyloïdes et de la phosphorylation de Tau au sein de l'hippocampe grâce à l'utilisation de l'ibuprofène.

Une autre étude sur des inhibiteurs du Tumor Necrosis Factor alpha (31) a été menée avec l'etanercept et si les résultats ne sont pas majeurs sur la cognition elle montre tout de même une tendance à l'amélioration. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces premiers résultats.

En somme, la physiopathologie semble être liée à une interaction très étroite entre neuro-dégénérescence et neuro-inflammation, ce qui laisse supposer que les thérapeutiques nécessitent une approche multimodale afin de bénéficier d'une action synergique.

6.3. Action sur la part « encéphalitique »

Les différentes lignes de traitement utilisées dans les encéphalites non infectieuses vont toutes avoir le même rôle, à savoir un rôle immunosuppresseur ou immunomodulateur et cibler la part inflammatoire (47). La première ligne repose sur une corticothérapie intraveineuse par méthylprednisolone (1g IV sur 3-5 jours) et des immunoglobulines intraveineuses (0.4g/kg/j sur 5 jours) ou échanges plasmatiques (47, 48). Il n'existe pas de preuves de la supériorité de l'une ou l'autre des 2 options thérapeutiques. Cela dit, les échanges plasmatiques sont privilégiés chez les patients présentant des crises d'épilepsie réfractaires au traitement ou des signes de dysautonomie sévère.

Après échec de ces traitements au bout de 10 à 14 jours une seconde ligne thérapeutique doit être envisagée telle que du rituximab, du cyclophosphamide ou les deux en association. Le rituximab est administré à la posologie de 375 mg/m² de manière hebdomadaire pendant 4 semaines, le cyclophosphamide est quant à lui administré à la posologie de 750 mg/m² mensuellement pendant 6 mois.

La réponse au traitement est ensuite très dépendante des patients, de la précocité de leur introduction, de l'anticorps responsable de l'encéphalite.

Ainsi, dans les encéphalites à Ac anti-NMDA la moitié des patients est « non-répondeur » à la première ligne de traitement et nécessite l'instauration d'une seconde ligne, avec encore là 12% de rechutes. Des rechutes peuvent également apparaître chez plus de 30% des patients avec une encéphalite à anti-LGI 1 et 10% des patients avec Ac anti-CASPR2. Enfin, un tiers des patients avec une encéphalite à anti-LGI 1 gardent des séquelles mnésiques. Il est également nécessaire en plus du traitement spécifique d'adjoindre un traitement symptomatique à ces patients de type anti-épileptiques, neuroleptiques, antidépresseurs, etc...

III. Originalité et objectifs de notre étude

En somme, il existe des formes de MA avec présentation clinique atypique et cours évolutif d'aggravation rapide posant davantage de problèmes diagnostiques et de prise en charge. Si ces formes d'évolution rapide et celles d'évolution lente ont en commun des marqueurs biologiques, radiologiques et sur le plan anatomopathologique des lésions typiques de MA, se pose la question de facteurs précipitants surajoutés. Une des hypothèses émises est l'implication de la neuro-inflammation pouvant accélérer la neuro-dégénérescence notamment du fait de l'activation microgliale.

Si cette notion de co-existence de marqueurs inflammatoires et pathologies neurodégénératives a déjà été soulevée par plusieurs auteurs (33,34), il n'existe que peu de données quant au rôle spécifique de la part inflammatoire dans l'évolution clinique des patients atteints de MA (déclineurs rapides, troubles psychiatriques, épilepsie).

La question qui se pose dans le bilan de troubles cognitifs est donc si la recherche de marqueurs inflammatoires a un intérêt pronostique et éventuellement thérapeutique avec le problème du traitement à envisager sur la part inflammatoire.

Notre étude a pour objectif de recenser les patients avec des troubles cognitifs et un profil Alzheimer sur l'analyse des biomarqueurs dans le LCR et présentant un marqueur d'inflammation cérébrale qu'il soit radiologique (IRMc ou TEP scanner cérébral) ou biologique dans le LCR et de décrire leur profil clinique initial et évolutif.

Les perspectives de ce projet seront d'identifier d'éventuelles situations cliniques où la recherche systématique de marqueurs inflammatoires semble intéressante à visée pronostique et éventuellement thérapeutique.

IV. Bibliographie

1. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol.* 2018 Jun 1;66(11):377-86.
2. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer, [en ligne]. <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
3. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología.* 2017 Oct 1;32(8):523-32.
4. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 1997 May 4;349(9064):1546-9.
5. Zhu XC, Tan L, Wang HF, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* [en ligne]. 2015 Mar;3(3). Disponibilité sur Internet : <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356853/>>
6. Blennow K, Mattsson N, Schöll M, Hansson O, Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 May 1;36(5):297-309.
7. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-562.
8. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron.* 2013 Dec 18;80(6):1347-58.
9. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future - Blennow - 2018 - *Journal of Internal Medicine* - Wiley Online Library
10. 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 Jun 1;13(6):614-29.
11. Oudart JB, Djerada Z, Nonnonhou V, Badr S, Bertholon LA, Dammak A, et al. Incremental Value of CSF Biomarkers in Clinically Diagnosed AD and Non-AD Dementia. *Front Neurol.* 2020 Jun 25;11:560.

12. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):539-47.
13. INCR Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes. Qu'est-ce que Le CMRR ?, [en ligne]. <https://www.incr.fr/le-cmrr/>
14. Fédération des Centres Mémoire. Cartographie des Centres Mémoire, [en ligne]. <https://www.centres-memoire.fr/cartographie-centres-memoire/>
15. Fenoglio C, Scarpini E, Serpente M, Galimberti D. Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia1. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):913-32.
16. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020;16(3):391-460.
17. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2019 Mar 1;103(2):263-93.
18. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurol Barc Spain*. 2018 May;33(4):244-53.
19. Phillips ML, Stage EC, Lane KA, Gao S, Risacher SL, Goukasian N, et al. Neurodegenerative Patterns of Cognitive Clusters of Early-Onset Alzheimer's Disease Subjects: Evidence for Disease Heterogeneity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;48(3-4):131-42.
20. van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg Y aL, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*. 2009 Nov;39(11):1907-11.
21. D'Antonio F, Reeves S, Sheng Y, McLachlan E, de Lena C, Howard R, et al. Misidentification Subtype of Alzheimer's Disease Psychosis Predicts a Faster Cognitive Decline. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2019;8(5):308-15.
22. Ballarini T, Iaccarino L, Magnani G, Ayakta N, Miller BL, Jagust WJ, et al. Neuropsychiatric subsyndromes and brain metabolic network dysfunctions in early onset Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(12):4234-47.
23. Ng KP, Wong B, Xie W, Kandiah N. Capgras Syndrome in the Young: Schizophrenia or Alzheimer Disease? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2020 Mar;34(1):94-6.

24. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 3;75(8):942-51.
25. Swerdlow RH. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1403-16.
26. Serý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol*. 2013;51(1):1-9.
27. Regen F, Hellmann-Regen J, Costantini E, Reale M. Neuroinflammation and Alzheimer's Disease: Implications for Microglial Activation. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(11):1140-8.
28. Cai Z, Hussain MD, Yan LJ. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*. 2014 May;124(5):307-21.
29. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Potier MC, Corlier F, Kuhnast B, et al. Distinct dynamic profiles of microglial activation are associated with progression of Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2018 Jun 1;141(6):1855-70.
30. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*. 2021 Mar;17(3):157-72.
31. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2016;12(6):719-32.
32. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jul;14(7):463-77.
33. Janssen JC, Godbolt AK, Ioannidis P, Thompson EJ, Rossor MN. The prevalence of oligoclonal bands in the CSF of patients with primary neurodegenerative dementia. *J Neurol*. 2004 Feb;251(2):184-8.
34. Blennow K, Wallin A, Davidsson P, Fredman P, Gottfries CG, Svennerholm L. Intra-blood-brain-barrier synthesis of immunoglobulins in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1990;4(2):79-86.

35. Suarez MF, Surace EI, Riudavets M, Nogues M, Vazquez S, Sevlever G, Allegri RF Alzheimer's Disease Biomarker Profile in Cerebrospinal Fluid of Individuals with Immune-Mediated Encephalitis. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(9):e297-31.
36. Tüzün E, Rossi JE, Karner SF, Centurion AF, Dalmau J. Adenylate kinase 5 autoimmunity in treatment refractory limbic encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2007 May;186(1-2):177-80.
37. Ng ASL, Kramer J, Centurion A, Dalmau J, Huang E, Cotter JA, et al. Clinico-pathological correlation in adenylate kinase 5 autoimmune limbic encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2015 Oct 15;287:31-5.
38. Do LD, Chanson E, Desestret V, Joubert B, Ducray F, Brugière S, et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies. *Neurology.* 2017 Feb 7;88(6):514-24.
39. Wang D, Hao Q, He L, He L, Wang Q. LGI1 antibody encephalitis – Detailed clinical, laboratory and radiological description of 13 cases in China. *Compr Psychiatry.* 2018 Feb 1;81:18-21.
40. Li LH, Ma CC, Zhang HF, Lian YJ. Clinical and electrographic characteristics of seizures in LGI1-antibody encephalitis. *Epilepsy Behav EB.* 2018 Nov;88:277-82.
41. Bing-Lei W, Jia-Hua Z, Yan L, Zan Y, Xin B, Jian-Hua S, et al. Three cases of antibody-LGI1 limbic encephalitis and review of literature. *Int J Neurosci.* 2019 Jul;129(7):642-8.
42. Griffith SP, Malpas CB, Alpitsis R, O'Brien TJ, Monif M. The neuropsychological spectrum of anti-LGI1 antibody mediated autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol* [en ligne]. 2020 Aug 15;345, Disponibilité sur Internet : <[https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(20\)30234-4/abstract](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(20)30234-4/abstract)>
43. Jm L, Xr M, T P, Jh L, H L. Clinical features and outcomes in relapsing and monophasic patients with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [en ligne]. 2020 Jul 7;100(25), Disponibilité sur Internet : <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629594/>>
44. Klimkowicz-Mrowiec A, Furgal M, Slowik A, Szczudlik A. Reversible limbic encephalitis in a person with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(4):757-759.

45. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med Lond Engl*. 2016 Jun;16(3):247-53.
46. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):779-94.
47. Kyritsis AP, Markoula S, Alexiou G, Asimakopoulos A, Jabbour P, Fotopoulos A, et al. Diagnosis and treatment of limbic encephalitis in the cancer patient. *Future Oncol Lond Engl*. 2020 Aug;16(22):1647-55.
48. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoffberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Jan;76(1):41-9.

DEUXIEME PARTIE:

ARTICLE

**Alzheimer's disease associated with inflammatory markers:
what influence on the patients' clinical profile?**

**Petitjean J.¹, Malaplate C.², Pariente J.³, Benaiteau M.³, Magnin E.⁴, Honnorat J.⁵,
Planche V.⁶, Hopes L.¹**

¹ Department of Neurology, University Hospital Nancy, France

² Biochemistry and Molecular Biology Laboratory, University Hospital Nancy, France

³ Department of Neurology, University Hospital Toulouse, France

⁴ Department of Neurology, University Hospital Besançon, France

⁵ Department of Neurology, University Hospital Lyon, France

⁶ Department of Neurology, University Hospital Bordeaux, France.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) currently affects more than 900,000 people in France, with an incidence of 225,000 new cases per year, and is the most common neurodegenerative disease (1).

However, although the disease most often affects elderly people (nearly 15% of those over 80), it may also develop much earlier: it is estimated that there are 33,000 Alzheimer's patients under 60 years of age today in France.

These young patients raise more diagnostic interrogations as the phenotype is often atypical. The first cognitive symptoms may be language, executive or visuo-spatial disorders (2,3). These patients may also enter in the disease through a completely different pathway such as an epileptic seizure or psychiatric disorders.

Nevertheless, patients' evolution is variable with sometimes rapid deterioration or on the contrary very slow decline.

This heterogeneity shows that there are other factors that interact with the β -amyloid plaque deposition and neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated tau classically described in the pathophysiology of Alzheimer's disease.

A lot of research is currently focused on environmental factors, which may facilitate the emergence of this pathology, in particular the role of microglia and astrocytes (4) secreting pro-inflammatory substances (tumor necrosis factor, growth factors, chemokines, cytokines) which depressing the blood-brain barrier. This dysregulation of the inflammatory response and its precipitating role in neurodegeneration probably takes place early in the evolutionary course of the disease (5), but the part of this phenomenon is difficult to quantify during the patient's lifetime.

As regards the brain inflammatory diseases research area, the last decades have been marked by an ever-increasing number of limbic encephalitis

diagnoses. These diagnoses were at first discussed only in case of very acute neuro-psychiatric symptoms such as hallucinations, delusions, mood disturbance, aggressiveness and seizures, status epilepticus with rapid cognitive impairment (6). However, limbic encephalitis is now also considered in patients with less acute and severe phenotypes, and a subacute cognitive impairment. For example, anterograde amnesia, either isolated or associated with mood disturbance is characteristic of autoimmune encephalitis with anti-AK 5 antibodies (7).

LGI 1 antibodies are also characterized by at the forefront cognitive impairment. These patients may present with disruption of their AD CSF biomarkers particularly an increase of Tau levels which raises the question of an interaction between AD and encephalitis.

There are a few studies on this intertwining between neurodegenerative pathology and brain inflammation, such as Blennow and Al. (1990) and Janssen and Al. (2004) who showed the presence of oligo clonal bands and an intrathecal synthesis of immunoglobulins in patients with Alzheimer's disease (8,9).

Furthermore one study reports of 6 patients who were affected by auto-immune encephalitis and show presence of Alzheimer's biomarkers in their cerebrospinal fluid (CSF) (10).

One case-report shows that autoimmune encephalitis in Alzheimer's patients may be a precipitating element in their cognitive decline (11) but the evolution profile and the role of inflammatory phenomena in this cognitive decline remains unclear.

The main objective of our study is to describe the clinical phenotypes of patients who present with Alzheimer's disease and encephalitis markers.

The prospect of our study would be to establish situations where a systematic research of encephalitis markers would be interesting in a prognostic and possibly therapeutic purpose.

Materials and methods

We achieved a multicentric observational retrospective study in five memory centers in France (Toulouse, Lyon, Nancy, Bordeaux and Besançon).

➤ **Selection of centers**

A first step consisted in evaluating the different practices within the French memory centers regarding the search for "encephalitis" markers in patients with cognitive impairment.

Encephalitis markers were defined either biologically by the presence of oligoclonal bands, antineuropil or antionconeuronal antibodies, or radiologically by the presence of focal cortical FLAIR hypersignals,-contrast on the brain MRI or finally the presence of hypermetabolism on the brain PET scan. To assess the ways of doing in the various centers, we established a 11 items questionnaire sent to all the French memory centers. This questionnaire was established via Survio.com and sent by hypertext link to the different correspondents of the centers.

Questions were asked regarding their practice in patients with cognitive impairment the indications of CSF oligoclonal profiling and the indications of neuropil antibody testing specifically.

A third part of the questionnaire had more practical aspects in order to target centers which could include patients in the study. It dealt with the possibility for centers to cross-reference their biology data to detect patients with both an Alzheimer's profile and an oligoclonal profile or positive neuropil or onconeuronal antibodies. Another question assessed the possibility of cross-referencing imaging and biological data and also whether they had the notion of patients with Alzheimer biomarkers and FLAIR hypersignal or hypermetabolism on PET scan.

➤ Selection of patients

- Inclusion criteria

- ✓ Patients consulting within a French memory center for confirmed cognitive disorders between 2009 and 2020.
- ✓ And disturbed Alzheimer CSF biomarkers with a combination of decrease in A β 42 (<700 pg/ml) or in ratio A β 42/A β 40 (<0.07), an increase in Tau protein (>400 pg/ml) and/or in phosphorylated Tau protein (>60 pg/ml).
- ✓ And at least one « encephalitis marker » defined as:
 - either biologically by the presence of oligoclonal bands or the presence of antineuropil or antioneuronal antibodies,
 - or radiologically by the presence of cortical FLAIR hypersignals or contrast on the brain MRI or the presence of hypermetabolism on the brain PET scan.

- Exclusion criteria

- ⊗ Patients were excluded if they returned the research participation objection form.
- ⊗ They were also excluded if they didn't show abnormalities of all the Alzheimer biomarkers and if they had no cognitive disorders after medical evaluation.
- ⊗ Finally, they were excluded if the missing data were too important.

➤ Collected data

The collected data were of different types:

- Demographic data

Age, sex, level of education and socio-professional category, classified listed as blue-collar, middle-class, and finally managerial and similar, were first recorded.

Then, family history of dementia, personal medical history, especially cardiovascular (such as high blood pressure, diabetes, myocardial infarction,

stroke, smoking and alcohol consumption), autoimmune or neoplastic conditions were reported.

- Clinical data

Clinical data were then listed, such as the age when symptoms started, the duration of evolution of the condition before the first consultation, the cognitive evaluation by MMSE or MOCA at the beginning and the data of the initial neuropsychological assessment if performed. Autonomy data with the simplified IADL score were also collected.

Next, the presence or absence of other symptoms accompanying the cognitive impairment was observed, such as epileptic seizures and psychiatric disorders (mild or major anxiety-depression, hallucinations, behavioral disorders, or a delusional persecution syndrome).

These same cognitive and autonomy assessment data, as well as the occurrence of seizures or psychiatric disorders during follow-up, were then collected at 1 year from the start of follow-up.

- Paraclinical data

The brain imaging data were collected according to the report written by the neuroradiologists of each center. The analysis of the cerebral MRI was collected if there was a hippocampal atrophy, another focal atrophy with its localization if applicable, a FLAIR hypersignal and its localization, a contrast after gadolinium injection and its localization.

As for the PET scan images, we noted whether there was hypermetabolism and where and whether there was hypometabolism and its location, this again by referring to the reports.

Then electrophysiological data were collected with the results of electroencephalograms undertaken at the beginning of the treatment or during the follow-up.

Finally, biological data were collected regarding both blood and cerebrospinal fluid samples. The collected data mainly dealt with inflammatory biomarkers, such as on the blood test, the CRP value, the presence or not of autoantibodies, Lyme, HIV, and syphilis serologies, the presence of antineuropil or onconeuronal antibodies. As for the CSF analyses, the number of cells, the proteinorachy, the presence of oligoclonal bands and possibly their number, the presence of antineuropils were collected. In addition, the values of the Alzheimer biomarkers (A β 42, tau protein, phosphotau and A β 42/A β 40 ratio) were considered.

➤ **Administrative requirement**

In order to be able to start our study and collect data, steps were taken at the Delegation for Clinical Research and Innovation in Nancy with the realization of a research protocol validated on December 18th, 2020, with the following number 2020PI056 with a concomitant registration on clinicaltrial.gov.

This study was classified outside of the RIPH, therefore an information letter and a research objection form were sent to each patient possibly included in the study. In accordance with regulations in France, after a period of one month after the letter was sent, the patient was considered to have agreed to participate in the study if the objection form was not returned.

➤ **Data analysis**

We started with a descriptive analysis on our study population. Regarding qualitative data we calculated percentages, while for quantitative data we calculated the mean, median and standard deviations.

In a second phase we separated our population into 2 groups, named by us as either "fast decliners" or "slow decliners" according to the loss of points in MMSE ($>$ or \leq 3 points). We performed data analysis using R software. For quantitative data, we performed an analysis with a Mann Witney Wilcoxon test,

with a 5% alpha risk. Qualitative data were analyzed using a Fisher's test.

Results

➤ **Selection of French memory centers**

Out of 25 memory centers 22 answered our questionnaire (Amiens, Besançon, Bordeaux, Caen, Centre Val de Loire, Clermont-Ferrand, Colmar, Dijon, Limoges, Lille, Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Paris Lariboisière, Paris-Sud, Reims, Rennes, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse).

78.9% of respondents are neurologists, the others are geriatricians accounting for 13.2%, psychiatrists for 5.3%; there was one neuropsychiatrist.

In total, 86.8% of physicians who had filled the questionnaire performed a search for oligoclonal bands in the framework of cognitive disorders. For 42.1% it was a systematic search. The other main clinical criteria for inflammatory markers research were the presence of a rapidly changing clinical profile, the presence of epileptic seizures or additional psychiatric disorders, and the occurrence of cognitive disorders at a young age, under 65.

As for the search for anti-neuropil or onconeuronal antibodies, 73.7% of the practitioners performed this analysis but only if confronted to a specific phenotype such as a rapid evolutionary profile (78.9%), occurrence of a cognitive disorder at a young age (42.1%), epileptic seizures (57.9%), or psychiatric disorders (47.4%). The other investigation criteria were the presence of a clinical context raising the possibility of a paraneoplastic syndrome in the case of a history of cancer, alteration of the global clinical condition or the presence of other symptoms suggesting a paraneoplastic syndrome. However, we noted that only the center in Lyon systematically undertakes this research, which is the national reference center for autoimmune encephalitis.

Five centers responded favorably to take part in our study. The other centers either did not have any cases of patients with both Alzheimer's disease and an

encephalitis marker or did not have the means to cross-check their data to detect cases. Another reason was that their approach did not allow them to detect cases (no research of inflammatory markers in the context of cognitive disorders with Alzheimer's biomarkers).

Because of the heterogeneity of medical practices, it was interesting to screen the patients' clinical profile and to look into their clinical evolution to see whether the search of inflammatory biomarkers in the assessment of cognitive disorders can be justified.

➤ **Selection and characteristics of patients**

Patients were included retrospectively from June 2020 to June 2021.

To find patients presenting both a disturbance of the Alzheimer biomarkers and an « encephalitis » marker, most of the centers crossed their biological data files of patients presenting AD with their files with patients showing an oligoclonal profile. These data were cross-referenced using either a computer or manual review.

Some patients were also included owing to the memory of the physician.

Among the 96 patients initially selected, 23 were included in our study (fig. 1).

41 patients were excluded due to lack of data or lack of access to clinical data.

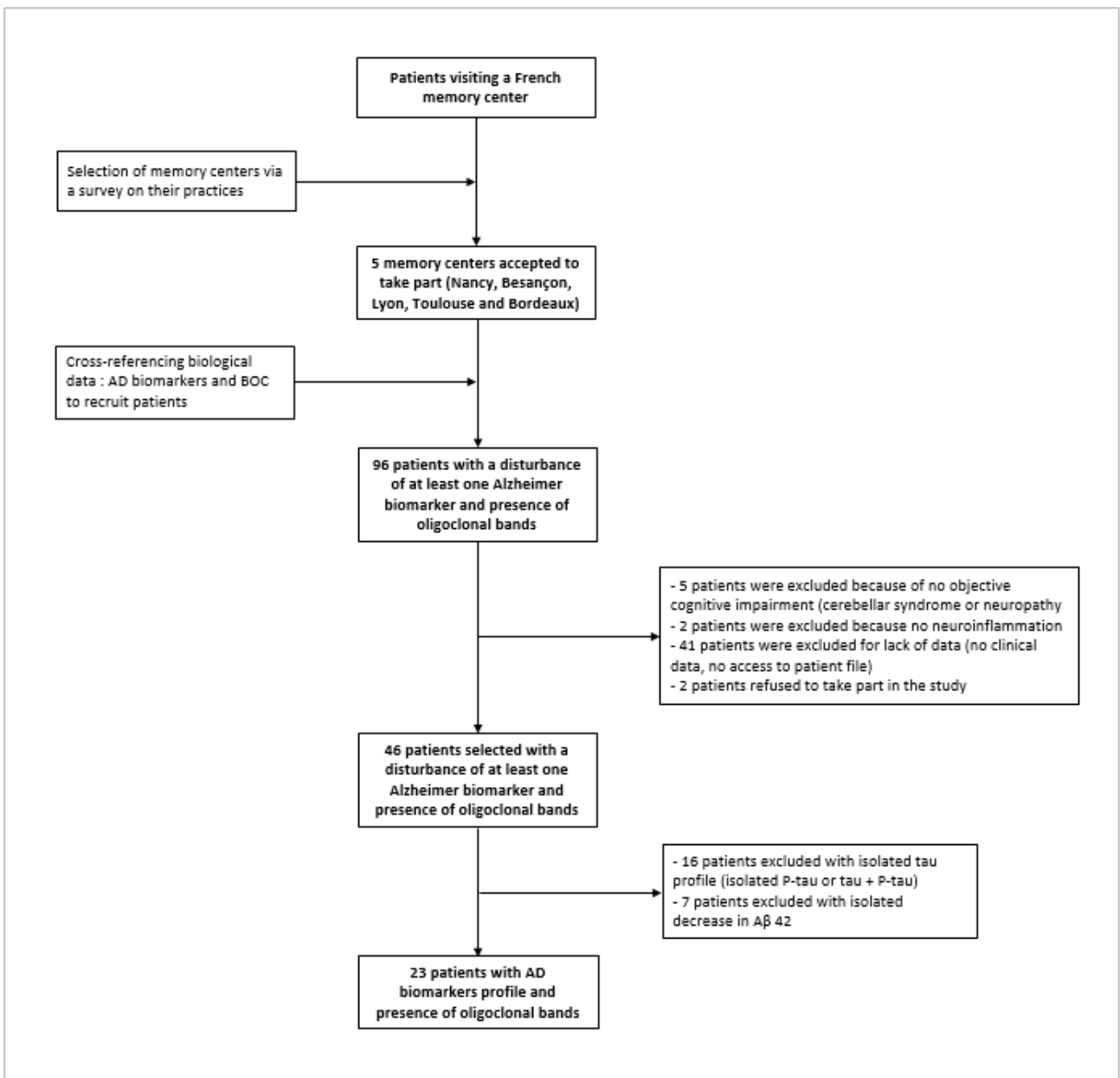


Figure 1 : flow chart

The demographic characteristics of the population are detailed in Table 1. The mean age was 70.7 years with a standard deviation of 7.9 years. Only 21.7% were young patients under 65 years of age (Earlier Onset Alzheimer's Disease). The sex ratio (F/H) was 1.55.

Age	age *	70,7 years old (7,9)
	< 65 ans **	5 (21,7%)
Sexe **	women	14 (60,9%)
	men	9 (39,1%)
Memory center **	Besançon	4
	Bordeaux	1
	Lyon	2
	Nancy	8
	Toulouse	8
Cardiovascular history **	HBP, smoking active, type 2 diabetes	15 (65,2%)
Family history of cognitive impairment **	in a relative	6 (26,1%)
	AD in a 1st degree relative	5 (21,7%)
Personal history **	autoimmune disease	2 (8,7%)
	cancer	1 (4,35%)
	HIV	2 (8,7%)
	kidney transplant	1 (4,35%)
Educational level (data for 21 patients) **	school certificate	1 (4,76%)
	baccalaureate	3 (14,28%)
	CAP/BEP	9 (42,86%)
	university studies	8 (38,1%)
Socio-professional category (data for 21 patients) **	workers	5 (23,8%)
	intermediaries	9 (42,9%)
	managers or equivalents	7 (33,3%)

* mean (SD), ** N (%), HBP : High Blood Pressure, AD Alzheimer's Disease

Table 2 : characteristics of the population

➤ Cognitive data

Most of the patients consulted their doctor for symptoms that had been evolving for more than a year (52.2%), 30.4% had presented with symptoms for 3 to 6 months previously. Finally, at the two extremes, 2 patients had little medical demands although symptoms had been present for more than 5 years. Only 2 patients had showed symptoms for less than 1 month.

At the beginning of the follow-up, most patients had a MMSE higher than 20 with a median of 22. The mean was 19.86 (standard deviation 6.88). A relative preservation of autonomy should be noted.

In terms of neuropsychology, most patients had a hippocampal profile, either

isolated (30.43%) or associated with a dysexecutive syndrome (39.13%) or instrumental with language disorders for 2 patients (8.7%). A-pure dysexecutive syndrome was present in 13 % of our patients. Finally, 2 patients (8.7%) showed diffused cognitive disorders when the diagnosis was made.

At the one-year follow up, the mean MMSE was 17.5 (SD 6.99) with a median of 19 (missing data for 1 patient). The minimum was 3/30 with a maximum of 29/30.

There was also a global loss of autonomy.

On average, the patients had a loss of 3.14 points in 1 year on the MMSE, with 8 patients stable with a difference of 1 point compared to the initial evaluation, 5 patients deteriorated slightly with a loss of 2 or 3 points of MMSE. Finally, 9 patients severely deteriorated with a loss of more than 4 points of MMSE up to a maximum of 10 points of loss.

Out of the 23 patients, 20 have a typical AD biomarker's profile (14 with a decreased A β 42, 6 with a low A β 42/A β 40 ratio). 3 patients have a decreased A β 42 and either an isolated increase of tau for one or phosphotau for two patients. 20 patients had a final diagnosis of Alzheimer's disease. 2 patients had a diagnosis of encephalitis, and 1 patient had a diagnosis of amyloid angiopathy.

➤ Clinical phenotypes

Regarding the symptoms associated with cognitive disorders, 7 patients (30%) suffered from epileptic seizures at the time of diagnosis, including 6 with focal temporal epileptic seizures. It should be noted that not all patients (only 61%) underwent a 20-minute EEG and that a long-term EEG to detect asymptomatic seizures is available for even fewer. Furthermore, the patients file sometimes did not include questions looking for temporal epileptic seizures.

Of the 7 epileptic patients, 3 had an intercritical EEG interpreted as normal.

10 patients (43.5%) had psychiatric symptoms at the diagnosis, with 3 patients

reporting them during the follow-up. Most of them, 70%, presented an anxiety-depressive syndrome, 20% behavioral disorders (irritability, aggressiveness, emotional lability), 30% a delusional syndrome with paranoia and persecution syndrome. Finally, 10% suffered from hallucinations.

➤ **Inflammatory markers**

Biological inflammatory markers: 100% of patients showed the presence of oligoclonal bands, 3 patients (15%) had atypical onconeuronal antibodies. Moreover, this intrathecal synthesis seems to be constant and not transient because in the rare patients who had a OCBs control a confirmation of the presence of OCBs on the 2nd sample is found.

In the patients (except for one who had an additional Lyme neuroborreliosis) there is no obvious explanation for the presence of OCBs, including no radiological or clinical evidence for MS, no intrathecal synthesis of anti-Borrelia immunoglobulins, no identified neuroinflammatory condition.

Radiological markers (20 patients underwent brain MRI and 15 patients a brain PET scan.): 7 patients showed a cortical FLAIR hypersignal or contrast on their brain MRI while only 1 patient had hypermetabolism on the brain PET scan. On the other hand, 13 patients showed hypometabolism on PET scans, whether focal or diffuse. Thus, this investigation highlighted the neurodegenerative part more than the inflammatory part.

➤ **Specific treatment**

82.6% of the patients did not receive any anti-inflammatory treatment. 1 patient was treated with C3G for 21 days due to the presence of intrathecal synthesis of anti-borrelia immunoglobulins.

Finally, two patients received intravenous immunoglobulin treatments, one of whom subsequently received Cyclophosphamide, and one patient received oral corticosteroid therapy.

The evolution data of this patient treated with Cyclophosphamide showed a clear improvement of her cognitive state after a 2-year follow-up with a recovery of a MMSE score of 28/30 and a recovery of her autonomy. As a reminder, she shown an increase in tau (438 pg/ml) and phosphotau (74 pg/ml) and a decrease in the A β 42/A β 40 ratio (0.064). She had numerous oligoclonal bands and the presence of atypical neuronal antibodies.

➤ **Subgroup analysis**

We later performed a subgroup analysis to see if there was a difference in profile (duration of evolution before the first consultation, cognitive symptoms, presence of psychiatric disorders or epileptic seizures, ...) in patients with a greater decline in their MMSE score. Thus, the population was separated into 2 groups, decline of < 3 points vs \geq 3 points based on the average point loss of young patients, who are considered as a faster deteriorating population (12). No significant differences were found between the 2 populations, but some trends may be observed. The patients with a more rapid cognitive decline seemed to be younger (72 years and 3 months versus 69 years, p 0.156) and to have a longer duration of evolution before the first medical assessment. Their autonomy seemed to be more impaired with an average LDI of 2.3 compared with 3.45 for the other group (p 0.1045).

Regarding non-cognitive symptoms, there were more epileptic patients in the "less rapid decline" group, with 50% of the patients suffering from epilepsy, to be compared to 9% in the other group (p 0.068), but these results must be discussed because only 45% of the patients in the "rapid decline" group had been given an EEG. The paraclinical data did not differ significantly from one group to the other.

Discussion

Our study and especially the questionnaire sent to the different French memory centers show a significant heterogeneity in clinical practices.

It appears that the main clinical elements that leading to look for the presence of OCBs and anti-membrane or intracellular antibodies in the context of cognitive disorders are:

- rapid progression of the disease
- the presence of epileptic seizures or important psychiatric disorders
- as well as the patients young age.

Finally, our population with Alzheimer's disease and OCBs is not as young as expected with an average age of 70.7, of which only 21% of patients with early-onset Alzheimer's disease, i.e. diagnosed before the age of 65 (13). The average age of Alzheimer's patients in the studies reported in the literature is estimated at 76.2 years, excluding for the most part early-onset Alzheimer's (14).

30.4% of the patients suffer from epilepsy, most of them temporal, which is coherent with the literature as the prevalence varies between 10 and 64% (15). But this percentage is probably underestimated for several reasons. All our epilepsy patients have already suffered from epilepsy at the time of diagnosis with no patient diagnosed during the 1-year follow-up. However, in the literature, it is most often found that epileptic seizures appear after an average duration of the disease of 3.6 years (16).

Moreover, in our study, only 15 patients had been tested with an EEG and questions during the follow-up consultations did not specifically look for the occurrence of epileptic seizures. This may induce a classification bias with an underdiagnosis. Studies show that inter-critical EEGs are not very informative in Alzheimer's patients (17) and that EEGs of longer duration are necessary as

complementary explorations.

Furthermore, the diagnosis of temporal epilepsy seizures is sometimes difficult in these patients since clinical presentation (18) may be limited to intensification of behavioral or cognitive disturbances, and undetected loss of contact. Clinicians therefore need to ask well-targeted questions to detect them.

Patients suffering from encephalitis show a rapid cognitive decline within a few weeks (19). But contrarily to our expectations, our patients did not have an "encephalitis" profile, such as a rapid cognitive decline, severe epileptic and psychiatric symptoms, but on the contrary a rather "classical degenerative" profile.

If they lose on average 3.14 points of MMSE in 1 year, which is more than is to be found in the literature with the study of Van der Vlies which finds on average a loss of 1.7 to 2.4 points (12), the duration of the evolution of their symptoms was relatively long before the first assessment. Indeed, 52.2% of patients consulted for symptoms that had been evolving for more than a year. Only 2 patients show a severe presentation with psychiatric and epileptic disorders in the forefront.

If the results of all patients included at least one inflammatory marker, we haven't found any patients with a typical AD biomarkers profile associated with encephalitis with typical neuronal antibodies, so this association of conditions seems rare. The majority had only OCBs and very few had been given a specific treatment. Thus, most clinicians did not take into account the presence of OCBs in their therapeutic management, however the number of patients is too small to assess the relevance of these findings.

In the literature, the prevalence of OCBs in Alzheimer's patients is estimated between 6% to 20% depending on the source (9,20).

This raises the question of the value of a systematic search of OCBs in the context of cognitive disorders. In fact, 86.8% of respondents to the

questionnaire performed it systematically, but it does not seem to modify their therapeutic management and the clinical and patients' evolution do not differ from other Alzheimer's patients.

Several hypotheses have been put forward regarding the presence of OCBs in Alzheimer's patients.

First, a vascular hypothesis can be considered. Studies show indeed that after an ischemic stroke there is an infiltration phenomenon of the ischemic areas by B lymphocytes with, at a later date a synthesis of intrathecal immunoglobulins within 7 to 12 weeks (21). This neuroinflammation leads to cognitive disorders of the short-term memory in mouse models. From this observation, one of the hypotheses explaining the presence of OCBs in our Alzheimer patients may be related to the microvascular damage reported in AD. Indeed, parenchymal lesions due to microcirculatory damage may lead to infiltration by B lymphocytes of the damaged areas and thus lead to a positivity of the OCBs search. In addition, hypoxia related to disturbed cerebral vasculature leads to increased expression of VEGF, which contributes to a disruption of the blood-brain barrier and makes it permeable to systemic immunocompetent cells promoting an intrathecal immunoglobulin synthesis and thus neuroinflammation (22).

Another question that may arise is indeed the permeability of the blood-brain barrier in our patients (23). One of the limitations of our study is that we did not explore the presence of oligoclonal bands in relation with the albumin quotient, reflecting the integrity of the BBB.

Another hypothesis may be related to the neurodegenerative process, as isolated OCBs are present in other neurodegenerative conditions and may reflect neuroinflammation linked with neurodegeneration via a microglial activation. A parallel can be drawn with other CNS pathologies, such as MS, where microglial activation activates infiltrating B lymphocytes which in turn

synthesize antibodies (24).

Some suggest that in a subpopulation of patients this could correspond to an old CNS infection or an immune mechanism.

One study found the presence of OCBs in 3.5% of ALS patients, while 2 patients had an inflammatory or infectious co-existing disease in the brain, including active neurosyphilis and a cell transplantation, which explains the presence of OCBs, 7 other patients did not have any neuroinflammation (25).

Finally, it is also questionable whether our patients each have OCBs for another neuroinflammatory disease independently. A survey carried out in Germany (26), which studied 404 patients with cognitive disorders and OCBs, shows that the presence of OCBs in a case of non-inflammatory pathology should not eliminate the diagnosis, but should encourage the search for the etiology of this OCBs synthesis. In terms of pathophysiology, it remains to be seen whether this intrathecal immunoglobulin synthesis contributes directly to the pathogenesis of the disease, or whether it is secondary to neuronal damage. In the domain of neurodegenerative diseases, and in particular Alzheimer's disease, there is increasing evidence that immunological cells are involved and contribute to the pathogenesis and progression of the condition (27,28).

The strong point of our study is that it is innovative, as there are few studies on the search for Alzheimer's and OCBs co-pathology. Moreover, the questionnaire allowed us to evaluate the practices within the different memory centers and to realize that the practices are very diverse depending of their experience and research interests.

What is therefore innovating in this real-life study is that it provides clinicians a practical answer to the question « is it useful to look for OCBs in the context of suspected Alzheimer's disease and what are we to do with the results? ».

Our study obviously has its limitations, it is far from being exhaustive and is based on a small sample of patients.

Our objective was to have a targeted, comparable, and representative population that poses the problem of AD with the presence of OCBs.

Moreover, it is a retrospective study with important biases, notably of selection since we had to exclude 41 patients for lack of data on the clinical presentation or the evolution. Moreover, the data could only be collected over a period of one year after the diagnosis was made. Secondly, the cognitive assessment was based only on MMSE scores but no neuropsychological evaluation or standardized assessment was used to know precisely the evolutionary profile of the patients.

Finally, the diagnosis was only clinical and biological, with no possibility of a necropsy. Thus, it is possible that some patients did not in fact suffer from Alzheimer's disease as proved by a pathological examination.

Conclusion

In our small sample, it does not appear that the profile of our patients differs from the usual Alzheimer's patients described in the literature. Moreover, the isolated presence of OCBs does not seem to have an impact on the subsequent management of our patients.

It thus seems that the search for OCBs is more relevant, or at least that their positivity should be interpreted only, in case of the presence of another inflammatory marker, such as the presence of antineuropil or onconeural antibodies, intrathecal synthesis of anti-borrelia Ig, limbic FLAIR hypersignal on the brain MRI, or hypermetabolism on the brain PET scan, to lead to a specific treatment.

This study remains above all a pilot study for the evaluation of the clinical profile of Alzheimer's patients with the presence of oligoclonal bands in the CSF. A prospective study with evolving clinical and biological data, in particular AD biomarkers and OCBs, would be interesting to try and confirm or on the contrary refute our hypotheses.

Bibliography

1. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol*. 2018 Jun 1;66(11):377-86.
2. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2019 Mar 1;103(2):263-93.
3. Phillips ML, Stage EC, Lane KA, Gao S, Risacher SL, Goukasian N, et al. Neurodegenerative Patterns of Cognitive Clusters of Early-Onset Alzheimer's Disease Subjects: Evidence for Disease Heterogeneity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;48(3-4):131-42.
4. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2016;12(6):719-32.
5. Gu Y, Ma LJ, Bai XX, Jie J, Zhang XF, Chen D, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 protects PC12 cells from amyloid beta-induced neurotoxicity. *Neural Regen Res*. 2018 Oct;13(10):1842-50.
6. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Autoimmune encephalitis. A review. *Rev Med Chil*. 2018 Mar;146(3):351-61.
7. Do LD, Chanson E, Desestret V, Joubert B, Ducray F, Brugière S, et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies. *Neurology*. 2017 Feb 7;88(6):514-24.
8. Blennow K, Wallin A, Davidsson P, Fredman P, Gottfries CG, Svennerholm L. Intra-blood-brain-barrier synthesis of immunoglobulins in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1990;4(2):79-86.
9. Janssen JC, Godbolt AK, Ioannidis P, Thompson EJ, Rossor MN. The prevalence of oligoclonal bands in the CSF of patients with primary neurodegenerative dementia. *J Neurol*. 2004 Feb;251(2):184-8.
10. Suarez MF, Surace EI, Riudavets M, Nogues M, Vazquez S, Sevlever G, et al. Alzheimer's Disease Biomarker Profile in Cerebrospinal Fluid of Individuals with Immune-Mediated Encephalitis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(9):e29-31.
11. Klimkowicz-Mrowiec A, Furgal M, Slowik A, Szczudlik A. Reversible limbic encephalitis in a person with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011 Apr 14.

12. van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg YAL, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*. 2009 Nov;39(11):1907-11.
13. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(2):4.
14. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, Wilson RS, Evans DA. Prevalence and Incidence of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease Dementia from 1994 to 2012 in a Population Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2019 Jan;15(1):1-7.
15. Asadollahi M, Atazadeh M, Noroozian M. Seizure in Alzheimer's Disease: An Underestimated Phenomenon. *Am J Alzheimers Dis Dementias*. 2019 Mar 1;34(2):81-8.
16. Cheng CH, Liu CJ, Ou SM, Yeh CM, Chen TJ, Lin YY, et al. Incidence and risk of seizures in Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsy Res*. 2015 Sep;115:63-6.
17. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):992-7.
18. Vessel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol*. 2017 Apr;16(4):311-22.
19. Li X, Yuan J, Liu L, Hu W. Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and hyponatremia: a case report and literature review. *BMC Neurol*. 2019 Feb 7;19:19.
20. Hampel H, Müller-Spahn F, Berger C, Haberl A, Ackenheil M, Hock C. Evidence of blood-cerebrospinal fluid-barrier impairment in a subgroup of patients with dementia of the Alzheimer type and major depression: a possible indicator for immunoactivation. *Dement Basel Switz*. 1995 Dec;6(6):348-54.
21. Doyle KP, Quach LN, Solé M, Axtell RC, Nguyen TVV, Soler-Llavina GJ, et al. B-Lymphocyte-Mediated Delayed Cognitive Impairment following Stroke. *J Neurosci*. 2015 Feb 4;35(5):2133-45.

22. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest*. 2000 Oct 1;106(7):829-838.
23. Zimmermann R, Beck G, Knispel S, Maler JM, Weih M, Wiltfang J, et al. Intrathecal IgG synthesis in patients with alterations in the neurochemical dementia diagnostics. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;19(4):1199-1203.
24. Tüzün E. Immunopathological Factors Associated with Disability in Multiple Sclerosis. *Noro Psikiyatri Arsivi*. 2018;55 Suppl 1:S26-30.
25. Ticozzi N, Tiloca C, Mencacci NE, Morelli C, Doretti A, Rusconi D, et al. Oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated mutations. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):85-92.
26. Pannewitz-Makaj K, Wurster U, Jendretzky KF, Gingele S, Sühs KW, Stangel M, et al. Evidence of Oligoclonal Bands Does Not Exclude Non-Inflammatory Neurological Diseases. *Diagnostics*. 2020 Dec 28;11(1):37.
27. Molteni M, Rossetti C. Neurodegenerative diseases: The immunological perspective. *J Neuroimmunol*. 2017 Dec 15;313:109-115.
28. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*. 2021 Mar;17(3):157-172.

TROISIEME PARTIE :
DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Profil de nos patients comparé à ceux décrits dans la littérature

Au total, notre étude et notamment le questionnaire transmis aux différents CMRR permettent de montrer une importante hétérogénéité dans les pratiques cliniques.

Il en ressort que les principaux éléments cliniques faisant rechercher la présence de BOC et d'anticorps anti-membranaires ou intracellulaires dans le cadre de troubles cognitifs sont :

- l'évolution rapide,
- la présence de crises d'épilepsie ou troubles psychiatriques importants
- ainsi que l'âge jeune.

Finalement, notre population présentant maladie d'Alzheimer et BOC, n'est pas si jeune avec une moyenne d'âge de 70.7 ans dont seuls 21% de patients avec une MA du sujet jeune c'est-à-dire diagnostiquée avant 65 ans (1). L'âge moyen des patients Alzheimer dans les études est estimé à 76.2 ans en excluant pour la plupart les Alzheimer du sujet jeune (2).

Dans notre population, 30.4 % des patients présentent une épilepsie pour la plupart temporale ce qui est concordant avec la littérature puisque celle-ci retrouve une prévalence qui varie entre 10 et 64% (3). Mais le pourcentage obtenu dans notre étude est probablement sous-estimé pour plusieurs raisons. Tous nos patients épileptiques présentent une épilepsie dès le début de la prise en charge avec aucun diagnostic posé au cours du suivi à 1 an. Or dans les études, il est le plus souvent retrouvé que les crises d'épilepsie apparaissent après une durée moyenne d'évolution de la maladie de 3.6 ans (4).

De plus, dans notre étude seuls 15 patients bénéficient d'un EEG et les interrogatoires au cours des consultations de suivi ne recherchent pas spécifiquement la survenue de crises d'épilepsie. Ceci peut induire un biais de classement avec un sous-diagnostic. D'autant plus que des études montrent que les EEG inter-critiques sont peu informatifs chez les patients Alzheimer (5)

et que les EEG de plus longue durée sont nécessaires dans les explorations complémentaires. D'autre part, les interrogatoires sont souvent difficiles chez les patients présentant des troubles cognitifs, c'est alors l'interrogatoire de l'entourage qui est plus informatif. Enfin, le diagnostic de crises d'épilepsie temporale est parfois difficile chez ces patients puisque la clinique (6) peut se limiter à une acutisation des troubles du comportement, des troubles cognitifs, des pertes de contact passant inaperçues, avec la nécessité pour le clinicien de poser des questions bien ciblées afin de les dépister.

Ce qui est surprenant dans notre étude est que finalement dans le groupe d'évolution plus sévère il semble y avoir moins de patients épileptiques que dans le groupe d'évolution plus lente. Or la population d'aggravation plus rapide présente un âge plus jeune, une démence plus avancée et une durée d'évolution des symptômes plus longue, retrouvés comme facteurs de risque de survenue d'épilepsie dans certaines études (7). Enfin l'épilepsie est également connue pour être un facteur de risque de déclin cognitif plus rapide.

Au total contrairement à nos attentes, nos patients n'ont pas un profil « encéphalitique » c'est-à-dire avec déclin cognitif rapide, tableau bruyant épileptique et psychiatrique mais davantage un profil « dégénératif classique ». S'ils perdent en effet en moyenne 3.14 points de MMSE en 1 an ce qui est plus que dans la littérature avec l'étude de Van der Vlies qui retrouve en moyenne une perte de 1.7 à 2.4 points (8), leur durée d'évolution des symptômes est en revanche relativement longue avant la première consultation. En effet, 52.2% des patients consultent pour des symptômes évoluant depuis plus d'un an. Les patients souffrant d'encéphalites présentent quant à eux un déclin cognitif rapide en quelques semaines (9). D'autre part, seuls 2 patients ont un tableau initial bruyant avec des troubles psychiatriques et épileptiques au premier plan.

MA et BOC : implications thérapeutiques chez nos patients

Deuxièmement, concernant la part inflammatoire, 100% des patients ont la présence de BOC, 3 patients présentent également des anticorps onco-neuronaux tous aspécifiques, un patient présente un index Lyme positif dans le LCR. Sur le plan radiologique, 7 patients ont un hypersignal FLAIR cortical ou hippocampique ou une prise de contraste et 1 seul patient présente un hypermétabolisme en TEP.

Seul 1 patient avait une explication à la présence de ses BOC du fait de sa synthèse intrathécale d'IgG anti-Borrelia, pour les autres, l'index Lyme était négatif et il n'y avait aucun argument clinique ou radiologique pour une pathologie neuro-inflammatoire de type Sclérose en Plaques par exemple.

Sur les 23 patients seuls 4 ont bénéficié d'un traitement ciblant spécifiquement la part inflammatoire, 2 patients avec anticorps aspécifiques, celui avec la synthèse intrathécale d'anticorps anti-Borrelia et 1 patient avec un hypersignal cortical avec grapho-éléments paroxystiques en regard. Un patient du centre de Lyon avec présence d'anticorps aspécifiques qui a reçu des cures d'IgIV puis du cyclophosphamide s'est amélioré sur le plan cognitif au bout de 2 ans avec récupération de son autonomie antérieure. Au niveau des biomarqueurs Alzheimer, l'Aβ42 était peu abaissée, tau et phosphotau étaient en revanche élevés.

Le patient avec le neuro-lyme a été traité par C3G IV et s'est amélioré dans un premier temps puis s'est redégradé rapidement par la suite. Les 2 autres patients bénéficiant de cures d'IgIV et de corticothérapie orale n'ont finalement pas tiré de bénéfices de ces traitements.

La plupart des cliniciens n'ont donc finalement pas tenu compte de la présence de BOC dans leur prise en charge thérapeutique. Et même une patiente avec BOC et anticorps aspécifiques n'a bénéficié ni d'un traitement immunosuppresseur ni immunomodulateur.

De plus, cette synthèse intrathécale semble constante et non transitoire car les rares patients ayant bénéficié d'un contrôle de BOC ont une confirmation de la présence des BOC sur le deuxième prélèvement.

Dans la littérature, la prévalence de BOC chez les patients Alzheimer est estimée de 6% à 20% selon les sources (10,11).

Nous nous posons ainsi la question de l'intérêt de la recherche de BOC à titre systématique dans le cadre de troubles cognitifs. En effet, 86.8% des répondeurs au questionnaire l'effectuent de manière systématique or il ne semble pas que cela modifie les prises en charge thérapeutiques et que les profils cliniques et évolutifs des patients ne diffèrent pas des autres patients Alzheimer. Il semble ainsi que la recherche de BOC soit plus pertinente ou du moins que leur positivité soit à interpréter uniquement en cas de présence d'un autre marqueur inflammatoire à savoir présence d'anticorps antineuropiles, onconeuronaux, d'une synthèse intrathécale d'Ig anti borrelia, d'un hypersignal FLAIR limbique sur l'IRM cérébrale, ou d'un hypermétabolisme au TEP scanner cérébral afin de déboucher sur un traitement spécifique.

La recherche des BOC est souvent effectuée afin de déceler un diagnostic différentiel à celui de maladie d'Alzheimer, à la recherche notamment d'une cause curable de troubles cognitifs. Mais si les BOC sont positives celles-ci ne doivent pas remettre en question le diagnostic de MA.

Hypothèses physiopathologiques de la présence de BOC dans la MA

Plusieurs hypothèses sont évoquées quant à la présence de BOC chez des patients Alzheimer. Certains expliquent la présence de BOC chez les MA par une probable cicatrice immunitaire reflétant une infection ancienne du SNC, ils justifient cela par le fait que les autres marqueurs tels que la lactatorachie et la numération cellulaire sont normaux (12).

D'autre part, une hypothèse vasculaire peut être envisagée. En effet, des

études montrent qu'après un AVC ischémique il existe un phénomène d'infiltration des zones ischémisées par les lymphocytes B avec dans un second temps une synthèse d'immunoglobulines intrathécales dans les 7 à 12 semaines (13). Cette neuro-inflammation entraîne des troubles cognitifs de la mémoire à court terme sur des modèles murins. De cette observation, une des hypothèses expliquant la présence de BOC chez nos patients Alzheimer peut être liée à l'atteinte microvasculaire rapportée dans la MA. En effet, les lésions parenchymateuses dues à l'atteinte de la microcirculation peuvent entraîner une infiltration par les lymphocytes B des zones lésées et ainsi entraîner une positivité de la recherche de BOC. De plus, l'hypoxie liée aux troubles de la vascularisation cérébrale entraîne une expression accrue du VEGF qui contribue à la perturbation de la BHE et la rend perméable aux cellules immunocompétentes systémiques favorisant la synthèse d'immunoglobulines intrathécales et donc la neuro-inflammation (14).

Une autre question qui peut se poser est en effet la perméabilité de la BHE chez nos patients (15). En effet, une des limites de notre étude est que nous n'avons pas regardé la présence de bandes oligoclonales en fonction du quotient d'albumine, reflet de l'intégrité de la BHE.

Une autre hypothèse peut s'attacher au processus neurodégénératif, en effet les BOC isolées sont présentes dans d'autres pathologies neurodégénératives et peuvent refléter une neuro-inflammation liée à la neurodégénérescence via l'activation microgliale. On peut faire le parallèle avec d'autres pathologies du SNC, comme la SEP où l'activation microgliale active les lymphocytes B infiltrés qui synthétisent à leur tour des anticorps (16).

Une étude a retrouvé la présence de BOC chez 3.5% des SLA, si 2 patients avaient une co-pathologie inflammatoire ou infectieuse cérébrale dont une neurosyphilis active et une transplantation de cellules expliquant la présence de BOC, 7 autres patients ne présentaient aucune neuro-inflammation (17). Certains suggèrent qu'il s'agit d'une infection ancienne du SNC ou d'un

mécanisme immunitaire chez une sous-population de patients.

Enfin, on peut également se demander si nos patients présentent chacun des BOC pour une autre pathologie neuro-inflammatoire de manière indépendante. Une étude effectuée en Allemagne (18) qui étudie notamment 404 patients avec troubles cognitifs et BOC explique que la présence de BOC dans un cas de pathologie non-inflammatoire doit non pas éliminer le diagnostic mais inciter à la recherche de l'étiologie de cette synthèse de BOC. Au niveau de la physiopathologie reste à savoir si cette synthèse d'immunoglobulines intrathécale contribue directement à la pathogenèse de la maladie, ou si elle est secondaire aux dommages neuronaux.

Dans les pathologies neurodégénératives et en particulier la maladie d'Alzheimer de plus en plus de preuves indiquent une implication des cellules immunologiques, qui contribuent à la pathogenèse et à la progression de la maladie (19,20).

Influence de l'inflammation sur les marqueurs Alzheimer

Concernant la perturbation des biomarqueurs Alzheimer chez nos patients, 14 ont un profil typique avec baisse de l'A β 42, augmentation de la protéine tau et phospho-tau, 6 patients ont une augmentation du peptide tau et phospho tau et une perturbation du ratio A β 42/A β 40, 2 patients ont une baisse de l'A β 42 et une augmentation uniquement de P-tau et enfin 1 a une baisse de l'A β 42 et une augmentation de tau.

Sur ces 23 patients, 3 n'ont pas le diagnostic de maladie d'Alzheimer de posé, 2 ont un diagnostic d'encéphalite, le dernier a un diagnostic d'angiopathie amyloïde.

Nous pensons qu'il est primordial pour poser un diagnostic de MA d'avoir à la fois les données cliniques, biologiques et d'imagerie allant en sa faveur. Des

diagnostics pourraient autrement être posés hâtivement. En effet, certains patients présentant des perturbations des biomarqueurs ne présenteront jamais de troubles cognitifs (21).

Notre étude elle, se fonde sur l'aspect clinique puisque le principal critère d'inclusion était la présence de troubles cognitifs.

Ceci va à l'encontre de la classification ATN (22) qui se fonde uniquement sur des données biologiques et d'imagerie pour poser le diagnostic de MA.

D'autre part, dans le bilan étiologique des encéphalites la plupart des centres recherche l'élévation du peptide tau (23), signant une lyse neuronale active. Or ce marqueur biologique n'est à l'heure actuelle disponible que via le kit des biomarqueurs Alzheimer. Il peut ainsi y avoir une élévation certes isolée de tau mais parfois aussi une baisse associée du peptide amyloïde A β 42 avec par exemple un patient à Lyon, exclu de notre étude car présentant un Ac anti-LGI 1. Il présentait aux contrôles itératifs du LCR une augmentation avec normalisation de l'A β 42 et diminution du marqueur tau et phospho tau de manière concomitante à une amélioration de la clinique. Une étude à Lyon est en cours sur l'évolution des biomarqueurs Alzheimer dans les encéphalites limbiques.

Certaines études montrent que la neuro-inflammation notamment dans le cadre d'une encéphalite virale peut fausser les biomarqueurs Alzheimer en perturbant la cascade amyloïde (24) et en faisant ainsi diminuer le peptide A β mais également en augmentant la protéine tau du fait de la neurodégénérescence.

Points positifs et négatifs de l'étude

Les points positifs de notre étude sont qu'elle est innovante, il existe en effet peu d'études sur la recherche de co-pathologie Alzheimer et présence de BOC.

De plus, le questionnaire permet de faire le point sur les pratiques au sein des différents centres de mémoire et permet de s'apercevoir que les pratiques sont très diverses. Des gros centres mémoire comme Paris ne recherchent par exemple quasiment pas la présence de BOC dans leur population de patients Alzheimer. En revanche, à Toulouse les neurologues s'intéressant au cognitif s'occupent également des pathologies épileptiques et sont donc sensibilisés à cette co-occurrence. A Lyon, centre de référence des encéphalites auto-immunes, la recherche de pathologie inflammatoire et recherche de biomarqueurs Alzheimer sont quant à elles faites en systématique.

Ce qui est donc intéressant dans cette étude de vie réelle, est qu'elle apporte un côté pratique aux cliniciens sur la question « est-ce utile de rechercher les BOC dans le cadre d'une suspicion d'Alzheimer et que faire du résultat ».

Sur notre petit échantillon de patients, il ne semble pas que le profil diffère des patients Alzheimer « classiques » décrits au sein de la littérature. De plus, la présence de BOC isolément ne semble pas avoir d'impact sur la prise en charge ultérieure de nos patients.

Notre étude a bien évidemment des limites, il s'agit d'une étude qui se veut loin d'être exhaustive et qui est fondée sur un petit échantillon de patients. De plus, il s'agit d'une étude rétrospective avec des biais importants notamment de sélection puisque nous avons dû exclure 41 patients par manque de données sur la clinique ou l'évolution. De plus, les données n'ont pu être recueillies que sur une durée d'un an après le diagnostic. Ensuite l'évaluation cognitive était uniquement basée sur le score MMSE mais pas de BNP ou d'évaluation standardisée pour connaître exactement le profil évolutif des patients.

Enfin, le diagnostic était uniquement clinique et biologique, sans étude anatomopathologique post-mortem. Ainsi, il est possible que des patients ne présentaient pas une authentique maladie d'Alzheimer sur le plan anatomopathologique.

Mais cette étude reste avant tout une étude pilote pour l'étude du profil clinique

des patients Alzheimer avec présence de bandes oligoclonales dans le LCR. Une étude prospective avec données cliniques et biologiques évolutives notamment des biomarqueurs et des BOC pourra être intéressante à réaliser pour confirmer ou infirmer nos hypothèses.

Bibliographie

1. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(2):4.
2. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, Wilson RS, Evans DA. Prevalence and Incidence of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease Dementia from 1994 to 2012 in a Population Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2019 Jan;15(1):1-7.
3. Asadollahi M, Atazadeh M, Noroozian M. Seizure in Alzheimer's Disease: An Underestimated Phenomenon. *Am J Alzheimers Dis Dementias.* 2019 Mar 1;34(2):81-8.
4. Cheng CH, Liu CJ, Ou SM, Yeh CM, Chen TJ, Lin YY, et al. Incidence and risk of seizures in Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsy Res.* 2015 Sep;115:63-6.
5. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol.* 2009 Aug;66(8):992-7.
6. Vessel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017 Apr;16(4):311-22.
7. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol.* 1990 Aug;47(8):847-50.
8. van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg Y aL, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med.* 2009 Nov;39(11):1907-11.
9. Li X, Yuan J, Liu L, Hu W. Antibody-LGI 1 autoimmune encephalitis manifesting as rapidly progressive dementia and hyponatremia: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2019 Feb 7;19:19.
10. Janssen JC, Godbolt AK, Ioannidis P, Thompson EJ, Rossor MN. The prevalence of oligoclonal bands in the CSF of patients with primary neurodegenerative dementia. *J Neurol.* 2004 Feb;251(2):184-8.

11. Hampel H, Müller-Spahn F, Berger C, Haberl A, Ackenheil M, Hock C. Evidence of blood-cerebrospinal fluid-barrier impairment in a subgroup of patients with dementia of the Alzheimer type and major depression: a possible indicator for immunoactivation. *Dement Basel Switz.* 1995 Dec;6(6):348-54.
12. Jesse S, Brettschneider J, Süßmuth SD, Landwehrmeyer BG, von Arnim CAF, Ludolph AC, et al. Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J Neurol.* 2011;258(6):1034-41.
13. Doyle KP, Quach LN, Solé M, Axtell RC, Nguyen TVV, Soler-Llavina GJ, et al. B-Lymphocyte-Mediated Delayed Cognitive Impairment following Stroke. *J Neurosci.* 2015 Feb 4;35(5):2133-45.
14. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest.* 2000 Oct 1;106(7):829-38.
15. Zimmermann R, Beck G, Knispel S, Maler JM, Weih M, Wiltfang J, et al. Intrathecal IgG synthesis in patients with alterations in the neurochemical dementia diagnostics. *J Alzheimers Dis JAD.* 2010;19(4):1199-203.
16. Tüzün E. Immunopathological Factors Associated with Disability in Multiple Sclerosis. *Noro Psikiyatri Arsivi.* 2018;55(Suppl 1):S26-30.
17. Ticozzi N, Tiloca C, Mencacci NE, Morelli C, Doretto A, Rusconi D, et al. Oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated mutations. *J Neurol.* 2013 Jan;260(1):85-92.
18. Pannewitz-Makaj K, Wurster U, Jendretzky KF, Gingele S, Sühs KW, Stangel M, et al. Evidence of Oligoclonal Bands Does Not Exclude Non-Inflammatory Neurological Diseases. *Diagnostics.* 2020 Dec 28;11(1):37.
19. Molteni M, Rossetti C. Neurodegenerative diseases: The immunological perspective. *J Neuroimmunol.* 2017 Dec 15;313:109-15.
20. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol.* 2021 Mar;17(3):157-72.
21. 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 Jun 1;13(6):614-29.

22. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-562.
23. Körtvelyessy P, Prüss H, Thurner L, Maetzler W, Vittore-Welliong D, Schultze-Amberger J, et al. Biomarkers of Neurodegeneration in Autoimmune-Mediated Encephalitis. *Front Neurol*. 2018;9:668.
24. Krut JJ, Zetterberg H, Blennow K, Cinque P, Hagberg L, Price RW, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer's biomarker profiles in CNS infections. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):620-6.

Annexes

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :	
Évalué(e) par :	
Niveau socio-culturel	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

➤ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | | | |
|----------------------------------|-------|------------------------------|--|--|-------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | (OUI) | | | | (OUI) |
| 2. en quelle saison ? | [] | 4. Quel jour du mois ? | | | [] |
| 3. en quel mois ? | [] | 5. Quel jour de la semaine ? | | | [] |
| | [] | | | | |
- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-----|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | [] |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | [] |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | [] |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | [] |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | [] |

APPRENTISSAGE

➤ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-----|
| 11. Cigare | | [citron | | [fauteuil | [] |
| 12. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | [] |
| 13. porte | | [ballon | | [canard | [] |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

- Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?
- | | | |
|--|--------|-----|
| | 14. 93 | [] |
| | 15. 86 | [] |
| | 16. 79 | [] |
| | 17. 72 | [] |
| | 18. 65 | [] |

➤ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

➤ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-----|
| 19. Cigare | | [citron | | [fauteuil | [] |
| 20. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | [] |
| 21. porte | | [ballon | | [canard | [] |

LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-----|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | [] |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | [] |
| 24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | [] |
- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|-----|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | [] |
| 26. Pliez-la en deux. | [] |
| 27. et jetez-la par terre ». | [] |
- Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|----------------------------------|-----|
| 28. « faites ce qui est écrit ». | [] |
|----------------------------------|-----|
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|-----|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | [] |
|---|-----|

PRAXIES CONSTRUCTIVES

- Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
- | | |
|---|-----|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | [] |
|---|-----|



SCORE TOTAL (0 à 30) []

I.A.D.L. (INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING)

OBJECTIF

Les 4 items de l'échelle I.A.D.L. de Lawton permettent de dépister les sujets qui présentent une démence non encore diagnostiquée, ou qui la développeront dans l'année.

DESRIPTIF

Ces 4 items explorent l'autonomie ou le degré de dépendance du sujet par rapport à 4 activités pratiques de la vie quotidienne.

Ces 4 activités doivent faire l'objet d'une cotation de 1 à 2, 3, 4 ou 5 points selon les items.

Vous devrez pour chaque item attribuer le score en fonction de la grille de cotation (ci dessous). La cotation est basée sur les réponses du patient et/ou en tenant compte de l'avis de la personne vivant avec lui au quotidien.

Dans un deuxième temps, pour fonder votre décision pratique, vous simplifierez la cotation de chacun des items en codage binaire 0 ou 1.

Codez 0 : tout item pour lequel le sujet est autonome (la cotation ne dépasse pas 1).
Codez 1 : tout item pour lequel le sujet est dépendant (la cotation est supérieure ou égale à 2)

CAPACITE A UTILISER LE TELEPHONE... 0=autonome, 1=dépendant

1. Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc.
2. Je compose un petit nombre de numéros bien connus.
3. Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas.
4. Je suis incapable d'utiliser le téléphone.

MOYEN DE TRANSPORT 0=autonome, 1=dépendant

1. Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en communs ou avec ma propre voiture)
2. Je peux me déplacer seul(e) en taxi, mais pas en autobus.
3. Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)
4. Je ne me déplace pas du tout.

PRISE DE MEDICAMENTS 0=autonome, 1=dépendant

1. Je m'occupe moi-même de la prise (dose et horaires)
2. Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et doses à l'avance.
3. Je suis incapable de les prendre moi-même.

GERER SON ARGENT 0=autonome, 1=dépendant

1. Je suis totalement autonome (budget, chèques, factures)
2. Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme.
3. Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.

RESULTATS

- 3 ou 4 items sont codés 1 : diagnostic de maladie probable
- 1 ou 2 items sont codés 1 :
 - si la modification est intervenue dans l'année, envisager un Alzheimer
 - si la modification n'est pas intervenue dans l'année :
 - il y a une plainte médicale : envisager un Alzheimer
 - pas de plainte médicale : refaire le test l'année suivante

Bordereau de recueil de données :

« Profil cognitif évolutif de patients présentant à la fois une perturbation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et un marqueur de neuro-inflammation : une étude observationnelle française multicentrique »

Personne remplissant le bordereau de recueil de données :

NOM : _____

QUALITE : _____

Centre de Mémoire de Ressources et Recherche de recours du patient : _____

Numéro du patient dans étude : _____

Données sociodémographiques du patient :

Initiales : ____ Année de naissance : _____

Age du patient au diagnostic : ____ ans

Sexe du patient : femme homme

Antécédents familiaux de troubles cognitifs : oui non

Intoxication éthylo-tabagique :

Tabagisme actif sevré non-fumeur

Consommation d'alcool quotidienne occasionnelle absente

Antécédents personnels :

- Facteurs de risque cardiovasculaire :
 - HTA oui non
 - Diabète oui non
 - Infarctus du myocarde oui non
 - AVC ischémique oui non
- Cancer : oui non si oui : localisation _____
- Maladie auto-immune :
 - Thyroïdite auto-immune oui non
 - Diabète de type 1 oui non
 - Autres oui non si oui : à préciser _____

Traitement à la première consultation :

- Traitement à visée psychiatrique : oui non si oui, lesquels : _____
- Traitement anti-épileptique : oui non si oui, lesquels : _____
- Traitement autres à visée neurologique : anticholinestérasique autres _____

- Traitement à visée vasculaire : antiagrégant plaquettaire anticoagulant
anti-HTA hypolipémiant antidiabétique

Niveau d'études : Certificat d'études Baccalauréat CAP/BEP Etudes supérieures

Catégorie socio-professionnelle : Ouvrier Catégorie intermédiaire Cadre

Données cliniques liées à la maladie :

Date de la première consultation : _____

Durée d'évolution des troubles à la première consultation : ____ mois ____ ans

MMSE initial : ____/30

IADL initial : ____/4

Recours à des aides : oui non si oui préciser :

Mesure de protection oui non si oui préciser

Profil neuropsychologique dominant : dysexécutif hippocampique instrumental

Scores obtenus :

- RLRI16 : _____
- BREF : _____
- STROOP : _____
- TEA : _____
- DO 80 : _____

Présence de crises d'épilepsie au début du suivi : oui non

Si oui préciser :

- la date de la première crise : __/__/__
- le type : généralisée focale localisation : _____
- la fréquence des crises : ____ fois par an
- traitement spécifique : non oui : _____

Présence de troubles psychiatriques au début du suivi : oui non

Si oui préciser :

- la date d'apparition : __/__/__
- la nature des troubles : _____
- traitement spécifique : non oui : _____

Données paracliniques liées à la maladie :

IRM cérébrale : normale atrophie hippocampique atrophie focale autre

présence d'hypersignaux FLAIR focaux présence de prises de contraste anormales

Préciser la localisation : _____

Autres anomalies (à préciser) : _____

Ponction lombaire :

- Cytologie : ___ cellules
- Protéïnorachie : ___ g/l
- A β 42 : _____ A β 42/A β 40 : _____
- Tau : _____ Phospho Tau : _____
- Présence de bandes oligoclonales : oui non si oui nombre : _____
- Ac onconeuronaux : oui non si oui, lequel : _____
- Sérologie Lyme dans le LCR : positive négative

TEP scan cérébral : normal

Hypo-métabolisme si oui, localisation : _____

Hyper-métabolisme si oui, localisation : _____

Bilan sanguin :

- Sérologie de Lyme : positive négative
- Sérologie syphilitique : positive négative
- Sérologie VIH : positive négative
- CRP : ___ mg/l
- Présence d'anticorps anti-neuropiles, onconeuronaux : oui non
- Présence d'autres marqueurs auto-immuns : oui non
 - si oui lesquels : _____

EEG : normal présence de grapho-éléments paroxystiques présence de focalisation temporale

Données sur la thérapeutique :

Immunoglobulines IV : oui non

Corticoïdes : per os IV non

Autres : Précisez _____

Données sur l'évolution :

MMSE à 1 an : ___/30

IADL à 1 an : ___/4

Recours à des aides : oui non si oui préciser :

Mesure de protection oui non si oui préciser

Profil neuropsychologique dominant : dysexécutif hippocampique instrumental

Scores obtenus :

- RLRI16 : _____
- BREF : _____
- STROOP : _____
- TEA : _____
- DO 80 : _____

Apparition de crises d'épilepsie au cours du suivi : oui non

Si oui préciser :

- la date de la première crise : __/__/__
- le type : généralisée focale localisation : _____
- la fréquence des crises : ___ fois par an
- traitement spécifique : non oui : _____

Apparition de troubles psychiatriques au cours du suivi : oui non

Si oui préciser :

- la date d'apparition : __/__/__
- la nature des troubles : _____
- traitement spécifique : non oui : _____

Diagnostic final retenu de maladie d'Alzheimer : oui non

Indication à la réalisation des biomarqueurs :

Recherche d'une maladie d'Alzheimer

Surveillance du taux de protéine Tau

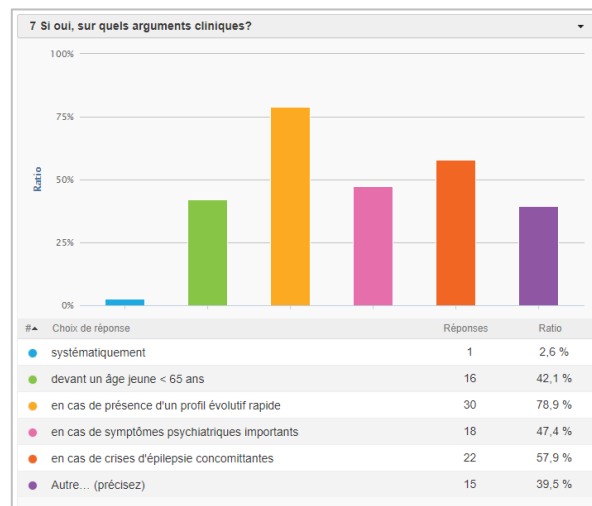
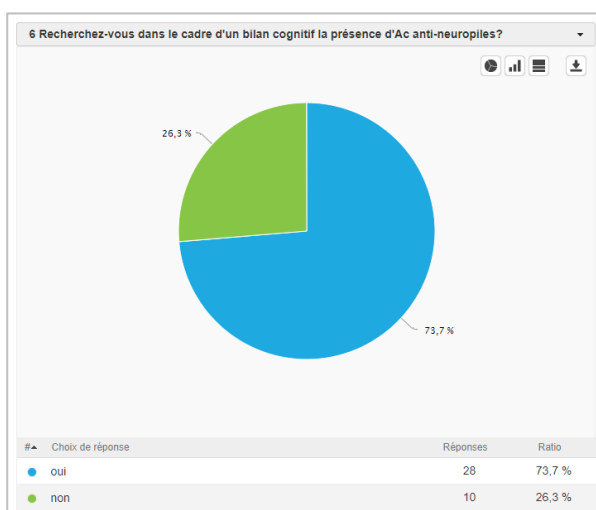
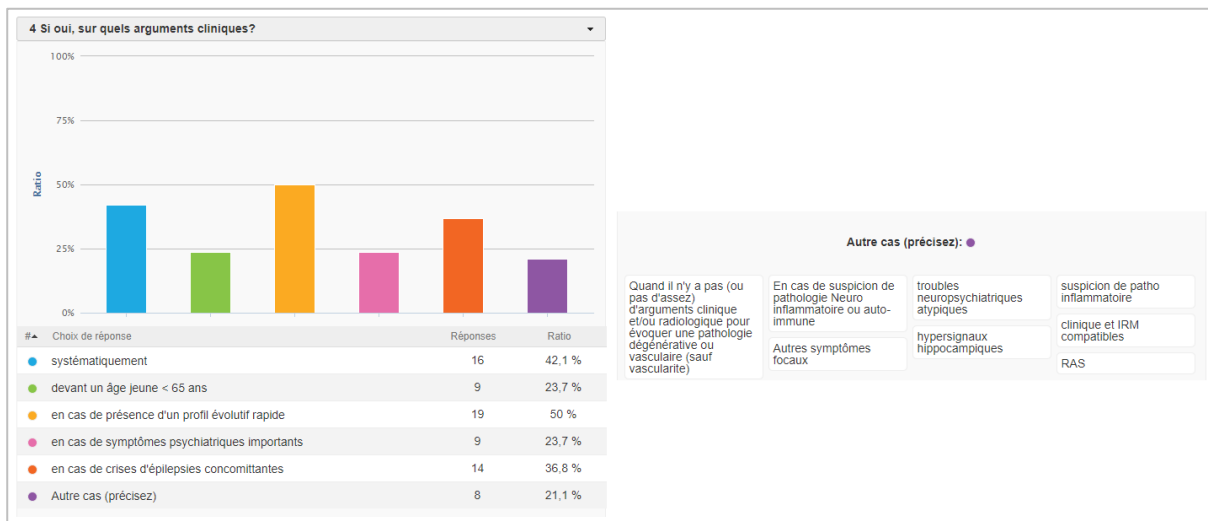
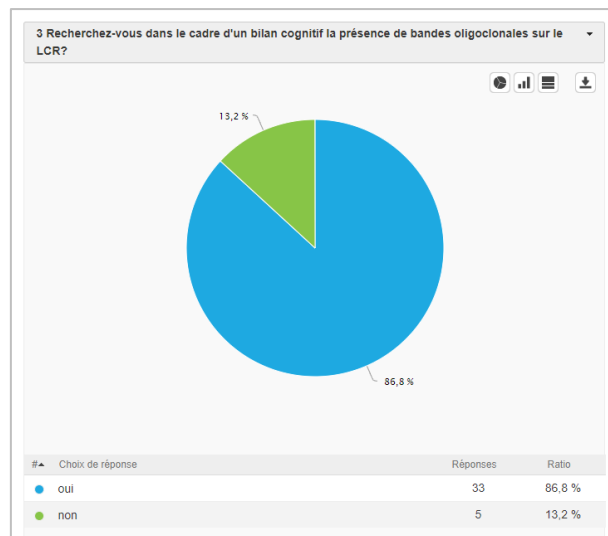
Autres : précisez _____

Questionnaire envoyé aux différents CMRR

« Evaluation des pratiques au sein des différents CMRR à propos de la recherche de marqueurs inflammatoires chez des patients présentant des troubles cognitifs et une perturbation des biomarqueurs Alzheimer »

1. Au sein de quel CMRR ou consultation mémoire exercez-vous ?
2. Quelle est votre fonction/spécialité ?
3. Recherchez-vous dans le cadre d'un bilan cognitif la présence de bandes oligoclonales dans le LCR ?
4. Si oui, sur quels arguments cliniques ?
5. Avez-vous la possibilité d'utiliser des techniques afin de croiser les données sur la présence de bandes oligoclonales et la présence d'un profil Alzheimer afin de détecter des cas ?
6. Recherchez-vous dans le cadre d'un bilan cognitif la présence d'anticorps anti-neuropiles ?
7. Si oui, sur quels arguments cliniques ?
8. Réalisez-vous cette recherche en première ou seconde intention ?
9. Avez-vous des patients présentant des troubles cognitifs et perturbation des biomarqueurs Alzheimer avec des lésions inflammatoires sur l'imagerie cérébrale (hypermétabolisme sur le TEP scanner ou hypersignaux T2 FLAIR corticaux sur IRM cérébrale) ?
10. Avez-vous des cas de patients (avec perturbation des biomarqueurs Alzheimer) avec présence de bandes oligoclonales, Ac anti-neuropiles, ou présence d'inflammation sur une imagerie cérébrale (TEP scanner ou IRM) ?
11. Si oui, seriez-vous intéressés de participer à notre étude ?

Principaux résultats du questionnaire



Autres : contexte d'altération de l'état général, antécédents carcinologiques, syndrome paranéoplasique, syndrome dysimmunitaire



CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL UNIVERSITAIRE

SERVICE DE NEUROLOGIE

Pr DEBOUVERIE Marc
Chef de Service

Nancy, le 15/03/2021

Dr HOPEŠ Lucie
Praticien Hospitalier

Madame, Monsieur,

Vous recevez ce courrier suite à votre consultation au CMRR pour des troubles cognitifs. Au cours de votre suivi des échantillons biologiques sur la ponction lombaire ainsi que la prise de sang ont été prélevés dans le cadre du soin et sont actuellement conservés, tout comme les résultats de vos imageries.

En effet, dans le but d'améliorer la connaissance sur l'évolution des patients présentant des troubles cognitifs et un marqueur d'inflammation cérébrale, notre équipe a développé un projet de recherche pour lequel nous souhaiterions utiliser vos données de santé disponibles dans votre dossier médical.

Afin que vous preniez connaissance du projet, je vous adresse conjointement à ce courrier, un document d'information sur la recherche.

Votre participation est entièrement volontaire et le refus de participer n'a aucune conséquence sur vos actuelles et/ou futures prises en charge avec votre médecin.

Sachez que toutes les données recueillies et les échantillons biologiques utilisés pour cette étude seront codées / dé-identifiés et votre identité sera ainsi préservée.

Vous pouvez vous opposer à l'utilisation de vos données de santé disponibles dans votre dossier médical / de vos échantillons biologiques en adressant un courrier ou le formulaire d'opposition présent en dernière page du document d'information à l'adresse suivante :

Dr Lucie HOPES / PETITJEAN Justine (IHN)
29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
54 000 NANCY

Sans retour de votre part dans un délai d'un mois à compter de l'envoi de ce courrier, les données de santé disponibles dans votre dossier médical / vos échantillons biologiques disponibles seront utilisés pour cette recherche.

Si vous avez des questions ou souhaitez d'autres informations, n'hésitez pas à me contacter aux coordonnées suivantes :

HOPEŠ Lucie
Service de Neurologie
03.83.85.23.77

Vous remerciant de l'intérêt que vous porterez à ce courrier,

PETITJEAN Justine (IHN)

**DOCUMENT D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION
A UNE RECHERCHE SUR DONNÉES**
destiné à la personne susceptible de participer à la recherche

Titre de la Recherche: Profil cognitif évolutif de patients présentant à la fois une perturbation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et un marqueur de neuro-inflammation : une étude française multicentrique

Organisme Responsable (le responsable du traitement des données) :

CHRU de Nancy dont le siège social est situé au 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – CO 80034 - 54035 NANCY cedex, représenté par son Directeur Général en exercice

Responsable Scientifique coordonnateur
Dr HOPES Lucie

Madame, Monsieur,

Vous présentez des troubles cognitifs avec des biomarqueurs Alzheimer ainsi que des marqueurs inflammatoires au niveau du cerveau et :

Le Docteur

Nom : HOPES

Prénom : Lucie

Service, Etablissement, Adresse : Neurologie, CHU Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 54000 NANCY

Téléphone : 03.83.85.23.77

Responsable scientifique local, vous propose de participer à une recherche non interventionnelle.

Ce document est destiné à vous aider à prendre votre décision concernant votre souhait de participer ou non à cette recherche. Vous êtes invité(e) à lire attentivement les informations qui suivent. Cependant, si vous avez besoin d'informations complémentaires, ou si vous ne comprenez pas certaines informations, n'hésitez pas à en parler avec le responsable scientifique vous proposant de participer à cette recherche.

CONTEXTE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

La recherche à laquelle nous vous proposons de participer a pour but d'améliorer la connaissance sur l'évolution des patients présentant des troubles cognitifs et un marqueur d'inflammation cérébrale

Afin de répondre à cet objectif, cette recherche inclura des patients qui, comme vous, ont consulté au CMRR (Centre Mémoire de Ressources et de Recherche) pour des troubles cognitifs et présentant sur l'IRM ou le PET scanner ou la ponction lombaire un marqueur inflammatoire. Elle se déroulera dans les CMRR d'une dizaine de Centres Hospitaliers français.

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Au cours de votre prise en charge habituelle, des données sont recueillies dans votre dossier médical pour assurer votre suivi.

Cette recherche consiste à collecter à partir de votre dossier médical des données qui concernent vos données démographiques, vos antécédents, vos données sur l'état de santé, sur la pathologie, sur les examens biologiques, sur les examens d'imagerie, sur les éventuels thérapeutiques administrées.

Aucune donnée identifiante (nom, prénom, initiales, date de naissance complète, adresse, numéro de sécurité sociale) ne sera collectée.

Aucune visite ou examen complémentaire ne sera nécessaire. Vous ne serez ni contacté(e), ni sollicité(e) pour obtenir de nouvelles informations.

PERIODE DE RECUEIL

Le recueil de données s'étendra de juillet 2020 à juillet 2021 soit un total de 12 mois

PARTICIPATION VOLONTAIRE

Vous êtes libre de refuser de participer à cette recherche. Votre refus de participer n'aura aucune conséquence ni sur le type et la qualité de votre prise en charge, ni sur les relations avec le responsable scientifique qui vous propose de participer à cette recherche.

CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES ET DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

Conservation des données

Dans le cadre de la recherche à laquelle nous vous proposons de participer, et dont la finalité répond aux missions d'intérêt public du CHRU de Nancy, notamment celles relatives à assurer et concourir à la recherche et à l'innovation, vos données personnelles seront traitées et analysées au regard des objectifs qui vous ont été présentés. Toutes vos données seront traitées sous une forme codée (numéro d'ordre) garantissant leur confidentialité (notamment sans mention de vos nom et prénom).

Les données seront conservées sous la responsabilité du responsable scientifique local au plus tard jusqu'à 2 ans après la dernière publication des résultats de cette recherche ou jusqu'à 2 ans après la fin du recueil des données. Après ce délai, les données seront détruites ou archivées sur un support inactif.

Destinataires des données

Nous pouvons être amenés à donner accès à vos données personnelles :

- aux personnes physiques ou morales agissant pour le compte du CHRU de Nancy dont la participation est nécessaire à la collecte, au contrôle qualité, au traitement et à l'analyse des données dans le cadre de cette recherche,
- aux responsables scientifiques intervenant dans cette recherche,
- aux prestataires de services et sous-traitants réalisant des prestations pour le compte du CHRU de Nancy,
- au personnel d'autorités sanitaires et d'autorités publiques de contrôle légalement habilité, dans le cadre d'une mission particulière ou de l'exercice d'un droit de communication ;

Ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Partage des données et des échantillons biologiques

Les échantillons biologiques et les données associées pourront être transférés, pour le besoin de la présente recherche et/ou dans le cadre de recherches ultérieures, à des équipes de recherche françaises, européennes ou internationales (hors union européenne), dans le

respect de la réglementation applicable. Si ces pays ne disposent pas du même niveau de protection des données personnelles que la France et l'Union européenne, le CHRU de Nancy prendra toutes les mesures nécessaires pour les protéger et s'engagera à assurer un niveau de sécurité équivalent à celui couvert par les lois françaises et européennes. Vous pourrez consulter les garanties appropriées prévues pour ce transfert et obtenir une copie des données transférées ou l'endroit où elles ont été mises à disposition en vous adressant au Délégué à la Protection des données (DPO).

VOS DROITS

Droit d'accès, de rectification, à l'effacement, à la limitation, d'opposition

Conformément au Règlement européen (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (règlement général sur la protection des données, RGPD) et à la loi « Informatique et Libertés » du 08 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès à vos données, d'un droit de rectification, d'un droit à l'effacement de vos données (« droit à l'oubli »), d'un droit à la limitation du traitement ainsi que d'un droit d'opposition au traitement de vos données à caractère personnel.

Droit de réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Vous pouvez adresser une réclamation (plainte) sur le site internet de la CNIL :
<https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>

Droit à l'information sur le traitement de vos données à caractère personnel

Vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données (DPO) par mail ou courrier à aux coordonnées suivantes :

CHRU de Nancy
Délégué à la Protection des Données (DPO)
29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – CO60034 - 54035 NANCY Cedex
Mail : dporecherche@chru-nancy.fr

Droit d'accès à vos données médicales

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Droit d'accès aux résultats globaux de la recherche

Vous pouvez connaître les résultats globaux de la recherche ; à l'issue de cette recherche, demandez au responsable scientifique de vous les transmettre, quand ils seront disponibles. La présentation de ces résultats ou les éventuelles publications dans des revues spécialisées, ne pourront en rien permettre votre identification (il s'agira de données collectives et non individuelles).

Vous pouvez exercer ces droits à tout moment et sans avoir à justifier votre décision auprès du Responsable Scientifique qui vous propose de participer à cette recherche. Certaines données préalablement collectées peuvent cependant ne pas être effacées si cette suppression est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche.

ASPECTS LEGAUX

Le CHRU de Nancy, en tant qu'organisme responsable de cette recherche, a enregistré cette recherche sur le registre de ses activités de traitement et le cas échéant s'est engagé à suivre

les exigences de la CNIL en terme de traitement des données à caractère personnel (méthodologie de référence MR-004).

Sans opposition de votre part dans un délai d'un mois suivant l'envoi de ce document d'information, les données disponibles dans votre dossier médical et le surplus de vos échantillons biologiques seront utilisés dans le cadre de la présente recherche.

SI VOUS SOUHAITEZ VOUS OPPOSER à l'utilisation de vos données ou de vos échantillons biologiques dans le cadre de cette recherche, il vous suffit de compléter le formulaire d'opposition ci-joint et de l'adresser à l'adresse suivante / envoyer un courrier mentionnant votre opposition à l'adresse suivante / en informer le Responsable Scientifique local qui vous propose de participer à cette recherche:

Dr HOPES Lucie

Service de Neurologie, CHU Nancy,

29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 54000 NANCY

FORMULAIRE D'OPPOSITION

Titre de la Recherche: Profil cognitif évolutif de patients présentant à la fois une perturbation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et un marqueur de neuro-inflammation : une étude française multicentrique

Organisme Responsable (le responsable du traitement des données) :
CHRU de Nancy dont le siège social est situé au 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – CO 60034 - 54035 NANCY cedex, représenté par son Directeur Général en exercice

Responsable Scientifique
Dr HOPES Lucie
03.83.85.23.77
29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
54000 Nancy

A REMPLIR PAR LA PERSONNE PARTICIPANT A LA RECHERCHE

Je soussigné(e), Madame/Monsieur

➤ NOM :

➤ PRENOM :

demande à faire valoir mon droit d'opposition à l'utilisation de mes données à caractère personnel dans le cadre de cette recherche.

De ce fait, je refuse que des données de mon dossier médical soient utilisées dans le cadre de cette recherche.

Date : ___/___/___

Signature :

1 RESUME DU PROTOCOLE

Acronyme Titre complet	Profil cognitif évolutif de patients présentant à la fois une perturbation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et un marqueur de neuro-inflammation : une étude française multicentrique
Organisme responsable	CHRU de NANCY
Responsable Scientifique Principal/Coordinateur	Dr HOPES Lucie, l.hopes@chru-nancy.fr
Nombre d'équipes associées	5
Version du protocole	Version 04 du 15/12/2020
Type d'étude	Recherche non interventionnelle impliquant la personne humaine Recherche sur données et échantillons existants
Justification / contexte	<p>La maladie d'Alzheimer est une maladie fréquente avec environ 225 000 nouveaux cas diagnostiqués par an.</p> <p>La co-pathologie inflammatoire tend à devenir plus présente et son rôle dans le profil évolutif n'est pas défini, seules quelques études se sont intéressées à la coexistence d'une encéphalite auto-immune et de la présence de biomarqueurs Alzheimer mais porte sur un très faible nombre de cas (jusque 6 seulement) (1).</p> <p>Les conduites à tenir devant ces patients ne sont pas clairement établies. Cette étude vise à investiguer (i) si les patients présentant à la fois une perturbation des biomarqueurs Alzheimer et un marqueur inflammatoire encéphalique ont un profil évolutif particulier et (ii) si une recherche systématique de marqueurs inflammatoires serait pertinente pour ralentir le déclin cognitif de ces patients.</p> <p><u>Références bibliographiques:</u></p> <p>1) Marcos Fernandez Suarez MD, Ezequiel I. Surace PhD, Miguel Riudavets MD, PhD & al; Alzheimer's Disease Biomarker Profile in Cerebrospinal Fluid of Individuals with Immune-Mediated Encephalitis; Journal of the American Geriatrics Society ; 2016 August 22</p>
Objectif Principal	Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et radiographiques des patients de l'étude à la date de diagnostic de leur trouble cognitif

Objectifs Secondaires	<ol style="list-style-type: none"> 1) Décrire l'évolution clinique des patients de l'étude à 1 an de la date de diagnostic de leur trouble cognitif 2) Décrire le taux de recours aux différentes aides médico-sociales lors de la première année suivant le diagnostic du trouble cognitif des patients de l'étude 3) Décrire les caractéristiques de la prise en charge thérapeutique mise en place lors de la 1^{ère} année suivant le diagnostic du trouble cognitif des patients de l'étude
Critère d'évaluation principal	Les caractéristiques cliniques (bilan neuropsychologique), biologiques (sang et ponction lombaire) et radiographiques ciblées sont celles recueillies au travers du bordereau de recueil
Critères d'évaluation secondaires	<ol style="list-style-type: none"> 1) L'évolution des paramètres cliniques suivants sera considérée entre la date de diagnostic et le suivi à 1 an : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> MMSE : différence absolue entre les scores au diagnostic et à 1 an <input type="checkbox"/> Score IADL différence absolue entre les scores au diagnostic et à 1 an 2) Les recours aux aides médico-sociales suivantes seront considérés : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Recours à des séjours de répit des aidants (Oui/Non) <input type="checkbox"/> Recours à l'APA/MDPH (Oui/Non) <input type="checkbox"/> Mise en place de mesures de protection juridique (Oui/Non) 3) Les caractéristiques suivantes de la prise en charge thérapeutique seront considérées : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mise sous corticothérapie (Oui/Non) <input type="checkbox"/> Mise en place de cures d'Ig IV (Oui/Non) <input type="checkbox"/> Autres thérapeutiques immunosuppressives (Oui/Non)
Justification de l'intérêt public de la recherche	<p>Identifier d'éventuelles situations cliniques où la recherche systématique de marqueurs inflammatoires semble intéressante : - à visée pronostique - à visée thérapeutique</p> <p>Cela permettra d'harmoniser nos pratiques au sein des CMRR (Centre Mémoire de Ressources et de Recherche) français.</p>
Méthodologie / Schéma de la recherche	Etude descriptive, observationnelle et rétrospective (étude Hors RIPH) multicentrique au sein des CMRR français volontaires (Lyon, Besançon, Toulouse, Nancy)

Produit(s) observé(s) dans recherche	Non applicable
Nombre de personnes inclus dans la recherche / d'échantillons nécessaires	Recrutement à visée exhaustive dans les différents centres participants
Critères d'Inclusion des personnes incluses dans la recherche / critères de choix des échantillons	<ul style="list-style-type: none"> - Patients consultant au CMRR pour lesquels un trouble cognitif a été diagnostiqué entre le 01/01/2015 et le 30/06/2020 - Patients ayant une perturbation d'au moins un des biomarqueurs Alzheimer : dosage de la protéine Tau ou de la phospho Tau supérieure aux normes du laboratoire (respectivement 350 pg/ml et 60 pg/ml) ou dosage de l'Amyloïde bêta (Aβ) 42 en dessous des normes du laboratoire (650 pg/ml) - Patients présentant au moins un des marqueurs inflammatoires suivants de l'encéphale : <ul style="list-style-type: none"> - Bandes oligoclonales dans le LCR. - Ac anti neuropile dans le LCR. - Hypersignaux FLAIR corticaux en IRM - Hypermétabolisme sur le TEP scan
Critères de Non-Inclusion des personnes incluses dans la recherche / critères de non-sélection des échantillons	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant un stade avancé (GDS > 5) de la maladie dès le diagnostic. - Durée entre les premiers symptômes cognitifs et la consultation au CMRR supérieure à 2 ans.
Modalités de recrutement des personnes incluses dans la recherche	<p>L'étude sera proposée à tout patient consultant au CMRR (Centre Mémoire de Ressources et Recherche) pour des troubles cognitifs objectifs.</p> <p>Les patients éligibles à l'étude recevront une lettre d'information leur présentant l'étude (par voie postale ou par remise en mains propres). S'ils le souhaitent, ils auront la possibilité de s'opposer à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche.</p>
Durées	Durée d'inclusion : de juin 2020 à juin 2021

Nature et origine des données recueillies	<ul style="list-style-type: none"> - Données socio-démographiques : sexe du patient ; âge ; métier exercé et niveau social ; antécédents personnels, intoxication éthylo-tabagique, facteurs de risque cardiovasculaire, cancer, ... ; antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou maladie auto-immune Données cliniques : lers symptômes ayant motivés la consultation ; type de troubles : dominance mnésique, exécutive, phasique, comportementale ; âge de début des troubles ; stade des troubles cognitifs (MCI, TCM) ; vitesse d'évolution jusqu'à une démence sévère avec impact sur la gestion des tâches quotidiennes (iadi, ...) ; présence ou non de crises d'épilepsie ; troubles psychiatriques ; troubles du sommeil ; traitements mis en place - Données paracliniques : examens complémentaires réalisés et les critères les ayant motivés ; résultats des différents examens de biologie et d'imagerie - Toutes données étant issues des dossiers médicaux des patients.
Mode de recueil des données à caractère personnel	<p>Recueil des données anonymisées dans un tableur électronique (Excel)</p> <p>Les données seront recueillies en conformité avec la MR004</p> <p>Création d'une table de correspondance stockée sur le serveur sécurisé du CHRU de Nancy, dont l'ouverture sera protégée par un mot de passe connu uniquement par le Dr Hopes et Mme Petitjean (interne du service)</p> <p>Transfert des imageries via serveur NEXUS ou EUREKA sécurisé après anonymisation des données d'imagerie (réalisée directement sur le logiciel)</p>
Méthodes et critères d'appariement	Non concerné
Circuit des données à caractères personnels et modalités de protection de leur confidentialité	<ul style="list-style-type: none"> - Circuit direct CMRR -> investigateur principal via bordereau de recueil de données. - Les modalités de dé-identification (initiales des patients) - Les moyens pour sécuriser les échanges : adresse mail sécurisée du CHRU de Nancy, serveur NEXUS ou EUREKA
Actes nécessitant de la logistique	Transfert des données d'imagerie via serveur NEXUS ou EUREKA
Evaluation des bénéfices liés à la recherche	<p>Identifier d'éventuelles situations cliniques où la recherche systématique de marqueurs inflammatoires semble intéressante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - À visée pronostique - À visée thérapeutique <p>Afin d'harmoniser nos pratiques au sein des CMRR (Centre Mémoire de Ressources et de Recherche) français.</p>

Analyse statistique	Descriptif des variables qualitatives sous la forme d'effectifs et de pourcentages et des variables quantitatives via la moyenne et l'écart-type ou la médiane et les valeurs extrêmes (selon la nature de la distribution)
Retombées attendues	Ralentir le déclin cognitif des patients présentant un profil particulier (à définir) en jouant sur la part inflammatoire de la maladie.
Financement	Non établi
Calendrier et organisation de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation d'une enquête sur les différentes pratiques au sein des CMRR afin d'évaluer si la recherche de marqueurs inflammatoires est réalisée de façon systématique ou non et sur quel profil de patients (sujet jeune, troubles cognitifs rapides, ...) mai 2020-juillet 2020 - Recueil des différentes données et élaboration de la base de données juillet 2020-juin 2021 - Analyse des données novembre 2020-juin 2021 <p>Les différents CMRR fourniront leurs données des patients entrant dans le cadre de l'étude.</p>

ATTESTATION DE METHODOLOGIE

(Résumé du projet)

Nom et Prénom du méthodologiste	REMEN Thomas
Service / Unité	UMDS – MPI – DRCI

Je soussigné, Thomas REMEN - méthodologiste à l'UMDS - certifie : (1) avoir élaboré la méthodologie de l'étude intitulée « *Profil cognitif évolutif de patients présentant à la fois une perturbation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et un marqueur de neuro-inflammation : une étude française multicentrique* » dont l'investigateur principal/coordonnateur est le Dr HOPES Lucie et (2) avoir validé la version du résumé du projet datée du 15/12/2020, en particulier le (les) objectif(s), le design de l'étude, la méthode d'échantillonnage, les critères de jugement et la stratégie d'analyse.

- Objectif principal : Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et radiographiques des patients de l'étude à la date de diagnostic de leur trouble cognitif
- Objectif secondaire : (i) Décrire l'évolution clinique des patients de l'étude à 1 an de la date de diagnostic de leur trouble cognitif ; (ii) Décrire le taux de recours aux différentes aides médico-sociales lors de la première année suivant le diagnostic du trouble cognitif des patients de l'étude et (iii) Décrire les caractéristiques de la prise en charge thérapeutique mise en place lors de la 1ère année suivant le diagnostic du trouble cognitif des patients de l'étude
- Design de l'étude : Etude descriptive, observationnelle et rétrospective (étude Hors RIPH), multicentrique au sein des CMRR français volontaires (Lyon, Besançon, Toulouse, Bordeaux, Nancy)

Dans ce cadre, je m'engage à apporter toute précision utile qui serait demandée par le comité scientifique de la DRCI.

Attestation faite à Vandoeuvre les Nancy, le 15/12/2020

Signature du Méthodologiste



Version du 03/02/2017

Page 1 sur 1

Demande d'imprimatur

Résumé de la thèse

Introduction : La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus fréquente dans le Monde. L'évolution des patients est variable avec une détérioration parfois rapide, ce qui soulève la question des facteurs précipitants associés. La dérégulation de la réponse inflammatoire et son rôle précipitant dans la neurodégénérescence survient probablement tôt dans l'évolution de la pathologie, mais cette part inflammatoire est difficile à quantifier au cours de la vie du patient.

L'objectif principal de notre étude est de décrire les phénotypes cliniques des patients qui ont une maladie d'Alzheimer et des marqueurs d'"encéphalite". La perspective serait d'établir des situations où une recherche systématique des marqueurs d'"encéphalite" serait intéressante dans un aspect pronostique et éventuellement thérapeutique.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle multicentrique dans cinq centres mémoire français sélectionnés par une enquête évaluant les pratiques de recherche des marqueurs de l'encéphalite chez les patients présentant des troubles cognitifs.

Résultats : 23 patients avec biomarqueurs Alzheimer perturbés et marqueurs « encéphalitiques » ont été inclus. L'âge moyen était de 70,7 ans (écart-type : 7,9 ans), 21,7% avaient une maladie d'Alzheimer à début précoce. La perte de points en 1 an sur le MMSE était de 3,14 points. 30% souffraient de crises d'épilepsie, 43,5% avaient des symptômes psychiatriques. Tous les patients avaient des marqueurs inflammatoires dont des bandes oligoclonales, 8 patients avaient des marqueurs radiologiques. Peu de patients ont reçu un traitement spécifique.

Conclusion : Le profil de nos patients ne diffère pas des patients Alzheimer "classiques". De plus, la plupart des cliniciens ne considéraient pas la présence de BOC dans leur prise en charge thérapeutique, mais le petit nombre de patients ne permet pas d'en évaluer la pertinence. Cette étude reste avant tout une étude pilote, une étude prospective avec des données cliniques et biologiques évolutives pourrait être intéressante.

TITRE EN ANGLAIS: Alzheimer's disease associated with inflammatory markers: what influence on the patients' clinical profile.

THESE : DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE NEUROLOGIE – ANNEE 2021

MOTS CLES : Maladie d'Alzheimer, MMSE, profil oligoclonal, encéphalite.

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye,
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex