

Analyse des méthodes d'évaluation neurocognitive au Maroc : La batterie Q-107 comme nouvel outil

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/03/2024

PAR

Monsieur **MARS Saad**

Pour l'obtention du diplôme de

Docteur en Médecine

MOTS-CLÉS

Démence, trouble neurocognitif, diagnostic, évaluation neurocognitive, MoCA, batterie Q-107, maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale, démence vasculaire, démence à corps de Lewy

Membres du jury :

M.	NAJDI Adil Professeur en médecine communautaire	Président du jury
M.	BELFKIH Rachid Professeur en neurologie	Directeur de thèse
M.	EL AMMOURI Adil Professeur en psychiatrie	Juge
M.	EL HANGOUCHE Abdelkader Jalil Professeur en physiologie	Juge
Mme.	JILLA Mariam Professeur en neurologie	Membre associée

DOYENS HONORAIRES :

Pr Mohamed Nourdine El Amine El Alami : 2014-2019
 Pr Mohamed Ahallat : 2019 - 2023

ORGANISATION DECANALE :

Doyen : Pr. Oulmaati Abdallah
 Vice doyen chargé des affaires pédagogiques : Pr. El Madi Aziz
 Vice doyen chargé de la recherche scientifique : Pr. Najdi Adil
 Vice doyenne chargée à la pharmacie : Pr. Chahboune Rajaa
 Secrétaire générale : Mme. Hanane Hammiche

LISTE DES PROFESSEURS :

Nom	Prénom	Spécialité	Cadre
AHALLAT	Mohamed	Chirurgie générale	PES
KHALLOUK	Abdelhak	Urologie	PES
EL HFID	Mohamed	Radiothérapie	PES
AIT LAALIM	Said	Chirurgie générale	PES
SBAI	Hicham	Anesthésie-Réanimation	PES
OULMAATI	Abdallah	Pédiatrie	PES
LABIB	Smael	Anesthésie-Réanimation	PES
MELLOUKI	Ihsane	Gastro-entérologie	PES
CHATER	Lamiaie	Chirurgie pédiatrique	PES
ALLOUBI	Ihsan	Chirurgie thoracique	PES
ABOURAZZAK	Fatima Ezzahra	Rhumatologie	PES
AGGOURI	Mohamed	Neurochirurgie	PES
GALLOUJ	Salim	Dermatologie	PES
EL MADI	Aziz	Chirurgie pédiatrique	PES
SHIMI	Mohammed	Traumatologie-orthopédie	PES
FOURTASSI	Maryam	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	PES
BENKIRANE MTITOU	Saad	Gynécologie-obstétrique	PES
RISSOUL	Karima	Analyses Biologiques Médicales et Microbiologie-Virologie	PES
RAISSUNI	Zainab	Cardiologie	PES
HAMMI	Sanaa	Pneumologie	PES

NAJDI	Adil	Médecine Communautaire	PES
SOUSSE TANANI	Driss	Pharmacologie	PES
EL HANGOUCHE	Abdelkader Jalil	Cardiologie (Physiologie)	PES
CHRAIBI	Mariame	Anatomie et Cytologie Pathologique	PES
BERRADA	Mohammed	Mathématiques appliquées	PES
BOURKIA	Myriem	Médecine Interne	P. Agrégée
EL M'RABET	Fatima Zahra	Oncologie Médicale	P. Agrégée
MADANI	Mouhcine	Chirurgie Cardio-Vasculaire	P. Agrégé
AGGOURI	Younes	Chirurgie Générale (Anatomie)	P. Agrégé
BENKACEM	Mariame	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	P. Agrégée
BELFKIH	Rachid	Neurologie	P. Agrégé
EL BAHLOUL	Meriem	Ophthalmologie	P. Agrégée
EL BOUSSAADNI	Yousra	Pédiatrie	P. Agrégé
KHARBACH	Youssef	Urologie	P. Agrégé
IDRISSI SERHROUCHNI	Karima	Histologie-Embryologie- Cytogénétique	P. Agrégée
RKAIN	Ilham	Oto-Rhino-laryngologie	P. Agrégée
EL AMMOURI	Adil	Psychiatrie	P. Agrégé
RACHIDI ALAOUI	Siham	Radiologie	P. Agrégée
KHALKI	Hanane	Analyses Biologiques Médicales (Biochimie)	P. Agrégée
AIT BENALI	Hicham	Traumatologie Orthopédie (Anatomie)	P. Agrégé
ASSEM	Maryam	Néphrologie	P. Agrégée
MOTIAA	Youssef	Anesthésie-Réanimation	P. Agrégé
NYA	Samir	Médecine légale	P. Agrégé
SELLAL	Nabila	Radiothérapie	P. Agrégée
REGRAGUI	Safae	Hématologie clinique	P. Agrégée
MOUSTAIDE	Houda	Gynécologie-obstétrique	P. Agrégée
EL AOUD	Noureddine	Chimie	P. Agrégé
CHAHBOUNE	Rajaa	Biologie moléculaire	P. Habilitée
ESSENDUBI	Mohammed	Biophysique moléculaire	P. Habilité
LAAMECH	Jawhar	Biophysique moléculaire	P. Habilité

PLAN

Table des matières

Dédicaces et remerciements.....	8
Dédicaces.....	9
Remerciements :	11
Liste des abréviations.....	13
Liste des tableaux.....	17
Liste des figures.....	20
Introduction.....	22
Recherche bibliographique	25
I] Définitions :	26
II] Epidémiologie :	26
1) Incidence et prévalence :	26
2) Mortalité :.....	27
3) Morbidité :.....	27
4) Facteurs de Risque :	27
5) Etiologies :	29
III] Diagnostic :.....	29
1) Outils destinés au patient :.....	32
2) Outils destinés aux proches aidants du patient :	35
IV] Diagnostic étiologique :	37
1) Maladie d'Alzheimer :	37
2) Démence Vasculaire :.....	49
3) Démences à Corps de Lewy :.....	63
4) Démences frontotemporales :	67
5) Autres étiologies :.....	74
6) Tableau récapitulatif des particularités des étiologies de la démence sus-discutées :	75
Matériels et Méthodes.....	76
I] Présentation de l'étude :.....	77
1) Problématique :.....	77
2) Objectifs de l'étude :	77
3) Lieu de l'étude :.....	78
4) Type de l'étude :.....	78
III] Méthodes :	78
1) Sélection de patients :.....	78
2) Recueil de données :	79
3) Analyse de données :.....	79

IV] Considérations éthiques :	79
Résultats.....	80
I] Caractéristiques épidémiologiques de notre échantillon :	81
1) Répartition en « cas » et « témoins »	81
2) Répartition de l'échantillon selon le sexe, l'âge et le niveau culturel (NC) :.....	81
3) Répartition selon l'habitat et le lieu de provenance :	83
4) Répartition selon les antécédents et facteurs de risque :.....	84
5) Le délai de consultation :	86
6) Répartition selon le stade de la maladie :	86
7) Répartition selon l'étiologie :	86
8) Répartition selon la symptomatologie :	87
9) Répartition selon examens paracliniques effectués :	87
II] Comparaison des caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon « cas » et « témoin » :	88
1) Âge :.....	88
2) Niveau culturel :	89
3) Sexe :	89
4) ATCD :	89
III] Scores sur le test MoCA et la batterie Q-107 :	91
1) Moyennes des scores :	91
2) Scores sur les tests neurocognitifs en fonction du sexe :	91
3) Scores sur les tests neurocognitifs en fonction de l'âge :	92
4) Scores sur les tests neurocognitifs en fonction du NC :	93
5) Capacité discriminative :	95
Discussion.....	97
Profil épidémiologique des personnes atteintes de démence :.....	98
Âge, sexe et NC:.....	98
Antécédents :	100
Délai de consultation :	101
Etiologies :	102
Scores sur les tests neurocognitifs :	103
En fonction du sexe :	103
En fonction de l'âge :	103
En fonction du NC :.....	104
Capacité discriminative :	105
Démarche diagnostique de la démence :.....	106
Limites de l'étude :	110

Conclusion	112
Résumé.....	114
Résumé.....	115
Abstract	116
الملخص	117
Liste des références.....	118
Annexe.....	144
Annexe I : Test MoCA en arabe dialectale marocaine	145
Annexe II : Echelle de Lawton.....	146
Annexe III : Fiche d'exploitation	147
Serment d'Hippocrate	150

Dédicaces et **remerciements**

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mon cher grand-père,

Tu as toujours été une source de confort et de bonne humeur. Je serai éternellement reconnaissant pour ton support continu, ta douceur, ton humour, tes prières et ton encouragement. Ta mémoire restera à jamais gravée dans mon esprit. Ce travail est dédié à toi.

A mes chers parents,

Je serai à jamais redevable pour votre amour et soutien inconditionnels et continus. Vous n'avez jamais ménagé d'efforts pour assurer l'épanouissement moral et intellectuel de trois enfants. Votre dévouement sans faille envers chacun de nous a créé un environnement propice à la réussite. Cette thèse est un reflet de l'acharnement et du dévouement que vous avez investis dans notre éducation. Cette réalisation est aussi la vôtre. Je ne pourrais jamais exprimer la profondeur de ma gratitude envers vous. Je vous aime.

A mes chers sœur & frère,

Merci pour vos conseils, votre patience et votre amitié inestimables. Votre compréhension, vos encouragements et votre guidance ont été des piliers fondamentaux dans la réalisation de cette thèse.

A ma famille,

Vous êtes une source infinie d'inspiration et de motivation. Votre amour, votre soutien et vos encouragements ont été fondamentaux dans ma réussite. Merci d'avoir contribué à ma croissance tant personnelle qu'académique.

A mes amis précieux,

Je suis fier d'avoir partagé les hauts et les bas de ce parcours académique avec des personnes si exceptionnelles. Ces années d'études, quoique longues, ont paru rapides à vos côtés. Votre amitié et votre

humour ont été un pilier pour moi au long de mes études. Cette thèse est aussi le fruit de nos moments de partage et d'entraide. Merci.

À tous ceux qui ont contribué à mon parcours universitaire, Chaque interaction, qu'elle ait été marquée par des discussions stimulantes, des conseils éclairés ou simplement par une présence bienveillante, a contribué à enrichir mon expérience. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toute personne ayant contribué à mon parcours. Cette thèse est le résultat de ces multiples contributions, et je vous adresse mes remerciements chaleureux pour avoir partagé ce voyage avec moi. Votre impact a été inestimable, et je suis reconnaissant pour chaque pierre que vous avez ajoutée à l'édifice de mon éducation.

Remerciements :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ma thèse de doctorat en médecine. Votre soutien inestimable a joué un rôle crucial dans la concrétisation de ce travail, et je tiens à vous exprimer mes remerciements les plus sincères.

*Tout d'abord, je souhaite adresser mes remerciements les plus chaleureux au **Professeur BELFKIH Rachid**, Mon Directeur de Thèse. Votre expertise et votre partage ont été des éléments essentiels pour la réussite de ce travail, et je suis reconnaissant de la chance de vous avoir comme guide.*

*Je souhaite exprimer ma reconnaissance envers vous, **Professeur NAJDI Adil**, le président du jury, pour avoir accepté de présider cette soutenance. Votre présence a ajouté une dimension significative à ce moment important de mon cursus académique.*

*Un grand merci également à vous, **Professeur EL HANGOUCHE Abdelkader Jalil** et à vous, **Professeur EL AMMOURI Adil**, d'avoir accepté de juger ma thèse. Votre engagement et vos conseils altruistes ont été d'une valeur inestimable tout au long de mon parcours universitaire.*

*Un immense merci à vous, **Professeur JILLA Mariam**, pour votre confiance, vos conseils avisés et votre disponibilité constante. Vos connaissances approfondies et vos conseils ont grandement enrichi ma thèse, et je suis honoré d'avoir pu bénéficier de votre expérience.*

Je ne saurais conclure sans exprimer mes remerciements sincères à tous les participants de l'étude. Mes remerciements s'étendent également à tout le personnel et aux résidents des maisons de retraite de la région, sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible. Je tiens aussi à exprimer ma profonde gratitude envers les résidents des services de neurologie et de médecine communautaire du CHU de Tanger. Vos contributions ont significativement enrichi ce travail, et je suis reconnaissant pour tout ce que j'ai appris de vous.

Enfin, mes remerciements vont à tous mes professeurs, et à toutes les personnes qui, par leurs échanges, leurs discours, leurs critiques constructives et leurs conseils, m'ont guidé tout au long de mon cursus académique.

Liste des abréviations

AAC : Angiopathie Amyloïde Cérébrale
AChE: Acétylcholinestérase
ADDTC : Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers
ADI : Alzheimer's Disease International
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
APOE : Apolipoprotéine E
APP : Protéine Précurseur de l'Amyloïde
APP: protéine précurseur de l'amyloïde
APP-G : Aphasie Progressive Primaire Agrammatique
APP-L : Aphasie Progressive Primaire Logopénique
APP-S : Aphasie Progressive Primaire Sémantique
ARN : Acide Ribonucléique
ASS : Afrique Subsaharienne
ATCD : Antécédents
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVCI: Accident Vasculaire Cérébral Ischémique
AVQ: Activités de la vie quotidienne
A β : Amyloïde- β
BHE: Barrière hémato-encéphalique
CDK: kinase cycline-dépendante
CIM-11 : Classification Internationale des Maladies, 11^{ème} révision
Courbe ROC : Courbe Receiver Operating Characteristic
DALY: Disability-Adjusted Life Years
DD : Diagnostic Différentiel
DFT: Démence Fronto-Temporale
DFT-C : Démence Fronto-Temporale Comportementale
DLB : Dementia with Lewy Bodies
DRO: Dérivé Réactifs de l'Oxygène
DSM-I: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 1^{ère} édition
DSM-II: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 2^{ème} édition
DSM-III: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 3^{ème} édition
DSM-III-R: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 3^{ème} édition, révisée
DSM-IV: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 4^{ème} édition
DSM-IV-TR: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 4^{ème} édition, texte révisé
DSM-V: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition
DSM-V-TR: Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition, texte révisé
DT2 : Diabète sucré de Type 2
DVa: Démence Vasculaire

DVISC : Démence Vasculaire Ischémique Sous-Corticale
ENF: Enchevêtrement neurofibrillaire
FDG: Fluoro-2-DéoxyGlucose
FDR : Facteurs de Risque
FDRCV : Facteurs de Risque Cardiovasculaire
FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequences
HAND: HIV Associated Neurocognitive Disorder
HTA : Hypertension Artérielle
IQCODE: Informant Questionnaire of Cognitive DEFicit in the Elderly
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
LBD: Lewy Body Dementias
LTC : Lésion Traumatique Cérébrale
MA: Maladie d'Alzheimer
MCI : Mild Cognitive Impairment
MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob
MCV : Maladie cérébrovasculaire
MENA : Moyen-Orient et en Afrique du Nord
MMSE : Mini Mental State Examination
MoCA : Montreal Cognitive Assessment
NC : Niveau Culturel
NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke–
Alzheimer Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN: National Institute for Neurological Disorders and Stroke avec l'Association
Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NO: Oxyde Nitrique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDD : Parkinson's Disease Dementia
PET: Tomographie par Emission de Protons
PL: Ponction Lombar
PRI : Pays à Revenu faible et Intermédiaire
PSEN1 : Préséniline 1
PSEN2 : Préséniline 2
p-tau: Protéine tau hyperphosphorylée
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SO: Stress Oxydant
SPECT : Tomographie par émission monophotonique
TCL : Trouble Cognitif Léger
TCSP : Trouble du Comportement en Sommeil Paradoxal
TCV : Trouble Cognitif vasculaire

TDM: Tomodensitométrie

TDP-43 : Transactive-response DNA-binding Protein 43

TNC: Trouble Neurocognitif

USD : Dollars Américains

VASCOG : Diagnostic criteria for VAScular COGnitive disorders

VPN : Valeur Prédicative Négative

VPP : Valeur Prédicative Positive

YLD: Years Lived with Disability

YLL: Years of Life Lost

Liste des tableaux

Tableau I : Critères DSM-III-R du diagnostic de démence.

Tableau II : Les critères diagnostiques de démence selon le DSM-IV-TR.

Tableau III : Les critères diagnostiques du DSM-V pour le TNC mineur.

Tableau IV : Les critères diagnostiques du TNC majeur selon le DSM-V.

Tableau V : Critères NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Tableau VI : Echelle de Fazekas.

Tableau VII : Tableau comparatif entre les critères diagnostiques de l'ADDTC et du NINDS-AIREN.

Tableau VIII : Comparaison des critères cliniques avec l'étude histopathologique des cerveaux, d'après Gold et al.

Tableau IX : Critères diagnostiques du DSM-V pour le TCV.

Tableau X : Critères diagnostiques VASCOG pour le TCV.

Tableau XI : Tableau comparatif entre la DLB et la PDD.

Tableau XII : Tableau récapitulatif pour les caractéristiques des DFT.

Tableau XIII : Critères diagnostiques de la DFT-C.

Tableau XIV : Critères diagnostiques de l'APP.

Tableau XV : Récapitulatif des particularités des étiologies de la démence.

Tableau XVI : Tableau descriptif des âges de notre échantillon.

Tableau XVII : Répartition de notre échantillon selon le NC.

Tableau XVIII : Signes radiologiques de notre échantillon selon l'étiologie.

Tableau XIX : Répartition de notre échantillon selon l'âge.

Tableau XX : Répartition de notre échantillon en tranches d'âges.

Tableau XXI : Répartition selon le niveau culturel.

Tableau XXII : Répartition de notre échantillon selon le sexe.

Tableau XXIII : FDRCV de notre échantillon.

Tableau XXIV : ATCD familiaux de démence dans notre échantillon.

Tableau XXV : Scores de notre échantillon sur les tests d'évaluation neurocognitive.

Tableau XXVI : Scores de notre échantillon sur la batterie Q-107 et le test MoCA.

Tableau XXVII : Corrélation entre les scores sur le MoCA et sur la batterie Q-107.

Tableau XXVIII : Scores de notre échantillon sur le test MoCA et la batterie Q-107 selon le sexe.

Tableau XXIX : Scores de notre échantillon sur le test MoCA et la batterie Q-107 en fonction de l'âge.

Tableau XXX : Corrélation entre l'âge et les scores de notre échantillon sur les tests neurocognitifs.

Tableau XXXI : Scores de notre échantillon sur le test MoCA et la batterie Q-107 selon le NC.

Tableau XXXII : Corrélation entre les scores de notre échantillon sur les examens neurocognitifs et leur NC.

Tableau XXXIII : Capacité discriminative de la batterie Q-107 selon le point de coupure.

Tableau XXXIV : Capacité discriminative du test MoCA selon le point de coupure.

Tableau XXXV : Délai de consultation après l'apparition des premiers symptômes de démence dans 4 études.

Tableau XXXVI : Etiologies des syndromes démentiels dans six études africaines

Tableau XXXVII : Score moyen sur le test MoCA en fonction du niveau d'éducation formelle dans l'étude de Khatib et al.

Tableau XXXVIII : Capacité discriminative du MoCA marocain en fonction du score seuil dans 3 études.

Liste des figures

Figure I : Récapitulatif de la physiopathologie de la MA.

Figure II : IRM objectivant une atrophie hippocampique associée à une atrophie corticale.

Figure III : TDM objectivant une atrophie hippocampique chez une patiente atteinte de MA.

Figure IV : IRM d'un patient dans notre échantillon présentant une AAC.

Figure V : IRM d'un patient dans notre échantillon objectivant multiples micro-hémorragies.

Figure VI : IRM objectivant des plages séquellaires frontales droites.

Figure VII : Coupe sagittale d'une IRM en T1 objectivant une atrophie cortico-sous-corticale globale.

Figure VIII : Coupe axiale d'une IRM en séquence FLAIR objectivant une atrophie cortico-sous-corticale globale.

Figure IX : Coupe coronale d'une IRM en T2 objectivant une atrophie cortico-sous-corticale globale.

Figure X : IRM objectivant une leucoaraïose de grade 2 selon l'échelle de Fazekas.

Figure XI : IRM objectivant une leucoaraïose de grade 3 selon l'échelle de Fazekas.

Figure XII : TDM objectivant une atrophie cortico-sous-corticale.

Figure XIII : Angio-IRM objectivant une athérosclérose intracrânienne.

Figure XIV : IRM injectée objectivant une atrophie frontale.

Figure XV : Répartition de notre échantillon en tranches d'âges.

Figure XVI : Répartition de notre échantillon selon les sexes.

Figure XVII : Répartition de l'échantillon selon l'habitat.

Figure XVIII : Communes d'habitat de notre échantillon.

Figure XIX : Répartition de notre échantillon selon leurs FDRCV.

Figure XX : Répartition de l'échantillon selon l'usage de toxiques.

Figure XXI : Antécédents de notre échantillon.

Figure XXII : ATCD de cas similaires dans la famille.

Figure XXIII : Répartition des patients selon l'étiologie de leur démence.

Figure XXIV : Symptomatologie du syndrome démentiel de notre échantillon.

Figure XXV : Répartition des ATCD de notre échantillon.

Figure XXVI : Moyennes des scores de notre échantillon sur le test MoCA en fonction de l'âge.

Figure XXVII : Moyennes des scores de notre échantillon sur la batterie Q-107 en fonction de l'âge.

Figure XXVIII : Moyennes des scores de notre échantillon sur le test MoCA en fonction du NC.

Figure XXIX : Moyennes des scores de notre échantillon sur la batterie Q-107 en fonction du NC.

Figure XXX : Courbes ROC pour la batterie Q-107 et le test MoCA.

Figure XXXI : Scores moyens des témoins sur le test MoCA dans l'étude de Azdad et al.

Figure XXXII : Moyennes des scores sur le test MoCA dans l'étude de Azdad et al.

Introduction

La démence, un trouble largement répandu et de plus en plus prévalent, constitue un défi majeur pour les systèmes de santé du monde. Il s'agit d'un syndrome lourd occasionnant chez les sujets atteints un déclin cognitif chronique touchant différentes fonctions supérieures, et engendrant souvent une perte d'autonomie chez ces sujets. Ceci en fait une des principales sources de mortalité et de morbidité dans le monde. Elle représente 11,9 % des années de vie affectées par l'incapacité en raison de maladies non transmissibles, et elle est actuellement la septième cause de décès globalement [1]. En outre, la démence est un des troubles les plus coûteux globalement, tant en termes de dépenses directes qu'indirectes. Selon des estimations récentes, son coût mondial dépasse aujourd'hui les 818 milliards de dollars américains (USD), et d'ici 2028, il est projeté que cette charge excèdera les 2 trillions USD [2]. Ce fardeau est le souvent partagé par plusieurs personnes ; la personne atteinte elle-même, sa famille immédiate, les aidants et les systèmes de santé, sociaux, juridiques et financiers de la communauté dans son ensemble [3].

Les dernières estimations de l'OMS évalueraient le nombre de patients atteints de démence à plus de 55 millions de personnes globalement, dont plus de 60% habitent des pays à revenu faible et intermédiaire (PRI), avec près de 10 millions de nouveaux cas chaque année [4]. De plus, il est prédit que ce chiffre devrait presque doubler tous les 20 ans [5]. Le Maroc ne dispose d'aucune statistique officielle sur les caractéristiques épidémiologiques de la démence. Cependant, l'ADI (Alzheimer's Disease International) a estimé, en employant la méthode de Delphi, une prévalence de 8.7% chez la population nord-africaine âgée de 60 ans et plus, ce qui se traduirait en plus de 371 000 de personnes souffrant de démence au royaume [6].

Ce nombre, déjà en centaines de milliers, est malheureusement destiné à croître. L'incidence de la démence augmente considérablement avec l'âge. En effet, l'incidence annuelle de la démence est estimée à 2% chez les patients âgés de 65 ans et plus, et ce chiffre double ensuite par tranche de 5 ans [7]. A mesure que les populations du monde entier continuent de jouir d'une espérance de vie plus longue, le fardeau de la démence sur les individus, les familles et les sociétés ne cesse de croître, ce qui en fait une réelle préoccupation mondiale. Ce vieillissement des populations est une tendance universelle résultant des progrès en matière de soins de santé, de meilleures conditions de vie et d'autres facteurs socio-économiques. En effet, en 2020, le nombre de personnes âgées de 60 ans et plus a dépassé celui des enfants âgés de moins de 5 ans sur l'échelle globale [8]. Au Maroc, on compte actuellement 11.74% de sujets dont l'âge est supérieur ou égal à 60, ce qui équivaut à 4.265 millions de personnes. De plus, l'espérance de vie à la naissance, actuellement estimée à 76.8 ans selon les statistiques marocaines de 2021, [9] ne fait qu'augmenter, et avec elle, l'incidence de troubles liés à l'âge, dont la démence.

Tous ces éléments appuient l'importance primordiale d'élaborer une stratégie diagnostique appropriée, qui soit bien codifiée et adaptée à notre contexte afin de fournir la base d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge efficace. En effet, le diagnostic précoce et précis du syndrome démentiel ainsi que de son étiologie est fondamentale pour ralentir l'évolution naturelle de la maladie, en aidant à maintenir, voire améliorer les fonctions neurocognitives

des patients. Elle permet également aux personnes atteintes et à leurs aidants de planifier l'avenir et de faire des changements de mode de vie appropriés qui pourraient contribuer à maintenir leur qualité de vie plus longtemps [10].

Le diagnostic de la démence repose sur l'affrontement d'un ensemble d'arguments, dont le principal est la mise en évidence d'un déclin cognitif par rapport à un état antérieur. Au Maroc, en pratique courante, nous utilisons les tests neuropsychologiques MoCA (Montreal Cognitive Assessment) & MMSE (Mini-Mental State Examination) à la recherche d'anomalies sur ce plan. Cependant, nous remarquons anecdotiquement que les réponses à certaines questions des deux tests sont régulièrement fausses chez plusieurs patients analphabètes, quel que soit leur statut neurocognitif, et que leurs scores sont généralement inférieurs à leurs homologues du même âge, scolarisés et non déments. Il est aussi important de noter que les études de validation de ces outils ont été menées devant la population marocaine ont inclus des participants ayant au moins un niveau d'éducation primaire [11], [12]. Il est donc important d'évaluer leurs performances devant une population analphabète, d'autant plus que le taux d'analphabétisme reste toujours élevé au Maroc. Le dernier recensement général de la population (de 2014) rapporte que 32.2% des marocains seraient analphabètes (22.2% chez les hommes et 42.1% chez les femmes) [13], soit plus de 10 millions de personnes. La large majorité de ces personnes sont dans la tranche d'âge à risque de développer une démence. D'où l'intérêt d'évaluer les performances diagnostiques de différents outils devant cette population, afin de nous permettre, éventuellement, de développer des stratégies diagnostiques bien codifiées et adaptées aux spécificités de notre population.

La batterie Q-107 a récemment été élaborée dans l'objectif de pouvoir analyser les fonctions cognitives de la population marocaine aussi objectivement que possible, sans présupposition du niveau culturel. Il s'agit d'une batterie de 17 épreuves simples, familières à notre population, qui ne requièrent pas de stratégies cognitives typiquement développées au cours d'un cursus professionnel ou scolaire, chacune évaluant un éventail de fonctions neurocognitives. De plus, pendant toutes les étapes de sa conception, une attention particulière a été portée pour limiter les influences des biais culturels sur l'évaluation neuropsychologique. Cette thèse a pour but d'évaluer les performances de la batterie, dans le cadre de la première phase d'une étude diagnostique de validation. L'objectif ultime étant de contribuer aux étapes futures de validation, ouvrant ainsi la voie à une utilisation plus étendue et fiable dans le domaine de l'évaluation neuropsychologique.

Dans les sections à venir de cette thèse, nous analyserons les modalités d'évaluation des fonctions neurocognitives les mieux adaptées à la population marocaine. Nous étudierons également le profil épidémiologique de la démence, et évaluerons les performances diagnostiques de la batterie Q-107 ainsi que du MoCA en analysant les facteurs qui influencent la réponse sur ces tests. En comprenant pleinement ces aspects, nous visons à sortir avec des recommandations qui contribueraient aux efforts de codification de la prise en charge diagnostique de la démence au Maroc, et ultimement la qualité de vie des personnes atteintes.

Recherche **bibliographique**

I] Définitions :

Plusieurs définitions ont été proposées pour la démence. Les plus couramment utilisées étant celles de l'OMS, la CIM-11, et du DSM.

L'OMS définit la démence comme étant un déclin progressif de la mémoire et de l'idéation, suffisamment important pour impacter les activités de la vie quotidienne, apparu depuis au moins 6 mois, associé à au moins un trouble suivant : langage, calcul, jugement, praxies, gnosies, altération de la pensée abstraite, ou modification de la personnalité [14].

Selon la définition de la CIM-11 : La démence est un syndrome dû à un processus pathologique, le plus souvent chronique et progressif, caractérisé par une altération d'au moins deux domaines cognitifs (tels que la mémoire (le plus fréquemment atteint), les fonctions exécutives, l'attention, l'idéation, le langage, le jugement, la vitesse psychomotrice, la cognition sociale, ...), tenant compte du niveau de fonctionnement antérieur de la personne. La déficience cognitive ne doit être attribuable ni au vieillissement normal, ni à une intoxication ou un sevrage récent de substances, et doit être suffisamment marquée pour retentir sur les activités de la vie quotidienne de la personne [15]

D'après le DSM V, la démence est un syndrome insidieux et progressif se caractérisant par des déficits dans au moins un domaine neurocognitif (mémoire, praxie, attention, fonctions exécutives, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale). Ces déficits cognitifs doivent constituer un déclin par comparaison aux capacités antérieures, et ne doivent pas être liés à un delirium ou à une affection psychiatrique [16].

Le mot « démence » est, donc, utilisé à titre générique pour désigner un syndrome commun à plusieurs affections qui se manifeste par : une détérioration progressive, étalée sur un nombre important d'années, des fonctions neurocognitives et psycho-comportementales [17] et évoluant naturellement vers une perte d'autonomie.

II] Epidémiologie :

1) Incidence et prévalence :

Actuellement, plus de 55 millions de personnes dans le monde sont atteintes de démence, avec près de 10 millions de nouveaux cas diagnostiqués annuellement [4]. Les estimations actuelles de l'OMS indiquent qu'en 2050, 150 millions de personnes, soit une augmentation de 204 % par rapport à 2017, vivront avec la démence [18], [19], dont la majorité se trouveront dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRI), notamment en Afrique. [20] Il est projeté que d'ici 2050, plus de 68 % des personnes souffrant de démence résideront dans les PRI. Ceci peut être expliqué par le fait que deux tiers de la population mondiale des personnes âgées (âgées de 65 ans et plus) résident dans des PRI, et que l'Afrique conserve le taux de croissance démographique annuel moyen le plus élevé au monde depuis l'an 2000 [21] [22].

Les informations sur l'incidence de la démence en Afrique sont actuellement rares. Il existe quatre rapports récents sur l'incidence de la démence en Afrique de l'Ouest, un rapport en Afrique centrale, et un en Afrique du Nord. Les estimations actuelles de l'incidence en Afrique subsaharienne (ASS) sont similaires à celles des autres PRI, à savoir 13,26 pour 1 000 personnes par an, ce qui implique 367 698 nouveaux cas chaque année [2], [23]. Pour l'Afrique du Nord, une récente revue de l'épidémiologie de la démence au Moyen-Orient et en Afrique du Nord (MENA) a rapporté une incidence brute de 27 pour 1 000 sur une période de 20 ans pour l'Égypte [24].

Comme la prévalence, les taux d'incidence annuels signalés de la démence en Afrique sont généralement plus bas que les taux rapportés parmi les populations de personnes âgées vivant en Europe et en Amérique du Nord [25].

2) Mortalité :

Dans le monde entier, la démence est actuellement la septième cause de décès, la deuxième cause de décès parmi les maladies neurologiques et l'une des principales causes d'invalidité et de dépendance chez les personnes âgées dans le monde [4]. Par contre, une étude de cohorte américaine publiée en 2020 a estimé qu'environ 14 % des décès parmi les Américains âgés de 70 ans et plus, entre 2000 à 2009, étaient attribuables à la démence, tandis que seulement 5 % des certificats de décès auraient cité la démence comme cause de décès pour ce groupe d'âge à cette période, indiquant une sous-déclaration [26], et donc une sous-estimation de la mortalité de la maladie.

3) Morbidité :

Selon le système de classification de la Charge Mondiale de Morbidité le plus récent, la démence est passée de la 12^{ème} maladie ou blessure la plus lourde aux États-Unis en 1990 à la sixième en 2016 en termes d'années de vie ajustées en fonction de l'incapacité (Disability-Adjusted Life Years : DALY). En 2016, la démence occupait la quatrième place en termes d'années de vie perdues (Years of Life Lost : YLL) et la 19^{ème} en termes d'années vécues avec une incapacité (Years Lived with Disability : YLD) [27].

4) Facteurs de Risque :

a- Facteurs de risques (FDR) non modifiables :

Âge : L'âge est le facteur de risque non modifiable le plus solidement établi pour les troubles cognitifs et la démence. Diverses études soutiennent l'association entre la prévalence ainsi que l'incidence de la démence dans le contexte africain. [2], [23], [24], [28], [29], [30], [31], [32], [33].

Facteurs génétiques : Certains loci/allèles génétiques ont été associés aux phénotypes de démence en Afrique, le gène de l'apolipoprotéine E (APOE) étant le plus étudié [2]. Alors que l'allèle APOE ε2 est protecteur [34], l'allèle APOE ε4 augmente le risque de MA chez les Caucasiens [35], mais pas de manière concluante chez les populations indigènes africaines

(en particulier celles en ASS). Des études de population plus âgées ont trouvé que l'association était faible ou inexistante entre APOE ε4 et le déclin cognitif [36] ou la MA [22], [28]–[30].

Des études au Maroc ont signalé d'autres associations génétiques de la MA avec des mutations dans les gènes de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), de la préséniline 1 (PSEN1) et de la préséniline 2 (PSEN2) [37], [38].

Une étude de cohorte tunisienne n'a pas signalé d'association majeure du gène TREM2 avec la MA à début tardif [39], mais le polymorphisme 4G/5G de l'inhibiteur de l'activateur de plasmine 1 (PAI-1) a été associé à un risque accru de démence [40]. Il est fort probable que plusieurs facteurs génétiques protecteurs ou prédisposants restent à découvrir.

b- FDR Modifiables :

Facteurs de risques cardio-vasculaires (FDRCV) : Plusieurs études ont démontré des associations entre les FDRCV tels que l'hypertension artérielle (HTA) [41], [42], le diabète sucré de type 2 (DT2) [43], [44], la dyslipidémie, le tabagisme et l'AOMI, et les troubles cognitifs, ainsi que les phénotypes de la démence [45].

Le trouble cognitif léger (TCL), ou Mild Cognitive Impairment (MCI) est un stade précurseur de la démence. Dans une étude communautaire menée dans le sud du Nigeria, la MCI était associée à la pression artérielle moyenne [36], tandis qu'une étude communautaire ougandaise a trouvé une association entre la déficience cognitive et les plaques d'athérome dans les artères carotides [46]. L'HTA et le DT2 ont également été identifiés comme des comorbidités associées dans des cohortes de patients atteints de démence dans des hôpitaux nigériens. [47], [48], [49]. Une étude menée au Nigéria a aussi objectivé une corrélation entre le tabagisme et l'incidence de la démence [50].

Littérature et éducation : Comme le montre la littérature existante sur la démence en Occident, des études en provenance d'Afrique ont également démontré une association entre un faible niveau de scolarité et un risque accru de démence [33], [51], [52], ce qui est corroboré par les études faites sur la réserve cognitive [53], [54], [55].

Facteurs de mode de vie : Les marqueurs de la malnutrition, tels qu'un indice de masse corporelle réduit [50], [51], une circonférence musculaire du bras faible [50], [56], [57], une circonférence du bras moyen-supérieur basse et une faible consommation d'aliments gras, ont été associés à la démence [56]. La sous-nutrition, en particulier avec une faible consommation d'aliments riches en matières grasses, a été associée à la prévalence de la démence dans une étude impliquant deux pays d'Afrique centrale [56], [58]. D'après les données de l'Étude Study on Global AGEing and Adult Health (SAGE) de l'OMS sur le vieillissement et la santé des adultes, une enquête transversale menée dans la communauté en Afrique du Sud a démontré une association entre l'insécurité alimentaire et les troubles cognitifs [59].

VIH et autres infections : De nombreuses preuves démontrent que le VIH est une cause de troubles neurocognitifs [2]. Une proportion importante des personnes vivant avec le VIH est diagnostiquée avec un trouble neurocognitif associé au VIH (HAND) HIV Associated Neurocognitive Disorder [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66]. Plus de 11,3 millions de personnes atteintes de VIH sont affectés par le HAND, et il a été suggéré que le fardeau du HAND en Afrique devrait figurer parmi les plus lourds de toutes les régions du monde [62]. En effet, l'Afrique supporte le fardeau le plus élevé du VIH/SIDA dans le monde, et des présentations tardives au stade d'immunosuppression sévère, ce qui prédispose directement au HAND [65], [67]. Le VIH accroît également le risque d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) [68] et de tuberculose, y compris la méningite tuberculeuse et les tuberculomes, qui augmentent indirectement le risque de déclin cognitif et de démence. De plus, la variations génétiques du VIH chez les patients atteints de HAND [69], [70] pose des défis supplémentaires pour réduire la charge du HAND.

5) Etiologies :

Mondialement, la MA est la cause la plus courante de démence et serait à l'origine de 60 à 70 % des cas. [4]

Selon le rapport épidémiologique de 2023 des Etats-Unis, les étiologies de la démence sont la MA (à raison de 60% à 80% des démences), la démence vasculaire DVa (5 à 10% des démences), les démences à corps de Lewy LBD (8.6%), la démence fronto-temporale DFT (3%), [71].

Les séries épidémiologiques publiées en Afrique [2], [28], [32], [33], [36], [42], [43], [44], [51], [55], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82] rapportent que la MA (AD) et la DVa sont les phénotypes de démence les plus couramment signalés ; elles représentent 34.3% à 84.6% et 7.1% à 41% des démences en Afrique, respectivement. D'autres phénotypes de démence signalés en Afrique comprennent la DFT [83], et la LBD [47], [84].

III] Diagnostic :

La rapidité des avancements en matière de connaissances des troubles mentaux pendant le 20^{ème} siècle fut sans précédent. Le DSM a dû passer par plusieurs versions afin de s'y adapter. Dans sa première édition, publiée en 1952, le manuel mentionne le « syndrome cérébral organique », confondant les démences à plusieurs autres entités en un seul syndrome [85]. Le DSM-II, introduit ensuite, en 1968, les concepts de démence sénile et présénile comme sous-types des « psychoses associées au syndrome cérébral organique ». [86] Ce n'est qu'après la parution du DSM-III en 1980 que le concept actuel de la démence commence à prendre sa forme actuelle [87]. Le DSM-III établit alors les critères diagnostiques de la démence et de la MA, qui continuent à évoluer dans les éditions ultérieures du manuel [88], [89], [90], [91], [92].

Toutes ces itérations du DSM basent le diagnostic de la démence sur la présence, obligatoirement, de détérioration de la mémoire accompagnée d'anomalies d'autres fonctions supérieures (langage, gnosie, praxie, fonctions exécutives) évoluant progressivement, en l'absence de diagnostic différentiel (DD).

Le passage à la version révisée DSM-III-R en 1987 a vu le passage du déclin des fonctions de la mémoire à court et à long terme au premier plan dans le diagnostic des démences, avec l'ajout de détails clarifiant les critères, mais aussi le retrait du critère « déclin intellectuel », précédemment en tête des critères dans le DSM-III (**Tableau I**).

A – Altération de la mémoire à court et long termes.
- Incapacité à se rappeler trois objets après 5 minutes.
- Incapacité à se rappeler des informations personnelles ou des faits connus de tous.
B – Au moins une des manifestations suivantes :
- altération de la pensée abstraite (incapacité à identifier des similitudes et des différences, à définir des mots, etc.) ;
- altération du jugement (incapacité à affronter des difficultés ou situations interpersonnelles, etc.) ;
- aphasie, apraxie, agnosie, troubles des « fonctions constructives », en l'absence de déficits sensoriels ;
- altérations de la personnalité, c'est-à-dire modification ou accentuation de traits prémorbides.
C – Handicaps dans les domaines professionnel, social et/ou relationnel interpersonnels dus aux perturbations décrites en A et B.
D – Ne survenant pas de façon exclusive au cours d'un état confusionnel aigu.
E – Soit 1), soit 2)
1) tout argument en faveur d'un (ou des) facteur(s) organique(s) pouvant être étiologiquement lié à la démence ;
2) à défaut absence de tout trouble mental non organique pouvant expliquer les symptômes

Tableau I : Critères DSM-III-R du diagnostic de démence [88].

De même, le critère d'altération de la personnalité du DSM-III n'est plus présent dans le DSM-IV, parue en 1994, ou dans sa version révisée : le DSM-IV-TR, paru en 2000. Ces versions introduisent la notion de trouble des fonctions exécutives, qui n'était pas présente dans les critères diagnostics précédents de la démence. Ce trouble est caractérisé par des difficultés liées à l'abstraction, la planification, l'initiation, la séquence et la surveillance d'actions complexes. Le **tableau II** illustre les critères diagnostics du DSM-IV-TR.

A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :
1- Un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises) ;
2- Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
- aphasie (perturbation du langage) ;
- apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes) ;
- agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes) ;
- perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).
B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
C. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium.

Tableau II : Les critères diagnostiques de démence selon le DSM-IV-TR [90].

Le DSM-V (2013) et le DSM-V-TR (2022) [16], [93] adoptent une approche plus nuancée en reconnaissant les variations de sévérité des troubles cognitifs. Ils incluent la démence, ainsi que le MCI sous le terme parapluie de « Trouble neurocognitif » (TNC), et élaborent sur les différentes étiologies que comporte ce spectre. La démence, est alors renommée TNC majeur, et ne requiert plus obligatoirement la présence de troubles de la mémoire (**Tableau IV**), et le MCI est renommé TNC mineur (**Tableau III**). Ce dernier peut durer plusieurs années avant que la maladie ne progresse suffisamment pour entraîner un syndrome démentiel avéré. Cette phase prodromique se caractérise par l'apparition d'un déclin neurocognitif modeste qui n'est pas suffisamment marqué pour affecter l'autonomie dans les AVQ.

A. Preuves d'un déclin cognitif modeste par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivo-motrices ou cognition sociale) reposant sur :
1. Une préoccupation du sujet, d'un informant fiable ou du clinicien concernant un léger déclin du fonctionnement cognitif ; et
2. Une altération modeste des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée.
B. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec les capacités d'autonomie dans les actes du quotidien (c-à-d. que les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments sont préservées mais un plus grand effort, des stratégies compensatoires ou un aménagement peuvent être nécessaires).
C. Les déficits cognitifs ne doivent pas survenir exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel (delirium).
D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p. ex. un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie).

Tableau III : Les critères diagnostiques du DSM-V pour le TNC mineur [16].

A. Preuve d'un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonction exécutive, apprentissage et mémoire, langage, perceptivo-moteur ou cognition sociale), reposant sur
1- Une préoccupation du sujet, d'un informant fiable, ou du clinicien concernant un déclin significatif du fonctionnement cognitif ; et
2- Une altération importante des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée.
B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (AVQ) (c.-à-d. tout au moins une aide nécessaire dans les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments).
C. Les déficits cognitifs ne se produisent pas exclusivement dans le contexte d'un « état confusionnel » (délirium).
D. Les déficits cognitifs ne s'expliquent pas mieux par un autre trouble mental (par exemple, un trouble dépressif majeur, la schizophrénie).

Tableau IV : Les critères diagnostiques du TNC majeur selon le DSM-V [16].

Les modifications faites lors du passage au DSM-5 essaient, donc, de présenter des critères généraux pour le diagnostic de la démence qui ne présument aucune étiologie sous-jacente, en élaborant des critères plus distinctifs pour les différents mécanismes causaux. Les troubles de la mémoire ne sont, plus un critère obligatoire, mais plutôt un argument en faveur du TNC majeur. Son spectre devient, alors, plus large, et il implique d'autres formes de démences ne se présentant pas principalement par des déficits mnésiques, telles les DFT [94], la variante frontale de la MA et la MA avec atrophie corticale [95], [96], [97]. En effet, même certains cas de MA sans déficits cognitifs focaux peuvent présenter une préservation relative de leurs fonctions mnésiques [98]. Dans une étude américaine ayant un échantillon de 194 patients avec une MA, 7 % des cas avaient mémoire verbale et non verbale normale, et 6 % avaient une mémoire verbale normale avec une mémoire non verbale anormale [107].

Afin d'établir un diagnostic de démence selon les critères du DSM-V, il faut donc objectiver une atteinte neurocognitive, en prenant compte du niveau antérieur du patient, qui soit assez marquée pour impacter les activités de la vie quotidienne ; sans que ce déficit ne puisse être expliqué par un diagnostic différentiel.

1) Outils destinés au patient :

Il arrive assez fréquemment de voir des patients qui se plaignent de déclin neurocognitif, surtout mnésique, en consultation de médecine générale. Chose qui impose l'utilisation d'outils fiables et valides pour distinguer les atteintes d'origine neurocognitive de celles ayant une étiologie différente (notamment psychiatrique). La première approche pour une évaluation cognitive consiste à administrer un test de triage cognitif [99], [100].

Parmi les dizaines d'outils d'évaluation neurocognitive qui ont été proposés globalement, les outils qui ont été validés au Maroc sont le MMSE, le MoCA.

Le Mini-Examen de l'État Mental ou MMSE a été l'instrument diagnostique le plus utilisé au fil des décennies [99]. Il s'agit d'un test fait de 11 questions ou tâches simples, élaboré en 1975 comme outil qui évalue brièvement l'orientation spatio-temporelle, le rappel immédiat, la mémoire verbale à court terme, le calcul, le langage et la praxie constructive. Il doit être administré et interprété par un professionnel de santé. Le MMSE est noté sur 30, et le niveau d'atteinte neurocognitive est classifiés selon le score comme : nul (27-30), léger (21-26), modéré (11-20) et sévère (0-10) [101].

Cependant, il s'est avéré inadéquat pour détecter le MCI et les démences débutantes [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109]. Ainsi, de nouveaux tests de triage rapides, incluant le MoCA, ont été développés [110], [111]. Il est aussi reconnu que l'utilisation répétée du MMSE chez le même patient réduit sa fiabilité, surtout si l'intervalle de temps entre les tests est bref.

Le test MoCA (**Annexe I**) a été développé en 2005 pour assister les professionnels de santé en matière de diagnostic et de suivi de la démence et a été démontré comme ayant une excellente capacité à discriminer la fonction cognitive normale du MCI et de la démence précoce. Comme le MMSE, il est fait d'un ensemble de questions et d'instructions données au patient, et noté sur 30, administré en 10 à 15 minutes. Il évalue plusieurs fonctions neurocognitives : l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, la visuoperception, l'abstraction, le calcul et l'orientation. Le principal avantage du MoCA réside dans sa sensibilité élevée (>90%) à détecter la MCI et la MA légère [112].

La plupart des études comparatives entre les deux outils ont montré la supériorité du MoCA par rapport au MMSE en matière de dépistage du MCI, avec des résultats similaires pour les cas de démence avancée [99], [112], [113], [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120], [121], [122], [123], [124], [125], [126], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134], [135], [136], [137].

Cela est probablement dû au fait que le MoCA évalue plus de domaines cognitifs que le MMSE, et contient des éléments plus complexes, tels que le dessin de cubes et d'une horloge. De plus, le temps nécessaire pour évaluer le rappel différé est plus long dans le MoCA, ce qui rend le test plus difficile, avec un pourcentage d'erreur plus élevé chez les personnes âgées ayant des fonctions cognitives altérées, et par conséquent, une sensibilité plus élevée pour les déclinés légers.

La valeur seuil du score du MoCA pour le diagnostic du MCI a varié d'une étude à l'autre. En général, la valeur seuil la plus fréquemment utilisée pour détecter la MCI était de 21/22 et de 19/20 pour détecter la MA [99]. Cependant, plusieurs points de coupure ont été proposées dans la littérature, de 13/14 chez les personnes âgées peu éduquées [126], à 28/29 dans une étude menée aux États-Unis pour la détection de la MCI [132]. Une étude chinoise [134] menée auprès d'un échantillon de 7 445 personnes, a donné des points de coupure différents stratifiés par âge. Les valeurs ont diminué avec l'augmentation de l'âge,

avec des points de coupure du MoCA à 25/26 et 24/25 pour les personnes âgées de 60 à 79 ans, et 23/24 et 19/20 pour les nonagénères, pour la détection de la MCI et de la MA, respectivement. Ainsi, le rôle de l'âge dans les performances cognitives du MoCA est notable. Par conséquent, les points de coupure doivent être soigneusement choisis pour avoir une interprétation optimale des résultats du MoCA. En général, dans les études menées auprès de personnes âgées peu formellement éduquées, des valeurs inférieures du point de coupure ont été trouvées pour parvenir à un diagnostic plus précis [114], [116], [123], [126], [129], [138], [139], [140].

Le MMSE et le MoCA ont été traduits en plusieurs langues et validés auprès de différentes communautés [117], [118], [124], [125], [126], [130], [137], [141], [142], [143], [144], [145], [146]. Deux études de traduction et d'adaptation du MoCA ont été menées devant une population marocaine [11], [12].

Dans l'étape initiale de l'étude d'Azdad et al., le MoCa a été administré à 120 participants témoins, sans signes d'anomalies neurocognitives, tous capables de lire et de parler arabe, avec plus de 3 ans d'éducation formelle, sans antécédents neurologiques, psychiatriques ou toxiques. Ensuite, le MoCA et le MMSE furent administrés à 40 sujets témoins en bonne santé et à 40 personnes remplissant les critères cliniques, biologiques, et radiologiques du diagnostic de la MA.

Chez l'échantillon témoin de l'étude, l'âge et le niveau culturel du patient ont été les facteurs ayant le plus d'influence sur les scores moyens du MoCA, avec l'absence d'impact significatif du sexe sur ces résultats.

La sensibilité et la spécificité de cette version du MoCA et du MMSE pour l'identification de la MA furent calculées en fonction du point de coupure. Un seuil de 26 pour le MoCA (des scores de 25 ou moins indiquent un déficit) a donné le meilleur équilibre entre la sensibilité et la spécificité pour les groupes atteints de la maladie d'Alzheimer. De plus, la spécificité ainsi que la sensibilité du MoCA étaient excellente (85 % et 97,5% respectivement). [11]

Quant à l'étude de Khatib et Al., un échantillon de 106 personnes (dont 55 présentaient une démence), avec une différence significative dans les scores en fonction de l'âge, et du niveau d'éducation. En effet, cette version du MoCA propose des valeurs seuil de 21,5 pour les personnes plus âgées de 65 ans et plus, et de 24,5 pour les personnes plus jeunes (<65 ans). De même, le seuil était de 21,5 pour les personnes ayant un niveau d'éducation primaire et de 25,5 pour les personnes ayant un niveau d'éducation supérieur. Le point de coupure général optimal selon l'étude serait 25 (scores ≥ 25 étant normaux), pour une sensibilité et une spécificité de 90,2% et 96,4% respectivement, comparées à 92,2% et 90,9% respectivement pour le MMSE. [12]

Il est important de noter que les deux études ont démontré la viabilité des versions du MoCA en arabe dialectale marocaine devant des personnes instruites (au moins 3-6 ans d'études

formelles pour Azdad et al. et au moins un niveau d'études primaires pour Khatib et al.), présentant un TNC majeur. Il est donc important d'évaluer la fiabilité et la validité de la version marocaine du MoCA auprès une population analphabète, et déterminer les valeurs seuils significatives pour les âges et niveaux culturels différents, ainsi que celles pour maximiser la sensibilité et la spécificité du MoCA dans le dépistage de MCI en utilisant des critères diagnostiques plus stricts et des tests neuropsychologiques. Chose appuyée dans l'article de Khatib et al., où un score seuil différent aurait été proposé en fonction de l'âge et/ou du niveau culturel.

Pour ce qui est de la batterie Q-107, elle rassemble 17 tests (codés alphabétiquement de A à Q), chacun évaluant un éventail de fonctions neurocognitives, et a été conçue de manière à limiter les influences des biais culturels sur l'évaluation neuropsychologique. Les différentes épreuves examinent la mémoire verbale, visuelle, épisodique et kinesthésique (à court, et moyen terme), la visuo-perception, la nomination/gnosie, la concentration, l'attention, le dessin, l'inhibition des interférences, la flexibilité mentale, la praxie, l'orientation spatiotemporelle, et les fonctions exécutives.

Les tests ont été développés de façon à analyser les fonctions cognitives aussi objectivement que possible, sans présupposition du niveau culturel, et ne requièrent pas de stratégies cognitives typiquement développées au cours d'un cursus professionnel ou scolaire. Les épreuves sont simples, facilement comprises par notre échantillon témoin, chacune prenant en moyenne 1 à 3 minutes à compléter, pour un temps total d'administration moyen d'environ 45 minutes. La batterie représente une réelle innovation dans le domaine d'évaluation neurocognitive pour le Maroc, mais elle n'a pas encore été formellement validée. Notre travail de recherche rentre dans le cadre de la première phase de sa validation pour le diagnostic de la démence.

2) Outils destinés aux proches aidants du patient :

Dans le diagnostic de la démence, l'atteinte neurocognitive n'est pas un paramètre isolé qui peut être évalué hors contexte, il est important de prendre compte de l'état antérieur du patient pour souligner la nature progressive de l'atteinte, et d'évaluer son impact sur les AVQ.

L'approche utilisée pour avoir une idée sur l'évolutivité de l'atteinte consiste à administrer des outils de repérage rapide destinés aux proches aidants du patient afin d'identifier la progression dans le temps du déclin cognitif du patient, et de son impact sur AVQ.

Afin de mesurer la sévérité de l'atteinte des capacités à effectuer les AVQ, nous avons utilisé l'échelle de Lawton des activités instrumentales de la vie quotidienne (**Annexe II**) Il s'agit d'une échelle développée pour mesurer le degré d'autonomie ou de dépendance des sujets gériatriques dans les AVQ [147], et elle représente aussi l'outil de mesure des activités instrumentales de la vie quotidienne le plus communément utilisé chez les personnes

atteintes de démence [148]. Elle peut être administrée au patient lui-même ou à un proche aidant.

En ce qui concerne l'évolution dans le temps, en absence de mesure antérieure des fonctions cognitives du patient, il peut être difficile d'obtenir une information objective. Les patients, tout comme leurs proches aidants, peuvent catastrophiser un déclin léger, ou, le plus souvent, considérer un déclin significatif comme normal pour l'âge.

Plusieurs questionnaires ont, donc, été développés afin de chercher à avoir une information aussi objective que possible pendant l'anamnèse, en posant des questions ciblées, qui cherchent une détérioration neurocognitive en orientant les questions sur le retentissement des démences sur des activités de la vie courante afin d'avoir une idée non biaisée sur l'évolution dans le temps des fonctions neurocognitives du patient. Ces questionnaires sont généralement des résultats plus fiables lorsqu'ils sont administrés à un proche aidant qu'au patient lui-même [149].

Parmi ces outils destinés aux proches aidants du patient qui sont utilisés en pratique, les plus étudiés et validés sont le « questionnaire de l'informateur sur le déclin cognitif chez les personnes âgées » (Informant Questionnaire of Cognitive Deficit in the Elderly : IQCODE) [150], et le questionnaire AD8 [151], [152]

AD8 est un questionnaire rapide formé de 8 items destiné aux proches aidants d'un patient atteint de démence. Il peut être administré par un professionnel de santé ou auto-administré. L'AD8 explore la notion de changement sur le plan de la mémoire, de la capacité à résoudre des problèmes, de l'orientation, et des AVQ [153].

IQCODE est un outil d'évaluation rapide qui existe en plusieurs versions en fonction du nombre de questions qu'il comporte. Les versions les plus utilisées, et validées auprès du plus de populations différentes sont le IQCODE-26, et le IQCODE-16 [152]. Les deux versions du questionnaire permettent d'apprécier l'évolution des fonctions de mémoire logique, de reconnaissance, subjective épisodique [154] chez le patient, ainsi que de sa capacité à faire ses AVQ.

Une méta-analyse de 2021 [152] a compilé les données de 25 revues de la littérature sur les outils destinés aux proches aidants pour le diagnostic du déclin cognitif.

Les estimations regroupées (à partir de 52 études) de la validité de l'IQCODE pour le diagnostic de la démence variaient de 80 % à 91 % pour la sensibilité et de 66 % à 85 % pour la spécificité, avec une moyenne de 88 % de sensibilité et de 80 % de spécificité pour l'IQCODE-16 avec un seuil de score de 3,6.

En ce qui concerne les données compilées (à partir de 20 études) sur les performances de l'AD8 pour le diagnostic de la démence, les taux de sensibilité regroupés variaient de 88 % à

97 %, et ceux de la spécificité de 64 % à 81 %, avec une moyenne de 89 % pour la sensibilité et de 75 % de spécificité, avec point de coupure du score à 3.

L'IQCODE-16, IQCODE-26 et l'outil AD8 sont, donc, selon les données disponibles, des questionnaires valides dans la prise en charge diagnostique de démences, et leurs performances sont comparables.

IV] Diagnostic étiologique :

Une fois le diagnostic de syndrome démentiel établi, une enquête étiologique doit être lancée. La seule manière concluante de poser un diagnostic étiologique est d'effectuer un examen anatomopathologique sur tissu cérébral du patient après autopsie. [155], [156]. Cependant, une multitude d'éléments cliniques et paracliniques permettent une orientation étiologique, et il existe différents outils diagnostiques adaptés aux étiologies les plus communément rencontrées.

1) Maladie d'Alzheimer :

Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer :

La MA est une pathologie complexe impliquant plusieurs mécanismes, qui interagissent de manière enchevêtrée pour entraîner le déclin neurocognitif. Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la MA sont toujours incomplètes, bien que plusieurs processus biologiques aient été étudiés et que plusieurs hypothèses aient été proposées.

- Plaques d'Amyloïde- β ($A\beta$) :

Les plaques $A\beta$, ou plaques séniles se forment à partir de dépôts extracellulaires de peptides amyloïdes dans différentes régions du cerveau. Ces plaques sont reconnues comme des matières étrangères par le cerveau, déclenchant ainsi une réponse inflammatoire et immunitaire par l'activation de microglies et la libération des cytokines, ce qui finit par entraîner la mort cellulaire et la neurodégénérescence.

L'étape principale dans la formation de la plaque de $A\beta$ est le clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) par la β -sécrétase pour produire une membrane C-terminale attachée à des fragments de 89 ou 99 acides aminés.

Le fragment C-terminal lié à la membrane de résidus de ces acides aminés est ensuite clivé par la γ -sécrétase pour produire les isoformes $A\beta$ 1-40 et $A\beta$ 1-42.

$A\beta$ 1-40 est l'isoforme soluble normale. Si le site de clivage change, et qu'il inclue deux acides aminés supplémentaires (notamment l'isoleucine et l'alanine), le dérivé produit est l' $A\beta$ 1-42, qui s'agrège facilement et forme la plaque. Ce changement dans le motif de clivage se produit le plus souvent en raison de mutations dans les gènes APP, PSEN1, PSEN2 ou APOE.

En dehors des mutations génétiques, de nombreux neuropeptides peuvent être impliqués dans la formation de la plaque. Par exemple, de faibles niveaux d'hormone corticotrope, de somatostatine et de neuropeptide Y, ou des niveaux élevés d'angiotensine II sont impliqués soit dans le clivage irrégulier de l'APP, soit dans l'élimination altérée du fragment A β 1-42. Cependant, les traitements inhibiteurs de la formation de la plaque amyloïde n'ont aucun effet sur l'inversion ou l'arrêt du déclin cognitif. [157] De plus, les études autopsiques de la dernière décennie ont montré la présence d'importants dépôts amyloïdes chez 25% - 45% des sujets âgés avec cognition normale avec une étendue et une distribution qui ne peuvent être distinguées de celles retrouvées dans d'authentiques MA [158]. Cela suggère que plus d'études devraient être menées pour explorer cette hypothèse.

- *Dégénération neurofibrillaire ou Enchevêtrement neurofibrillaire (ENF) :*

L'A β active la calpaïne et perturbe la p35, qui est un activateur de la kinase cycline-dépendante-5 (CDK-5). En raison d'une surcharge en calcium cytosolique, la p35 se divise en p25, qui hyperactive la CDK5 et résulte en l'hyperphosphorylation de la protéine tau [159]. Les protéines tau sont des protéines neuronales possédant un domaine de liaison aux microtubules impliqué dans le maintien de l'intégrité cytosquelettique (par son rôle dans la polymérisation et la stabilisation des microtubules). Cette liaison est régulée par la phosphorylation des résidus de sérine/thréonine par diverses kinases.

L'hyperphosphorylation des protéines tau par la CDK5 entraîne une diminution de leur affinité pour les microtubules. La tau hyperphosphorylée libre forme des enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) et se dépose dans le cytosol. De plus, cette déposition affecte la fonction cellulaire normale, telle que la transmission synaptique, le transport axonal, la transduction des signaux, et la cellule subit une dégénérescence progressive.

- *Dysfonctionnement synaptique et déséquilibre des neurotransmetteurs :*

Les neurones cholinergiques subissent une dégénérescence en raison de l'amorçage d'événements pro-inflammatoires précédemment décrits, ce qui détériore davantage la cognition.

Le déficit cholinergique altère également la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), provoquant un transport erroné de métabolites et entravant l'élimination de la plaque amyloïde, aggravant ainsi l'état de la maladie.

L'expression de la choline acétyltransférase est réduite et celle de l'acétylcholinestérase (AChE) est augmentée, contribuant à l'appauvrissement de l'acétylcholine et par conséquent, à l'aggravation de la démence. AChE interagit également avec le peptide A β et favorise la formation de plaques.

Il existe également une étroite association entre le GABA et la sérotonine dans les noyaux du raphé dorsal. Une étude [160] rapporte qu'un antagoniste du récepteur 5HT₆R ralentit le déclin cognitif en augmentant les niveaux de sérotonine via les neurones GABAergiques. La même molécule réduit également la formation de la plaque amyloïde, car elle diminue l'activité de la gamma-sécrétase sans avoir d'effet sur la β -sécrétase.

Ainsi, une interaction complexe de plusieurs neurotransmetteurs est essentielle pour maintenir l'intégrité de la cognition. Un déséquilibre de l'un des neurotransmetteurs mentionnés ci-dessus peut contribuer à une détérioration supplémentaire des symptômes de la MA.

La formation de la plaque amyloïde commence en post-synaptique. La phosphorylation normale de la tau est un mécanisme protecteur contre le dépôt toxique de l'amyloïde. Dans la MA, la tau phosphorylée se dissocie du site post-synaptique et devient un substrat pour d'autres kinases, ce qui entraîne une hyperphosphorylation à divers sites. Cette tau hyperphosphorylée se propage progressivement du site post-synaptique aux dendrites et au corps cellulaire, puis de l'axone à d'autres neurones par des connexions intra-axonales. Ce processus entraîne une dysfonction synaptique contribuant à la neurodégénérescence [161].

- *Neuro-inflammation :*

L'inflammation aiguë joue un rôle protecteur dans la défense contre les lésions cérébrales comme la formation de la plaque A β . Cependant, la persistance de cette inflammation rend les microglies incapables de retirer la plaque, alors que leur capacité à libérer des cytokines pro-inflammatoires est conservée. Ceci entraîne un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires

L'A β active les Toll-like receptors et leurs co-récepteurs. En cas de détection d'agent pathogène, des interleukines sont secrétées. Ces dernières altèrent les épines dendritiques et perturbent l'élimination de l'A β par les microglies, et activent l'expression des isoformes inductibles de la NO synthétase par les neurones et cellules gliales. Ceci augmente la synthèse d'oxyde nitrique (NO), qui augmente, à son tour, la capacité d'A β à s'agréger et à diminuer la plasticité synaptique [162]. Sous l'influence de ces cytokines, les CDK sont activées, provoquant une hyperphosphorylation de la tau et une augmentation de la formation de la plaque A β . En raison de la perturbation de la régulation du mécanisme GABAergique dans la MA, le rôle inhibiteur du GABA sur les microglies activées est également perdu, ce qui contribue davantage à la libération de cytokines pro-inflammatoires.

- *Maladies infectieuses :*

Il a été suggéré que les neurones infectés présentent davantage de dépôts d'A β et d'ENF. Ainsi, une infection persistante non traitée pourrait être l'une des causes de la MA [163]. En outre, la présence d'une infection entraîne l'activation du système immunitaire, et par conséquent, les processus neuro-inflammatoires susmentionnés.

- *Perturbation du microbiote intestinal :*

Le cerveau et l'intestin ont une communication bidirectionnelle via l'axe métabolique intestin-cerveau. Plusieurs études ont établi une corrélation positive entre la MA et la perturbation microbienne dans l'intestin. Certaines espèces bactériennes influencent la formation de la plaque amyloïde qui déclenche la cascade inflammatoire et donc la susceptibilité à la maladie d'Alzheimer [164].

De plus, la perturbation du microbiote intestinal entraîne une augmentation de la production d'acides biliaires cytotoxiques secondaires, essentiellement l'acide désoxycholique qui peut traverser la BHE et se déposer dans le cerveau, provoquant l'apoptose, la génération de radicaux libres, l'inflammation et la neurodégénérescence [165]. Cette perturbation provoque aussi une inflammation systémique, une neuro-inflammation, ainsi qu'une résistance à l'insuline, toutes liées à la pathogenèse de la MA [166]. Une altération de l'activité de l'un ou plusieurs des microbes intestinaux associée à une augmentation de l'apport en nitrate peut entraîner une surproduction de NO, pouvant provoquer des troubles neurodégénératifs [167].

Une modification du microbiome peut conduire à la sécrétion de lipopolysaccharides immunogènes et d'amyloïdes qui peuvent diffuser dans le cerveau et aggraver les symptômes de la MA.

Des études ont aussi démontré que les patients infectés par des bactéries (telles *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* et *Helicobacter pylori*) présentent des niveaux accrus d'A β -40 et d'A β -42 ainsi que de médiateurs inflammatoires associés à la MA [168].

- *Mutations génétiques :*

La MA est une maladie multifactorielle, ayant une composante génétique qui continue à être étudiée. La corrélation étroite entre l'incidence de la MA et les gènes APOE [169], [170], [171], PSEN 1, PSEN2 [37], [38], ainsi des mutations dans l'APP a bien été établie.

- *Stress Oxydant :*

Le stress oxydant (SO) réfère aux différents processus d'agression des composantes cellulaires par les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Ce sont des espèces chimiques composées de dioxygène (ions, radicaux libres, ...) qui sont très réactives par la présence d'électrons de valence non appariés.

Dans la MA, on observe une diminution du cytochrome-C-oxydase pouvant entraîner un dysfonctionnement des mitochondries. Le SO entraîne une hyperexcitation de la Glycogène Synthase Kinase 3 β , pouvant altérer la perméabilité des mitochondries. Une production excessive de DRO résulte de ces processus [167].

Des ions métalliques, en particulier le zinc et le cuivre, peuvent se lier à la plaque d'A β et produire des DRO. Les DRO ainsi produits provoquent des modifications oxydatives dans le peptide A β lui-même qui entravent son élimination, et qui provoquent également une oxydation des lipides et des protéines de la membrane cellulaire, la rendant perméable et donc susceptible à la dégénérescence [168], [172], [173]

- *Autophagie :*

Divers mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la MA, tels, le stress oxydatif et les ENF du tau, et la préséniline 1 peuvent provoquer une dysfonction des vacuoles autophagiques (responsables de l'élimination des déchets cellulaires et des protéines endommagées) et ainsi contribuer à la pathogenèse de la MA [174], [175].

La **Figure I** récapitule ces éléments physiopathologiques de la MA.

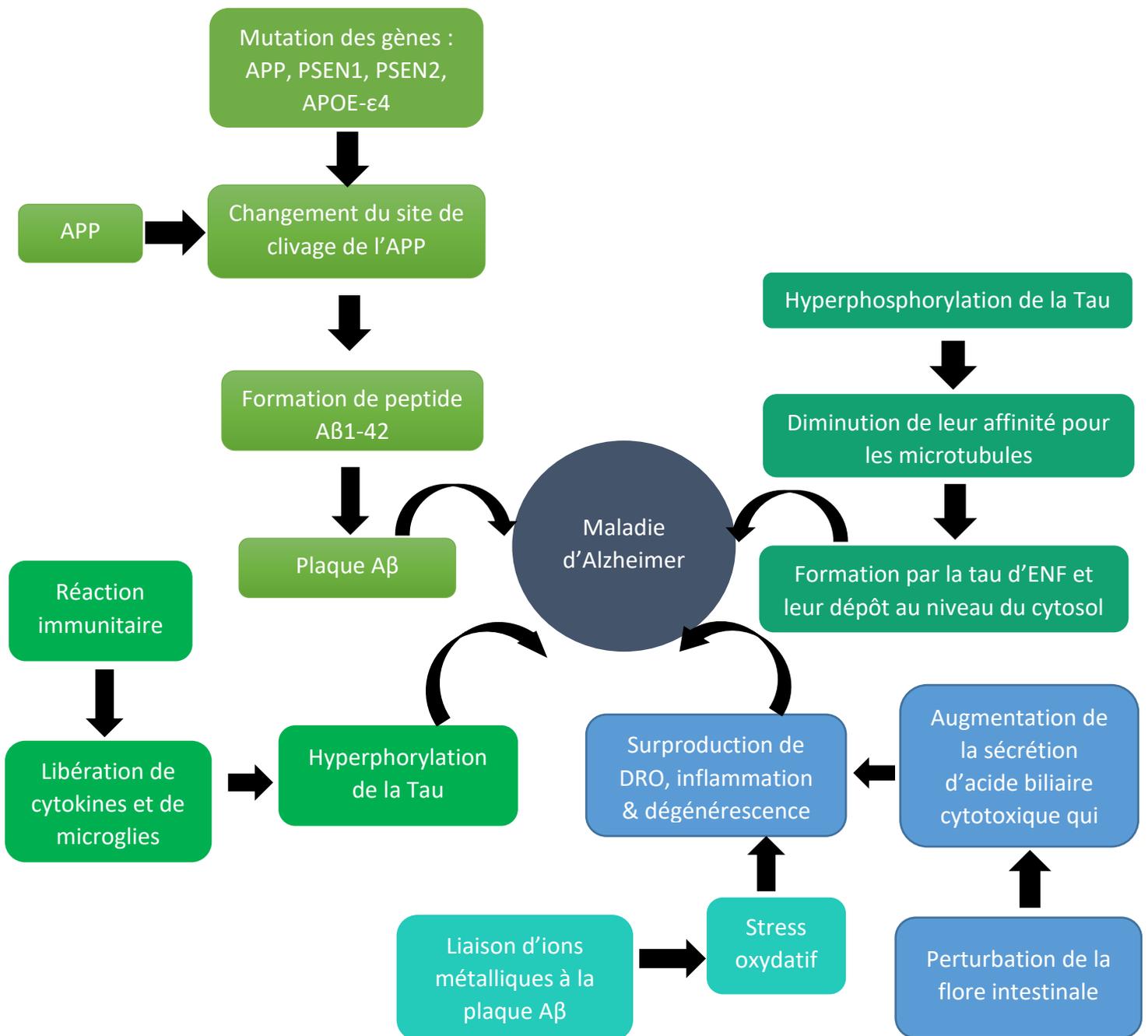


Figure 1 : Récapitulatif de la physiopathologie de la MA [176].

Diagnostic de la maladie d'Alzheimer :

Clinique :

La MA est une pathologie insidieuse qui se développe en plusieurs phases le long de plusieurs années, avec une accumulation progressive de peptides Aβ et de protéines tau anormaux. Des études longitudinales analysant les taux d'Aβ et de protéines tau anormaux chez des patients asymptomatiques ont objectivé que leur accumulation commence 10 à 20 ans avant même le début de l'atteinte neurocognitive [177], [178], [179]

Phases :

- *Phase de début :*

Dans le MCI précédant la MA : les troubles cognitifs initiaux concernent la mémoire épisodique, l'orientation temporelle puis spatiale, l'attention, les fonctions exécutives (inhibition, la flexibilité, jugement, planification, prise de décision ...), le langage (à type de manque de mots)

Les symptômes psycho-comportementaux et les modifications de personnalité (apathie, anxiété, dépression ...) peuvent être présents pendant cette phase.

- *Phase d'état de la MA :*

L'ensemble des fonctions cognitives s'altère avec un impact significatif sur les AVQ et une réduction de l'autonomie

Le déficit mnésique – et plus spécifiquement l'amnésie antérograde (liée essentiellement à l'atteinte hippocampique) – est constant et précoce et peut toucher toutes les fonctions mnésiques : Les mémoires de travail, épisodique, biographique, sémantique, et implicite peuvent être affectées évoluant vers une amnésie rétrograde.

D'autres domaines cognitifs peut être présents dans la MA : Troubles de la lecture, de l'écriture, du dessin, désorientation temporo-spatiale (fluctuante puis permanente), anosognosie, syndrome dysexécutif, syndrome aphaso-apraxo-agnosique, troubles psychocomportementaux (agitation, désinhibition, dépression, hallucinations ou délires, ...)

- *Phase terminale :*

Les troubles psycho-comportementaux sont majeurs, avec une perte totale d'autonomie, et des symptômes neurologiques peuvent apparaître : (troubles moteurs, syndrome extrapyramidal, myoclonies, libération des réflexes archaïques et crises convulsives...)

Paraclinique :

Biologie :

Le dépôt extracellulaire de la protéine amyloïde- β (A β) et la forme agrégée de la protéine tau hyperphosphorylée sont les deux principales caractéristiques pathologiques de la MA [180].

Bien que plusieurs biomarqueurs pronostiques et diagnostiques de la MA soient disponibles, seul un nombre limité de patients bénéficient d'une recherche d'un nombre limité de ces biomarqueurs, en raison du coût élevé et de l'accès limité.

a- Protéines du liquide céphalorachidien (LCR) :

α -1 : Peptide β -amyloïde :

Dans la MA, comme dans d'autres pathologies neurodégénératives (MCI, DVa, ...), on observe une diminution de la concentration intrathécale de la protéine β -amyloïde 1-42 ($A\beta$ 1-42).

Les concentrations de la protéine $A\beta$ 1-42 dans le LCR sont déterminées à l'aide d'un test ELISA ; avec les valeurs normales allant de 700 à 1230 pg/mL. Une concentration comprise entre 260 et 500 pg/mL est fortement en faveur de la MA (sensibilité de 86 % et une spécificité de 89 %) [181], [182].

α -2 : Tau et tau phosphorylé (p-tau) :

Les patients atteints de MA présentent souvent une augmentation de la concentration du LCR de la protéine tau totale. La concentration intrathécale de cette protéine est positivement corrélée à la quantité d'ENF intracérébrale. Cependant, la protéine tau totale n'est pas un marqueur spécifique à la MA.

Dans la MA, même pendant le stade de MCI, les lésions sont constituées de protéines tau anormalement phosphorylées, et des tests ELISA ont été développés pour le taux de protéines tau phosphorylées (p-tau) mesurer dans le LCR. Ces dosages confèrent un gain en termes de spécificité par rapport aux dosages de la protéine tau totale et de la protéine amyloïde- β -42.

Certains épitopes de phosphorylation semblent être plus spécifiques à la MA. Ainsi, la concentration de tau phosphorylé sur l'acide aminé 181 (p-tau181) augmente significativement chez les patients atteints de MA par rapport à ceux non affectés par une maladie neurodégénérative, ou même ceux souffrant de démence(s) autre(s) que la MA. Les dosages révèlent des valeurs comprises entre 30 et 60 pg/mL chez les sujets sains et entre 75 et 100 pg/mL chez les patients atteints de MA, avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de plus de 75 % [183].

Le plus souvent, on utilise des combinaisons de ces marqueurs, afin d'avoir un diagnostic plus certain et précoce [184]. Le dosage intrathécal combiné de la p-tau et de l' $A\beta$ -42 permet d'atteindre une excellente efficacité dans le diagnostic d'Alzheimer, avec une valeur de l'aire sous la courbe ROC (courbe de la fonction d'efficacité de récepteur) à 0.917 [185]

b- Autres marqueurs :

De plus en plus d'études sont menées à la recherche de biomarqueurs pouvant être collectés de manière moins invasive (Sang, sérum, urines ...), pour éviter les effets indésirables de la ponction lombaire (PL) (surtout que la démence est une pathologie typiquement gériatrique) Plusieurs recherches ont démontré l'association entre la MA et plusieurs autres marqueurs biologiques. Cependant, leurs valeurs prédictives n'ont pas encore été établies.

Deux études américaines ont évalué le lien entre la CRP et la MA, objectivant que les personnes atteintes de MA avaient des niveaux réduits de CRP par rapport à un échantillon témoin [186], [187].

Une autre étude tchèque de 2010 a démontré que les porteurs du génotype ApoE-ε4 ont des niveaux plus bas de CRP plasmatique que les porteurs d'ApoE3 [188].

Plusieurs autres marqueurs comme le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), le récepteur soluble du facteur de croissance endothéliale vasculaire-1 (sVEGFR-1), la protéine 10 induite par l'interféron gamma (IP-10), la molécule soluble d'adhésion cellulaire vasculaire (sVCAM-1), le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF) et le composant 1q du complément (C1q) ont fortement été associés aux niveaux de tau pathologiques indépendamment de l'âge.

Imagerie :

Des changements profonds se produisent dans la structure et la fonction du cerveau à cause du vieillissement normal et de la MA. La MA s'accompagne d'une perte neuronale corticale étendue et des pertes de connexions dans les réseaux neuronaux fonctionnels. Le potentiel de l'imagerie cérébrale s'est rapidement élargi avec des innovations techniques et matière de connaissances en imagerie comme en neurosciences. Aujourd'hui, l'imagerie aborde les aspects structuraux, fonctionnels et moléculaires dans la MA. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée à la fois pour les aspects structurels et fonctionnels, et le PET-scan (Tomographie par Emission de Protons) pour la recherche de l'AB et l'évaluation du métabolisme cérébral. L'IRM structurale et fonctionnelle, la TEP au Fluoro-2-DéoxyGlucose (FDG) sont les techniques d'imagerie les plus couramment utilisées dans le monde.

IRM :

L'examen radiologique de première intention au Maroc. Permet d'étudier la structure et la vascularisation du cerveau [189]. L'analyse structurale recherche des signes d'atrophie régionale du cerveau, et d'hyper-intensité de la substance blanche (reflétant une démyélinisation et perte axonale) [190], moins marquées dans la MA que dans la DVA [191]. L'atrophie hippocampique est souvent présente à un stade relativement précoce du développement de la MA, et est l'atteinte structurale la plus marquée, ce qui permet de différencier les démences d'Alzheimer des autres démences donnant une atrophie hippocampique (notamment la LBD et la DFT où l'atrophie fronto-temporale est plus marquée) [192], [193].

La **figure II** présente une image de l'IRM d'un patient de notre série. Il s'agit de Monsieur LM, âgé de 69 ans, sans ATCD notables, qui présente une démence mixte. Elle objective une atrophie hippocampique associée à une atrophie corticale.

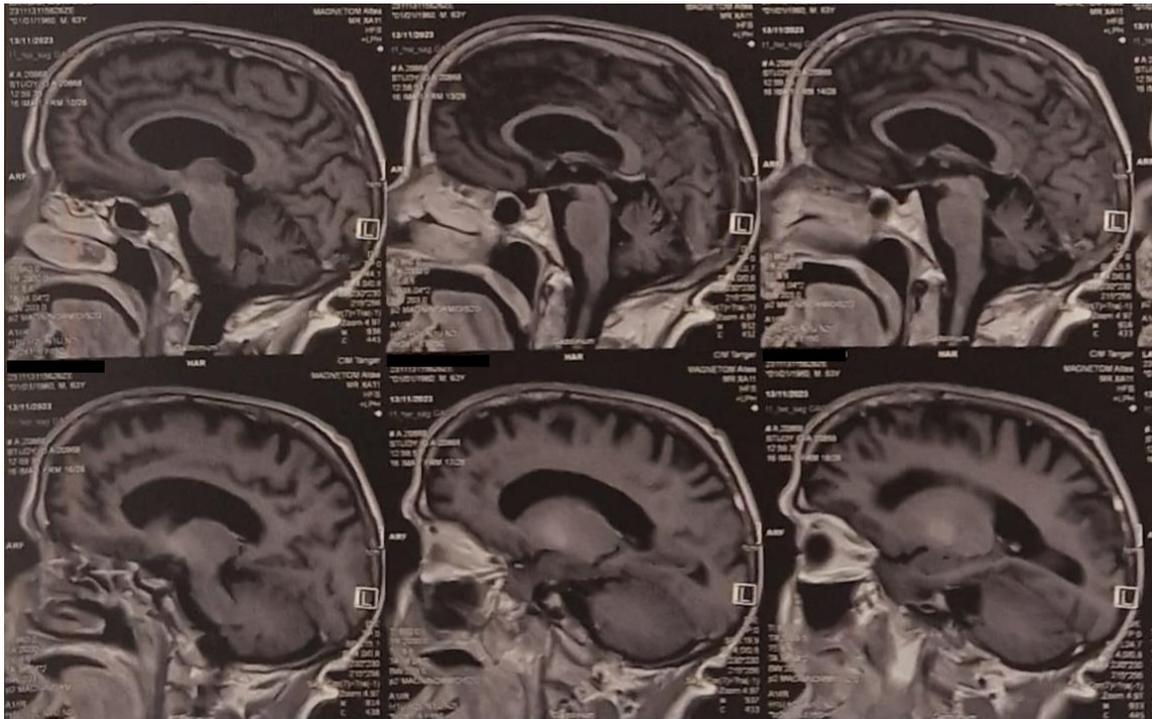


Figure II : IRM objectivant une atrophie hippocampique associée à une atrophie corticale

Des techniques récemment conçues telles l'ASL (Arterial Spin Labelling) qui permet d'analyser la perfusion cérébrale représentent des progrès majeurs en matière de diagnostic des démences. Dans la MA et le MCI, une hypoperfusion importante est présente dans les zones corticales cingulaires postérieures, occipitales, temporales, pariétales et dans le précunéus. Pendant que l'atrophie dans les cortex frontal et orbitofrontal, ainsi que dans l'hippocampe s'y ajoutent spécifiquement dans la MA [194], [195], [196]. L'ASL permet aussi de différencier la MA des DVa et DFT selon la mesure de perfusion de différentes zones.

Cependant, il n'existe qu'un nombre limité de ces machines au Maroc, et l'examen reste coûteux, limitant ainsi son utilisation.

Tomodensitométrie TDM :

Si impossibilité de réaliser une IRM, par manque de moyens ou de disponibilité, on a recours à la TDM, qui permet d'éliminer certains diagnostics différentiels, et met parfois en évidence certains signes de démence non spécifiques (atrophie corticale anormalement importante)

La **figure III** montre une image d'une TDM d'une patiente de notre série, âgée de 74 ans, sans ATCD notables et atteinte de MA. L'imagerie objective une atrophie hippocampique.

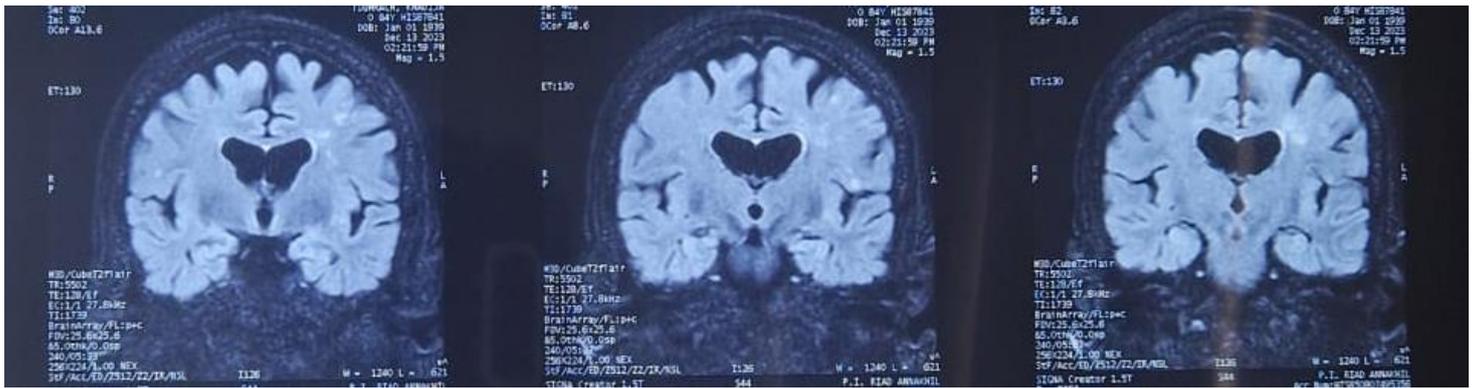


Figure III : TDM objectivant une atrophie hippocampique chez une patiente atteinte de MA

PET-SCAN :

Le PET-scan étudie la consommation du cerveau de glucose, et met en évidence l'hypométabolisme neuronal même avant le stade d'atteinte morphologique.

Certaines formes récemment développées du PET-Scan utilisent de nouveaux traceurs radioactifs permettant de marquer les plaques amyloïdes commencent à être utilisés globalement [189]. Cependant, il est important de noter qu'une étude avait démontré que la positivité à l'amyloïde augmenterait avec l'âge, et qu'elle pourrait être présente chez 20% des personnes cognitivement asymptomatiques de plus de 80 ans [197]. Les résultats de la PET amyloïde, doivent concorder avec un faisceau d'arguments clinico-paracliniques pour optimiser niveau de performance.

Le coût élevé et le manque d'accès pour les PET-scanners restent toujours des limites importantes au Maroc.

Critères diagnostiques :

En matière de diagnostic de MA, le National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) demeure la société savante avec les critères les plus validés, et les plus largement utilisés dans le monde (**Tableau V**). Le NINCDS-ADRDA classe le diagnostic en 3 catégories :

- Diagnostic définitif (diagnostic clinique avec confirmation histologique),
- Probable (syndrome clinique typique + arguments paracliniques sans confirmation histologique), ou
- Possible (caractéristiques cliniques atypiques mais sans diagnostic alternatif évident ; sans confirmation histologique).

Les critères actuellement acceptés soutiennent un diagnostic probabiliste de la maladie d'Alzheimer dans un contexte clinique où il n'y a pas de biomarqueur de diagnostic définitif. Les résultats de l'autopsie confirment le diagnostic clinique « probable » dans 85 % à 92 % des cas, avec une spécificité plus médiocre (environ 65%). [198]

1. Maladie d'Alzheimer probable
– Démence diagnostiquée cliniquement, documentée et confirmée par des tests neuropsychologiques appropriés.
– Atteinte d'au moins deux domaines cognitif
– Déclin progressif de la mémoire et des autres fonctions cognitives atteintes
– Absence de troubles de la conscience et d'autres pathologies neurologiques ou de système pouvant causer un déclin mnésique ou cognitif progressif.
– Début de la symptomatologie entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans
Ce diagnostic est renforcé par :
– Perturbations des AVQ ou troubles du comportement
– Détérioration progressive des fonctions telles que le langage, la praxie, et la gnosie.
– Antécédents familiaux, à fortiori si confirmés histologiquement
– PL normale et EEG normal ou anomalies non spécifiques (ondes lentes)
– Atrophie à l'IRM ou TDM, avec progression sur plusieurs examens successifs
Atypies cliniques acceptables après exclusion d'autres causes de démence
– Paliers dans le cours de la maladie
– Présence de dépression, d'hallucinations, d'idées délirantes, d'amaigrissement, d'incontinence, de bouffées d'angoisse ou d'agitation, de troubles sexuels, d'insomnies
– Anomalies neurologiques d'apparition tardive : hypertonie, myoclonies, troubles de la statique, crises d'épilepsie
Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de MA probable après exclusion d'autres causes :
– Période(s) d'évolution en plateau
– Association de : dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations, exacerbation brutale de manifestations verbales, émotionnelles ou physiques, troubles sexuels, amaigrissement.
– TDM considérée comme normale pour l'âge
– Apparition de crises convulsives à un stade tardif
Atypies cliniques rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain
– Début brutal
– Signes neurologiques focaux (hémiparésie, déficit sensitif, déficit du champ visuel, incoordination motrice ...) à un stade précoce de la maladie
– Crises d'épilepsie ou troubles de la statique de survenue précoce
2. Maladie d'Alzheimer possible
– Syndrome démentiel, en l'absence de DD, atypique par : son mode de début, son évolution, sa présentation clinique mais en l'absence d'autre cause de démence
– En cas de pathologie associée, cérébrale ou générale, qui pourrait entraîner une démence mais, qui, dans le cas particulier, n'est pas considérée comme causale
– Dans le contexte de recherche clinique, retenu si déficit cognitif sévère et progressif en l'absence de DD

Tableau V : Critères NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Mc Khann et al. 1984) [199].

2) Démence Vasculaire :

DVa :

La DVa est la deuxième étiologie la plus fréquente de la démence, globalement. C'est une entité hétérogène faisant référence au déficit neurocognitif lié à des lésions cérébrales d'origine vasculaire (ischémie, infarctus, hémorragie, ...) [200]. Leur diagnostic est difficile, d'une part par la diversité des lésions potentiellement responsables des troubles cognitifs et donc l'hétérogénéité de leurs présentations, et d'autre part par leur association fréquente à la MA [201]. La meilleure prise en charge de la DVa passe par la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires [200].

- Physiopathologie :

La DVa résulte des effets globaux ou localisés de la maladie vasculaire, entraînant des lésions d'AVC et d'autres changements de perfusion tissulaire. La DVa est caractérisée comme un trouble neurocognitif, mais elle englobe également des symptômes comportementaux, des anomalies locomotrices et des atteintes du système nerveux autonome. L'altération cognitive vasculaire découle de toutes les causes de maladie cardiovasculaire pouvant conduire à des formes précoces et tardives, légères et graves de syndromes démentiels [202].

La pathogenèse de la démence vasculaire peut être résumée comme suit : les facteurs de risque vasculaire conduisent à une maladie cérébrovasculaire (MCV) entraînant des lésions cérébrales vasculaires, qui, à leur tour, résultent en une perturbation des réseaux cognitifs et donc, ultimement, à une DVa [200].

Plusieurs types de MCV contribuent à l'altération cognitive et la démence vasculaires [203]. Certains facteurs de risque entraînent préférentiellement certains types d'atteintes vasculaires cérébrales, en fonction des parties de l'arbre vasculaire qu'elles touchent (par exemple, grandes artères, petites artères, veines ou capillaires).

Ces généralisations sont utiles dans le DD, mais ne doivent être considérées que comme des lignes directrices générales. Maintes études anatomopathologiques illustrent la fréquente coexistence de différents types de MCV affectant plusieurs sites différents dans l'arbre vasculaire [204].

Athérosclérose :

L'athérosclérose affecte la couche intima des grandes artères, notamment l'aorte, les artères carotides, vertébrales, cérébrales antérieure, moyenne et postérieure). Les principaux facteurs de risque de l'athérosclérose sont le tabagisme et l'hyperlipidémie. La croissance de la plaque d'athérome conduit éventuellement à l'occlusion des grandes artères par thrombose ou embolie, et entraîne des infarctissements affectant aussi bien la substance grise corticale que la substance blanche sous-corticale sous-jacente, perturbant ainsi multiples réseaux vasculaires cérébraux étendus. Cette perturbation se traduira

cliniquement par un déclin fonctionnel progressif et les syndromes de démence multi-infarctus ou de démence post-AVC. En outre, il se peut que les embolies d'artère en artère entraînent également plusieurs petits micro-infarctus corticaux, qui ne peuvent être visualisés qu'avec une IRM à haut champ ou post-mortem.

Artériosclérose :

L'artériolosclérose affecte la paroi musculaire lisse médiane des petites artères corticales et pénétrantes alimentant les ganglions de la base et la substance blanche profonde. L'HTA est le principal facteur de risque de l'artériolosclérose. L'occlusion des petites artères entraîne des infarctus lacunaires ainsi que des hémorragies centrales et des microhémorragies. La sténose généralisée des longues artères pénétrantes conduit à une ischémie chronique de la substance blanche péri-ventriculaire et profonde, visualisée sous la forme d'hyperintensités à l'IRM et d'hypodensités à la TDM. Les infarctus lacunaires et les hyperintensités de la substance blanche sont souvent stratégiquement situés pour perturber la circulation artérielle cortico-sous-corticaux et, par conséquent, entraîner des déficiences dans la fonction exécutive, dites « démence vasculaire par ischémie sous-corticale » ou « démence par maladie des petites artères cérébrales ».

Angiopathie Amyloïde Cérébrale (AAC) :

L'AAC est une forme particulière de la maladie des petites artères cérébrales. Elle implique l'accumulation, dans les parois des petites artères cérébrales, de dépôts d'amyloïde- β affectant principalement les artères pie-mériennes (ou « piales ») et corticales ainsi que les capillaires, en épargnant relativement les artères pénétrantes qui alimentent les noyaux gris centraux). Le génotype APOE ϵ 4 est le principal facteur de risque de l'AAC. L'AAC est associée à des hémorragies lobaires (grandes et petites), des micro-infarctus corticaux et des hyperintensités de la substance blanche. Bien que ces caractéristiques de l'atteinte cérébrale vasculaire puissent être détectées par l'IRM et servir de base à un diagnostic clinique de l'AAC, le diagnostic définitif de l'AAC, comme la MA, repose sur les résultats de l'autopsie. Il n'existe pas de consensus sur la classification de la maladie d'Alzheimer avec l'atteinte cérébrale vasculaire liée à l'AAC comme maladie d'Alzheimer pure ou maladie d'Alzheimer/démence vasculaire mixte.

La **figure IV** et présente une image de l'IRM d'un patient atteint d'AAC dans notre série. Il s'agit d'un homme, âgé de 71 ans, ayant comme ATCD : une HTA, un DT2, une hyperlipidémie, en plus d'un ATCD de MA chez un parent.

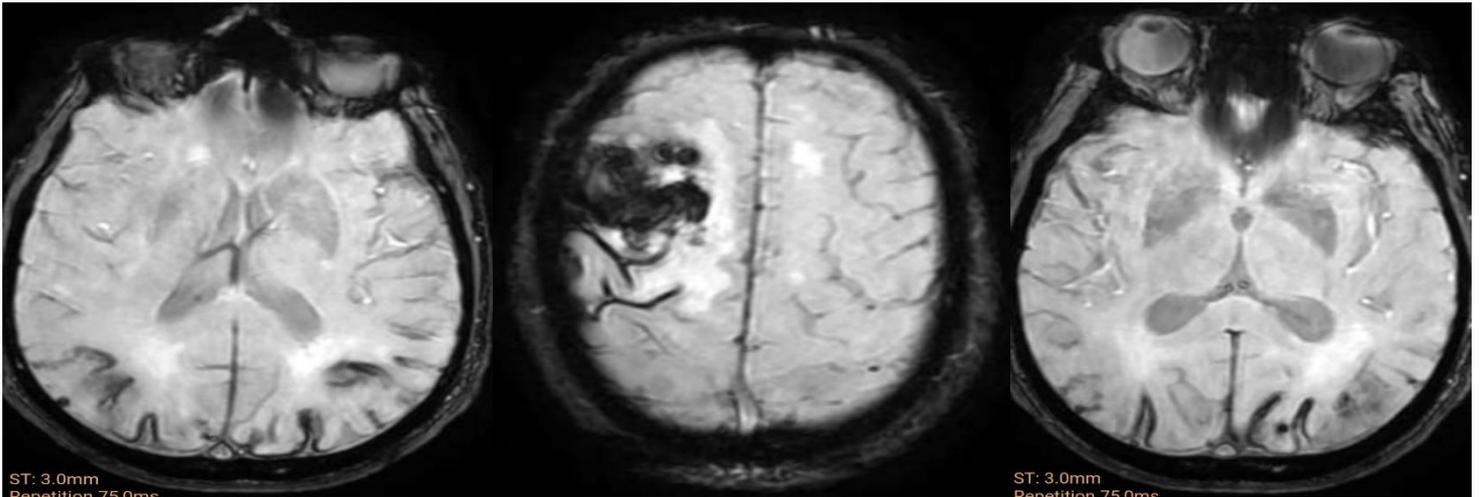


Figure IV : IRM d'un patient dans notre échantillon présentant une AAC

Microangiopathie :

Les microangiopathies altèrent la distribution de nutriments sur le niveau tissulaire et entravent l'élimination des déchets métaboliques qui se produisent au niveau de l'unité neurovasculaire capillaire [205], [206], [207], [208]. Le DT2 est un des facteurs de risque les plus courants de la microangiopathie cérébrale. Le DT2 est associé à une atrophie cérébrale [209].

L'évaluation régionale de la barrière hémato-encéphalique à l'aide d'une amélioration dynamique par contraste a été un développement relativement récent [210]. Un K^{trans} (mesure de la fuite du contraste au gadolinium du sang au cerveau) accru a été démontré chez les porteurs du génotype APOE $\epsilon 4$ [210], [211] et chez les personnes atteintes de leuco-encéphalopathie sous-corticale confluyente [212], [213].

La **figure V** illustre des micro-hémorragies objectivées à l'IRM chez un patient de notre échantillon.

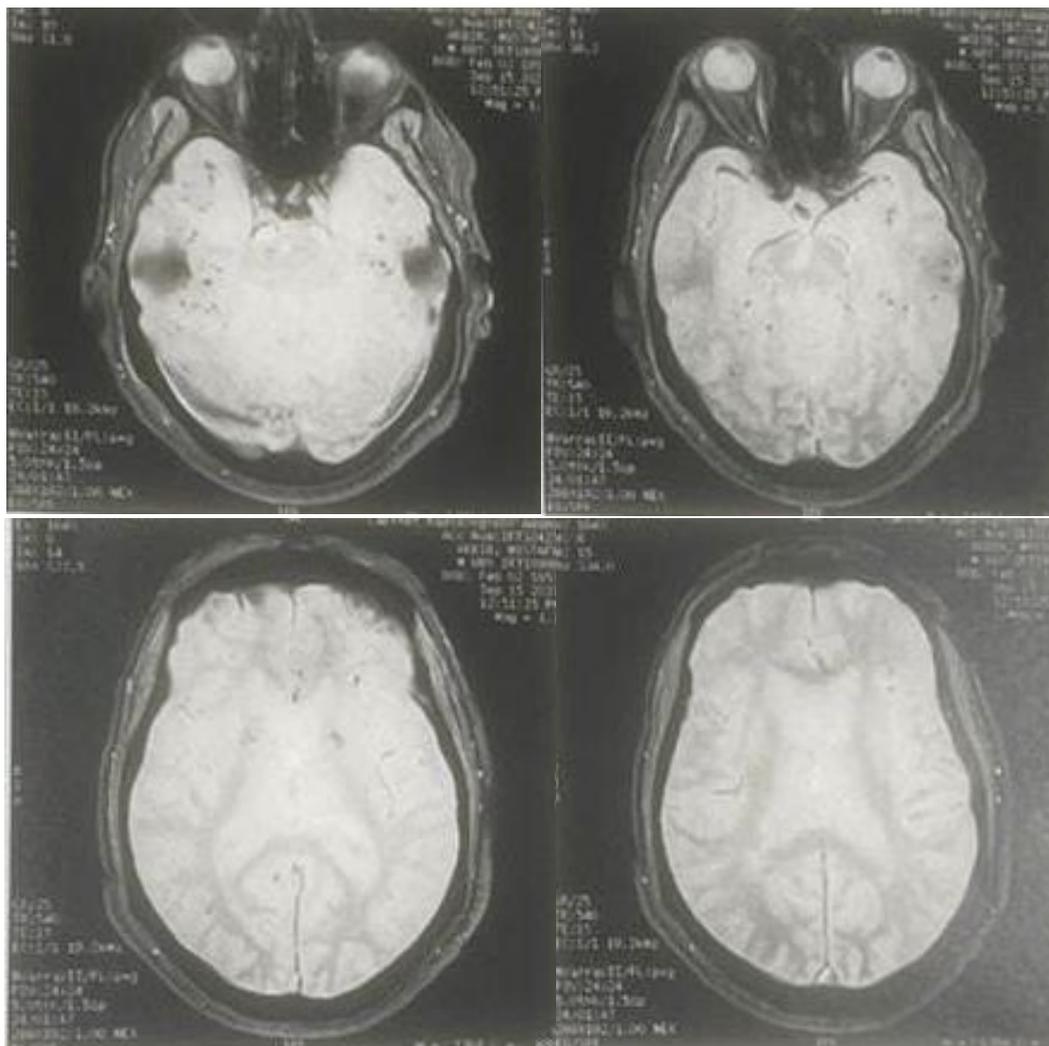


Figure V : IRM d'un patient dans notre échantillon objectivant multiples micro-hémorragies.

- Anatomo-pathologie :

Les études anatomopathologiques autopsiques illustrent un degré élevé d'hétérogénéité dans les types de MCV et des lésions cérébrales vasculaires, ainsi que leur chevauchement fréquent avec la MA. Multiples recherches anatomo-pathologiques sur la démence vasculaire ont été menées, et ont constaté que la prévalence de la pathologie mixte associant la DVa et la MA variait de 20% à 38% [214], [215], [216], [217], [218], [219], et que la probabilité de développer une démence mixte augmente avec l'âge [218], [219], [220]. Dans une étude menée auprès de patients ayant un diagnostic cliniquement probable de MA, 21% des participants avaient une MCV sans pathologie de la maladie d'Alzheimer, et environ 50% de ces participants présentaient à la fois des infarctus (micro et macro) et une maladie vasculaire (y compris l'athérosclérose, l'artériolosclérose et l'AAC) [225]. Une autre étude a montré que parmi les participants atteints de démence, en général, 42% avaient des infarctus cérébraux, 46% avaient des lésions microvasculaires corticales, 38% avaient des lésions microvasculaires sous-corticales, et 42% présentaient une certaine quantité de dépôt vasculaires d'A β , bien que la proportion de participants avec des chevauchements dans la pathologie n'ait pas explicitement été précisée [221].

- Prise en charge diagnostique :

Devant tout syndrome démentiel, la compréhension du symptôme initial de présentation est essentielle au diagnostic. Il faut donc soigneusement recueillir les données anamnétiques, cliniques et paracliniques

Anamnèse :

Il faut chercher des antécédents médicaux de multiples FDRCV, des antécédents chirurgicaux de chirurgies cardiaque ou vasculaire périphérique. On s'attend, le plus souvent, à des symptômes cognitifs initiaux de changements subtils dans la fonction exécutive et l'attention plutôt qu'à un trouble de la mémoire dans le cas de la démence vasculaire ischémique sous-corticale. Une plainte principale de changements cognitifs soudains associés à des symptômes d'un accident vasculaire cérébral serait cohérente avec une démence post-AVC. Une histoire familiale de démence pourrait être mise en lumière, en particulier en présence de facteurs de risque cardiovasculaires.

Examen physique :

Lors de l'évaluation de la démence, un examen physique minutieux peut révéler de nombreuses constatations significatives liées aux facteurs de risque cardiovasculaires. L'examen du fond d'œil peut révéler une rétinopathie hypertensive. L'examen des extrémités, en particulier des jambes, peut mettre en évidence des changements cutanés dus à une maladie vasculaire périphérique ou un œdème prenant le godet, pouvant dévoiler une insuffisance cardiaque. Un examen cardiopulmonaire peut retrouver un rythme irrégulier suspect de fibrillation auriculaire, un souffle carotidien indiquant une accumulation de plaque dans les gros vaisseaux, ou des crépitations dus à une surcharge liquidienne secondaire à une insuffisance cardiaque.

Les résultats de l'examen neurologique peuvent varier considérablement selon le(s) territoire(s) artériel(s) atteint(s), allant de déficits neurologiques focaux cohérents avec un AVC à des signes de neuropathie périphérique orientant vers un diabète sucré mal contrôlé.

Examen neurocognitif :

Le schéma d'altération cognitive dans la DVA peut varier considérablement en fonction de l'emplacement des lésions cérébrales vasculaires. Les critères du VICCCS (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study) ont délimité quatre sous-groupes phénotypiques. [200], [202]

Démence Vasculaire Ischémique Sous-Corticale (DVISC) :

Aussi nommée maladie de Binswanger ou leucoaraiïose dans sa forme pure, elle est le phénotype le plus courant de la DVA. L'entité DVISC inclue aussi les formes associant maladie de Binswanger et multi-infarctus lacunaires. Typiquement, elle se manifeste par une atteinte des fonctions exécutives, de l'attention complexe et/ou par un ralentissement de traitement à progression lente.

Une étude [222] comparant les profils neuropsychologiques de patients atteints de démence vasculaire ischémique sous-corticale, de MA, ou de démence mixte DVISC/MA (avec confirmation autopsique), conclut que les signes neuropsychologiques permettent de distinguer entre les deux entités, avec précision modeste. Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentaient un tableau cohérent avec une atteinte des lobes temporaux médian et latéral (prédominance du déficit dans le rappel différé et diminution de la fluence de catégorie), tandis que le schéma de démence vasculaire ischémique sous-corticale tend plutôt vers une altération de la fluence phonémique, avec un meilleur état mnésique.

Démence post-AVC :

Les patients ayant des ATCD d'AVC peuvent présenter des atteintes principalement au niveau du langage ou de la mémoire, en fonction de la localisation de la/des lésions. Pour caractériser la DVa comme une démence post-AVC selon les critères du VICCCS, ces déficits doivent être présents soit immédiatement après, soit dans les 6 mois qui suivent un AVC, et ne pas s'améliorer [223].

La **figure VI** présente une image de l'IRM de monsieur BO, âgé de 83 ans, et présentant une DVa. Le patient avait un ATCD d'HTA, de DT2, et d'AVC. L'imagerie met en évidence des plages séquellaires frontales droites.

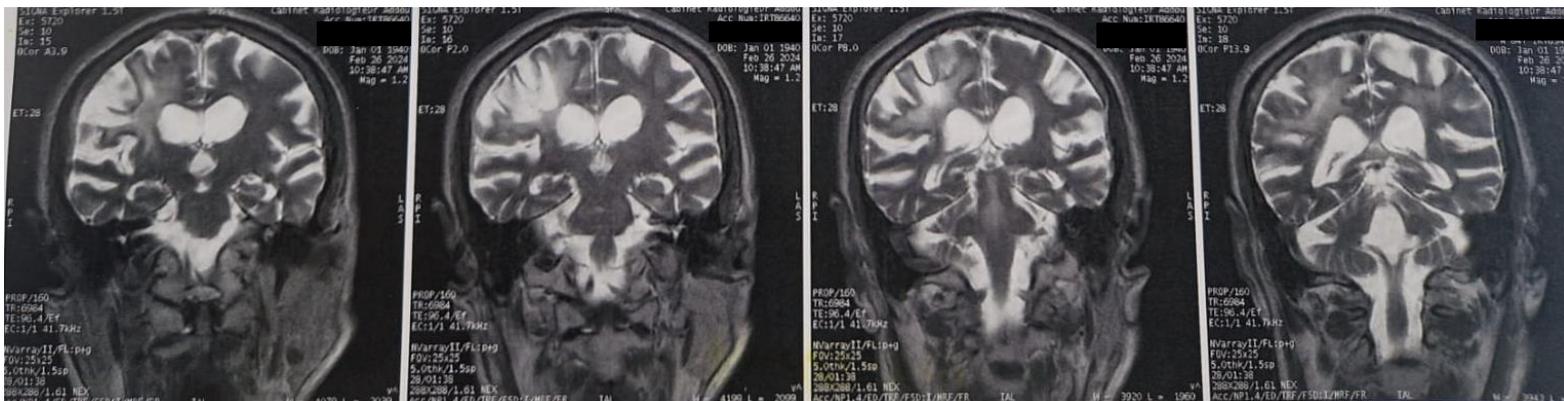


Figure VI : IRM objectivant des plages séquellaires frontales droites.

Démence multi-infarctus :

L'appellation « démence multi-infarctus » fait référence à l'association de multiples infarctus corticaux importants entraînant le développement de la démence. L'évaluation cognitive révèle généralement des signes corticaux tels que l'apraxie, l'aphasie, l'apathie, ou une diminution du champ de vision.

Démence mixte :

C'est une entité qui englobe toutes les combinaisons possibles entre DVa et une autre démence neurodégénérative. La forme de démence vasculaire mixte la plus fréquente est celle associée à la MA [219], bien que des combinaisons avec d'autres maladies neurodégénératives soient possibles. Le profil cognitif des patients atteints de démence

mixte MA + DVa peut simuler un tableau de MA pure, avec un syndrome principalement amnésique. Ce sont surtout les données radiologiques qui permettent de les distinguer.

Neuroimagerie :

L'IRM et la TDM sont les modalités d'imagerie les plus couramment utilisées pour évaluer les lésions cérébrales vasculaires.

IRM :

L'IRM du cerveau sans contraste est le gold standard dans le diagnostic des DVa. Elle fournit des informations complètes, avec différentes séquences visant différentes composantes anatomiques cérébrales.

Séquence pondérée en T1 :

La séquence pondérée en T1 est la meilleure pour évaluer l'anatomie cérébrale et les schémas régionaux d'atrophie. L'amincissement du corps calleux sur les coupes sagittales oriente vers une ischémie de la substance blanche.

Une séquence pondérée en T1 coronaire est la meilleure pour évaluer l'atrophie hippocampique. Si présente, elle oriente plutôt vers une MA ou une DFT ; le volume hippocampique étant relativement préservé dans la DVa pure. Il est important de noter que l'atrophie cérébrale généralisée. Une atrophie cérébrale généralisée n'est pas spécifique de la DVa et peut être associée à des facteurs de risque cardiovasculaires [224] et à des maladies cérébrovasculaires ainsi qu'à d'autres troubles neurodégénératifs [225].

Les **figures VII, VIII, et IX** montrent différentes coupes d'une IRM de monsieur BO mettant en évidence une atrophie cortico-sous-corticale globale.

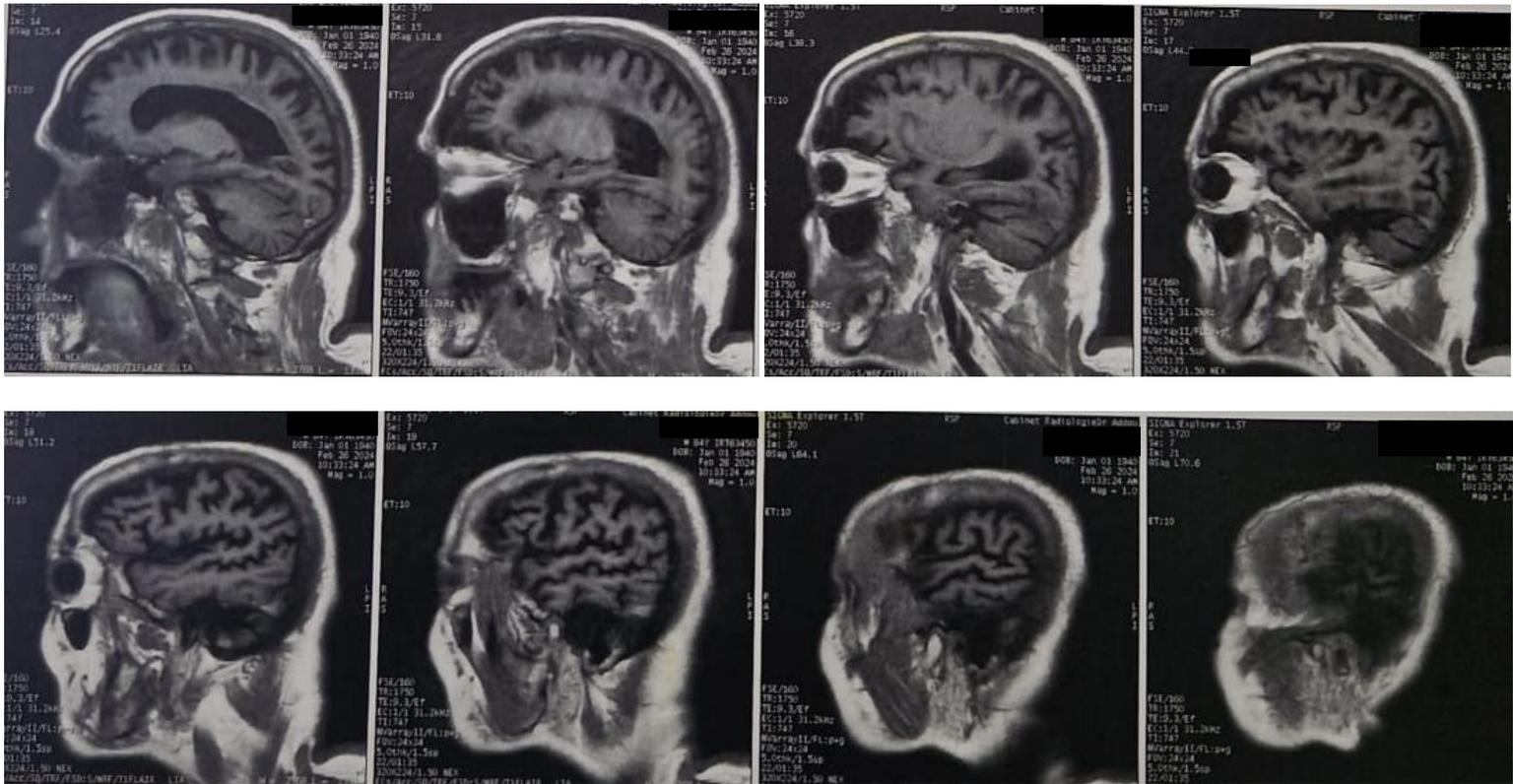


Figure VII : Coupe sagittale d'une IRM en T1 objectivant une atrophie cortico-sous-corticale globale.

Séquences pondérées en T2/FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequences)

Les changements anormaux de la substance blanche apparaissent hyperintenses sur les séquences T2 et FLAIR. Cependant, le FLAIR est supérieur au T2 en matière de distinction d'infarctus lacunaires des espaces périvasculaires dilatés. Sur le FLAIR, les infarctus lacunaires apparaissent comme des zones d'encéphalomalacie entourées d'une hyperintensité, tandis qu'en T2, les espaces périvasculaires dilatés et les infarctus lacunaires sont tous les deux en hypersignal. Le degré de changements de la substance blanche peut être classé selon l'échelle de Fazekas (**Tableau VI**), qui classe les anomalies de la substance blanche périventriculaire et profonde en grades [226]. Une anomalie de grade 3 de la substance blanche serait un facteur prédictif d'un déclin fonctionnel global rapide. [227]

Grade	Anomalies de la substance blanche péri-ventriculaire	Anomalies de la substance blanche profonde
0 = Normal	Absentes	Absentes
1 = Léger	Corne ou lésion fine comme un de crayon	Foyers punctiformes
2= Modéré	Halo lisse	Début de confluence
3 = Sévère	Signal péri-ventriculaire irrégulier s'étendant dans la substance blanche profonde	Zones larges de confluence

Tableau VI : Echelle de Fazekas [228] [190].

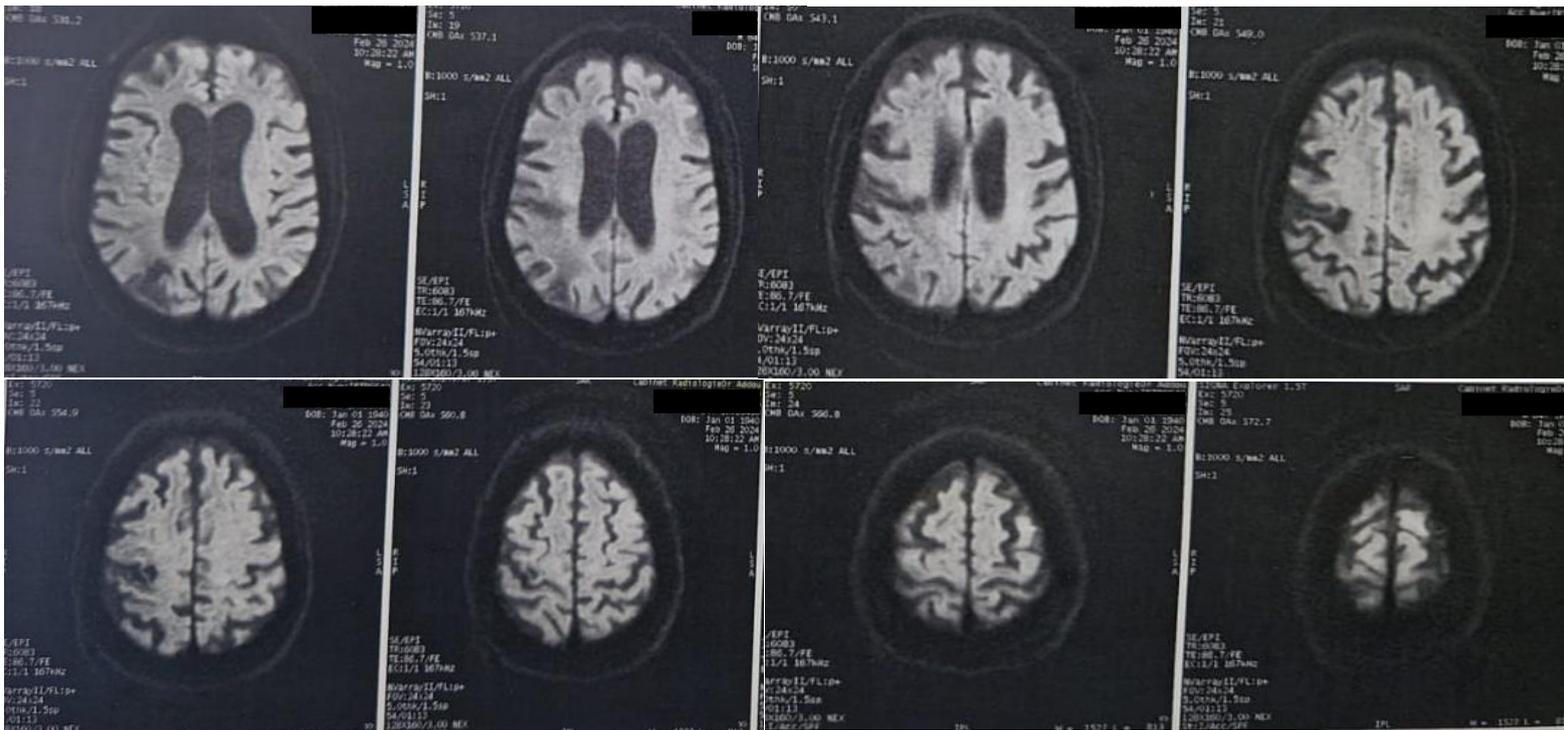


Figure VIII : Coupe axiale d'une IRM en séquence FLAIR objectivant une atrophie cortico-sous-corticale globale.

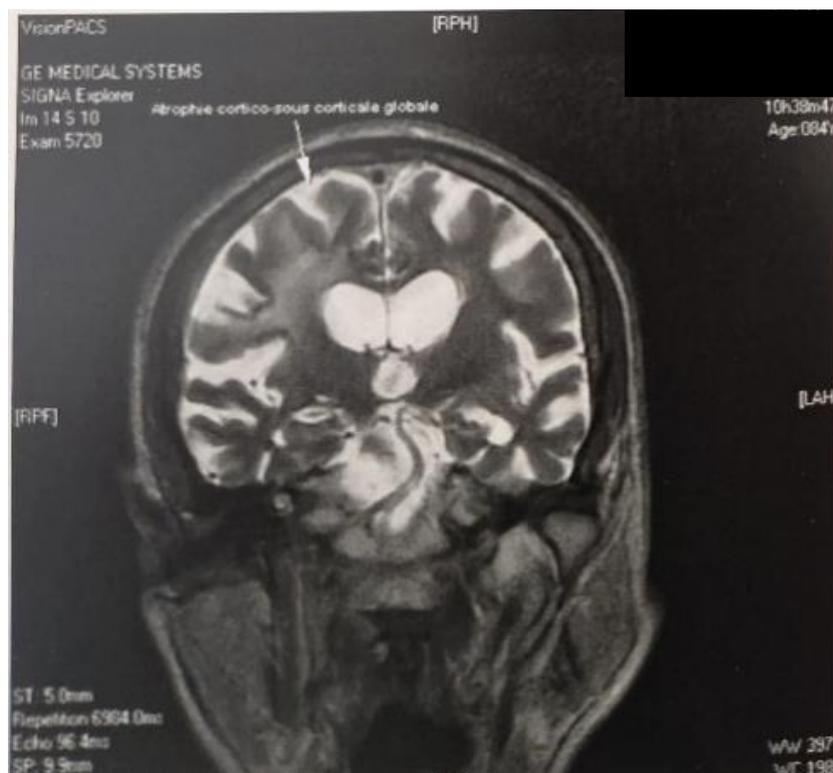


Figure IX : Coupe coronale d'une IRM en T2 objectivant une atrophie cortico-sous-corticale globale

La **figure X** présente l'image de l'IRM (FLAIR) de Monsieur LM, tandis que la **figure XI** présente celle de Monsieur BO. Les images révèlent respectivement une leucoaraïose de grade 2 et de grade 3, évaluées selon l'échelle de Fazekas.



Figure X : IRM objectivant une leucoaraïose de grade 2 selon l'échelle de Fazekas.

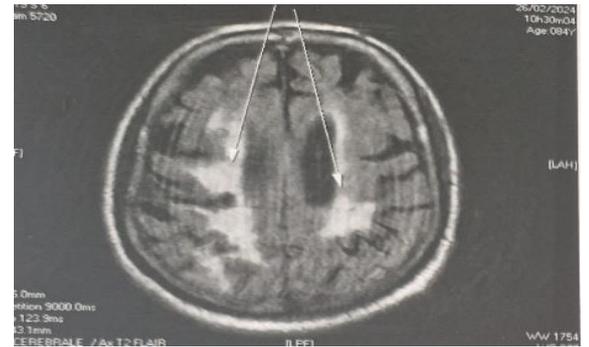


Figure XI : IRM objectivant une leucoaraïose de grade 3 selon l'échelle de Fazekas.

TDM :

La TDM cérébrale est souvent utilisée en cas d'impossibilité de faire une IRM (contre-indication ou manque d'accès/de moyens), mais elle présente l'inconvénient d'avoir une résolution plus faible et d'irradier le patient. La TDM permet une évaluation grossière des lésions intracrâniennes, de l'atrophie parenchymateuse et de la taille des ventricules, ce qui est utile pour éliminer d'autres causes d'altération cognitive. L'encéphalomalacie liée à un AVC antérieur est souvent facilement perceptible sur la TDM également. Bien que la maladie de la substance blanche puisse être appréciée comme une hypodensité sur la TDM, elle n'est pas aussi clairement distinguée de la substance blanche normale (qui est également relativement hypodense sur la TDM) que sur l'IRM. En ce qui concerne les saignements, la TDM n'est utile que pour l'évaluation des macrohémorragies ; les microhémorragies étant invisibles sur la TDM.

La **figure XII** présente une image de la TDM d'un patient de notre série, âgé de 79 ans, sans ATCD notables, et atteint de démence mixte. Elle montre une atrophie cortico-sous-corticale.

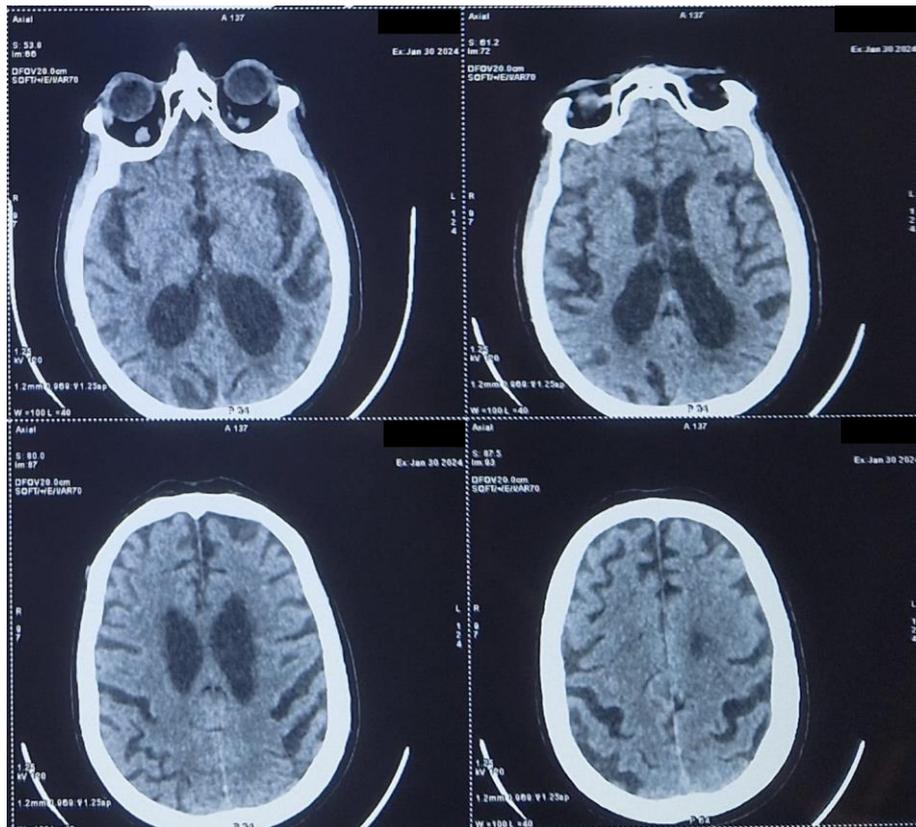


Figure XII : TDM objectivant une atrophie cortico-sous-corticale.

Angiographie :

L'angiographie par résonance magnétique de la tête et du cou est importante dans l'évaluation de la taille de la plaque d'athérome présente, et elle ne nécessite pas d'injection de contraste pour être significative. La prise en charge thérapeutique peut différer en fonction de la présence d'athérosclérose intracrânienne [229]. Une intervention chirurgicale peut être justifiée en cas de sténose carotidienne sévère ou symptomatique [230].

L'angio-TDM de la tête et du cou confère des informations similaires avec une spécificité et une sensibilité supérieures à l'Angio-IRM de la tête et du cou [231], mais au prix d'une exposition accrue aux radiations et d'une toxicité potentielle due au contraste iodé. L'échographie duplex carotidienne est une alternative pour l'évaluation des artères carotides, et la Doppler transcrânienne est une alternative pour l'évaluation des gros vaisseaux intracrâniens ; ces méthodes peuvent prédire de manière fiable la présence de sténoses carotidiennes [232] et intracrâniennes [233].

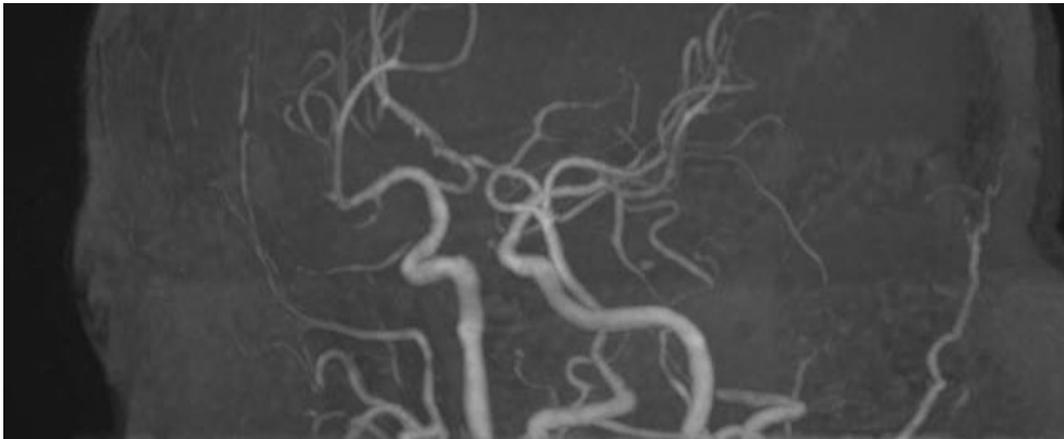


Figure XIII : Angio-IRM objectivant une athérosclérose intracrânienne.

La **figure XIII** montre une image d'une angio-IRM d'une patiente de notre échantillon, âgée de 86 ans, ayant comme ATCD une HTA. L'imagerie met en évidence une athérosclérose intracrânienne.

PET-SCAN :

Dans la démence vasculaire, le PET-FDG permet de rechercher l'hypométabolisme dans les régions corticales focales, sous-corticales, cérébelleuse, et des noyaux gris centraux [234], liées aux emplacements et/ou aux régions fonctionnellement connectées à un ou plusieurs AVC antérieurs. Le PET-FDG est particulièrement utile pour montrer la signature typique temporo-pariéto-frontale de la MA afin de confirmer (ou exclure) une démence/maladie d'Alzheimer mixtes. Le PET-scan amyloïde est aussi utile devant les DVa/MA mixtes ou les démences vasculaires par AAC.

- Critères diagnostiques :

Vu l'hétérogénéité de la présentation des DVa, plusieurs critères diagnostiques ont été proposés au cours des dernières décennies [223], [235], [236], [237], [238], [239]. Les critères les plus largement étudiés & employés sont ceux du NINDS-AIREN et ADDTC [237], [240]. Ils reposent sur l'association de signes neurocognitifs de la démence, avec des signes cliniques et radiologiques mettant en évidence une MCV, en l'absence d'autres causes évidentes d'altération cognitive. Ces données sont ensuite utilisées afin de classer le diagnostic de DVa en diagnostic probable ou possible (**Tableau VII**).

	Critères ADDTC	Critères NINDS-AIREN
Définition de la démence	Détérioration des fonctions intellectuelles à partir d'un niveau antérieur connu ou estimé, d'intensité suffisante pour interférer largement avec les AVQ du patient, qui n'est pas limitée à une seule catégorie cognitive et qui n'est pas dépendante du niveau de conscience.	Déficit mnésique associé à un déclin dans au moins 2 autres domaines cognitifs, suffisamment sévères pour avoir une répercussion sur les AVQ, qui ne soit pas liée à un déficit neurologique
DVa Probable	<ol style="list-style-type: none"> Démence et tous les éléments suivants : ATCD de 2 AVC ou plus, ou un seul AVC avec une relation temporelle claire avec le début de la démence Preuve d'au moins un infarctus en dehors du cervelet par scanner ou IRM T1 	<ol style="list-style-type: none"> Démence et tous les éléments suivants : MCV (signes focaux à l'examen neurologique + preuve radiologique) Relation temporelle entre la MCV et la démence, mise en évidence par un des éléments suivants : <ol style="list-style-type: none"> début de la démence dans les 3 mois suivant un accident vasculaire cérébral détérioration soudaine des fonctions cognitives, ou évolution fluctuante par étapes
DVa Possible	<ol style="list-style-type: none"> Démence et au moins un des items suivants : a. ATCD d'AVCI unique sans relation temporelle clairement démontrée avec le début de la démence b. Maladie de Binswanger qui inclut tous les items suivants : (i) incontinence urinaire précoce sans cause urologique identifiée, et troubles de la marche non expliqués par une cause périphérique ; (ii) FDRCV ; (iii) lésions étendues de la substance blanche à l'imagerie 	<p>Evoqué si démence + signes focaux :</p> <ol style="list-style-type: none"> Chez des patients ne présentant pas de lésion d'origine vasculaire à l'imagerie cérébrale En l'absence de relation temporelle claire entre la démence et l'AVC Avec un début insidieux ou chez des patients dont l'évolution des troubles cognitifs et d'une MCV est fluctuante

Tableau VII : Tableau comparatif entre les critères diagnostiques de l'ADDTC et du NINDS-AIREN [241].

Les critères ADDTC sont plus sensibles pour la détection de la démence vasculaire ; et les critères NINDS-AIREN et ceux du DSM-IV sont plus spécifiques, mais moins sensibles (**Tableau VIII**).

Critères diagnostiques	Sensibilité	Spécificité
DSM-IV	0.50	0.84
NINDS-AIREN probable	0.20	0.91
NINDS-AIREN possible	0.58	0.80
ADDTC probable	0.70	0.78
ADDTC possible	0.25	0.91

Tableau VIII : Comparaison des critères cliniques avec l'étude histopathologique des cerveaux [237].

Ces critères ont fait l'objet de beaucoup de critiques. Ils prennent insuffisamment en compte les états de MCI vasculaire, les DVa mixtes, et leur performance varie selon le sous-type. En comparaison, les critères diagnostiques récemment proposés tels ceux du DSM-V [16] (2013 – **Tableau X**) et VASCOG [236] (2014 – **Tableau IX**) prennent mieux en compte les états de MCI vasculaire et différents types de DVa. Ces critères sont de plus en plus employés globalement. Le DSM utilise le terme TNC vasculaire mineur ou majeur, et

VASCOG utilise le terme Trouble Cognitif Vasculaire (TCV) majeur ou mineur ; afin d'inclure les états de MCI vasculaire dans le diagnostic.

1) Diagnostic du trouble cognitif vasculaire
a. TCV mineur :
Déclin cognitif modéré dans au moins 1 domaine cognitif, basé sur la perception du patient ou d'un proche, et documenté par une évaluation clinique quantitative (entre 1 et 2 domaines cognitifs)
N'interfère pas avec l'autonomie dans la vie quotidienne (mais nécessite un plus grand effort, des stratégies compensatrices ou un ajustement).
b. TCV Majeur :
Déclin cognitif significatif ≥ 1 domaine(s) cognitif(s) basé sur la perception du patient ou d'un proche et documentée par une évaluation clinique quantitative (≥ 2 domaines).
Retentit sur l'autonomie dans les activités quotidiennes
2) Arguments en faveur de l'origine vasculaire prédominante du déficit cognitif :
A- ≥ 1 caractéristique(s) cliniques suivante(s) :
- Relation temporelle de l'installation du trouble cognitif avec ≥ 1 AVC
- Déficit cognitif prédominant sur la vitesse psychomotrice, l'attention complexe et les fonctions exécutives en l'absence d'ATCD d'AVC et ≥ 1 des signes suivants : troubles de la marche et de l'équilibre, troubles sphinctériens, modification de la personnalité et de l'humeur
B- Pathologie cérébrovasculaire significative à l'imagerie : ≥ 1 des items suivants :
- 1 lésion vasculaire unique pour le TCV mineur
- 1 lésion vasculaire étendue ou stratégique (thalamus ou noyaux gris centraux) ou 2 \geq lésions vasculaires
- Lésions extensives et confluentes de la substance blanche

Tableau IX : Critères diagnostiques VASCOG pour le TCV [236].

A. Les critères d'un trouble neurocognitif majeur ou léger sont remplis.
B. Les caractéristiques cliniques sont compatibles avec une étiologie vasculaire, comme cela est suggéré par l'un des deux éléments suivants :
1. La survenue des déficits cognitifs est en relation temporelle avec un ou plusieurs AVC.
2. Mise en évidence d'un déclin notable de l'attention complexe (incluant la rapidité de traitement) et des fonctions exécutives frontales.
C. Mise en évidence d'après les antécédents, l'examen clinique et/ou la neuro-imagerie de la présence d'une maladie cérébrovasculaire considérée comme suffisante pour expliquer les déficits neurocognitifs.
D. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par une autre maladie cérébrale ou un trouble systémique (Tumeur cérébrale, sclérose en plaques, encéphalite, trouble toxiques ou métaboliques).
Un trouble neurocognitif vasculaire probable est diagnostiqué si l'un des éléments suivants est présent ; sinon un trouble neurocognitif vasculaire possible sera le diagnostic retenu :
1. Les critères cliniques sont étayés par la mise en évidence par neuro-imagerie d'atteintes parenchymateuses significatives imputables à une maladie cérébrovasculaire (preuve par la neuro-imagerie).
2. Le syndrome neurocognitif est en relation temporelle avec un ou plusieurs accidents cérébrovasculaires avérés.
3. Mise en évidence à la fois clinique et génétique de la présence d'une maladie cérébrovasculaire (p. ex. artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie).

Tableau X : Critères diagnostiques du DSM-V pour le TCV [16].

Ces deux ensembles de critères ont été validés et ont démontré des niveaux de performance comparables, avec une valeur l'aire sous la courbe ROC de la VASCOG, et du DSM-V à 0.69, et 0.73 respectivement [242]. Dans notre échantillon, les patients dits atteints de DVa seront ceux qui répondent aux critères du DSM-V de TNC vasculaire probable.

3) Démences à Corps de Lewy :

La démence à corps de Lewy ou Dementia with Lewy Bodies (DLB) en anglais, et la démence associée à la maladie de Parkinson ou Parkinson's Disease Dementia (PDD en anglais), sont désormais toutes les deux regroupées sous l'égide de « Démences à Corps de Lewy » ou Lewy Body Dementias (LBD) en anglais, qui représente le deuxième type le plus courant de démence dégénérative chez les patients de plus de 65 ans. Les patients atteints de LBD présentent un large éventail de symptômes cognitifs (les troubles mnésiques sont les plus communs), neuropsychiatriques (le plus souvent : hallucinations visuelles), du sommeil, moteurs (syndrome extrapyramidal et survenue de chutes) et autonomes.

Facteurs de risque :

Le facteur de risque le plus important de la LBD est l'âge. La plupart des cas deviennent cliniquement évidents aux alentours de 70 à 85 ans, avec une prédominance masculine. Une étude épidémiologique de 2017 a révélé que près de 70 % des diagnostics de DLB et 49 % des diagnostics de PDD concernaient des hommes, et que le début clinique de la DLB se

produisait en moyenne 5 ans plus tôt que celui de la PDD (77 ans contre 82 ans au début) [243].

Jusqu'à 80% des patients atteints de la maladie de Parkinson développent une démence à un moment donné de l'évolution de la maladie [244].

Il est généralement admis que les LBD sont largement sous-diagnostiquées, car il existe une grande disparité entre le nombre de cas diagnostiqués cliniquement et ceux diagnostiqués par l'anatomopathologie neurologique sur des prélèvements d'autopsies [245].

Une revue de la littérature portant sur la prévalence des LBD dans des études cliniques a trouvé une moyenne de 7,5% pour la prévalence de LBD par rapport à tous les cas de démence [246]. Cela diffère fortement avec les résultats des autopsies qui identifient la LBD chez 20 % à 25 % des patients ayant des antécédents de démence [247].

Certaines mutations génétiques ont été établies comme étant facteurs de risque de LBD. Bien que la plupart des cas de LBD soient sporadiques, les mutations génétiques les plus courantes dans la LBD surviennent dans les gènes de la leucine-rich receptor kinase 2, de l' α -synucléine et de la glucocérébrosidase A. D'autres altérations génétiques plus rares sont observées dans les gènes de la protéine tau des microtubules, du récepteur de classe B de type 2 du récepteur de la classe B, et de l'apolipoprotéine E (APOE) [248].

En raison du manque de preuves, la recherche de ces gènes et de biomarqueurs n'ont actuellement aucun rôle dans le dépistage de la LBD en dehors du contexte de recherche.

Physiopathologie :

La démence à corps de Lewy et la démence associée à la maladie de Parkinson partagent la même physiopathologie.

La LBD est considérée comme une α -synucléinopathie. L' α -synucléine est une protéine neuronale dont la fonction n'est pas encore bien élucidée. L'hypothèse la plus populaire est qu'elle participe au remodelage de la membrane cellulaire au niveau des terminaisons neuronales [249]. Lors des maladies à corps de Lewy, l' α -synucléine est anormalement repliée, et des oligomères de protéines neuronales surexprimées s'agrègent et s'associent aux inclusions d' α -synucléine en « corps de Lewy », qui s'accumulent dans diverses parties du cerveau et du système nerveux, entraînant la mort des cellules nerveuses.

Dans la LBD, les corps de Lewy se déposent principalement dans le cytoplasme des neurones. La formation et l'accumulation des corps de Lewy entraînent des dommages et une fragmentation mitochondriaux, déclenchant finalement la cascade de l'apoptose cellulaire [250]. Cela n'a pas été prouvé, mais la chronologie typiquement observée dans les manifestations de LBD porte à croire que ce processus prend son origine dans le système nerveux entérique et progresse dans le système nerveux central, en particulier à travers le nerf vague, puis dans le tronc cérébral et les régions corticales supérieures. Les dépôts de corps de Lewy semblent avoir une prédilection initiale pour les neurones du nerf vague (constipation), du nerf olfactif (anosmie) et des noyaux du tronc cérébral [251]. Un autre symptôme précoce survenant souvent des années avant le diagnostic de la LBD est le

« trouble du comportement en sommeil paradoxal » (TCSP), qui résulte de l'accumulation de corps de Lewy dans l'hypothalamus et le système d'activation réticulaire.

Le plus souvent, dans les DLB, les dépôts de corps de Lewy sont répandus dans tout le cortex cérébral. Dans les PDD, les dépôts sont initialement concentrés au niveau de la substantia nigra, et se répandent par la suite dans le cortex.

Il est intéressant de noter que les autopsies révèlent la présence de corps de Lewy dans environ 10 % à 15 % de tous les cerveaux examinés chez des individus de plus de 60 ans, malgré l'absence de symptômes chez la plupart de ces individus [252]. Cela indique qu'il existe probablement une période préclinique et asymptomatique, ou peut-être que l'agrégation des corps de Lewy peut être normalement liée à l'âge.

Diagnostic :

Les critères diagnostiques pour la LBD ont été établis pour la première fois en 1996, puis mis à jour en 2005 [253]. Une règle d'un an a été proposée de manière arbitraire pour différencier la DLB et la PDD. Le diagnostic de DLB est posé si les déficits cognitifs précèdent ou accompagnent les premiers symptômes moteurs, et celui de PDD si les symptômes moteurs précèdent le déclin cognitif d'au moins 1 an.

Le diagnostic de la LBD nécessite la présence d'une démence suffisamment importante pour interférer avec les activités quotidiennes, en plus de 2 caractéristiques cliniques de base. Ces caractéristiques sont : la fluctuation des fonctions cognitives, les hallucinations visuelles, le parkinsonisme et le TCSP. Le TCSP est une parasomnie qui provoque chez les personnes touchées des rêves vivides, généralement effrayants, avec mouvements physiques en raison de l'absence de paralysie musculaire (perte d'atonie musculaire) pendant le sommeil paradoxal. La fréquence de ces épisodes varie considérablement, pouvant se produire plusieurs fois par nuit ou tous les quelques mois [254], avec diminution au fur et à mesure que la maladie progresse [255].

La prévalence de ces symptômes de base chez les individus atteints de LBD à un moment donné de l'évolution de leur maladie est la suivante : parkinsonisme, 94,4 % ; TCSP, 76,4 % ; hallucinations visuelles, 65,2 % ; et fluctuations des fonctions cognitives, 45,8 % [256]. Le modèle d'atteinte cognitive dans la LBD diffère de celui observé dans la maladie d'Alzheimer du fait que la perte de mémoire à court terme est moins marquée, mais les déficits dans les domaines visuo-spatial, de l'attention et des fonctions exécutives sont plus prononcés.

Nous comparons les caractéristiques de la LBD et la PDD dans le **Tableau XI**.

Principales caractéristiques cliniques	DLB	PDD
Chronologie	La démence précède de jusqu'à 2 ans, ou survient en même temps que, le début des symptômes moteurs du parkinsonisme	Les symptômes moteurs précèdent la démence de 12 mois ou plus
Atteinte neurocognitive	Déficits de l'attention, des fonctions exécutives et des capacités visuospatiales. Une altération de la mémoire est souvent moins évidente au début mais augmente aux stades ultérieurs et peut même être concomitante à la maladie d'Alzheimer. Taux de déclin plus rapide.	Altération de plus d'un domaine, dont les plus fréquentes : les fonctions exécutives, l'attention, et la mémoire verbale épisodique.
Fluctuation des fonctions cognitives	Variation marquée sur les plans de l'attention et de la vigilance	Si présente, similaire à la DLB
Hallucinations	Récurrentes, le plus souvent visuelles, détaillées (par exemple, des personnes, des animaux).	Moins fréquentes. Présentes après un traitement par la lévodopa, parfois chez des patients non traités.
Parkinsonisme moteur	Le plus souvent absent avant que la démence ne survienne, le tremblement est rare ou absent, les symptômes axiaux (instabilité posturale...) sont plus fréquents.	Akinésie variable, rigidité, tremblements fréquents.
TCSP	Peut précéder la DLB de nombreuses années ou se développer plus tard.	
Autres caractéristiques cliniques non motrices associées	Somnolence diurne, épisodes transitoires d'aréactivité, sensibilité aux neuroleptiques, hypotension orthostatique, incontinence urinaire, constipation, chutes, syncopes et hyposmie ; dépression, apathie, anxiété.	Changements d'humeur et de personnalité similaires à ceux observés dans la DLB. Faible fréquence de sensibilité aux neuroleptiques

Tableau XI : Tableau comparatif entre la DLB et la PDD [257].

Imagerie :

À l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen d'imagerie permettant de visualiser directement les dépôts d' α -synucléine ou les corps de Lewy, mais les modalités d'imagerie actuellement disponibles peuvent fournir des preuves indirectes de la pathologie de l' α -synucléine

- IRM :

L'IRM cérébrale est l'outil d'imagerie le plus couramment utilisé à la recherche de LBD [258]. Elle révèle souvent une légère atrophie cérébrale dans les lobes temporal, occipital et pariétal, ainsi qu'une légère dilatation des ventricules latéraux, parallèle à la perte de volume observée chez des sujets témoins du même âge, avec absence d'atrophie hippocampique dans la majorité des cas [259]. Cela contraste avec l'atrophie globale, surtout de l'hippocampe, observée aux stades avancés de la maladie d'Alzheimer [260].

L'IRM peut également montrer une atrophie focale du mésencéphale, de l'hypothalamus et de la substantia innominata (site du noyau basal de Meynert riche en acétylcholine), indiquant une mort neuronale présumée être due au dépôt de corps de Lewy [256].

- PET-scan :

Les PET-FDG réalisés chez des patients atteints de LBD objectivent le plus souvent un hypométabolisme du lobe occipital, indiquant une mort neuronale dans la région.[261] Ils révèlent également souvent un motif distinct de préservation de l'activité dans le cingulaire postérieur, qui est généralement touché dans la maladie d'Alzheimer. C'est le « signe de l'île cingulaire ».[262]

- SPECT :

Il existe deux méthodes d'imagerie avec les scans SPECT : les études de captation du transporteur de la dopamine et les études de perfusion cérébrale. Dans les scans SPECT du transporteur de la dopamine, un ligand d'imagerie qui se lie directement aux transporteurs de la dopamine est utilisé, et l'absence d'activité indique une dégénérescence neuronale dans ces zones. Dans la LBD, l'activité du transporteur de la dopamine est souvent quasiment absente dans le putamen et réduite dans le noyau caudé [263]. Dans les scans SPECT de perfusion cérébrale, il existe souvent une hypoperfusion occipitale importante sur le SPECT qui n'est pas observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer [264].

4) Démences frontotemporales :

Le terme DFT fait référence à un groupe de troubles neurodégénératifs progressifs caractérisés par une atrophie des lobes frontaux et temporaux antérieurs. La DFT est la deuxième cause la plus fréquente de la démence d'apparition précoce derrière la MA [265], [266] En effet, une étude autopsique a retrouvé une DFT chez environ 40% des personnes ayant eu une démence d'apparition précoce. Ses signes se manifestent le plus souvent à l'âge moyen, mais elle peut varier considérablement entre la 3^{ème} et la neuvième décennie de la vie. [267]

Il existe deux principaux syndromes cliniques de la DFT, classés en fonction de leur manifestation clinique prédominante : le variant comportemental de la DFT (DFT-C), caractérisé par une détérioration de la fonction sociale et de la personnalité ; et l'aphasie progressive primaire (APP), caractérisée par un déclin insidieux des compétences linguistiques. L'APP est ensuite divisée en fonction du schéma de détérioration du langage en démence sémantique (variante sémantique ; APP-S), aphasie non fluente ou agrammatique (APP-G), et aphasie logopénique (APP-L) [268], [269]

Chacun de ces syndromes présente des symptômes cliniques distincts, des résultats d'imagerie et de l'anatomo-pathologie spécifiques ; cependant, en pratique clinique, il existe une superposition et hétérogénéité considérables.

Physiopathologie :

Le principal mécanisme physiopathologique commun à la DFT est le dépôt intracellulaire de protéines anormalement agrégées dans le tissu nerveux des lobes frontal et temporal, entraînant une gliose-sous corticale, une perte neuronale, et une atrophie focale sévère frontotemporale.[270] Les maladies du spectre de la DFT sont, donc, des « protéinopathies » et peuvent être classées en fonction des principaux constituants des inclusions cellulaires présentes.

Ces inclusions sont généralement constituées de protéines tau phosphorylées ou de la protéine TDP-43 ubiquitinée.

Le dépôt anormal de la TDP-43, qui est largement impliquée dans le développement neuronal et la fonction synaptique, est associé de manière variable à des inclusions cytoplasmiques et nucléaires neuronales ainsi qu'à des neurites dystrophiques.[270]

L'accumulation anormale de la p-tau perturbe le transport axonal et le maintien de l'intégrité neuronale.

Une minorité de cas présente des dépôts différents, de protéines de fusion oncogènes impliquées dans le métabolisme de l'ADN et de l'ARN ; très rarement, aucune de ces protéines n'est présente. Les mécanismes par lesquels ces protéines pathogènes entraînent la neurodégénérescence et la mort cellulaire continuent d'être étudiés.[270]

Les personnes qui présentent la variante sémantique APP-S ont généralement un dépôt de protéine TDP-43 de type C, qui est rarement d'origine génétique. Dans le cas d'APP-G, on dit que l'apraxie de la parole est associée à un dépôt de p-tau, similaire au schéma observé dans la paralysie supranucléaire progressive et la pathologie de la dégénérescence corticobasale [271], [272]. L'APP-G sans apraxie de la parole est associée à un dépôt de la protéine TDP-43 de type A [273], [274]. La forme APP-L est fortement associée à la pathologie d'Alzheimer [269], [275].

En revanche, dans le cas de DFT-C, la pathologie reste hétérogène avec une répartition approximativement égale entre la DFT-tau et la DFT-TDP43.

Clinique :

Le diagnostic précis des syndromes de la DFT est difficile : l'expérience des cliniciens dans le domaine de ces maladies est souvent limitée, et les présentations dominées par des changements de personnalité ou une aphasie peuvent facilement être interprétées à tort comme des troubles psychiatriques, un AVC ou d'autres pathologies, surtout aux stades débutants. [267]L'anamnèse avec un proche aidant est une partie essentielle du processus diagnostique, nécessitant la formation d'une image précise de la maladie, surtout chez les patients aphasiques.

Vu le rôle majeur des mutations génétiques pathogènes dans la plupart des DFT, une recherche approfondie des antécédents familiaux est obligatoire. Cela est particulièrement important dans cas de la DFT-C. Les ATCD familiaux potentiellement pertinents s'étendent

aux troubles psychiatriques, à la SLA (sclérose latérale amyotrophique), et à toute autre démence.

Un examen neurologique détaillé est nécessaire pour identifier d'éventuels signes d'atteinte extrapyramidale ou des motoneurones, qui sont fréquentes au cours de la maladie.

- DFT-C:

Ce syndrome se caractérise par un déclin précoce et progressif des compétences interpersonnelles et exécutives, ainsi que par une perte de la conscience sociale et émotionnelle.

L'âge de début est généralement inférieur à 65 ans, avec une moyenne d'âge de 58 ans [276], bien qu'en pratique courante, environ un tiers des cas se présentent après l'âge de 65 ans.

La DFT-C se caractérise par une altération de la personnalité et de la conduite sociale, dont les patients ont peu ou pas conscience, mais qui inflige une détresse considérable aux proches aidants [277].

Il est notamment caractérisé par l'apathie, l'altérations de la cognition sociale (incapacité à interpréter les états mentaux et les sentiments d'autrui et perte de la conscience des normes sociales) et du contrôle inhibiteur, une perte d'empathie, une rigidité mentale, des comportements moteurs et verbaux stéréotypés, un changement dans les habitudes alimentaires avec une préférence pour les aliments sucrés, et une absence de satiété, un sens de l'humour altéré [278], une libido et une affection altérées (généralement réduites), et une sensibilité altérée au son, à la douleur et à la température.

Le profil neuropsychologique est caractérisé par des déficits dans les fonctions exécutives avec une préservation relative de la mémoire épisodique et des compétences visuospatiales [279].

La DFT-C est un syndrome à diverses manifestations, tant sur le plan clinique que neurobiologique. Les symptômes comportementaux évoluent généralement avec le temps ; le syndrome se présente couramment sous une forme fragmentaire, de nombreux patients obtiennent de bons résultats aux tests neuropsychologiques formels des fonctions exécutives, et les caractéristiques les plus révélatrices (telles que la perte de chaleur interpersonnelle) sont particulièrement difficiles à quantifier en consultation. Des infractions sociales peuvent conduire le patient à être référé à un service psychiatrique ou même, dans certains cas, pénitentiaire [280].

D'autre part, les patients atteints de DFT-C peuvent parfois présenter des altérations de la mémoire équivalentes à celles de la MA selon des tests normalisés de rappel verbal et visuel immédiat et différé [281], [282], [283], ainsi que pour le rappel d'événements autobiographiques [284]. L'approfondissement des recherches sur la DFT a révélé que les régions temporales antérieures et médianes (y compris l'hippocampe) sont fortement impliquées dans la pathologie [193], [285], [286], ce qui pourrait expliquer les difficultés de la mémoire épisodique observées dans la DFT-C. La dégénérescence des régions corticales préfrontales est aussi un facteur causal potentiellement impliqué [281], [287].

De plus, l'orientation est généralement bien préservée dans la DFT-C, ce qui contraste avec les premiers déficits de mémoire spatiale et temporelle observés dans la MA.

- APP :

APP-S :

L'APP-S se caractérise par la dégradation progressive de la mémoire sémantique (le système de mémoire qui stocke les connaissances sur les objets et les mots). Le discours est fluide avec une grammaire et une prononciation normales, mais de plus en plus dépourvu de contenu et circonlocutoire. Il y a une anomie marquée et une altération de la compréhension des sens des mots, impliquant initialement des mots moins couramment utilisés, auxquels le patient réfère par des mots génériques.

À mesure que la maladie progresse, les patients développent une altération de la reconnaissance et de l'utilisation d'objets ainsi que des symptômes comportementaux qui apparaissent ou empirent, du type de ceux observés dans la DFT-C [268]. Ces patients présentent une atrophie asymétrique des lobes temporaux antérieurs, impliquant plus souvent le côté gauche que le côté droit. Les patients avec la présentation moins fréquente dans laquelle le lobe temporal droit est le plus touché présentent une prosopagnosie (incapacité à reconnaître des personnes familières par leurs visages) et des changements marqués de la personnalité [288].

APP-G :

À la différence de l'APP-S, la fluence du langage dans l'APP-G est nettement réduite, avec des distorsions de la parole, des pauses, des tâtonnements et de l'agrammatisme [279]. La distorsion de la parole est due à une défaillance dans la planification motrice, appelée apraxie de la parole, entraînant une altération du rythme et des schémas de stress normaux de la parole. Ces déficits surviennent en présence d'une compréhension des mots préservée. Cependant, la compréhension des phrases peut être altérée en raison de problèmes de compréhension des éléments grammaticaux des phrases. La répétition de mots est souvent altérée en raison d'erreurs articulatoires [289], [290].

APP-L :

L'APP-L se caractérise par des pauses fréquentes lors de la recherche de mots, ce qui entraîne un trouble de la parole non fluide plutôt qu'une altération de l'articulation de la parole, de la prosodie et de la grammaire observées dans l'APP-G. Cependant, il peut être difficile de la distinguer de l'APP-G, car certains patients atteints d'APP-L produisent des erreurs phonologiques. La nomination est altérée, mais de manière moins marquée que dans l'APP-S. Un autre symptôme est l'altération marquée de la répétition de phrases en raison de problèmes de mémoire auditive verbale à court terme.

La compréhension des mots isolés reste intacte, mais la compréhension des phrases est médiocre en raison de la mauvaise mémoire à court terme des sujets. Les manifestations psycho-comportementales de l'APP-L comprennent l'humeur dépressive, l'apathie, l'irritabilité et l'anxiété [275], [291].

- Symptômes moteurs :

Des symptômes moteurs légers de la maladie du motoneurone peuvent survenir chez jusqu'à 40 % des patients atteints de démence frontotemporale. [292] La maladie du motoneurone inclut généralement des signes liés à l'atteinte de motoneurones supérieures (hyper-réflexie, réponse plantaire en extension, spasticité), des motoneurones inférieurs (faiblesse, atrophie musculaire, fasciculations), une dysarthrie, une dysphagie et un affect pseudobulbaire. La maladie du motoneurone survient beaucoup plus fréquemment chez les patients atteints de la variante comportementale de la démence frontotemporale que chez les patients atteints d'aphasie progressive primaire.

Imagerie :

Plusieurs méthodes d'imagerie peuvent être utilisées pour aider au diagnostic de la DFT. L'IRM structurale et la TDM montrent des schémas d'atrophie : la DFT se caractérise par une atrophie prédominante aux lobes frontal ou temporal, et l'atrophie de la région fronto-insulaire est un signe fortement en faveur de la DFT.[293] La PET-FDG, l'IRM fonctionnelle et le SPECT montrent également une hypoperfusion disproportionnée et un hypométabolisme dans ces régions [294].

La **figure XIV** est une image de l'IRM (avec injection de gadolinium) d'un patient de notre série, atteint de DFT. Il s'agit d'un homme âgé de 63 ans, ayant un ATCD d'épilepsie. La neuroimagerie montre une atrophie temporo-occipitale, et hippocampique.

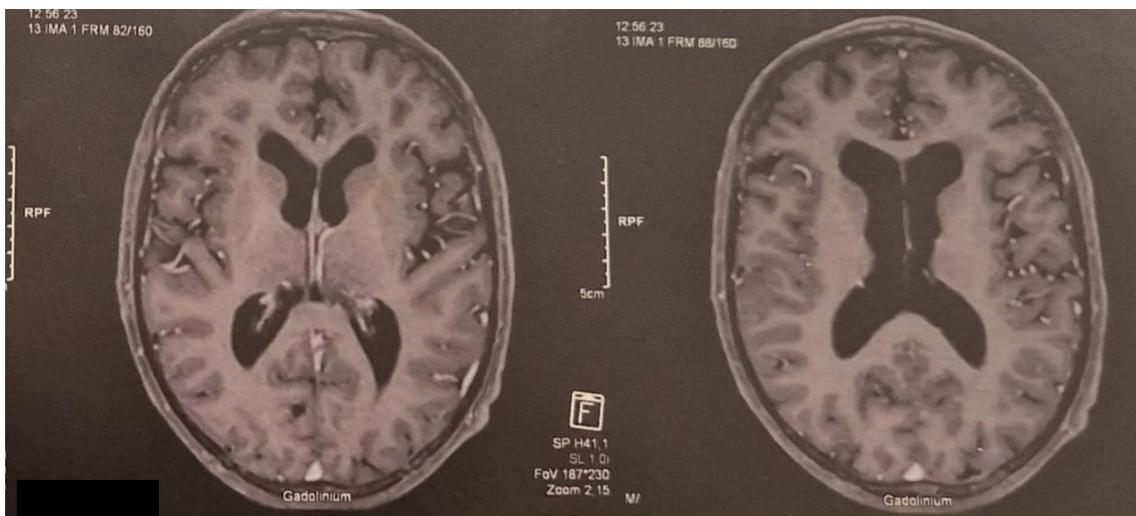


Figure XIV : IRM injectée objectivant une atrophie frontale.

Variante de la DFT	DFT-C	APP-S	APP-G	APP-L	DFT avec maladie du motoneurone
Caractéristiques cliniques	Changement de personnalité et de comportement, émoussement émotionnel, perte d'empathie, changements alimentaires	Élocution fluide avec perte de sens des mots Si prédominance du côté droit : prosopagnosie, caractéristiques comportementales prédominantes	Élocution spontanée non fluide, agrammatisme, apraxie de la parole, anomie	Élocution spontanée non fluide, avec altération de la répétition de phrases, et conservation de la compréhension de mots isolés et de la praxie de la parole	Caractéristiques de la DFT avec faiblesse des membres associée, atrophie musculaire, ou symptômes bulbaires incluant dysarthrie et dysphagie
Imagerie structurelle	Atrophie dans les lobes frontal, orbito-médial et temporal antérieur	Atrophie du lobe temporal antérieur, typiquement asymétrique	Changements asymétriques, élargissement de la fissure sylvienne gauche	Atrophie et hypométabolisme temporopariétaux latéraux gauches.	Atrophie des lobes frontaux et temporaux antérieurs
Processus physiopathologique prédominant	TDP-43, tau, ...	TDP-43 de type C	Tau ou TDP-43 de type A	p-tau & plaques d'Aβ	TDP-43
Facteurs génétiques associés	C9orf72, MAPT, GRN	Origines génétiques les moins fréquentes	MAPT, GRN	GRN	C9orf72

Tableau XII : Tableau récapitulatif pour les caractéristiques des DFT [295], [296].

Critères diagnostiques :

En 2011, un consortium international a élaboré des recommandations révisées pour le diagnostic de la DFT-C, basées sur la littérature et l'expérience collectives récentes (**Tableaux XIII et XIV** [279]).

1. DFT-C possible (au moins trois des caractéristiques centrales suivantes) :
a. Désinhibition
b. Apathie
c. Manque de sympathie/empathie
d. Comportements stéréotypés/ritualistes
e. Changement de préférences alimentaires
f. Profil cognitif exécutif-frontal
2. DFT-C Probable (toutes les caractéristiques suivantes) :
a. Répondre aux critères pour le diagnostic possible (ci-dessus)
b. Handicap/déclin fonctionnel
c. Anomalies frontales et/ou temporales à l'imagerie neurologique
3. DFT-C Définitive (soit a, soit b) :
a. Preuve anatomopathologie de la DFT à l'autopsie
b. Mutation génétique pathogène connue

Tableau XIII : Critères diagnostiques de la DFT-C.

1. APP—tous les critères suivants doivent être remplis (a–d) :
a. Le trouble du langage est la caractéristique clinique la plus évidente.
b. L'altération du langage est la cause des déficiences dans les activités quotidiennes.
c. L'aphasie doit être le déficit le plus évident au début des symptômes et pour les phases initiales de la maladie.
d. Aucune autre condition ne devrait mieux expliquer la présentation.
2. APP-S (variante sémantique) :
Les deux critères suivants :
a. Trouble de dénomination en confrontation visuelle (images/objets), en particulier pour les objets peu familiers.
b. Compréhension altérée des mots isolés.
De plus, au moins trois des critères suivants doivent être remplis :
a. Mauvaise connaissance des objets et/ou des personnes, en particulier pour les objets peu fréquents ou peu familiers.
b. Dyslexie de surface.
c. Répétition correcte des mots isolés.
d. Préservation de la parole motrice, de la fluence et de la longueur des phrases.
Avec une anomalie à l'imagerie neurologique — Prédominance du lobe temporal antérieur.
3. APP-G (variante agrammatique/non fluente) :
Au moins un des critères suivants :
a. Erreurs grammaticales et simplifications dans la production de langage.
b. Discours laborieux et hésitant avec des erreurs phonétiques cohérentes avec l'apraxie de la parole.
De plus, au moins trois des critères suivants doivent être remplis :
a. Dénomination altérée, en particulier des verbes d'action.
b. Compréhension altérée des phrases syntaxiquement complexes.
c. Préservation de la compréhension des mots du contenu.
d. Préservation de la connaissance des objets.
Avec une anomalie à l'imagerie neurologique — Prédominance fronto-insulaire postérieure gauche.
4. APP-L (variante logopénique) :
Les deux critères suivants doivent être remplis :
a. Altération de la récupération des mots isolés dans le discours spontané et la dénomination en confrontation.
b. Altération de la répétition des phrases et des expressions.
De plus, au moins trois des critères suivants doivent être remplis :
a. Erreurs phonologiques dans le discours spontané et la nomination.
b. Conservation de la parole motrice.
c. Conservation de la compréhension des mots isolés.
d. Conservation de la connaissance des objets.
Avec une anomalie à l'imagerie neurologique — Prédominance périsylvienne postérieure ou pariétale gauche.

Tableau XIV : Critères diagnostiques de l'APP.

5) Autres étiologies :

Lésion cérébrale traumatique (LTC) : Une LTC est définie comme étant un traumatisme cérébral présentant des caractéristiques spécifiques, dont au moins l'une des éléments suivants : perte de conscience, amnésie post-traumatique, désorientation, confusion, ou des déficits neurologiques dans les cas les plus graves. Les signes neurocognitifs doivent apparaître immédiatement après la survenue du traumatisme cérébral, ou immédiatement après la reprise de conscience, et persister au-delà de la phase aiguë. La présentation cognitive varie ; les domaines les plus fréquemment atteints sont ceux de l'attention complexe, des fonctions exécutives, de l'apprentissage et de la mémoire, souvent accompagnés d'un ralentissement dans la vitesse de traitement de l'information et des perturbations de la cognition sociale. En cas de traumatisme sévère, les troubles de la parole et de la praxie sont plus fréquents [93].

Démence due à l'usage d'une substance/d'un médicament : Caractérisée par des altérations neurocognitives persistant après de la durée d'intoxication et/ou de la phase aiguë du syndrome de sevrage. Initialement, cette démence peut constituer une amélioration des fonctions cérébrales par rapport à une période d'utilisation prolongée de substance, que ce soit sur le plan neurocognitif ou en matière d'imagerie, et ce pendant plusieurs mois. La substance incriminée doit être connue comme étant capable d'engendrer les altérations observées (alcool, substances inhalées, sédatifs, hypnotiques, ou anxiolytiques). De plus, l'évolution temporelle doit correspondre à celle de l'utilisation de la substance. Plusieurs signes non spécifiques d'atteinte de différents domaines neurocognitifs peuvent survenir, cependant, certaines substances donnent des atteintes préférentielles pour certaines fonctions (Les médicaments sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques donnent le plus souvent des atteintes de la mémoire que dans d'autres domaines ; et l'alcool induit généralement des atteintes des fonctions exécutives, de la mémoire et des domaines d'apprentissage [93].

Maladies à prions : regroupe les démences dues à un groupe d'encéphalopathies spongiformes subaiguës, dont le plus commun est la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Les sujets atteints présentent typiquement des déficits neurocognitifs, une ataxie et des mouvements anormaux et un réflexe de sursaut. L'interrogatoire relève le plus souvent une notion de progression rapide du stade MCI vers le stade démence sur une période de 6 mois, et ainsi le trouble est en général observé à un stade grave. L'incidence annuelle de la MCJ sporadique est approximativement d'un ou deux cas par million [93], [297].

Une maladie de Huntington : Les atteintes cognitives progressives sont caractéristiques de la maladie, avec des modifications précoces dans les fonctions exécutives plutôt que dans l'apprentissage et la mémoire. Les changements cognitifs et les troubles du comportement précèdent souvent l'apparition des atteintes motrices typiques telles la bradykinésie et la chorée [93].

Autres étiologies : Comprennent des lésions anatomiques (tumeurs cérébrales, hématome sous-dural, hydrocéphalie lentement progressive ou à pression normale), l'hypoxie secondaire à une insuffisance cardiaque, des maladies endocriniennes (hypothyroïdie, hyperkaliémie, hypoglycémie), des maladies nutritionnelles (carences en vitamine B1, B3 ou B12), d'autres maladies infectieuses (neurosyphilis, VIH, cryptococcose), des troubles

immunitaires (artérite temporale, lupus érythémateux systémique), l'insuffisance hépatique ou rénale, des affections métaboliques (maladie de Kuf, adrénoleucodystrophie, leucodystrophie métachromatique, maladies de surcharge) et d'autres affections neurologiques (épilepsie, sclérose en plaques) [93].

6) Tableau récapitulatif des particularités des étiologies de la démence sus-discutées :

	Epidémiologie	Physiopathologie	Symptômes	Paraclinique
MA	La cause la plus fréquente de la démence. Environ 60%-80% des cas. Fréquemment associée à d'autres démences. FDR : Âge, bas niveau culturel, ATCD familiaux, FDRCV.	L'accumulation de l'A β à l'extérieur des neurones et la formation d'ENF par dépôt de protéine p-tau à l'intérieur des neurones sont les caractéristiques physiopathologiques principales qui entraînent (en association à d'autres facteurs) la mort neuronale, et par la suite, l'atrophie cérébrale	Les premiers symptômes comprennent souvent l'amnésie antérograde, se manifestant par des difficultés à se souvenir de conversations récentes, de noms ou d'événements, de l'apathie et de la dépression. Les problèmes de communication, la confusion, le jugement déficient et les changements de comportement peuvent survenir ensuite. Les difficultés à marcher, à parler et à avaler sont fréquentes aux stades avancés de la maladie.	<ul style="list-style-type: none"> - Biomarqueurs du LCR : p-tau & Aβ - Atrophie régionale du cerveau, en particulier hippocampique - Hyperintensité de la substance blanche - Hypoperfusion cérébrale - Plaques amyloïdes visibles au PET amyloïde
DVa	Environ 5-10% des démences. Fréquemment associée à la MA FDR : FDRCV, âge avancé	MCV \rightarrow Lésions vasculaire ou micro-vasculaires, dépôts intravasculaires lipidiques ou d'A β \rightarrow Ischémie \rightarrow infarctus et/ou lésions cérébraux	Déclin cognitif signification d'au moins un domaine cognitif avec relation temporelle à un événement cérébrovasculaire. Le plus souvent, le ralentissement de la pensée, le déclin de l'attention et des fonctions exécutives sont les premiers symptômes. Présence de signes physiques orientant vers une atteinte cardiovasculaire.	<ul style="list-style-type: none"> - Atrophie cérébrale généralisée - Infarctus lacunaires - Atteinte de la substance blanche - Signes d'AVC antérieurs - Hypométabolisme régional
DFT	Une des deux causes les plus fréquentes de la démence du sujet jeune (avec la MA)	Dépôts de protéines, surtout tau ou TDP-43 \rightarrow Mort neuronale des lobes frontal et temporal \rightarrow Atrophie frontotemporale	Les symptômes précoces typiques comprennent des changements marqués de la personnalité et du comportement, et/ou du langage. La mémoire est généralement préservée aux premiers stades de la maladie.	<ul style="list-style-type: none"> - Atrophie frontotemporale - Hypoperfusion et hypométabolisme frontotemporal
LBD	FDR : Maladie de Parkinson, âge avancé, sexe masculin.	Agrégats de la protéine α -synucléine anormalement repliée dans les neurones \rightarrow Dépôts de corps de Lewy corticaux étendus et/ou dans la substantia nigra	<ul style="list-style-type: none"> - Démence avec déclin dans les domaines visuo-spatial, et de l'attention, et des fonctions exécutives, avec une perte de mémoire à court terme est moins marquée, - Fluctuation des fonctions cognitives, hallucinations visuelles, le parkinsonisme et le TCSP. 	<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'atrophie hippocampique dans les cas purs - Légère atrophie temporale, occipitale, et pariétale - Hypométabolisme du lobe occipital

Tableau XV : Récapitulatif des particularités des étiologies de la démence.

Matériels et **Méthodes**

I] Présentation de l'étude :

1) Problématique :

D'après les dernières estimations, plus de 371 000 de marocains atteints de démence. L'incidence annuelle de cette maladie est estimée à 2% chez les individus âgés de 65 ans, et ce chiffre double par tranche de 5 ans. Avec l'espérance de vie à la naissance en augmentation constante, actuellement estimée à 76.8 ans au royaume, l'incidence des troubles liés à l'âge, dont la démence, est en hausse continue. Cette pathologie représente un enjeu majeur de santé publique, et est responsable de 11,9% des années de vie affectées par des incapacités dues à des maladies non transmissibles. Elle est également la septième cause de décès dans le monde et parmi les pathologies les plus coûteuses, avec une charge financière dépassant les 800 milliards de dollars américains.

Au Maroc, les tests MoCA et MMSE sont couramment utilisés pour détecter les anomalies neurocognitives. Cependant, les résultats de ces tests sont influencés par le niveau culturel, et leurs versions marocaines n'ont été validées que devant des sujets scolarisés. Le dernier recensement général de la population indique que plus de 10 millions de marocains, soit 32.2% de la population, sont analphabètes, la majorité étant âgée de 65 ans et plus.

Ces éléments soulignent l'importance de développer une stratégie diagnostique adaptée au contexte marocain pour permettre un diagnostic précoce et une prise en charge efficace de la démence. La précocité du diagnostic impacte l'évolution naturelle de la maladie, et est cruciale pour ralentir la progression de la maladie, maintenir voire améliorer les fonctions neurocognitives des patients, et aider les patients et leurs familles à planifier l'avenir et à s'adapter aux besoins spécifiques du patient.

La batterie Q-107 est un nouvel outil diagnostique pour la démence conçu pour analyser les fonctions cognitives de la population marocaine de manière objective, sans préjuger du niveau culturel. Cette thèse vise à évaluer les performances de cette batterie dans le cadre de la première phase d'une étude de validation diagnostique. En comprenant pleinement ces aspects, l'objectif est de formuler des recommandations qui contribueront à la standardisation de la prise en charge diagnostique de la démence au Maroc, améliorant ainsi la qualité de vie des personnes atteintes.

2) Objectifs de l'étude :

Objectif principal :

- Analyser les performances diagnostiques de la batterie Q-107 en vue de sa validation future.

Objectifs secondaires :

- Analyser les modalités d'évaluation des fonctions neurocognitives de la population marocaine.
- Décrire le profil épidémiologique de la population de patients marocains suivis pour démence.
- Etudier la présentation clinique et paraclinique de la maladie chez ces patients.
- Analyser les facteurs influençant les scores sur la batterie Q-107.

3) Lieu de l'étude :

Notre étude a été réalisée auprès de personnes vivant dans des maisons de retraite de la région Tanger-Tétouan-Al Hoceima, de patients hospitalisés ou venant pour une consultation spécialisée au service de Neurologie du CHU Mohamed VI de Tanger, ainsi que de patients en consultation de médecine générale dans des centres de santé à Tanger.

4) Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude de type diagnostique de la phase 1, avec un mode d'échantillonnage cas-témoin, qui a porté sur les données recueillies auprès d'un échantillon de 79 participants, dont 40 patients ayant un syndrome démentiel, ainsi qu'un échantillon témoin de 39 personnes âgées ne présentant pas de syndrome démentiel. Ces données ont été collectées sur une période de 5 mois allant du 13/09/2023 jusqu'au 09/02/2024.

III] Méthodes :

1) Sélection de patients :

a. Pour la catégorie « Cas » :

- Nous avons d'abord recruté des personnes présentant un TNC majeur ou mineur selon les critères du DSM-V (**Tableaux III & IV**), et avons retenu les données des patients, qui avaient tous l'arabe dialectale marocain comme langue natale, et que nous avons catégorisés comme « cas ».
- Nous avons retenu la MA en tant qu'étiologie chez les patients répondant aux critères diagnostiques de la NINCDS-ADRDA pour la MA possible ou probable (**Tableau VI**).
- Nous avons retenu la DVa en tant qu'étiologie chez les patients répondant aux critères diagnostiques du DSM-V pour le TNC vasculaire (**Tableau IX**).
- Nous avons retenu la DFT en tant qu'étiologie chez les patients répondant aux critères diagnostiques du consortium international de 2011 (**Tableaux XIII & XIV**).
- Nous avons retenu la LBD en tant qu'étiologie chez les patients répondant aux critères diagnostiques du consortium international de 2005 pour les LBD.

Nous avons exclu les données des patients :

- Présentant une aphasie, un trouble sensoriel (cécité, ou surdité), ou moteur suffisamment sévère pour rendre l'administration de la batterie Q-107 ou du test MoCA impossible ou laborieuse,
- Ayant un trouble des fonctions intellectuelles connu,
- Prenant un traitement pouvant donner une atteinte des fonctions neurocognitives comme effet indésirable (Benzodiazépines, neuroleptiques ...),
- Ayant un diagnostic différentiel établi (trouble dépressif), en l'absence d'arguments paracliniques en faveur d'une démence,
- Chez qui nous n'avons pas pu obtenir le consentement éclairé (du patient ou de son représentant légal).

b. Pour la catégorie « Témoins » :

Nous avons ensuite recruté un échantillon de personnes âgées, dont les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, niveau culturel) étaient comparables à ceux de l'échantillon de « cas », et avons retenu leurs données dans la catégorie « Témoins ».

Nous avons exclu de cette étude toute personne :

- Présentant des signes d'atteinte neurocognitive,
- Présentant une aphasie, un trouble sensoriel (cécité, ou surdité), ou moteur suffisamment sévère pour rendre l'administration de la batterie Q-107 ou du test MoCA impossible ou laborieuse,
- Ayant un trouble des fonctions intellectuelles connu,
- Présentant des troubles psychiatriques, non ou mal contrôlés, dont la symptomatologie pourrait influencer la réponse à la batterie ou au test MoCA,
- N'étant en mesure de donner leur consentement éclairé.

2) Recueil de données :

Le recueil de données a été réalisé par un seul examinateur au moyen d'une fiche d'exploitation qui précise les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et les scores des tests neurocognitifs de notre échantillon (**Annexe III**).

3) Analyse de données :

La saisie des données a été faite sur le logiciel Microsoft Excel.
L'analyse des données a été faite sur le logiciel SPSS v27.

IV] Considérations  thiques :

L'étude a été présentée à toutes les personnes y participant. Nous n'avons recruté que les personnes chez qui le consentement éclairé a pu être obtenu. Le recueil de ces données a été réalisé en respectant l'anonymat des patients et la confidentialité du secret médical.

Résultats

I] Caractéristiques épidémiologiques de notre échantillon :

1) Répartition en « cas » et « témoins »

Notre étude a analysé les données d'un échantillon de 79 personnes au total, réparties en 40 « cas » (50.64%) et 39 « témoins » (49.36%) selon les critères susmentionnés.

2) Répartition de l'échantillon selon le sexe, l'âge et le niveau culturel (NC) :

Âge :

Tous les participants à l'étude, à l'exception d'un patient âgé de 54 ans qui présentait une MA probable, étaient âgés de plus de 60 ans. La moyenne d'âge était 71.44 ans avec un écart-type de 7.854 (**Tableau XVI**).

	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Âge	54	93	71,44	7,854

Tableau XVI : Tableau descriptif des âges de notre échantillon.

Traditionnellement, les populations sont divisées en trois tranches d'âges : l'enfance, l'âge adulte, et la vieillesse. Cependant, les dernières décennies ont connu un allongement de l'espérance de vie responsable d'une large augmentation de la proportion âgée de la population, et englobant une plus grande diversité d'âges, ce qui fait qu'on ne puisse plus la considérer comme une seule entité monolithique.

En effet, les gérontologues ont de plus en plus tendance à sous-diviser la population âgée. Dans notre étude, nous avons utilisé les catégories décrites par le National Institute on Ageing américain [298] pour avoir une idée plus nuancée sur la représentation de la population gériatrique marocaine dans notre échantillon (**Figure XV**). Cette classification a été employée dans plusieurs études sur la démence dans le monde [299], [300], [301].

La majorité de notre échantillon faisait partie de la catégorie des « young-olds » (65-74 ans), suivie par les « middle-olds » (75-84 ans), puis par les sujets de moins de 65 ans, et enfin par les « old-olds » (à partir de 85 ans).

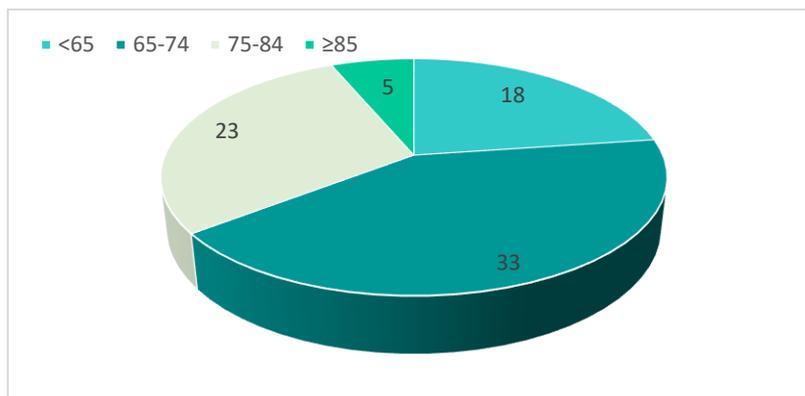


Figure XV : Répartition de notre échantillon en tranches d'âges.

Sexe :

Parmi notre échantillon, 55.7% des participants étaient de sexe masculin, contre 44.31% de femmes (**Figure XVI**). Le sexe ratio Homme/Femme est de 1.25, ce qui a démontré une légère prédominance masculine.

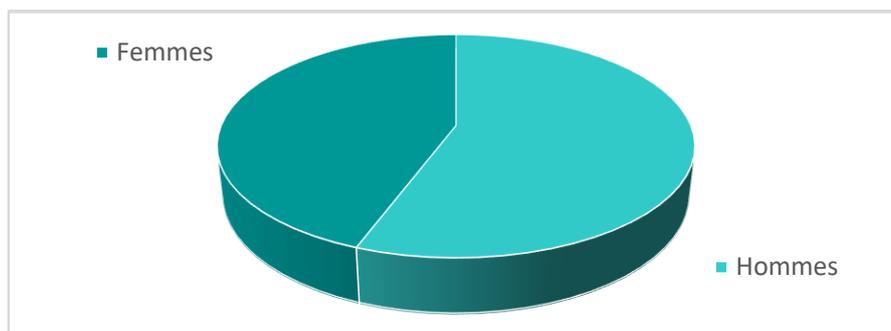


Figure XVI : Répartition de notre échantillon selon les sexes.

NC :

La majorité (50.64%) des sujets de notre étude étaient analphabètes. 21.51% étaient capables de lire et d'écrire. 15.19% de nos patients avaient un niveau d'éducation primaire, et seulement 12.66% avaient un niveau de scolarisation plus avancé. La répartition était la suivante : 3.79% avaient suivi des études au collège, 1.27% au lycée, 1.27% avaient obtenu le baccalauréat, et 6.33% détenaient un diplôme universitaire. Le **tableau XVII** montre la répartition de notre échantillon selon le NC.

	Total	Nombre	% du total
Niveau Culturel	NC1	40	50.64%
	NC2	17	21.51%
	NC3	12	15.19%
	NC4	3	3.79%
	NC5	1	1.27%
	NC6	1	1.27%
	NC7	5	6.33%

Tableau XVII : Répartition de notre échantillon selon le NC.

3) Répartition selon l'habitat et le lieu de provenance :

La plupart des participants dans notre échantillon (88.8%) vivaient dans des communes urbaines.

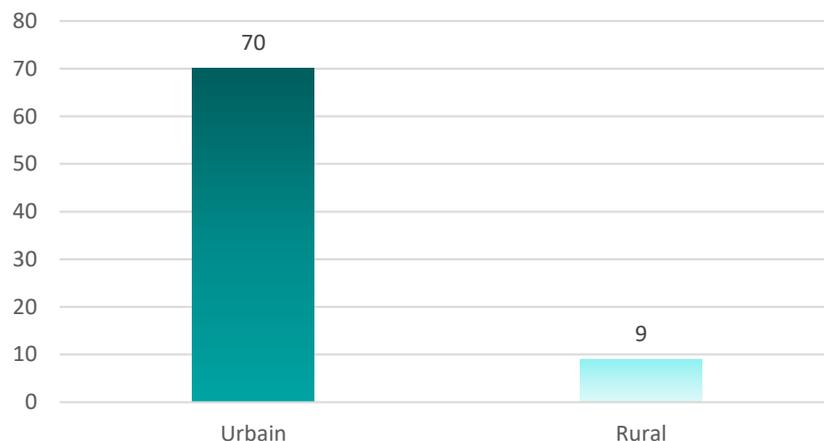


Figure XVII: Répartition de l'échantillon selon l'habitat.

La **figure XVII** décrit la répartition de notre échantillon selon leurs lieux de provenance (rural ou urbain), et la **figure XVIII** selon leurs communes d'habitats. La majorité de notre échantillon provenait de la région Tanger-Tétouan-Al Hoceima, avec pratiquement la moitié qui vivait à Tanger.

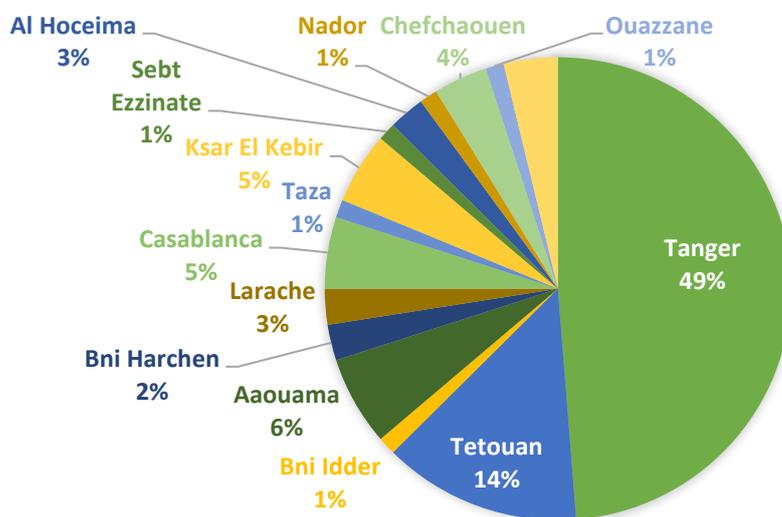
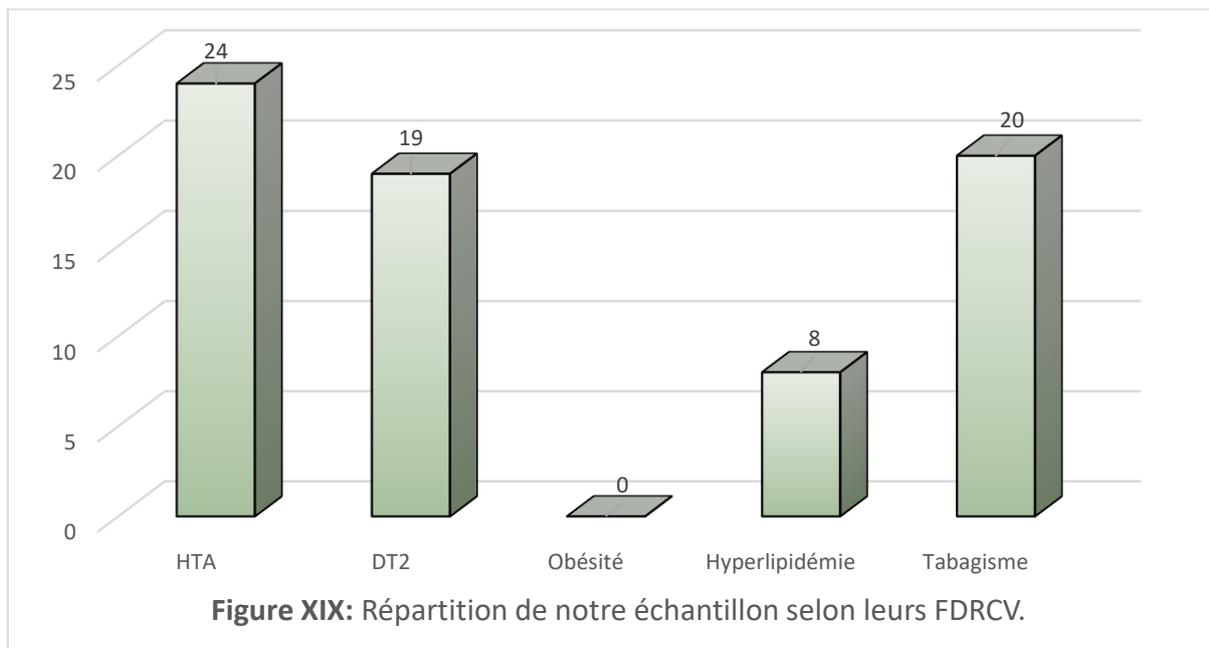


Figure XVIII : Communes d'habitat de notre échantillon.

4) Répartition selon les antécédents et facteurs de risque :

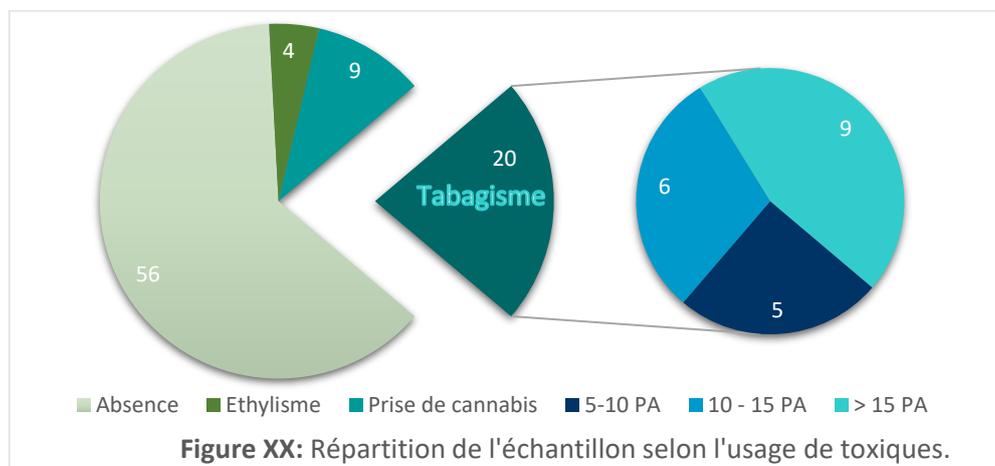
a. FDRCV :

Dans notre échantillon, 63.75% des sujets présentaient au moins un FDRCV. L'HTA était le facteur de risque le plus répandu, suivie de près par le tabagisme, et le DT2. Aucun participant n'était obèse, et seulement 10.12% de nos patients présentaient une dyslipidémie. La **figure XIX** décrit les FDRCV de notre échantillon.



b. Usage de toxiques :

La majorité (70.1%) des membres de l'échantillon n'avaient aucun ATCD de prise de substances toxiques. 20 personnes avaient un ATCD de tabagisme, dont 16 avaient sevré. Nous décrivons dans la **figure XX** les habitudes toxiques de notre échantillon.



c. Autres ATCD :

Les ATCD les plus communément rencontrés sont le trouble dépressif et la maladie de Parkinson. La **figure XXI** décrit les ATCD retrouvés chez notre échantillon. Nous avons catégorisé comme « autres » diverses pathologies que moins de 2 personnes dans notre échantillon ont présentées (cholécystectomie, thyroïdectomie, fractures, troubles thyroïdiens, dermatologiques, psychiatriques, pneumologiques ...).

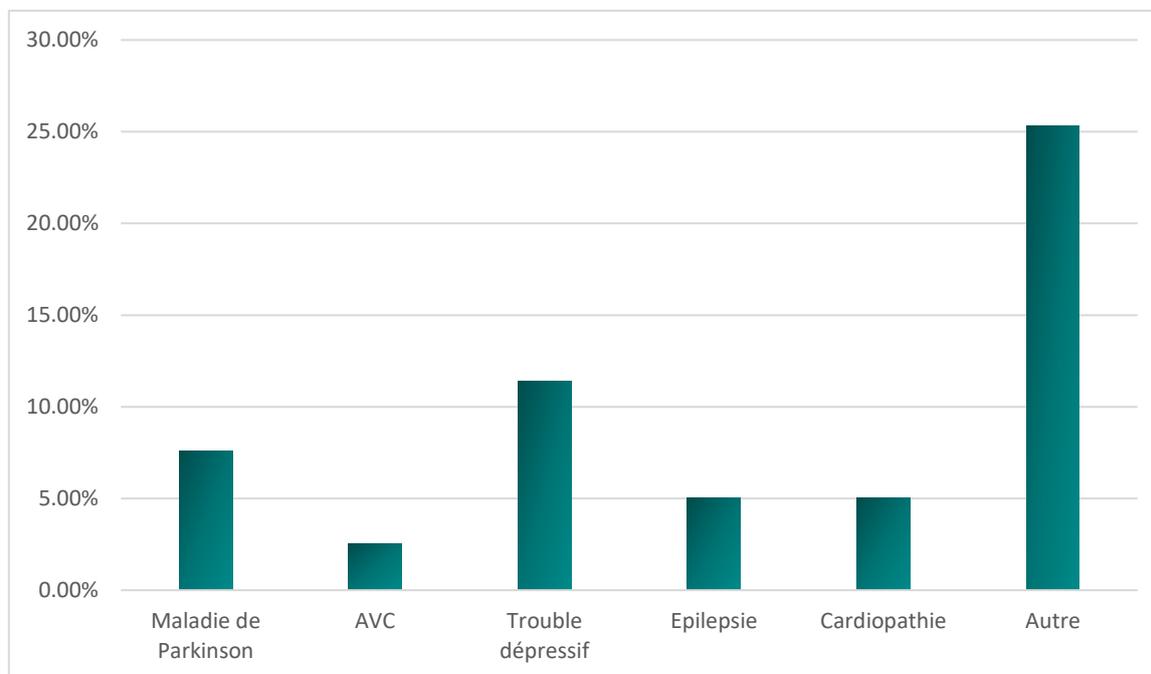


Figure XXI : Antécédents de notre échantillon.

d. Antécédents de démence dans la famille :

La majorité (86.07%) de nos « cas » n'avaient pas d'ATCD familial de démence, comme l'illustre la **figure XXII**.

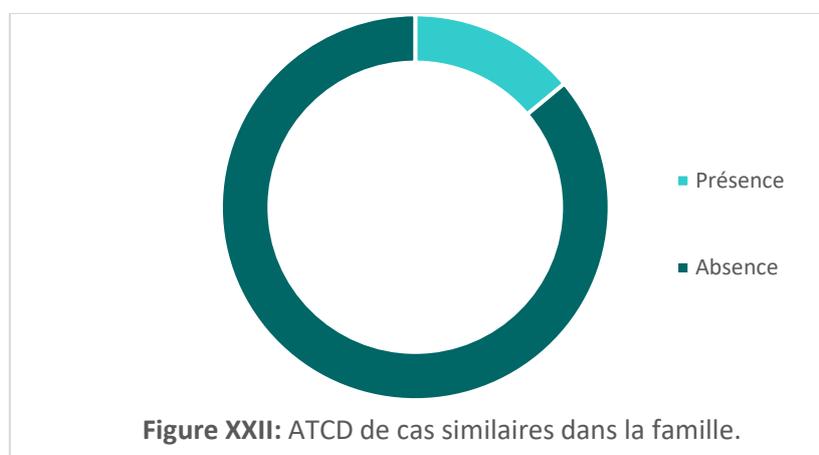


Figure XXII: ATCD de cas similaires dans la famille.

5) Le délai de consultation :

Le délai de consultation n'était pas connu chez 13 (32.5%) des patients. 47.5% des patients ont consulté après au moins deux ans de l'apparition du déclin neurocognitif ; seulement 20% de notre échantillon a consulté avant 2 ans du début de la symptomatologie.

Le délai de consultation moyen après l'apparition des premiers symptômes est de 46.8 ± 33 mois.

6) Répartition selon le stade de la maladie :

La grande majorité de nos patients (36 – soit 90%) avaient une démence au stade de TNC majeur, contre 10% (4 patients) qui avaient un MCI.

7) Répartition selon l'étiologie :

Dans notre étude, une MA a été retrouvée chez 80% des patients (27 cas de MA isolée, 1 cas de MA associée à une LBD, 4 cas de démence mixte), la démence vasculaire chez 20% (4 cas de DVa isolée, et 4 cas de démence mixte), la DFT chez 10% des patients (7.5% isolée, et 1 patient ayant une démence mixte), et la LBD chez 5% de nos patients (isolée chez 2.5% et associée à une MA chez 2.5%).

Parmi les 32 patients présentant un syndrome démentiel chez qui le diagnostic de MA a été retenu : 14 répondent aux critères du NINCDS-ADRDA pour le diagnostic probable (avec imagerie \pm recherche de biomarqueurs), et 18 répondent aux critères du NINCDS-ADRDA pour le diagnostic possible.

Chez les patients ayant une autre étiologie, au moins une exploration radiologique a été faite.

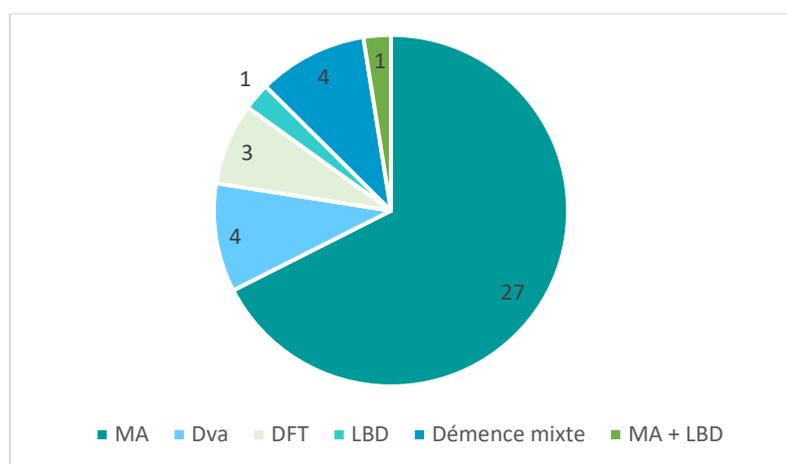


Figure XXIII: Répartition des patients selon l'étiologie de leur démence.

La **figure XXIII** décrit la répartition de notre échantillon de « cas » selon l'étiologie.

8) Répartition selon la symptomatologie :

L'amnésie était le symptôme le plus communément rencontré (92.5% répartie entre 70% pour l'amnésie antérograde, et 22.5% pour l'amnésie globale), suivie par les troubles des fonctions exécutives (72.5%), la dysautonomie – que nous avons appréciée par l'échelle de Lawton des activités instrumentales de la vie quotidienne (70%), et des troubles de l'humeur (52.5%). Le **figure XXIV** décrit la symptomatologie de notre échantillon en fonction de l'étiologie de leur démence.

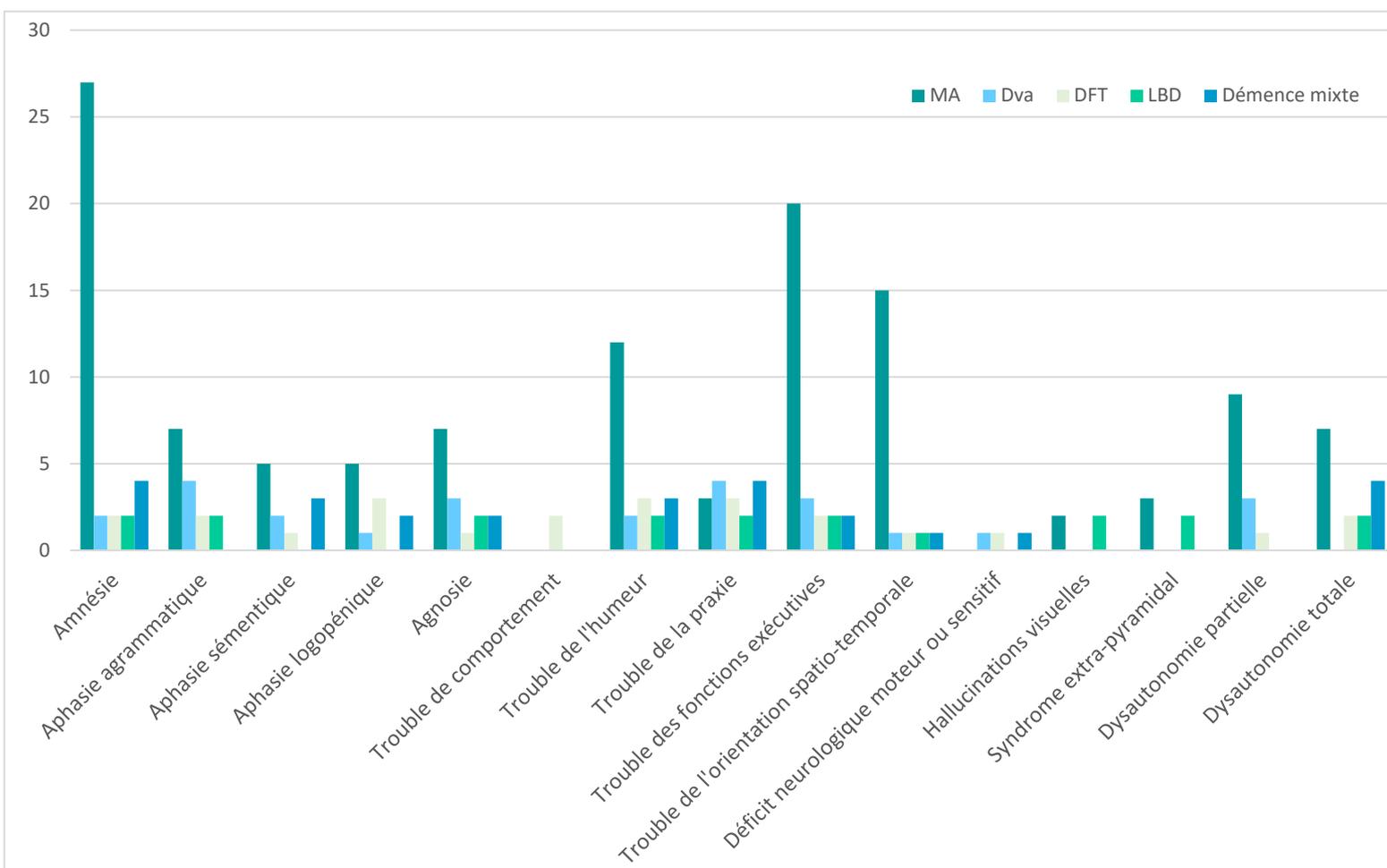


Figure XXIV: Symptomatologie du syndrome démentiel de notre échantillon.

9) Répartition selon examens paracliniques effectués :

52.5% de nos patients ont bénéficié d'examens paracliniques neuroradiologiques, la recherche de biomarqueurs a été effectuée chez seulement 15% de notre échantillon.

17.5% (soit 6 personnes) des personnes atteintes de démence dans notre échantillon ont bénéficié de TDM cérébrale, 30% (soit 12 personnes) ont bénéficié d'une IRM cérébrale, 5% (2 personnes) ont bénéficié d'une TDM + IRM cérébrale.

Des 27 personnes ayant un diagnostic de MA isolée, 9 ont bénéficié d'examens neuroradiologiques. Tout patient chez qui nous avons retenu une autre étiologie de démence a au moins bénéficié d'imagerie.

	MA	DVa	Démence mixte	DFT	LBD
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre
Atrophie hippocampique	9	0	4	4	4
Atrophie frontale	1	0	0	0	0
Atrophie temporale	2	0	0	0	0
Atrophie frontotemporale	1	0	1	1	1
Atrophie cortico-sous-corticale	1	4	2	2	2
Atrophie occipitale	4	0	0	0	0
Lésion ischémique vasculaire	1	3	3	3	3
Infarctus lacunaire	0	2	1	1	1
Atrophie cérébrale généralisée	1	1	0	0	0
Signes d'AVC antérieur	0	1	1	1	1
Leucoaraïose Fazekas 1	1	1	0	0	0
Leucoaraïose Fazekas 2	0	1	1	1	1
Leucoaraïose Fazekas 3	1	2	1	1	1
Dilatation du ventricule latéral	0	0	2	2	2

Tableau XVIII : Signes radiologiques de notre échantillon selon l'étiologie.

Le **tableau XVIII** décrit les signes radiologiques retrouvées à l'imagerie réalisée par notre échantillon, et répartie selon les étiologies.

II] Comparaison des caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon « cas » et « témoin » :

1) Âge :

	Cas/Témoin	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Test	p-value
Âge	Témoin	39	70.9	6.40	61	87	U de Mann-Whitney	0.825
	Cas	40	72.0	9.10	54	93		

Tableau XIX : Répartition de notre échantillon selon l'âge.

Le **tableau XIX** décrit les âges de notre échantillon. La moyenne d'âge des cas (72 ans) était légèrement supérieure à celle des témoins (70.9 ans). Le test U de Mann-Whitney ne trouve pas de différence significative dans la distribution des âges dans notre échantillon. Le **tableau XX** illustre la répartition en tranches d'âges des « cas » et des « témoins ».

Age	Cas/Témoin	Nombre	% du Total
<65	Témoin	7	8.86 %
	Cas	11	13.92 %
65-74	Témoin	18	22.79 %
	Cas	15	18.99 %
75-84	Témoin	12	15.19 %
	Cas	11	13.92 %
85+	Témoin	2	2.53 %
	Cas	3	3.8 %

Tableau XX : Répartition de notre échantillon en tranches d'âges.

2) Niveau culturel :

	Niveau Culturel	Nombre	% du Total	Test	p-value
Témoïn	NC1	19	24.05 %	U de Mann-Whitney	0.828
	NC2	9	11.39 %		
	NC3	6	7.59 %		
	NC4	2	2.53 %		
	NC5	1	1.27 %		
	NC6	0	0.0 %		
	NC7	2	2.53 %		
Cas	NC1	21	26.59 %		
	NC2	8	10.13 %		
	NC3	6	7.59 %		
	NC4	1	1.27 %		
	NC5	0	0.0 %		
	NC6	1	1.27 %		
	NC7	3	3.79 %		

Tableau XXI : Répartition selon le niveau culturel.

Le **tableau XXI** décrit la répartition de notre échantillon de cas et de témoïn selon le NC. La répartition des NC dans notre échantillon ne diffère pas significativement entre les cas et les témoins (p-value= 0.828 sur le test U de Mann-Whitney).

3) Sexe :

En ce qui concerne le sexe, notre étude n'a pas trouvé de différence significative dans la distribution des sexes entre les cas et les témoins (**Tableau XXII**).

Cas/Témoïn	Sexe	Nombre	% du total	Test	Valeur p
Témoïn	Homme	21	26.59%	Fisher	0.822
	Femme	18	22.78%		
Cas	Homme	23	29.11%		
	Femme	17	21.52%		

Tableau XXII : Répartition de notre échantillon selon le sexe.

4) ATCD :

FDRCV :

Dans notre étude, nous ne relevons pas d'association significative entre les FDRCV et la démence (**Tableau XXIII**). En effet, il n'y a pas de différence notable en matière de prévalence d'aucun des FDRCV entre nos cas et nos témoins.

FDRCV		Nombre de témoins	Nombre de cas	p-value (Test de Fisher)
HTA	Absence	27	28	1.000
	Présence	12	12	
DT2	Absence	30	30	0.819
	Présence	9	10	
Hyperlipidémie	Absence	34	37	0.480
	Présence	5	3	
Tabagisme	Absence	29	30	0.664
	5 – 10 PA	3	2	
	10 – 15 PA	4	2	
	> 15 PA	3	6	

Tableau XXIII : FDRCV de notre échantillon.

ATCD :

La **figure XXV** illustre la répartition des ATCD pathologiques chez les témoins et les cas. L'échantillon de « cas » comprenait plus de personnes ayant des ATCD de troubles neurologiques (AVC, maladie de Parkinson, épilepsie), et de trouble dépressif. En contraste, les sujets témoins avaient plus d'ATCD de cardiopathies et de troubles catégorisés comme « autre ».

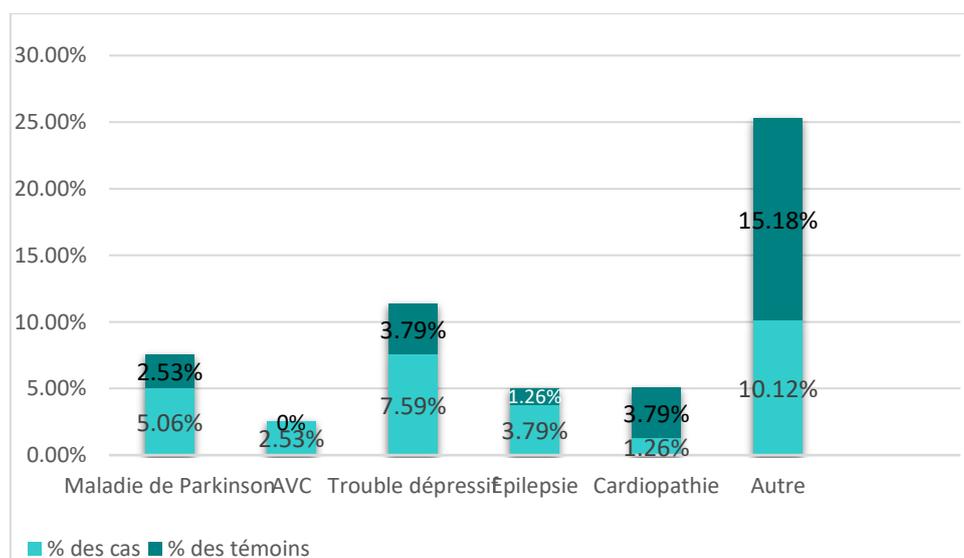


Figure XXV : Répartition des ATCD de notre échantillon.

ATCD de démence dans la famille :

Dans notre échantillon, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la démence et la présence d'ATCD familiaux de TNC (**Tableau XXIV**).

ATCD de démence dans la famille	Témoins	Cas	Test	p-value
Absents	36	32	Fisher	0,132
Présents	3	8		

Tableau XXIV : ATCD familiaux de démence dans notre échantillon.

III] Scores sur le test MoCA et la batterie Q-107 :

1) Moyennes des scores :

	Cas/Témoïn	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Score MoCA	Témoïn	39	25.9	2.24	19.50	30.0
	Cas	40	10.3	6.61	1.00	28.5
Score Batterie Q-107	Témoïn	39	92.9	6.46	79.00	106.5
	Cas	40	34.8	23.37	3.00	96.0

Tableau XXV : Scores de notre échantillon sur les tests d'évaluation neurocognitive.

Dans notre étude, les scores des personnes dans la catégorie "cas" diffèrent significativement de ceux des "témoins" sur le test MoCA, comme sur la batterie Q-107 ($p < 0.001$) (**Tableau XXV**).

	Témoïn	Cas	Test	P-Value
Score sur la batterie	91[88 – 98]	32,75[18 – 49,62]	Mann-Whitney	<0,001
Score sur le MoCA	26[25 – 27,5]	8[4,62 – 14,87]	Mann-Whitney	<0,001

Tableau XXVI : Scores de notre échantillon sur la batterie Q-107 et le test MoCA.

Le **tableau XXVI** décrit les scores de notre échantillon sur les tests neurocognitifs dans notre étude. La capacité de la batterie Q-107 et du MoCA à discriminer entre notre groupe de cas et celui de témoins est significative.

Il existe aussi une corrélation significative entre les scores sur le MoCA et la batterie (**Tableau XXVII**).

	Score MoCA	
Score Batterie	Coefficient de corrélation Rho de Spearman	,932**
	Sig. (bilatérale)	,000
	N	79

** La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

Tableau XXVII : Corrélation entre les scores sur le MoCA et sur la batterie Q-107.

2) Scores sur les tests neurocognitifs en fonction du sexe :

	Sexe	Cas/Témoïn	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum	Valeur p (test de Fisher)
Score MoCA	Homme	Témoïn	21	25.90	26.00	2.19	19.00	29.5	0.919
		Cas	23	10.59	8.50	6.91	2.00	28.5	
	Femme	Témoïn	18	25.94	26.00	2.37	21.00	30.0	
		Cas	17	9.82	8.00	6.36	1.00	23.0	
Score Batterie	Homme	Témoïn	21	91.74	91	6.95	79.00	104.0	0.867
		Cas	23	36.57	34.00	24.07	3.00	96.0	
	Femme	Témoïn	18	94.28	92.50	5.73	86.50	106.5	
		Cas	17	32.35	24.00	22.89	4.00	79.0	

Tableau XXVIII : Scores de notre échantillon sur le test MoCA et la batterie Q-107 selon le sexe.

Les scores de notre échantillon sur les deux tests neurocognitifs ne diffèrent pas significativement entre les hommes et les femmes (**Tableau XXVIII**). Le sexe n'est donc pas un facteur à prendre en compte dans l'interprétation des scores sur les tests.

3) Scores sur les tests neurocognitifs en fonction de l'âge :

Le **tableau XXIX** décrit les scores de notre échantillon sur le test MoCA et la batterie Q-107 en fonction de leurs tranches d'âge. Nous avons transformé ces informations en courbes sur les **figures XXVI** (pour le MoCA) et **XXVII** (pour la batterie Q-107).

	Cas/Témoïn	Âge	Nombre	Moyenne	Ecart-Type	Minimum	Maximum
Score MoCA	Témoïn	<65	7	27.43	2.149	23.50	30
		65-74	18	26.12	2.138	21	30
		75-84	12	25	0.901	23	26
		≥85	2	22.75	4.596	19.50	26
	Cas	<65	11	11.41	7.736	3	28.5
		65-74	15	9.63	5.980	2	23
		75-84	11	10.59	6.192	2	21.5
		≥85	3	8	9.644	1	19
Score Batterie	Témoïn	<65	7	96.5	7.136	84	104
		65-74	18	94.17	5.765	85.5	106.5
		75-84	12	89.28	4.417	82.5	99
		≥85	2	83.5	6.364	79	88
	Cas	<65	11	38.09	24.82	6	96
		65-74	15	34.73	21.663	9	79.5
		75-84	11	33.82	25.251	3	77
		≥85	3	26.33	30.436	4	61

Tableau XXIX : Scores de notre échantillon sur le test MoCA et la batterie Q-107 en fonction de l'âge.

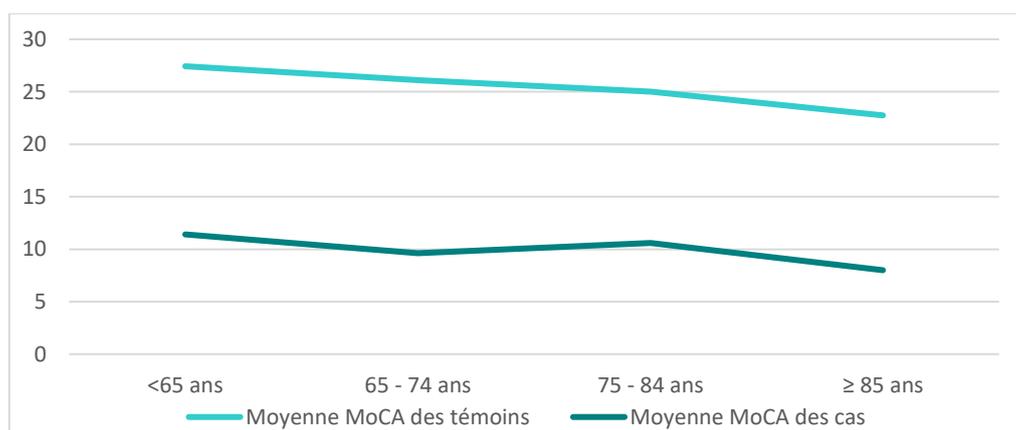


Figure XXV: Moyennes des scores de notre échantillon sur le test MoCA en fonction de l'âge.

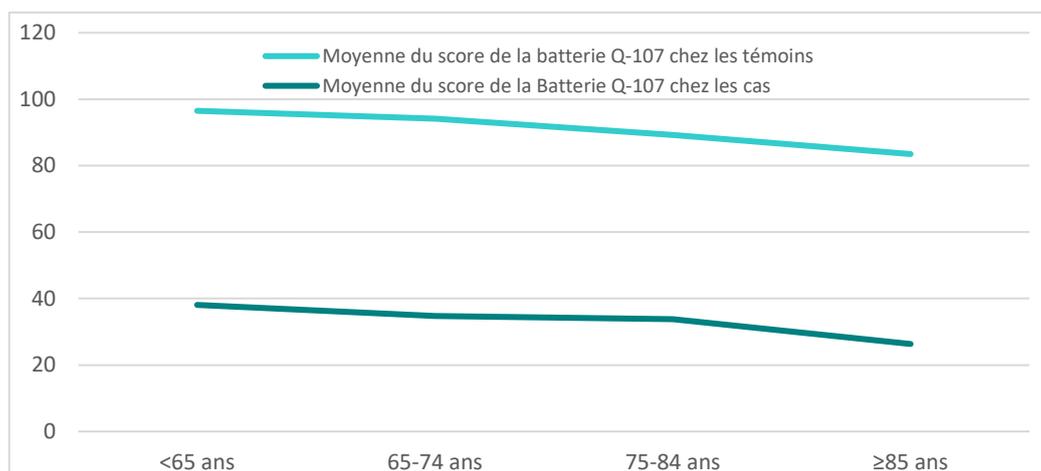


Figure XXVI: Moyennes des scores de notre échantillon sur la batterie Q-107 en fonction de l'âge.

Notre étude retrouve une corrélation significative entre l'âge et le score sur le test MoCA et la batterie Q-107 pour les sujets sains, mais aucune association significative n'est trouvée entre l'âge et le score sur ces tests neurocognitifs pour les sujets atteints de démence (**Tableau XXX**). L'âge est un facteur influençant le score sur les deux tests.

		Score Batterie	Score MoCA
Témoins	Coefficient de corrélation de Spearman	-,572**	-,516**
	Sig. (bilatérale)	,000	,001
	Nombre	39	39
Cas	Coefficient de corrélation de Spearman	-,085	,011
	Sig. (bilatérale)	,602	,947
	Nombre	40	40

** . La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

Tableau XXX : Corrélation entre l'âge et les scores de notre échantillon sur les tests neurocognitifs.

4) Scores sur les tests neurocognitifs en fonction du NC :

Nous décrivons dans le **tableau XXXI** les scores de notre échantillon sur les deux tests neurocognitifs selon le NC. La **figure XXVII** et la **figure XXVIII** illustrent les moyennes des scores du MoCA et de la batterie en fonction du NC, respectivement.

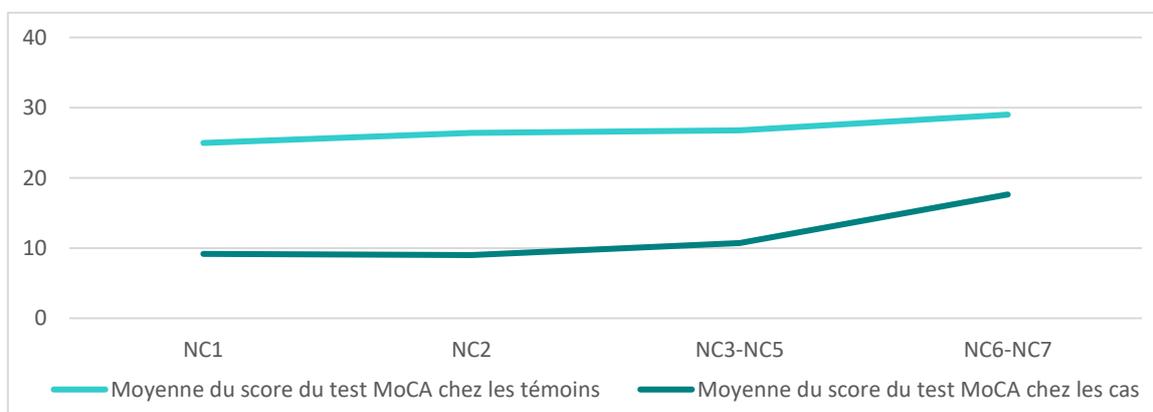


Figure XXVII : Moyennes des scores de notre échantillon sur le test MoCA en fonction du NC.

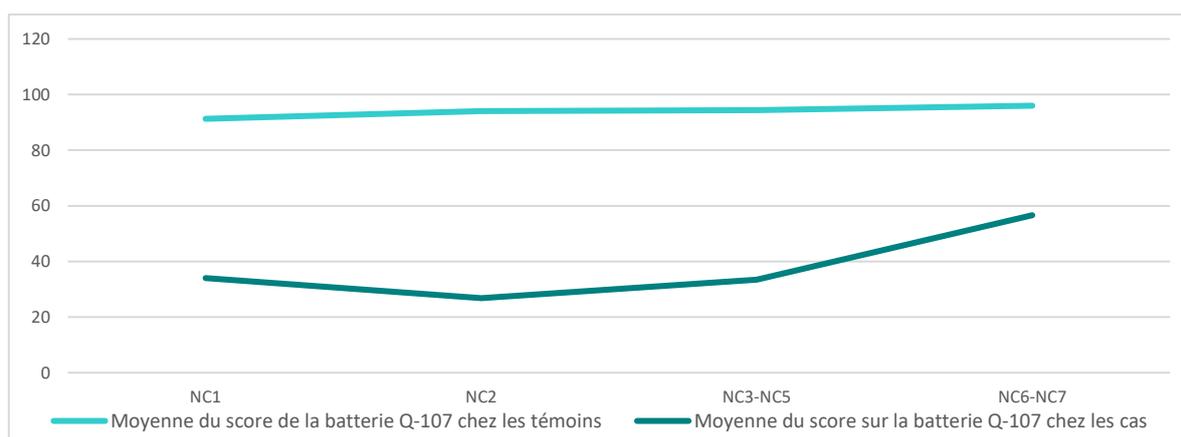


Figure XXVIII : Moyennes des scores de notre échantillon sur la batterie Q-107 en fonction du NC.

	Cas/Témoïn	Niveau Culturel	Nombre	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
Score MoCA	Témoïn	NC1	19	24.97	25.50	2.26	19.50	28.0
		NC2	9	26.39	27	1.5	23.50	28.0
		NC3-NC5	9	26.78	26.00	2.08	23.50	30.0
		NC6-NC7	2	29.00	29.00	1.41	28.00	30.0
	Cas	NC1	21	9.19	8.00	5.28	1.00	19.0
		NC2	8	9.00	8.25	4.59	4.00	18.0
		NC3-NC5	7	10.71	8.50	7.66	2.00	21.5
		NC6-NC7	4	17.63	20.00	11.43	2.00	28.5
Score Batterie	Témoïn	NC1	19	91.29	90.50	5.77	79.00	102.5
		NC2	9	94.11	93	5.45	87.50	102.5
		NC3-NC5	9	94.44	97.00	7.30	84.00	104.0
		NC6-NC7	2	96.00	96.00	14.85	85.50	106.5
	Cas	NC1	21	34.07	32.50	20.45	4.00	79.5
		NC2	8	26.81	25.75	15.57	5.00	52.5
		NC3-NC5	7	33.50	27.00	26.92	3.00	77.0
		NC6-NC7	4	56.63	60.25	38.53	10.00	96.0

Tableau XXXI : Scores de notre échantillon sur le test MoCA et la batterie Q-107 selon le NC.

Il existe une corrélation significative entre le score sur le test MoCA et le NC chez les personnes ne présentant pas de syndrome démentiel, sans qu'il n'y ait d'association significative pour les personnes atteintes (Tableau XXXII).

Notre étude ne retrouve pas d'association significative entre le NC et le score de la batterie Q-107 pour notre échantillon.

			Score Batterie	Score MoCA
Témoïn	Niveau Culturel	Coefficient de corrélation de Spearman	.164	,447**
		Sig. (bilatérale)	.319	,004
		N	39	39
Cas	Niveau Culturel	Coefficient de corrélation de Spearman	.042	,170
		Sig. (bilatérale)	.795	,295
		N	40	40

** La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

Tableau XXXII : Corrélation entre les scores de notre échantillon sur les examens neurocognitifs et leur NC.

5) Capacité discriminative :

Les deux outils diagnostiques ont de très bonnes capacités en matière de discrimination entre les groupes « cas » et « témoins », avec une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive VPP, et valeur prédictive négative VPN supérieures à 90%.

Point de coupure	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Index de Youden
77	100%	90%	90.48%	100%	0.900
79	100%	92.5%	92.68%	100%	0.925
79.5	97.37%	95%	94.87%	97.44%	0.924
80	97.5%	97.5%	97.5%	97.5%	0.950
82.5	94.74%	97.5%	97.37%	97.5%	0.949
84	92.5%	97.5%	97.37%	92.86%	0.900

Tableau XXXIII : Capacité discriminative de la batterie Q-107 selon le point de coupure.

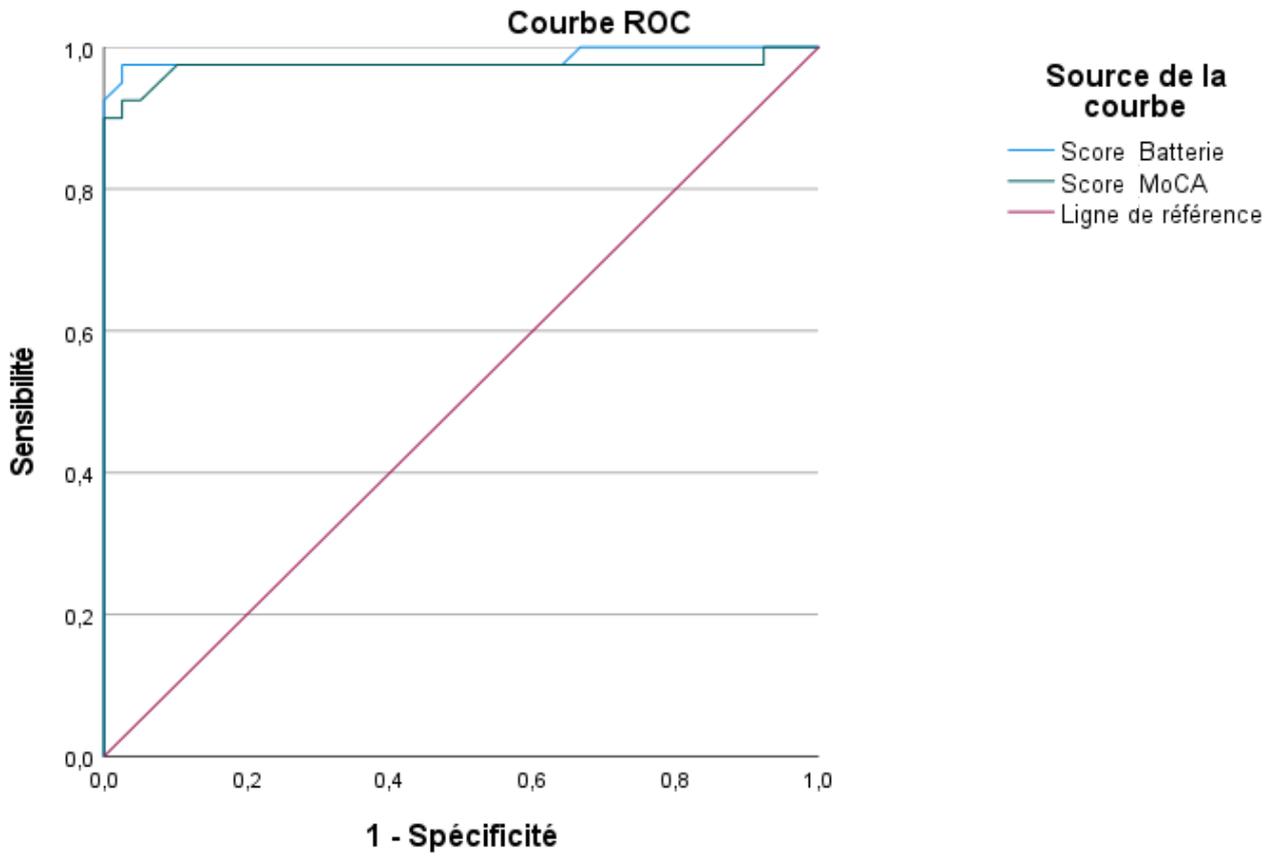
Pour notre échantillon, le point de coupure de la batterie Q-107 permettant de différencier optimalement une personne saine d'une personne atteinte de démence serait à 80 (des scores < 80 orientent vers une démence), pour une sensibilité et spécificité de 97.5% (**Tableau XXXIII**).

Quant au MoCA, le meilleur point de coupure chez notre échantillon serait 21 (les scores < 21 orientent vers une démence), permettant une sensibilité de 97.37% et une spécificité de 92.5% (**Tableau XXXIV**).

Point de coupure	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Index de Youden
19	100%	85%	86.36%	100%	0.850
19.5	97.5%	90%	90.48%	97.3%	0.875
20	97.37%	90%	90.24%	97.3%	0.874
21	97.37%	92.5%	92.5%	97.37%	0.899
21.5	94.74%	92.5%	92.31%	94.87%	0.872
23	92.11%	95%	94.59%	92.68%	0.871
23.5	89.47%	97.5%	97.14%	90.7%	0.870

Tableau XXXIV : Capacité discriminative du test MoCA selon le point de coupure.

La **figure XXIX** illustre les courbes ROC pour les deux tests.



Les segments diagonaux sont générés par les liens.

Figure XXIX : Courbes ROC pour la batterie Q-107 et le test MoCA

Discussion

Profil épidémiologique des personnes atteintes de démence :

Âge, sexe et NC:

Comme nous l'avons précédemment mentionné, plusieurs études soutiennent l'association entre l'âge avancé et le bas NC et la prévalence ainsi que l'incidence de la démence dans différentes communautés. [2], [23], [24], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [50], [51].

Dans notre étude, nous avons d'abord recruté des personnes ayant un diagnostic établi de démence, et ensuite, nous avons recruté l'échantillon témoin de façon à avoir une répartition similaire selon les âges, les NC, et les sexes à celle de notre échantillon de cas. Ce biais de sélection a fait que nous ne puissions pas différencier entre les cas et témoins en fonction de ces trois paramètres.

L'impact de l'âge sur la probabilité de développer une démence peut être expliqué par la physiopathologie de ses étiologies, souvent liée à la dégénérescence neuronale, qui augmente naturellement avec l'âge.

En ce qui concerne le NC, le concept de la 'réserve cognitive' est une des hypothèses les plus populaires qui pourraient expliquer le lien significatif souvent retrouvé entre le NC et la démence. Pour illustrer ce concept, Il est important de noter d'abord que plusieurs études suggèrent que l'incidence et la prévalence de la démence étaient plus faibles chez les individus ayant des cerveaux plus grands que chez ceux ayant des cerveaux plus petits. [302], [303] Il s'agit ici d'un modèle passif de 'réserve cérébrale', c'est-à-dire qu'un cerveau plus grand pourrait simplement tolérer plus d'accumulation de métabolites pathologiques avant d'atteindre le seuil critique où les signes cliniques apparaissent.

En contraste, la 'réserve cognitive' est une forme active de réserve dans laquelle la fonction cérébrale, plutôt que la taille du cerveau, est la variable pertinente. Ce concept suggère que le cerveau tenterait activement « d'affronter la pathologie » en utilisant des approches de traitement cognitif préexistantes ou des mécanismes compensatoires.[53], [304] Par conséquent, une personne ayant une réserve cognitive élevée ferait mieux face à un même stade physiopathologique qu'une personne ayant une réserve cognitive faible, même lorsque la taille du cerveau est identique.

Plusieurs études ont suggéré un éventail de facteurs sous-jacents influençant cette différence. Par exemple, l'impact bénéfique de l'exercice physique est reconnu dans la prévention des maladies vasculaires, ayant à leur tour, un effet reconnu sur l'incidence et la prévalence de démences. En outre, des environnements stimulants ont été associés à une meilleure neurogenèse [305], [306], [307] et à une meilleure plasticité neurale [308]. L'expérience de vie pourrait également contribuer aux différences individuelles dans la résilience clinique à la dégénérescence cérébrale. Il a été suggéré que la participation à des

activités cognitivement stimulantes permettrait de ralentir le taux d'atrophie hippocampique liée au vieillissement normal, [309] et peut-être même d'empêcher l'accumulation de plaques amyloïdes [310].

La compréhension actuelle des processus physiopathologiques de la MA stipule qu'ils se développent lentement au fil du temps indépendamment de la réserve cognitive, et ce de nombreuses années avant le début des manifestations cliniques de la maladie [311]. De ce fait, plusieurs études ont mis en avant une hypothèse que les personnes ayant une plus grande réserve devraient être en mesure de tolérer plus de facteurs physiopathologiques de la MA, et que le début de la démence clinique chez ces individus devrait, donc, être retardé. Une revue de 22 études de cohorte [312] sur les effets de l'éducation, de l'occupation, du QI pré-morbide et des activités mentales sur l'incidence de la démence ont constaté que la plupart des études rapportaient un effet protecteur significatif de ces expositions à vie. Cette revue a retrouvé que l'effet protecteur d'une réserve cognitive plus élevée réduisait le risque de développer une démence de 46%.

Cependant, il est important de noter qu'après le début clinique de la MA, les patients ayant une réserve cognitive élevée montrent un déclin plus rapide que ceux ayant une réserve cognitive faible [313], [314]. De manière similaire, ceux ayant un niveau d'éducation ou d'occupation plus élevé auraient également un déclin cognitif plus rapide [314]. Deux études ont trouvé qu'en moyenne, les scores aux tests de mémoire après le diagnostic diminuent d'environ un point chaque année chez les patients ayant un faible niveau, mais de deux points chez ceux ayant un niveau plus élevé [314], [315]. Un déclin plus rapide de la fonction cognitive a également été observé chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui pratiquaient davantage d'activités de loisirs avant le début de la démence que chez ceux qui pratiquaient peu d'activités [316]. L'explication hypothétique de ces résultats est que les individus ayant une réserve cognitive élevée peuvent tolérer plus longtemps le développement physiopathologique de la démence et, par conséquent, le point où les fonctions cognitives commencent à être affectées sera plus tardif que chez ceux ayant une réserve cognitive plus faible. Cependant, chez toutes ces personnes, un point commun est atteint lorsque la pathologie est si sévère que la fonction ne peut pas être maintenue. Selon ces hypothèses, les individus ayant la plus grande réserve cognitive auront une neurodégénérescence plus avancée au début du déclin cognitif. Par conséquent, ils auraient moins de temps jusqu'à atteindre le point où la dégénérescence submerge la fonction, et donc un taux de déclin plus rapide. Cet effet a une pertinence directe pour l'évaluation de l'efficacité des traitements potentiels dans les essais cliniques, car la réponse à un médicament particulier peut être modifiée par les processus physiopathologiques sous-jacents. Bien que ces études épidémiologiques soutiennent le concept de réserve cognitive, les preuves ne sont pas définitives.

Pour l'association avec le sexe, plusieurs études africaines ont signalé des résultats différents. Certaines ont trouvé que la démence et la MA auraient une prédominance soit féminine, [28], [36], [72], [73] soit masculine [74], ou n'ont trouvé aucune association avec le sexe.

Par contre, la plupart des études d'incidence aux États-Unis n'ont trouvé aucune différence significative entre les hommes et les femmes à même âge donné en matière d'incidence de la démence [71], [317], [318], [319], [320], [321]. Certaines études européennes ont signalé une incidence plus élevée chez les femmes à des âges plus avancés, [322], [323] et une étude du Royaume-Uni a rapporté une incidence plus élevée chez les hommes [324].

Les différences dans le risque de démence entre les hommes et les femmes peuvent donc dépendre en partie de l'âge et/ou de la région géographique [325], [326].

L'association avec le sexe féminin peut être liée à une espérance de vie plus élevée et souvent à une éducation moins développée. [2]

D'autres études ont fourni des preuves que toute différence observée dans le risque de démence entre les hommes et les femmes pourrait être un artefact lié à la différence en matière d'espérance de vie, vu l'augmentation d'incidence de la démence avec l'âge. Une étude utilisant des données de la cohorte Framingham Heart a suggéré que les hommes de l'échantillon semblent avoir un risque plus faible de démence en raison d'un "biais de survie", selon lequel les hommes qui ont survécu jusqu'à l'âge de 65 ans ou plus et qui ont été inclus dans l'étude étaient ceux ayant un profil de risque cardiovasculaire plus sain. Les hommes ont un taux de décès plus élevé par maladie cardiovasculaire à l'âge moyen que les femmes, et donc un risque plus faible de démence. [327] Des études récentes ont appuyé l'idée que le biais de sélection contribue aux rapports de différences entre les sexes dans le risque de la MA. [328].

Antécédents :

ATCD Personnels :

Plusieurs études africaines et occidentales ont démontré des associations entre les FDRCV tels que l'HTA [41], [42], le DT2 [43], [44], la dyslipidémie, le tabagisme et les troubles cognitifs, ainsi que les phénotypes de la démence [45]. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre la démence et l'un des FDRCV (**Tableau XXIII**).

Ceci peut être expliqué par le biais de sélection de notre étude. Nous avons recruté la majorité de notre échantillon dans des maisons de retraite, suivie par les consultations de médecine générale dans des centres de santé pour l'échantillon témoin et les consultations spécialisées de neurologie pour l'échantillon de cas. Les personnes âgées venant consulter aux centres de santé venaient le plus souvent dans le cadre de suivi de pathologies chroniques dont les FDRCV. En outre, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, les troubles dépressifs, et le suivi des AVC faisaient partie des motifs de consultation les plus communs des sujets âgés vus en consultation spécialisée de neurologie. Ce biais, en plus de la taille de notre échantillon petite relativement aux études citées ci-dessus, pourraient expliquer le fait que notre étude n'ait pas relevé de différence significative en matière de FDRCV entre les cas et les témoins.

ATCD Familiaux :

Les différentes étiologies de la démence sont multifactorielles, et certaines mutations génétiques sont impliquées dans plusieurs d'entre elles. Cependant, certaines étiologies n'ont pas de composante génétique connue, et certaines peuvent avoir différents sous-types qui soient liés à différents gènes. La littérature est actuellement incomplète en ce qui concerne les facteurs génétiques de la démence.

Pour la MA, qui est l'étiologie la plus commune de la démence, l'allèle APOE ϵ 4 est le plus fortement corrélé à un risque accru de MA chez les sujets caucasiens [35], mais pas de manière concluante chez les populations indigènes africaines. Au Maroc, des études ont rapporté d'autres associations génétiques de la MA avec des mutations des gènes APP, PSEN1 et PSEN2 [37], [38].

Dans notre étude, seulement 20% de nos cas avaient un ATCD familial de démence, contre 8.33% des témoins. La différence sur ce plan n'est pas significative (**Tableau XXIV**).

Nous aurons besoin de plus d'études locales pour avoir une vision plus claire sur la façon dont les ATCD familiaux affectent le risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les marocains.

Délai de consultation :

Dans notre étude, nous avons observé un délai moyen de consultation après l'apparition des premiers symptômes de $46,8 \pm 33$ mois. Cependant, il convient de noter que cette donnée n'a pas été obtenue pour près du tiers de notre échantillon (32.5%), principalement en raison de la difficulté à contacter les proches aidants des sujets résidant dans des maisons de retraite.

Plusieurs études ont également exploré le laps de temps entre l'apparition des symptômes et la première consultation spécialisée pour la démence en Europe, ainsi que les facteurs qui y sont associés. Leurs résultats suggèrent, similairement à notre étude, un retard substantiel de 1 à 3 ans [329], [330], [331], [332]. Par exemple, une étude italienne a documenté un délai de diagnostic moyen de $13,8 \pm 10,8$ mois, tandis qu'une étude menée à Paris a trouvé que le délai de référence était en moyenne de $35,4 \pm 30,24$ mois. Une récente étude en Australie a rapporté un délai moyen de $40,8 \pm 28,8$ mois. Ces études n'ont pas révélé de différences significatives entre les groupes en termes de caractéristiques sociales principales ni entre les différents types de démence. Le **tableau XXXV** illustre les différents intervalles entre la première consultation et le début de la symptomatologie démentielle retrouvées dans ces études en juxtaposition avec la nôtre.

Etude	Pays	Année de l'enquête	Délai de consultation
Koskas et al.	France	2017	35,4 ± 30,24
Cattel et al.	Italie	2000	13,8 ± 10,8 mois
Loi et al.	Australie	2020	40.8 ± 28.8 mois
Notre étude	Maroc (Tanger)	2024	46,8 ± 33 mois

Tableau XXXV : Délai de consultation après l'apparition des premiers symptômes de démence dans 4 études.

Le délai que nous avons observé est le plus long parmi ces délais. Cependant, toutes les études convergent vers un retard diagnostique significatif. Ce phénomène pourrait être partiellement attribué au délai nécessaire pour obtenir un rendez-vous de consultation spécialisée. De plus, il pourrait également être en rapport à un manque de connaissances en matière de signes précoces de la démence, surtout en comparaison avec le léger déclin normal des capacités physiques et psychiques du sujet âgé. En effet, nous avons remarqué la sous-estimation initiale commune de la plupart des proches aidants de ce délai. Ces derniers avaient généralement tendance à confondre le début de la symptomatologie (où le patient commence à éprouver des difficultés inhabituelles ou à prendre significativement plus de temps dans ses activités usuelles) avec le début de l'atteinte de l'autonomie dans les AVQ. Quand nous poussions l'interrogatoire en posant des questions spécifiques sur des difficultés communément rencontrées au stade MCI, le délai était généralement plus allongé que celui initialement annoncé.

Etiologies :

Selon le rapport épidémiologique des Etats-Unis de 2023, les étiologies de la démence sont la MA (à raison de 60% à 80% des démences), la démence vasculaire DVa (5 à 10% des démences), les démences à corps de Lewy LBD (8.6%), la démence fronto-temporale DFT (3%), [71].

En Afrique, l'étiologie la plus fréquente est la MA (34.3% - 84.6%), suivie de DVa (7.1% - 41%) [2], [28], [32], [33], [36], [42], [43], [44], [51], [55], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], avec des taux variables des autres étiologies de démence. Nos résultats sont similaires ; ces deux étiologies sont responsables de 87.5% des démences dans notre échantillon.

Le **tableau XXXVI** compare les étiologies de démence retrouvées par différentes études menées en Afrique et la nôtre.

Etude	Année	Lieu de l'étude	MA	DVa	DFT	LBD
Khatib et al. [12]	2022	Maroc	41.8%	23.63%	--	27.27%
El Tallawy et al. [335]	2014	Egypte	51.2%	28.7%	1.21%	8.53%
Guerchet et al. [36]	2009	Benin	84.6%	7.7%	7.7%	--
Paddick et al. [336]	2014	Tanzania	48.7%	41%	--	6.43%
Yusuf et al. [43]	2011	Nigeria	66.7%	22.2%	11.1%	--
Notre étude	2024	Maroc	67.5%	20%	7.5%	5%

Tableau XXXVI : Etiologies des syndromes démentiels dans six études africaines.

Scores sur les tests neurocognitifs :

En fonction du sexe :

En ce qui concerne le sexe, aucune d'association significative n'a été trouvée avec le score MoCA dans les études de validation nationales et internationales [112], [117], [118], [124], [125], [126], [130], [141], [142], [143], [144], [145], [146], [11], [12].

Notre étude confirme ces résultats en ne trouvant pas de différence significative entre les scores des deux sexes sur le MoCA comme la batterie Q-107 (**Tableau XXVIII**). Ainsi, le sexe n'est pas un facteur qui influence significativement la réponse sur ces tests.

En fonction de l'âge :

Les résultats de notre étude corroborent les mêmes observations décrites dans les différentes études de validation de MoCA menées auprès de différentes population [112], [117], [118], [124], [125], [126], [130], [141], [142], [143], [144], [145], [146]. Nous constatons une relation inversement proportionnelle du score sur le test MoCA et l'âge chez notre échantillon témoin (**Tableau XXX**).

Au Maroc, l'étude de validation du MoCA de Azdad et al. a également trouvé une association significative entre l'âge et les scores MoCA de leur échantillon témoin [11] (**Figure XXXI**).

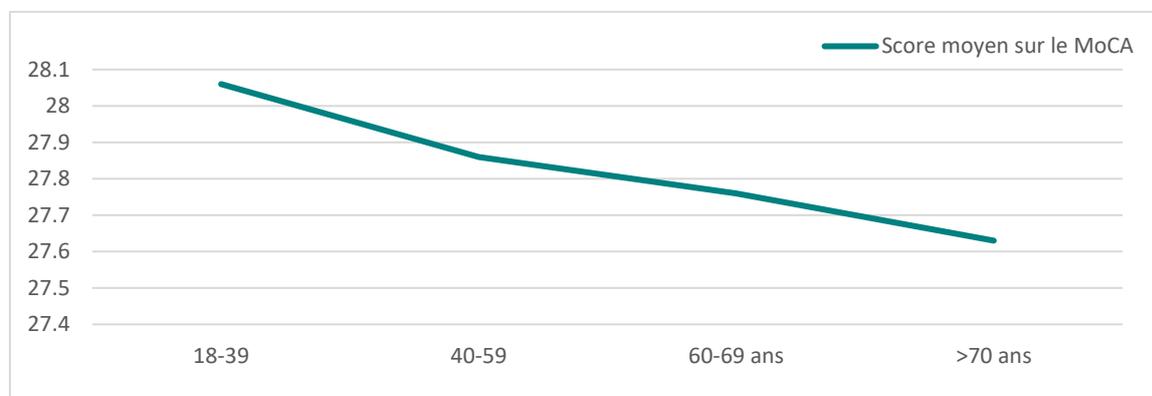


Figure XXXI : Scores moyens des témoins sur le test MoCA dans l'étude de Azdad et al. [11]

Pour l'étude de validation de Khatib et al., les scores moyens des personnes âgées < 65 ans et celles âgées ≥ 65 ans étaient de 23.81 et 21.19 respectivement. De plus, ils proposent un point de coupure de 21.5 pour les personnes âgées de 65 ans et plus, et de 24.5 pour les personnes âgées de moins de 65 ans [12].

Les deux études ont montré la même relation inversement proportionnelle du score moyen de MoCA par rapport à l'âge que nous avons trouvée. Cette relation est aussi observée pour le score de la Batterie Q-107, et concerne uniquement les sujets témoins (**Tableau XXVII**).

L'âge est, donc, un facteur qui influence significativement le score de la batterie Q-107 et celui du MoCA, qu'il faut prendre en considération dans l'interprétation du résultat de ces tests.

En fonction du NC :

Les deux études de validation du MoCA au Maroc rapportent une association significative proportionnelle des scores du MoCA avec le niveau de scolarisation formelle. La **figure XXXII** illustre ceux de l'étude de Azdad et al. tandis que le **tableau XXXVII** illustre les résultats de l'étude de Khatib et al. Dans cette dernière, un seuil de 21.5 pour le score MoCA est proposé pour les personnes ayant un niveau d'éducation primaire, et de 25.5 pour les personnes ayant un niveau d'éducation secondaire ou universitaire.

Niveau de scolarité	Nombre	Score moyen sur le test de MoCA	p-value
Primaire	50	20.26	0.01
Secondaire	36	24.74	
Universitaire	26	24.74	

Tableau XXXVII : Score moyen sur le test MoCA en fonction du niveau d'éducation formelle dans l'étude de Khatib et al. [12]

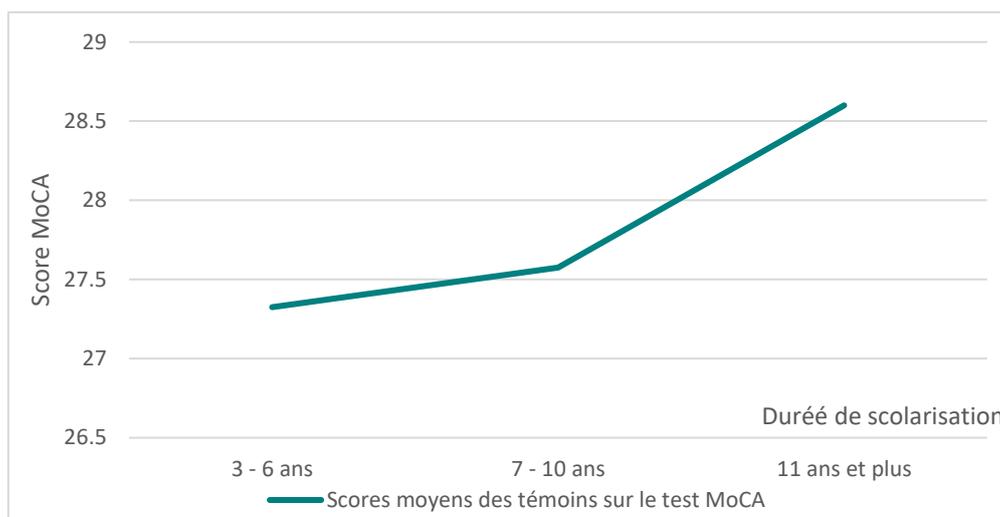


Figure XXXII: Moyennes des scores sur le test MoCA dans l'étude de Azdad et al. [12]

Ces deux études ont inclus des personnes ayant au minimum 3 à 6 ans de scolarisation formelle. Notre échantillon de cas n'a pas été choisi avec un biais de sélection pour le NC. En effet, la moitié de notre échantillon était analphabète, avec seulement 10.13% qui avaient un niveau de scolarisation plus avancé que l'école primaire.

Malgré ces différences, notre étude retrouve aussi une corrélation significative entre le NC et le score MoCA (**Tableau XXXI**) chez l'échantillon témoin, sans association entre le NC et le score sur le test pour les cas. Les études d'adaptation culturelle et de validation du MoCA menées auprès d'autres populations rapportent cette même relation [112], [117], [118], [124], [125], [126], [130], [141], [142], [143], [144], [145], [146].

En ce qui concerne la batterie Q-107, notre étude ne trouve pas d'association significative entre le NC et le score sur la batterie pour les deux catégories.

Le NC est donc une variable à prendre en compte en analysant les résultats du MoCA, mais pas ceux de la batterie.

Capacité discriminative :

Il est important de noter que le test MoCA est un test rapide de dépistage de la démence, tandis que la batterie est un outil d'évaluation neurocognitive plus complet. En effet, tandis que le temps d'administration du MoCA est en moyenne aux environs de 10 à 15 minutes, celui de la batterie est aux environs de 45 à 60 minutes. Cependant, le MoCA est l'outil diagnostique le plus performant au Maroc, et nous n'avons pas accès à des outils similaires à la batterie. C'est pour cela que nous avons fait le choix du MoCA comme test de comparaison.

Malgré ces différences, nous avons trouvé une forte corrélation entre les scores du MoCA et les scores sur la batterie, ceci indiquerait que la batterie aurait des capacités discriminatives comparables à ceux du MoCA.

Notre étude a trouvé une sensibilité de 97.37% et une spécificité de 92.5% pour le MoCA pour un score seuil de 21. Le score seuil que nous avons trouvé est diminué en comparaison à celui proposé dans l'étude de Azdad et al. (qui proposent un score de 25).

Pour l'étude Khatib et al., le score seuil proposé pour les sujets ayant un niveau d'éducation secondaire ou universitaire est également de 25, tandis que celui proposé pour les sujets ayant un niveau d'éducation primaire est à 21.5. Le **tableau XXXVIII** compare les capacités discriminatives du MoCA marocain en fonction des scores seuils proposés par ces études, ainsi que la nôtre.

Étude	Score seuil	Sensibilité	Spécificité
Khatib et al. (2022)	25	90,2%	96,4%
Azdad et al. (2018)	25	95%	97,5%
Notre étude (2024)	21	97,37%	92,5%

Tableau XXXVIII : Capacité discriminative du MoCA marocain en fonction du score seuil dans 3 études.

Notre échantillon compte 50,64% de sujets analphabètes, et seulement 12.66% de personnes ayant un niveau d'études plus avancé que l'éducation primaire (**Tableau XVII**). Le point de coupure que notre étude propose est similaire à celui que proposent Khatib et al. pour les sujets de bas NC, qui font la grande majorité de notre échantillon.

Pour la batterie, un score seuil de 80 permettrait 97.5% de sensibilité et de spécificité pour la différenciation entre les sujets sains et atteints.

Démarche diagnostique de la démence :

La capacité à poser un diagnostic précoce a des implications profondes tant pour les patients que pour leurs proches aidants [337], [338], [339]. Un diagnostic précoce permettrait au patient et à la famille de mieux comprendre la maladie, de mieux comprendre le comportement du patient et d'organiser leurs activités quotidiennes [331], [339].

En revanche, un diagnostic plus tardif réduit la capacité de gérer efficacement la maladie, affecte la qualité de vie des patients et des aidants, et entraîne une utilisation accrue des ressources [340]. Les stades avancés de la démence nécessitent également des soins infirmiers et une supervision constante, généralement assurés par des aidants familiaux [341], avec souvent des conséquences négatives sur la santé [342].

Bien qu'il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux pour la démence, la recherche actuelle se concentre sur les stades précliniques et précoces de la maladie [343].

Il est primordial de bien codifier les modalités du diagnostic de la démence au Maroc.

Le diagnostic des démences repose, selon le DSM-V, sur la mise en évidence d'un déclin cognitif acquis touchant au moins un domaine cognitif (critère A), qui soit assez marqué pour avoir un impact sur les AVQ (critère B), qui ne se produise pas uniquement dans le contexte de délirium (critère C), et qui ne puisse pas mieux être expliqué par un diagnostic différentiel (critère D).

Ce premier **critère (A)** est identifié face à l'expression du sujet, ou d'un de ses proches aidants, d'une inquiétude à propos de ses fonctions cognitives – parfois suite à la remarque du praticien d'une anomalie, ET par des performances sur une évaluation neurocognitive objective qui seraient inférieures aux attentes ou qui présenteraient un déclin au fil du temps.

La nécessité d'une préoccupation et d'une mise en évidence objective découle de leur complémentarité. Quand on se focalise uniquement sur l'évaluation objective, il y a un risque de sous-diagnostic chez des individus ayant un haut niveau de fonctionnement, pour lesquels une performance "normale" peut en réalité refléter un déclin significatif des capacités. En effet, notre échantillon comporte une personne ayant eu un score négatif sur les deux tests, mais présentant une MA au stade MCI objectivée par l'imagerie et les biomarqueurs. Le diagnostic a été évoqué après que du sujet ait consulté suite à sa remarque d'une baisse de ses capacités mnésiques.

À l'inverse, une affection peut être erronément diagnostiquée chez des individus pour qui des performances actuelles "basses" ne représentent pas un changement par rapport à leur fonctionnement antérieur, ou résultent de facteurs externes tels que les conditions d'évaluation ou une affection concomitante. Comme nous l'avons itéré précédemment, le

NC est significativement associé au score sur le MoCA, qui reste un des deux tests neurocognitifs les plus utilisés au monde. Il faut donc prendre en compte les performances antérieures du patient – quand elles sont connues – lors de l’interprétation des résultats des tests neurocognitifs.

De même que pour les performances objectives, une attention excessive aux symptômes subjectifs peut conduire à des diagnostics excessifs chez des personnes saines qui exprimeraient une forte préoccupation, ou inversement, à la méconnaissance du diagnostic chez ceux avec un insight faible ou négatif, voire l’incapacité des patients ayant une désorientation temporelle à déterminer la progression de leur maladie ou lorsque les proches aidants ont du mal à identifier les symptômes, ou n’arrivent pas à différencier entre un déclin significatif ou normal pour l’âge. Cette sous-estimation initiale du déclin débutant a causé des retards significatifs de consultation dans notre échantillon. Seulement 10% de nos cas étaient vus en stade MCI, et le délai moyen de consultation après la perception des premiers symptômes était de plus de 3 ans dans notre étude. En effet, en menant l’anamnèse auprès de proches aidants de personnes ayant un diagnostic connu de démence, nous avons pu relever plusieurs symptômes de déclin neurocognitif précoce qui avaient été considérés comme « normaux », faisant sous-estimer le délai de consultation initialement mentionné. Ce dernier correspondait le plus souvent au délai entre l’accentuation des troubles neurocognitifs jusqu’à ce qu’ils impactent les AVQ et la première consultation.

Un interrogatoire approfondi à la recherche de symptômes spécifiques est nécessaire. Il faut poser des questions spécifiques, bien orientées, et chercher des exemples concrets du retentissement de l’atteinte ressentie sur la vie en comparaison avec un état antérieur. Ceci est davantage important au stade de TNC léger, où les sujets et leurs proches ont tendance à considérer certains changements neurocognitifs comme étant normaux pour l’âge. Une anamnèse minutieuse est donc cruciale. Il faut illustrer par des exemples d’activités ou de tâches habituelles que le patient ne trouvait pas de difficulté à effectuer (se rappeler une liste de courses, ou suivre des événements sur une émission pour la mémoire ; reprendre une tâche après une interruption, ou gérer ses finances pour les fonctions exécutives ...) et apprécier le changement. Il est important de noter que les personnes présentant un MCI ont généralement tendance à rapporter que ces tâches sont devenues plus difficiles, qu’elles prennent plus de temps, d’effort ou qu’elles requièrent des méthodes compensatoires. Au stade démence, ces tâches ne peuvent pas être accomplies sans aides, ou sont abandonnées.

Il est important de vérifier que les difficultés représentent un *changement* plutôt que des habitudes toujours présentes, et le sujet ou un proche aidant doit clarifier cette notion. Il est également crucial de déterminer si ces difficultés sont davantage liées au déclin cognitif qu’à des troubles moteurs ou sensitifs.

Ceci appuie l’importance de la sensibilisation à propos des signes précoces les plus communs de la démence. Il est important pour les personnes âgées, ainsi que pour leurs proches, de

reconnaître les changements qui pourraient être une manifestation de la démence, afin de permettre une consultation plus précoce. De manière égale, la sensibilisation des professionnels de santé est primordiale pour un diagnostic plus précis, permettant d'affiner l'étiologie de la démence et éliminer les causes traitables (telles que l'hydrocéphalie, les hématomes, tumeurs, déficits nutritionnels, ...). Ainsi, nous recommandons de mener une étude d'évaluation des connaissances de différents professionnels de santé par rapport à la démence. Ceci permettrait d'avoir une idée exacte sur les aspects de la démence pouvant nécessiter une intervention pédagogique.

Le **critère B** concerne le degré d'autonomie du sujet dans la vie quotidienne. Les individus atteints de démence connaissent une perte d'autonomie assez significative pour contraindre la capacité à effectuer des tâches que l'individu était auparavant capable d'accomplir seul. Les sujets présentant un TNC léger maintiennent leur autonomie, bien que des altérations mineures du fonctionnement puissent être présentes ou que des efforts supplémentaires ou plus de temps soient nécessaires. La distinction entre TNC majeur et léger est essentiellement arbitraire, et ces troubles se manifestent sur un continuum. La détermination de seuils précis nécessite donc une recherche minutieuse de l'histoire de la maladie, des observations du clinicien, l'intégration d'autres informations, et une prise en compte des retentissements du diagnostic.

Comme nous l'avons déjà mentionné, il existe certains outils diagnostiques destinés aux proches aidants (mais pouvant aussi être administré à la personne atteinte elle-même, si le clinicien ne constate pas d'atteinte de l'insight), tels le IQCODE et le questionnaire AD8. Ces outils sont composés de questions spécifiques, bien orientées pour chercher des changements concrets dans la réalisation d'activités communes de la vie quotidienne. Nous n'avons pas actuellement accès à des versions traduites et adaptées à la culture marocaine ; il est donc recommandé de faire une étude de traduction, d'adaptation culturelle et de validation d'un de ces questionnaires éventuellement. Il est tout de même intéressant de consulter les versions françaises de ces questionnaires afin de reconnaître le type de questions pratiques susceptibles de recueillir des réponses utiles.

Pour ce qui est de l'évaluation objective des fonctions neurocognitives du patient marocain, notre étude a calculé la sensibilité et la spécificité de la batterie Q-107 (97.5% pour une valeur seuil de 80), et du MoCA (97.37% de sensibilité et 92.5% de spécificité pour un seuil de 21). Les deux outils permettent une discrimination fiable entre les sujets présentant une atteinte neurocognitive et les sujets sains.

Nous préconisons de mener une étude de validation formelle pour la batterie, devant un échantillon plus large qui représenterait plus de diversité de NC.

Notre étude a aussi trouvé une association significative des scores sur les deux tests neurocognitifs avec l'âge et celui du MoCA uniquement pour le NC. Ceci corrobore les résultats des autres études menées sur les scores du test MoCA. Nous suggérons, alors, de

mener des études plus larges, afin d'apparier les scores à des tranches spécifiques d'âge, ainsi que des NC spécifiques, dans le but d'avoir des recommandations plus complètes sur l'interprétation des scores de ces deux tests en fonction de l'âge et du NC.

Il serait aussi intéressant d'étudier l'évolution naturelle de ces scores au fil temps. Ceci permettrait d'avoir une idée objective de l'évolution normale et pathologique entre les scores sur les tests en fonction de la période entre les deux administrations. Les résultats de cette étude pourraient aussi nous indiquer s'il serait nécessaire de concevoir une seconde version de ces tests pour éviter les biais de mémorisation.

Cela contribuerait significativement à améliorer le dépistage des démences, permettant ainsi le développement de schémas diagnostiques adaptés à notre population. Une meilleure prise en charge pourrait entraîner une évolution plus favorable de la maladie, réduisant ainsi les coûts humains et matériels associés à la démence

Le **critère diagnostique C** repose sur la différenciation entre la démence et l'état confusionnel. Ce dernier consiste en une atteinte d'un domaine cognitif associée à des troubles fluctuants de la conscience et/ou de l'attention, qui s'installent en un temps court (quelques heures à quelques jours). L'évolution temporelle de l'atteinte doit être bien précisée à l'anamnèse. Une évaluation de l'attention et de la conscience, ainsi qu'un examen physique minutieux s'imposent.

Enfin, le **critère D** consiste en l'élimination des diagnostics différentiels. Les principaux DD sont expliqués ci-dessous :

Cognition normale : Le diagnostic différentiel entre cognition normale et le MCI, comme entre le MCI et la démence, pose un grand défi car les limites les différenciant sont arbitraires. Un interrogatoire minutieux cherchant les antécédents, l'évolution des manifestations portant le patient ou ses proches aidants à consulter ainsi qu'une évaluation objective de l'état neurocognitif par des outils adaptés, sont primordiaux pour faire cette distinction.

Trouble dépressif : Distinguer une démence, surtout au stade MCI, d'un trouble dépressif majeur, qui est très souvent comorbide, peut également être difficile. En effet, dans notre échantillon, 15% des sujets ayant une démence avaient un trouble dépressif associé. L'identification des schémas spécifiques de déficits cognitifs, par le biais de batteries complètes comme la batterie Q-107, peut être utile. Par exemple, des déficits nets de la mémoire et des fonctions exécutives sont typiques de la maladie d'Alzheimer, alors que des atteintes non spécifiques et plus variables sont vues dans la dépression. Ces distinctions, ainsi que le suivi de l'évolution du syndrome dépressif sous traitement avec des évaluations répétées est nécessaire pour poser le diagnostic avec certitude.

Les syndromes démentiels secondaires : Les dysthyroïdies, les troubles métaboliques comme les carences vitaminiques, notamment celles en B9 et B12. Certaines pathologies

neurochirurgicales tumorales ou vasculaires, l'hydrocéphalie à pression normale. Certaines prises médicamenteuses peuvent altérer les capacités intellectuelles, notamment les benzodiazépines. Additionnellement, certaines infections, et principalement le VIH et la neurosyphilis peuvent engendrer un syndrome démentiel. Un traitement étiologique permet le plus souvent de faire disparaître les symptômes. Un bilan biologique initial s'impose donc avant de poser le diagnostic de certitude, afin d'éliminer les causes traitables : NFS, TSH, B9, B12, ionogramme sanguin, et sérologies du VIH et de la syphilis. De plus, la neuroimagerie est nécessaire devant tout patient présentant un syndrome démentiel associé à des troubles sphinctériens ainsi qu'à des troubles de la statique et de la marche.

Trouble spécifique des apprentissages et autres troubles neurodéveloppementaux : Une anamnèse approfondie de l'état initial du sujet permet distinguer un trouble neurocognitif d'un trouble spécifique de l'apprentissage ou d'autres troubles neurodéveloppementaux.

Paralysie supranucléaire progressive : Les signes les plus fréquemment rencontrés sont la paralysie de la verticalité du regard, et un parkinsonisme à prédominance axiale. Des signes pseudobulbaires, et une rétropulsion marquée peuvent être retrouvés aussi. L'évaluation neurocognitive révèle un ralentissement psychomoteur, une mémoire de travail appauvrie et un dysfonctionnement exécutif.

Limites de l'étude :

Biais de sélection : La principale limitation de notre étude réside dans le biais de sélection induit par deux éléments. Premièrement, notre échantillon de cas a majoritairement été recruté dans des maisons de retraite, ou en consultation spécialisée de neurologie au CHU. De ce fait, les résultats pourraient être influencés en favorisant la participation de personnes provenant d'un milieu urbain, plus susceptibles de présenter une atteinte dont la sévérité dépasse les capacités des proches aidants, ou nécessite un suivi dans un centre hospitalier de troisième niveau. En ce qui concerne nos participants témoins, nous avons consulté la littérature par rapport aux différents facteurs influençant les réponses sur les différents tests d'évaluation neurocognitive. Notre échantillon témoin a été choisi de façon à éliminer les interférences de ces variables. En outre, le recrutement s'est fait, similairement aux personnes ayant une démence, dans des maisons de retraites et des consultations de médecine générale. Ce choix pourrait avoir un impact sur la représentativité de notre échantillon.

Taille de l'échantillon : Une autre limitation à prendre en compte est la taille relativement petite de notre échantillon, ce qui pourrait restreindre la généralisation des résultats, notamment le profil épidémiologique. Des études ultérieures avec des échantillons plus importants seraient nécessaires pour confirmer et renforcer nos conclusions.

Absence de recommandations spécifiques de scores seuils : Notre étude a cherché à confirmer les variables qui influencent les scores sur le MoCA et la batterie Q-107. De ce fait,

elle ne permet pas la proposition de scores seuils en fonction de ces variables, qui serait addition importante que de futures études pourraient apporter.

Manque de représentation de la diversité des niveaux de scolarisation : Quoique notre échantillon semble refléter le taux d'analphabétisme connu chez la population âgée, l'inclusion insuffisante de sujets scolarisés dans notre échantillon limite la généralisation des résultats à toute la population marocaine.

Limite supplémentaire : Nos données sur les délais entre le début des symptômes et la consultation sont manquantes pour le tiers de nos cas. En outre, nous n'avons pas procédé à une analyse des facteurs qui pourraient influencer ces délais.

Malgré ces limites, notre étude apporte une contribution significative pour la compréhension de la démence au Maroc. Les résultats de notre analyse de pré-validation ont démontré l'importance de progresser vers les étapes suivantes de validation de la batterie Q-107. La mise en évidence des facteurs susceptibles d'influencer les scores des outils d'évaluation neurocognitive souligne les éléments à prendre en compte pour établir des recommandations de seuils spécifiques dans de futures études (et ce pour le MoCA, le MMSE et la batterie Q-107). La sensibilisation à ces limites oriente vers des axes de recherche et d'amélioration pour une meilleure compréhension et prise en charge de la démence au Maroc.

Conclusion

L'incidence et la prévalence croissantes de la démence constituent un réel problème de santé publique, accentué par l'augmentation générale de l'espérance de vie. Un protocole de diagnostic bien codifié, adapté à la population marocaine, apparaît essentiel pour faire face à cette réalité émergente. L'objectif ultime étant d'améliorer la qualité de vie des individus touchés et de leurs proches, réduisant ainsi le fardeau de la démence sur la population marocaine.

La démence représente un défi diagnostique majeur, souligné par le manque de connaissances du public et des professionnels de santé quant aux signes les plus précoces de la maladie. Concrètement, cela se traduit par un délai de consultation allongé après le début de la symptomatologie. De plus, il est très rare de voir des patients ayant déjà effectué des tests neurocognitifs avant l'apparition de démence. Tous ces éléments rendent le diagnostic précoce difficile. Notre recherche s'est penchée sur cette problématique, cherchant à contribuer aux efforts d'amélioration de la prise en charge de la démence au Maroc.

Les résultats de notre étude présentent des perspectives prometteuses par rapport à la batterie Q-107, apparemment non affectée par le NC du patient. Ce constat offre un espoir tangible pour l'avenir du diagnostic de la démence au Maroc, et appuie l'importance d'une validation approfondie.

Le MoCA est un test de dépistage rapide et performant, tandis que la batterie Q-107 se distingue en tant qu'outil complet, permettant une évaluation plus fine des fonctions neurocognitives, mais prenant plus de temps à administrer. Ces instruments représentent des avancées significatives dans le domaine du diagnostic, mais leur utilisation optimale nécessite plus de recherche en vue de codifier le diagnostic de la démence au Maroc. Une sensibilisation large est aussi primordiale pour une intégration cohérente dans les pratiques médicales locales.

Par ailleurs, il est vivement recommandé de poursuivre la validation d'autres outils capables de fournir des informations objectives sur le critère A du DSM-V. L'accumulation de données provenant de diverses sources permettra de développer un protocole de prise en charge de la démence, du diagnostic au traitement, spécifiquement adapté au contexte marocain. Ce processus continu de validation et d'adaptation contribuera non seulement à la pratique clinique, mais aussi à l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de démence, et de leurs proches aidants.

En conclusion, notre recherche ouvre des perspectives encourageantes pour le diagnostic et la prise en charge des démences au Maroc. Cependant, la route vers une solution complète nécessite un engagement continu dans la recherche, la sensibilisation et la validation de nouvelles approches diagnostiques. Ces efforts combinés aideront à forger un avenir où ce syndrome peut être détecté précocement et traité de manière efficace, réduisant ainsi les années de vie perdues à cause de démence.

Résumé

Résumé

Introduction: La démence, un trouble largement répandu et de plus en plus prévalent, constitue un défi majeur pour les systèmes de santé du monde. L'incidence annuelle de la démence est estimée à 2% chez les patients âgés de 65 ans et plus, et ce chiffre double ensuite par tranche de 5 ans. L'espérance de vie à la naissance, actuellement estimée à 76.8 ans selon les statistiques marocaines de 2021, ne fait qu'augmenter, et avec elle, la prévalence de troubles liés à l'âge, dont la démence. Cela impose l'élaboration d'une stratégie appropriée de diagnostic bien codifiée, et qui soit adaptée à notre contexte afin de fournir la base d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge efficace.

Objectifs : Le principal objectif de l'étude est l'analyse de des performances diagnostiques de la batterie Q-107 en vue de sa validation future.

Méthodes : Nous avons mené une étude transversale à visée analytique et descriptive, qui a porté sur les données recueillies auprès d'un échantillon de personnes âgées, sur une période allant de septembre 2023 à février 2024. Les caractéristiques sociodémographiques et sémiologiques des patients ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation, les fonctions neurocognitives ont été évaluées grâce au test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) et à la batterie Q-107. L'analyse statistique a été faite sur le logiciel SPSS version 27.

Résultats : Notre échantillon compte 79 participants, dont 40 personnes ayant un trouble neurocognitif (TNC) selon les critères du DSM-V, et 39 personnes âgées ne présentant pas de syndrome démentiel. L'âge moyen de notre échantillon était 71.44 ± 7.8 ans. La majorité de notre échantillon était analphabète (50.64%), et seulement 12.66% de nos participants avaient un niveau d'éducation formelle plus avancé que la primaire. La MA était la première étiologie chez notre échantillon (retrouvée chez 80% de nos cas), suivie par la démence vasculaire (20%), la DFT (10%) et la LBD (5%). Le délai moyen de consultation après l'apparition des premiers symptômes était de $46,8 \pm 33$ mois. Les scores des cas et des témoins sur le test MoCA et la batterie Q-107 diffèrent significativement dans notre étude ($p < 0.001$). Les scores sur la batterie sont fortement corrélés à ceux du MoCA. Notre analyse de pré-validation de la batterie Q-107 retrouve une sensibilité et une spécificité de 97.5% pour le diagnostic de la démence. Le MoCA avait une sensibilité à 97.37% et une spécificité à 92.5% dans notre étude. L'âge est un facteur qui influence significativement le score sur les deux tests, et le NC a un impact significatif uniquement sur le score du MoCA.

Conclusion : La batterie Q-107 représente une avancée significative dans la codification du protocole de la prise en charge diagnostique de la démence au Maroc. Les résultats de notre étude appuient l'importance de progresser vers les prochaines étapes de validation, et de continuer à pousser la recherche dans le domaine de la démence afin de pouvoir élaborer un protocole de prise en charge bien codifié qui soit adapté à notre population.

Mots clés : Démence, trouble neurocognitif, diagnostic, évaluation neurocognitive, MoCA, batterie Q-107, maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale, démence vasculaire, démence à corps de Lewy

Abstract

Introduction: Dementia is a widely prevalent and an exceedingly common disorder. It poses a major challenge to global healthcare systems. The annual incidence of dementia is estimated at 2% in individuals aged 65 and older, and that number doubles every 5 years thereafter. Life expectancy at birth, which is currently estimated at 76.8 years in Morocco according to 2021 statistics, continues to rise, bringing with it an increase in age-related disorders, including dementia. These circumstances necessitate the development of a well-codified and context-adapted diagnostic strategy to lay the groundwork for early diagnosis and effective management of dementia in Morocco.

Objectives: The primary objective of the study is to analyze the diagnostic performance of the Q-107 battery for its future validation.

Methods: We conducted a cross-sectional analytical and descriptive study based on data collected from a sample of elderly individuals from September 2023 to February 2024. Sociodemographic and semiological characteristics were gathered using an exploitation form, while neurocognitive functions were assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Q-107 battery. Statistical analysis was performed using SPSS version 27.

Results: Our sample consisted of 79 participants, including 40 individuals meeting DSM-V criteria for neurocognitive disorder (NCD), and 39 elderly individuals without any dementia symptoms. The mean age of our sample was 71.44 ± 7.8 years. The majority of the sample was illiterate (50.64%), with only 12.66% having formal education beyond primary level. Alzheimer's disease (AD) was the primary etiology in our sample (found in 80% of our cases), followed by vascular dementia (20%), frontotemporal dementia (10%), and Lewy body dementia (5%). The average consultation delay after the onset of symptoms was 46.8 ± 33 months. Scores on the MoCA and Q-107 battery significantly differed between cases and controls in our study ($p < 0.001$). Battery scores strongly correlated with MoCA scores. Our pre-validation analysis of the Q-107 battery showed a sensitivity and specificity of 97.5% for dementia diagnosis. MoCA demonstrated a sensitivity of 97.37% and specificity of 92.5% in our study. Age significantly influenced scores on both tests, while education level had a significant impact only on MoCA scores.

Conclusion: The Q-107 battery represents a significant advancement in codifying the diagnostic management protocol for dementia in Morocco. Our study results support the importance of progressing to the next stages of validation and continuing research in the field of dementia to develop a well-codified management protocol tailored to our population.

Keywords: Dementia, neurocognitive disorder, diagnosis, neurocognitive assessment, MoCA, Q-107 battery, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, vascular dementia, Lewy body dementia.

الملخص

المقدمة: يشكل الخرف، و هو اضطراب واسع ومتزايد انتشاره، تحدياً لأنظمة الصحة على مستوى العالم، حيث تقدر الإصابة السنوية بالخرف بنسبة 2% لدى المرضى الذين تجاوزوا سن ال 65، و تتضاعف هذه النسبة كل خمس سنوات. يزيد انتشار اضطرابات الشيخوخة، بما في ذلك الخرف، مع ارتفاع متوسط العمر عند الولادة. إذ يقدر هذا الأخير حالياً بنحو 76.8 عاما وفقاً لإحصائيات المغرب لعام 2021، الشيء الذي يستلزم وضع استراتيجيات فعالة للكشف المبكر و التشخيص الفعال بشكل متكامل و مندرج ضمن سياقنا لتوفير خدمة شاملة هدفها تحسين العناية بالمريض.

الأهداف: الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو تحليل أداء مجموعة الاختبارات Q-107 تمهيداً لتأكيد صلاحيتها في المستقبل.

الطريقة: أجريت دراسة عرضية ذات طابع تحليلي ووصفي استناداً إلى البيانات التي تم جمعها من عينة من كبار السن في الفترة من سبتمبر 2023 إلى فبراير 2024. تم جمع معلومات السمات الاجتماعية والديموغرافية والعلامات السريرية باستخدام استمارة استخراج البيانات، وتم تقييم الوظائف العصبية الإدراكية باستخدام اختبار تقييم مونتريال الإدراكي ومجموعة الاختبارات Q-107. تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS الإصدار 27.

النتائج: بلغ عدد المشاركين في دراستنا 79 مشاركاً، منهم 40 شخصاً يعانون من متلازمة خرفية وفقاً لمعايير الخرف لـ DSM-V، و39 شخصاً من كبار السن الذين لا يعانون من متلازمة خرفية. كان متوسط عمر المشاركين 71.44 ± 7.8 سنة. كانت غالبية المشاركين لدينا أميين (50.64%)، وكانت نسبة 12.66% فقط من المشاركين لديها مستوى تعليم أعلى من المرحلة الابتدائية. كانت الزهايمر هي السبب الرئيسي في عينتنا (80%)، تليها خرف الأوعية (20%)، والخرف الجبهي الصدغي (10%)، وخرف أجسام لوي (5%). كان متوسط الزمن بين ظهور الأعراض الأولى وزيارة الطبيب هو 46.8 ± 33 شهراً. تختلف درجات حالاتنا والشهود في اختبار MoCA ومجموعة الاختبارات Q-107 بشكل ملحوظ في دراستنا. وتشير الدرجات على مجموعة الاختبارات Q-107 إلى ارتباط قوي مع تلك المستخلصة من اختبار MoCA. تظهر تحليلنا الأولي لصحة مجموعة الاختبارات Q-107 نسبة حساسية وخصوصية تبلغ 97.5% لتشخيص مرض الخرف. كانت نسبة حساسية اختبار MoCA 97.37%، وكانت الخصوصية 92.5% في دراستنا. يُعتبر العمر عاملاً يؤثر بشكل كبير على الدرجة في الاختبارين، بينما للمستوى الدراسي تأثير ملحوظ فقط على درجة اختبار MoCA.

الخاتمة: تمثل مجموعة الاختبارات Q-107 تقدماً ملموساً في ترتيب بروتوكول التشخيص للخرف في المغرب. تؤكد نتائج دراستنا على أهمية التقدم نحو الخطوات التالية في التحقق من الصحة، ومواصلة دعم البحث في مجال الخرف لتطوير بروتوكول فعال للعناية يكون مناسباً لسكاننا.

الكلمات الرئيسية: خرف، اضطراب عصبي وإدراكي، تشخيص، تقييم عصبي وإدراكي، MoCA، مجموعة الاختبارات Q-107، مرض الزهايمر، خرف الفصوص الجبهية والصدغية، خرف الأوعية، خرف جسم لوي.

Liste des références

- [1] « Démence: Rapport du secrétariat », Organisation Mondiale de la Santé, EB139/3, avr. 2016.
- [2] R. O. Akinyemi *et al.*, « Dementia in Africa: Current evidence, knowledge gaps and future directions », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 18, n° 4, p. 790-809, avr. 2022, doi: 10.1002/alz.12432.
- [3] A. Wimo *et al.*, « The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010 », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 13, n° 1, p. 1-7, janv. 2017, doi: 10.1016/j.jalz.2016.07.150.
- [4] « Démence [Fact Sheet] », Organisation Mondiale de la Santé, 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- [5] M. Prince *et al.*, « World Alzheimer Report 2009 », *Alzheimers Dis. Int.*, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport.pdf>
- [6] M. Prince, A. Wimo, M. Guerchet, G.-C. Ali, Y.-T. Wu, et M. Prina, « World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. », doi: hal-03495438.
- [7] Ramaroson H., Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, et Dartigues JF; PAQUID, « Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohorte PAQUID [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort] », *Rev Neurol Paris*, avr. 2003, [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12773869/>
- [8] « Vieillesse et santé [Fact Sheet] », Organisation Mondiale de la Santé, oct. 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- [9] « Annuaire Statistique du Maroc », Haut-Commissariat au Plan du Royaume du Maroc, 2022.
- [10] A. P. Porsteinsson, R. S. Isaacson, S. Knox, M. N. Sabbagh, et I. Rubino, « Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021 », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 8, n° 3, p. 371-386, 2021, doi: 10.14283/jpad.2021.23.
- [11] A. Azdad, M. Benabdjlil, K. A. Zemmouri, et M. E. A. Faris, « Standardization and Validation of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in the Moroccan Population », *Int. J. Brain Cogn. Sci.*, vol. 8, n° 1, p. 1-5, 2019.
- [12] N. Khatib *et al.*, « The Moroccan MoCA test: Translation, cultural adaptation, and validation », *Appl. Neuropsychol. Adult*, p. 1-5, sept. 2022, doi: 10.1080/23279095.2022.2119143.
- [13] « Recensement général de la population (RGPH) du Haut-Commissariat Plan », Haut-Commissariat Plan du royaume du Maroc, 2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://rgphentableaux.hcp.ma/Default1/>
- [14] SCHUERCH M., FARAG L., DEOM S., « Confusion, dépression, démence : superposition, addition, potentialisation », *Rev. Médicale Liège*, janv. 2012.
- [15] OMS, « CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité ». 2022.

- [16] American psychiatric association, *DSM-V: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux*, 5e éd. 2015.
- [17] Onen S., *Troubles psycho-comportementaux du sujet âgé. Aspects cliniques*. in Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie. 2002.
- [18] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Global action plan on the public health response to dementia 2017 – 2025 », 2017.
- [19] Prince M, Guerchet M & Prina M, « The Global Impact of Dementia: 2013-2050 », 2013.
- [20] GBD 2016 Neurology Collaborators, « Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 », *Lancet Neurol.*, vol. 18, n° 5, p. 459-480, mai 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- [21] United Nations, « World Population Ageing 2019 », 2020.
- [22] P. Vimard et R. Fassassi, « Démographie et développement en Afrique : éléments rétrospectifs et prospectifs », *Cah. Qué. Démographie*, vol. 40, n° 2, p. 331-364, juill. 2012, doi: 10.7202/1011544ar.
- [23] M. M. Guerchet *et al.*, *Dementia in sub-Saharan Africa: challenges and opportunities*. London: Alzheimer's Disease International, 2017.
- [24] D. Bhalla *et al.*, « Incidence and Risk Profile of Dementia in the Regions of Middle East and North Africa », *Neuroepidemiology*, vol. 50, n° 3-4, p. 144-152, 2018, doi: 10.1159/000487761.
- [25] H. C. Hendrie *et al.*, « Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana », *JAMA*, vol. 285, n° 6, p. 739-747, févr. 2001, doi: 10.1001/jama.285.6.739.
- [26] A. C. Stokes *et al.*, « Estimates of the Association of Dementia With US Mortality Levels Using Linked Survey and Mortality Records », *JAMA Neurol.*, vol. 77, n° 12, p. 1543-1550, déc. 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2831.
- [27] A. H. Mokdad *et al.*, « The State of US Health, 1990-2016 », *JAMA*, vol. 319, n° 14, p. 1444-1472, avr. 2018, doi: 10.1001/jama.2018.0158.
- [28] H. C. Hendrie *et al.*, « Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans », *Am. J. Psychiatry*, vol. 152, n° 10, p. 1485-1492, oct. 1995, doi: 10.1176/ajp.152.10.1485.
- [29] C. A. de Jager, W. Msemburi, K. Pepper, et M. I. Combrinck, « Dementia Prevalence in a Rural Region of South Africa: A Cross-Sectional Community Study », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 60, n° 3, p. 1087-1096, 2017, doi: 10.3233/JAD-170325.
- [30] O. Gureje, A. Ogunniyi, L. Kola, et T. Abiona, « Incidence of and risk factors for dementia in the Ibadan study of aging », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 59, n° 5, p. 869-874, mai 2011, doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03374.x.
- [31] S. Ramlall, J. Chipps, B. J. Pillay, et A. L. Bhigjee, « Mild cognitive impairment and dementia in a heterogeneous elderly population: prevalence and risk profile », *Afr. J. Psychiatry*, vol. 16, n° 6, nov. 2013, doi: 10.4314/ajpsy.v16i6.58.

- [32] F. S. Sarfo, J. Akassi, S. Adamu, V. Obese, et B. Ovbiagele, « Burden and Predictors of Poststroke Cognitive Impairment in a Sample of Ghanaian Stroke Survivors », *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.*, vol. 26, n° 11, p. 2553-2562, nov. 2017, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.041.
- [33] R. O. Akinyemi *et al.*, « Profile and determinants of vascular cognitive impairment in African stroke survivors: the CogFAST Nigeria Study », *J. Neurol. Sci.*, vol. 346, n° 1-2, p. 241-249, nov. 2014, doi: 10.1016/j.jns.2014.08.042.
- [34] E. H. Corder *et al.*, « Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease », *Nat. Genet.*, vol. 7, n° 2, p. 180-184, juin 1994, doi: 10.1038/ng0694-180.
- [35] E. H. Corder *et al.*, « Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families », *Science*, vol. 261, n° 5123, p. 921-923, août 1993, doi: 10.1126/science.8346443.
- [36] M. Guerchet *et al.*, « Cognitive impairment and dementia in elderly people living in rural Benin, west Africa », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 27, n° 1, p. 34-41, 2009, doi: 10.1159/000188661.
- [37] N. El Kadmiri *et al.*, « Novel presenilin mutations within Moroccan patients with Early-Onset Alzheimer's Disease », *Neuroscience*, vol. 269, p. 215-222, juin 2014, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.052.
- [38] N. El Kadmiri *et al.*, « Novel mutations in the amyloid precursor protein gene within Moroccan patients with Alzheimer's disease », *J. Mol. Neurosci. MN*, vol. 53, n° 2, p. 189-195, juin 2014, doi: 10.1007/s12031-014-0278-7.
- [39] Z. Landoulsi *et al.*, « Genetic Analysis of TREM2 Variants in Tunisian Patients with Alzheimer's Disease », *Med. Princ. Pract. Int. J. Kuwait Univ. Health Sci. Cent.*, vol. 27, n° 4, p. 317-322, 2018, doi: 10.1159/000489779.
- [40] N. Fekih-Mrissa *et al.*, « The Plasminogen Activator Inhibitor 1 4G/5G Polymorphism and the Risk of Alzheimer's Disease », *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.*, vol. 32, n° 6, p. 342-346, sept. 2017, doi: 10.1177/1533317517705223.
- [41] A. Ogunniyi *et al.*, « Hypertension and incident dementia in community-dwelling elderly Yoruba Nigerians », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 124, n° 6, p. 396-402, déc. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01491.x.
- [42] F. L. Tianyi, V. N. Agbor, A. K. Njamnshi, et J. Atashili, « Factors Associated with the Prevalence of Cognitive Impairment in a Rural Elderly Cameroonian Population: A Community-Based Study in Sub-Saharan Africa », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 47, n° 1-2, p. 104-113, 2019, doi: 10.1159/000496825.
- [43] A. J. Yusuf, O. Baiyewu, T. L. Sheikh, et A. U. Shehu, « Prevalence of dementia and dementia subtypes among community-dwelling elderly people in northern Nigeria », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 23, n° 3, p. 379-386, avr. 2011, doi: 10.1017/S1041610210001158.
- [44] S.-M. Paddick *et al.*, « The prevalence of dementia subtypes in rural Tanzania », *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry*, vol. 22, n° 12, p. 1613-1622, déc. 2014, doi: 10.1016/j.jagp.2014.02.004.

- [45] R. O. Akinyemi, E. B. Mukaetova-Ladinska, J. Attems, M. Ihara, et R. N. Kalaria, « Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 10, n° 6, p. 642-653, juill. 2013, doi: 10.2174/15672050113109990037.
- [46] K. Mworozzi, F. Ameda, R. K. Byanyima, et N. Nakasujja, « Carotid artery plaque detected on ultrasound is associated with impaired cognitive state in the elderly: A population-based study in Wakiso district, Uganda », *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.*, vol. 68, p. 194-200, oct. 2019, doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.011.
- [47] G. Amoo *et al.*, « Profile of clinically-diagnosed dementias in a neuropsychiatric practice in Abeokuta, south-western Nigeria », *Afr. J. Psychiatry*, vol. 14, n° 5, p. 377-382, nov. 2011, doi: 10.4314/ajpsy.v14i5.5.
- [48] A. J. Yusuf *et al.*, « Low education and lack of spousal relationship are associated with dementia in older adults with diabetes mellitus in Nigeria », *Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc.*, vol. 18, n° 3, p. 216-223, mai 2018, doi: 10.1111/psyg.12309.
- [49] A. Ogunniyi, U. G. Lekwauwa, Z. F. Falope, et B. O. Osuntokun, « Clinically-diagnosed dementing illnesses in Ibadan: features, types and associated conditions », *Afr. J. Med. Med. Sci.*, vol. 22, n° 3, p. 61-64, sept. 1993.
- [50] A. Ogunniyi *et al.*, « Weight loss and incident dementia in elderly Yoruba Nigerians: a 10-year follow-up study », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 23, n° 3, p. 387-394, avr. 2011, doi: 10.1017/S1041610210001390.
- [51] M. Guerchet *et al.*, « Factors associated with dementia among elderly people living in two cities in Central Africa: the EDAC multicenter study », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 29, n° 1, p. 15-24, 2012, doi: 10.3233/JAD-2011-111364.
- [52] S.-M. Paddick *et al.*, « The association between educational level and dementia in rural Tanzania », *Dement. Neuropsychol.*, vol. 8, n° 2, p. 117-125, 2014, doi: 10.1590/S1980-57642014DN82000006.
- [53] Y. Stern, « What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept », *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS*, vol. 8, n° 3, p. 448-460, mars 2002.
- [54] Y. Stern, « Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease », *Lancet Neurol.*, vol. 11, n° 11, p. 1006-1012, nov. 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
- [55] Y. Stern et D. Barulli, « Cognitive reserve », *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 167, p. 181-190, 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00011-X.
- [56] S. Pilleron *et al.*, « Diet, Alcohol Consumption and Cognitive Disorders in Central Africa: A Study from the EPIDEMCA Program », *J. Nutr. Health Aging*, vol. 19, n° 6, p. 657-667, juin 2015, doi: 10.1007/s12603-015-0487-y.
- [57] S. Pilleron *et al.*, « Association between mild cognitive impairment and dementia and undernutrition among elderly people in Central Africa: some results from the EPIDEMCA (Epidemiology of Dementia in Central Africa) programme », *Br. J. Nutr.*, vol. 114, n° 2, p. 306-315, juill. 2015, doi: 10.1017/S0007114515001749.
- [58] D. A. Ojabemi, « The low prevalence of dementia in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis of geographical variations and associations », *Afr. J. Med. Med. Sci.*, vol. 49, n° 1, Art. n° 1, août 2020.

- [59] A. Koyanagi *et al.*, « Food Insecurity Is Associated with Mild Cognitive Impairment among Middle-Aged and Older Adults in South Africa: Findings from a Nationally Representative Survey », *Nutrients*, vol. 11, n° 4, p. 749, mars 2019, doi: 10.3390/nu11040749.
- [60] M. Debalkie Animut, M. B. Sorrie, Y. W. Birhanu, et M. Y. Teshale, « High prevalence of neurocognitive disorders observed among adult people living with HIV/AIDS in Southern Ethiopia: A cross-sectional study », *PloS One*, vol. 14, n° 3, p. e0204636, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0204636.
- [61] J. Jumare *et al.*, « Peripheral blood lymphocyte HIV DNA levels correlate with HIV associated neurocognitive disorders in Nigeria », *J. Neurovirol.*, vol. 23, n° 3, p. 474-482, juin 2017, doi: 10.1007/s13365-017-0520-5.
- [62] J. Nakku, E. Kinyanda, et S. Hoskins, « Prevalence and factors associated with probable HIV dementia in an African population: a cross-sectional study of an HIV/AIDS clinic population », *BMC Psychiatry*, vol. 13, p. 126, mai 2013, doi: 10.1186/1471-244X-13-126.
- [63] G. D. Kanmogne *et al.*, « Effects of HIV infection, antiretroviral therapy, and immune status on the speed of information processing and complex motor functions in adult Cameroonians », *Sci. Rep.*, vol. 10, n° 1, p. 14016, août 2020, doi: 10.1038/s41598-020-70981-4.
- [64] A. K. Njamnshi *et al.*, « Risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in sub-Saharan Africa: the case of Yaoundé-Cameroon », *J. Neurol. Sci.*, vol. 285, n° 1-2, p. 149-153, oct. 2009, doi: 10.1016/j.jns.2009.06.043.
- [65] C. M. Kelly *et al.*, « HIV associated neurocognitive disorders (HAND) in Malawian adults and effect on adherence to combination anti-retroviral therapy: a cross sectional study », *PloS One*, vol. 9, n° 6, p. e98962, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0098962.
- [66] G. D. Kanmogne *et al.*, « HIV-associated neurocognitive disorders in sub-Saharan Africa: a pilot study in Cameroon », *BMC Neurol.*, vol. 10, p. 60, juill. 2010, doi: 10.1186/1471-2377-10-60.
- [67] P. Eaton *et al.*, « Risk factors for symptomatic HIV-associated neurocognitive disorder in adults aged 50 and over attending a HIV clinic in Tanzania », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 35, n° 10, p. 1198-1208, oct. 2020, doi: 10.1002/gps.5357.
- [68] L. A. Benjamin, A. Bryer, H. C. A. Emsley, S. Khoo, T. Solomon, et M. D. Connor, « HIV infection and stroke: current perspectives and future directions », *Lancet Neurol.*, vol. 11, n° 10, p. 878-890, oct. 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70205-3.
- [69] G. Teto *et al.*, « Gag P2/NC and pol genetic diversity, polymorphism, and drug resistance mutations in HIV-1 CRF02_AG- and non-CRF02_AG-infected patients in Yaoundé, Cameroon », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 14136, oct. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-14095-4.
- [70] A. Acharya, J. Y. Fonsah, D. Mbanya, A. K. Njamnshi, et G. D. Kanmogne, « Near-Full-Length Genetic Characterization of a Novel HIV-1 Unique Recombinant with Similarities to A1, CRF01_AE, and CRF02_AG Viruses in Yaoundé, Cameroon », *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 35, n° 8, p. 762-768, août 2019, doi: 10.1089/AID.2019.0042.
- [71] « 2023 Alzheimer's disease facts and figures », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 19, n° 4, p. 1598-1695, avr. 2023, doi: 10.1002/alz.13016.

- [72] M. N. Paraïso *et al.*, « Prevalence of dementia among elderly people living in Cotonou, an urban area of Benin (West Africa) », *Neuroepidemiology*, vol. 36, n° 4, p. 245-251, 2011, doi: 10.1159/000328255.
- [73] A. R. Longdon *et al.*, « The prevalence of dementia in rural Tanzania: a cross-sectional community-based study », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 28, n° 7, p. 728-737, juill. 2013, doi: 10.1002/gps.3880.
- [74] A. Ogunniyi, A. O. Adebisi, A. B. Adediran, O. O. Olakehinde, et A. A. Siwoku, « Prevalence estimates of major neurocognitive disorders in a rural Nigerian community », *Brain Behav.*, vol. 6, n° 7, p. e00481, juill. 2016, doi: 10.1002/brb3.481.
- [75] A. Ogunniyi *et al.*, « Profile of dementia in a Nigerian community--types, pattern of impairment, and severity rating », *J. Natl. Med. Assoc.*, vol. 89, n° 6, p. 392-396, juin 1997.
- [76] O. Gureje, A. Ogunniyi, L. Kola, et E. Afolabi, « Functional disability in elderly Nigerians: Results from the Ibadan Study of Aging », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 54, n° 11, p. 1784-1789, nov. 2006, doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00944.x.
- [77] M. Guerchet *et al.*, « Prevalence of dementia in elderly living in two cities of Central Africa: the EDAC survey », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 30, n° 3, p. 261-268, 2010, doi: 10.1159/000320247.
- [78] V. Mubangizi, S. Maling, C. Obua, et A. C. Tsai, « Prevalence and correlates of Alzheimer's disease and related dementias in rural Uganda: cross-sectional, population-based study », *BMC Geriatr.*, vol. 20, n° 1, p. 48, févr. 2020, doi: 10.1186/s12877-020-1461-z.
- [79] H. N. El Tallawy *et al.*, « Prevalence of dementia in Al-Quseir city, Red Sea Governorate, Egypt », *Clin. Interv. Aging*, vol. 9, p. 9-14, 2014, doi: 10.2147/CIA.S48325.
- [80] A. Farrag, H. M. Farwiz, E. H. Khedr, R. M. Mahfouz, et S. M. Omran, « Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders: Assiut-Upper Egypt study », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 9, n° 6, p. 323-328, 1998, doi: 10.1159/000017084.
- [81] A. Ojagbemi, T. Bello, et O. Gureje, « Cognitive Reserve, Incident Dementia, and Associated Mortality in the Ibadan Study of Ageing », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 64, n° 3, p. 590-595, mars 2016, doi: 10.1111/jgs.14015.
- [82] R. N. Kalaria *et al.*, « Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors », *Lancet Neurol.*, vol. 7, n° 9, p. 812-826, sept. 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70169-8.
- [83] R. O. Akinyemi, M. O. Owolabi, V. A. Makanjuola, A. O. Ogunseyinde, et A. Ogunniyi, « Frontotemporal dementia in a Nigerian woman: case report and brief review of the literature », *Afr. J. Med. Med. Sci.*, vol. 38, n° 1, p. 71-75, mars 2009.
- [84] A. Ogunniyi *et al.*, « Dementia with Lewy bodies in a Nigerian: a case report », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 14, n° 2, p. 211-218, juin 2002, doi: 10.1017/s1041610202008402.
- [85] American Psychiatric Association, *DSM-I: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux*. Washington D.C, 1952.
- [86] American psychiatric association, *DSM-II: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux*, 2ème édition. Washington D.C: Am. Psychiatr. Publ, 1982.
- [87] American Psychiatric Association, *DSM-III: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux*, 3ème édition. Washington D.C: Am. Psychiatr. Publ, 1980.

- [88] American psychiatric association, *DSM-III-R: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux*, 3ème édition-Révisée. Washington D.C: Am. Psychiatr. Publ, 1987.
- [89] American Psychiatric Association, *DSM-IV: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux*, 4ème édition. Washington D.C: Am. Psychiatr. Publ, 1994.
- [90] American Psychiatric Association, *DSM-IV-TR: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux - Texte révisé*, 4ème édition, Texte révisé. Washington D.C: Am. Psychiatr. Publ, 2000.
- [91] O. L. Lopez, E. McDade, M. Riverol, et J. T. Becker, « Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders », *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 24, n° 6, p. 532-541, déc. 2011, doi: 10.1097/WCO.0b013e32834cd45b.
- [92] F. Assal, « History of Dementia », *Front. Neurol. Neurosci.*, vol. 44, p. 118-126, 2019, doi: 10.1159/000494959.
- [93] American Psychiatric Association, *DSM-V-TR: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux - Texte Révisé*, 5ème édition, Texte révisé. Washington D.C: Am. Psychiatr. Publ, 2022.
- [94] D. Neary et J. Snowden, « Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology », *Brain Cogn.*, vol. 31, n° 2, p. 176-187, juill. 1996, doi: 10.1006/brcg.1996.0041.
- [95] S. Alladi *et al.*, « Focal cortical presentations of Alzheimer's disease », *Brain J. Neurol.*, vol. 130, n° Pt 10, p. 2636-2645, oct. 2007, doi: 10.1093/brain/awm213.
- [96] P. R. Hof *et al.*, « Posterior cortical atrophy in Alzheimer's disease: analysis of a new case and re-evaluation of a historical report », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 86, n° 3, p. 215-223, 1993, doi: 10.1007/BF00304135.
- [97] J. K. Johnson, E. Head, R. Kim, A. Starr, et C. W. Cotman, « Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease », *Arch. Neurol.*, vol. 56, n° 10, p. 1233-1239, oct. 1999, doi: 10.1001/archneur.56.10.1233.
- [98] J. T. Becker, O. L. Lopez, et J. Wess, « Material-specific memory loss in probable Alzheimer's disease », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 55, n° 12, p. 1177-1181, déc. 1992, doi: 10.1136/jnnp.55.12.1177.
- [99] T. C. C. Pinto *et al.*, « Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 31, n° 4, p. 491-504, avr. 2019, doi: 10.1017/S1041610218001370.
- [100] L. E. Hebert, J. Weuve, P. A. Scherr, et D. A. Evans, « Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census », *Neurology*, vol. 80, n° 19, p. 1778-1783, mai 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5.
- [101] M. F. Folstein, S. E. Folstein, et P. R. McHugh, « "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician », *J. Psychiatr. Res.*, vol. 12, n° 3, p. 189-198, nov. 1975, doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [102] C. Carnero-Pardo, « Should the mini-mental state examination be retired? », *Neurol. Barc. Spain*, vol. 29, n° 8, p. 473-481, oct. 2014, doi: 10.1016/j.nrl.2013.07.003.

- [103] C. Carnero-Pardo, « Reasons for retiring the Mini-Mental state examination », *Neurol. Barc. Spain*, vol. 30, n° 9, p. 588-589, 2015, doi: 10.1016/j.nrl.2014.04.002.
- [104] R. Ihl, L. Frölich, T. Dierks, E. M. Martin, et K. Maurer, « Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type », *Psychiatry Res.*, vol. 44, n° 2, p. 93-106, nov. 1992, doi: 10.1016/0165-1781(92)90044-4.
- [105] R. C. Petersen, « Clinical practice. Mild cognitive impairment », *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, n° 23, p. 2227-2234, juin 2011, doi: 10.1056/NEJMc0910237.
- [106] F. Portet *et al.*, « Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, n° 6, p. 714-718, juin 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.085332.
- [107] P. Quiroga, C. Albala, et G. Klaasen, « [Validation of a screening test for age associated cognitive impairment, in Chile] », *Rev. Med. Chil.*, vol. 132, n° 4, p. 467-478, avr. 2004, doi: 10.4067/s0034-98872004000400009.
- [108] T. N. Tombaugh et N. J. McIntyre, « The mini-mental state examination: a comprehensive review », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 40, n° 9, p. 922-935, sept. 1992, doi: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x.
- [109] A. W. Wind, F. G. Schellevis, G. Van Staveren, R. P. Scholten, C. Jonker, et J. T. Van Eijk, « Limitations of the Mini-Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 12, n° 1, p. 101-108, janv. 1997, doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199701)12:1<101::aid-gps469>3.0.co;2-r.
- [110] L. Velayudhan *et al.*, « Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 26, n° 8, p. 1247-1262, août 2014, doi: 10.1017/S1041610214000416.
- [111] J. Olazarán *et al.*, « Practical application of brief cognitive tests », *Neurol. Barc. Spain*, vol. 31, n° 3, p. 183-194, avr. 2016, doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.009.
- [112] Z. S. Nasreddine *et al.*, « The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 53, n° 4, p. 695-699, avr. 2005, doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [113] J. F. Cecato, J. M. Montiel, D. Bartholomeu, et J. E. Martinelli, « Poder preditivo do MoCa na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência », *Rev. Bras. Geriatr. E Gerontol.*, vol. 17, p. 707-719, déc. 2014, doi: 10.1590/1809-9823.2014.13123.
- [114] K.-L. Chen *et al.*, « Validation of the Chinese Version of Montreal Cognitive Assessment Basic for Screening Mild Cognitive Impairment », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 64, n° 12, p. e285-e290, déc. 2016, doi: 10.1111/jgs.14530.
- [115] C. Delgado, A. Araneda, et M. I. Behrens, « Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment test in adults older than 60 years », *Neurologia*, vol. 34, n° 6, p. 376-385, 2019, doi: 10.1016/j.nrl.2017.01.013.
- [116] Y. Dong *et al.*, « The Montreal Cognitive Assessment is superior to the Mini-Mental State Examination in detecting patients at higher risk of dementia », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 24, n° 11, p. 1749-1755, nov. 2012, doi: 10.1017/S1041610212001068.

- [117] S. Freitas, M. R. Simões, L. Alves, et I. Santana, « Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease », *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 27, n° 1, p. 37-43, 2013, doi: 10.1097/WAD.0b013e3182420bfe.
- [118] Y. Fujiwara *et al.*, « Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: Validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment », *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 10, n° 3, p. 225-232, 2010, doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00585.x.
- [119] Q.-H. Guo, X.-Y. Cao, Y. Zhou, Q.-H. Zhao, D. Ding, et Z. Hong, « Application study of quick cognitive screening test in identifying mild cognitive impairment », *Neurosci. Bull.*, vol. 26, n° 1, p. 47-54, févr. 2010, doi: 10.1007/s12264-010-0816-4.
- [120] D. K. Horton, L. S. Hynan, L. H. Lacritz, H. C. Rossetti, M. F. Weiner, et C. M. Cullum, « An Abbreviated Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for Dementia Screening », *Clin. Neuropsychol.*, vol. 29, n° 4, p. 413-425, 2015, doi: 10.1080/13854046.2015.1043349.
- [121] J.-L. Hsu *et al.*, « Improved predictive ability of the Montreal Cognitive Assessment for diagnosing dementia in a community-based study », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 7, n° 1, p. 69, nov. 2015, doi: 10.1186/s13195-015-0156-8.
- [122] M. Janelidze *et al.*, « Validity of the Georgian Montreal Cognitive Assessment for the Screening of Mild Cognitive Impairment and Dementia », *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.*, vol. 32, n° 1, p. 36-40, févr. 2017, doi: 10.1177/1533317516679304.
- [123] Y. Kaya, O. E. Aki, U. A. Can, E. Derle, S. Kibaroglu, et A. Barak, « Validation of Montreal Cognitive Assessment and Discriminant Power of Montreal Cognitive Assessment Subtests in Patients With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Dementia in Turkish Population », *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 27, n° 2, p. 103-109, juin 2014, doi: 10.1177/0891988714522701.
- [124] J.-Y. Lee *et al.*, « Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal Cognitive Assessment », *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 21, n° 2, p. 104-110, juin 2008, doi: 10.1177/0891988708316855.
- [125] M. Lifshitz, T. Dwolatzky, et Y. Press, « Validation of the Hebrew version of the MoCA test as a screening instrument for the early detection of mild cognitive impairment in elderly individuals », *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 25, n° 3, p. 155-161, sept. 2012, doi: 10.1177/0891988712457047.
- [126] J. Lu *et al.*, « Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study », *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 24, n° 4, p. 184-190, déc. 2011, doi: 10.1177/0891988711422528.
- [127] C. A. Luis, A. P. Keegan, et M. Mullan, « Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 24, n° 2, p. 197-201, févr. 2009, doi: 10.1002/gps.2101.
- [128] J. Magierska, R. Magierski, W. Fendler, I. Kłoszewska, et T. M. Sobów, « Clinical application of the Polish adaptation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test in screening for cognitive impairment », *Neurol. Neurochir. Pol.*, vol. 46, n° 2, p. 130-139, janv. 2012, doi: 10.5114/ninp.2012.28255.

- [129] D. Mellor *et al.*, « Determining appropriate screening tools and cut-points for cognitive impairment in an elderly Chinese sample », *Psychol. Assess.*, vol. 28, n° 11, p. 1345-1353, 2016, doi: 10.1037/pas0000271.
- [130] C. M. Memória, M. S. Yassuda, E. Y. Nakano, et O. V. Forlenza, « Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 28, n° 1, p. 34-40, janv. 2013, doi: 10.1002/gps.3787.
- [131] D. R. Roalf *et al.*, « Bridging cognitive screening tests in neurologic disorders: A crosswalk between the short Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 13, n° 8, p. 947-952, août 2017, doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.015.
- [132] D. R. Roalf, P. J. Moberg, S. X. Xie, D. A. Wolk, S. T. Moelter, et S. E. Arnold, « Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 9, n° 5, p. 529-537, sept. 2013, doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.001.
- [133] A. A. Saleh *et al.*, « Validation of Montreal Cognitive Assessment-Basic in a sample of elderly Egyptians with neurocognitive disorders », *Aging Ment. Health*, vol. 23, n° 5, p. 551-557, mai 2019, doi: 10.1080/13607863.2018.1428936.
- [134] J. Tan *et al.*, « Optimal Cutoff Scores for Dementia and Mild Cognitive Impairment of the Montreal Cognitive Assessment among Elderly and Oldest-Old Chinese Population », *J. Alzheimers Dis.*, vol. 43, n° 4, p. 1403-1412, janv. 2015, doi: 10.3233/JAD-141278.
- [135] C.-F. Tsai, W.-J. Lee, S.-J. Wang, B.-C. Shia, Z. Nasreddine, et J.-L. Fuh, « Psychometrics of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its subscales: validation of the Taiwanese version of the MoCA and an item response theory analysis », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 24, n° 4, p. 651-658, avr. 2012, doi: 10.1017/S1041610211002298.
- [136] J.-C. Tsai *et al.*, « Comparing the Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of the Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination When Screening People for Mild Cognitive Impairment and Dementia in Chinese Population », *Arch. Psychiatr. Nurs.*, vol. 30, n° 4, p. 486-491, août 2016, doi: 10.1016/j.apnu.2016.01.015.
- [137] L.-W. Chu, K. H. Y. Ng, A. C. K. Law, A. M. Lee, et F. Kwan, « Validity of the Cantonese Chinese Montreal Cognitive Assessment in Southern Chinese », *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 15, n° 1, p. 96-103, janv. 2015, doi: 10.1111/ggi.12237.
- [138] J. A. Matías-Guiu, M. Valles-Salgado, T. Rognoni, F. Hamre-Gil, T. Moreno-Ramos, et J. Matías-Guiu, « Comparative Diagnostic Accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for Screening of Alzheimer Disease », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 43, n° 5-6, p. 237-246, 2017, doi: 10.1159/000469658.
- [139] P. Y. Yeung, L. L. Wong, C. C. Chan, J. L. M. Leung, et C. Y. Yung, « A validation study of the Hong Kong version of Montreal Cognitive Assessment (HK-MoCA) in Chinese older adults in Hong Kong », *Hong Kong Med. J. Xianggang Yi Xue Za Zhi*, vol. 20, n° 6, p. 504-510, déc. 2014, doi: 10.12809/hkmj144219.
- [140] S. Zhou *et al.*, « The Influence of Education on Chinese Version of Montreal Cognitive Assessment in Detecting Amnesic Mild Cognitive Impairment among Older People in a

- Beijing Rural Community », *Sci. World J.*, vol. 2014, p. e689456, mai 2014, doi: 10.1155/2014/689456.
- [141] Z. S. Nasreddine et B. B. Patel, « Validation of Montreal Cognitive Assessment, MoCA, Alternate French Versions », *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.*, vol. 43, n° 5, p. 665-671, sept. 2016, doi: 10.1017/cjn.2016.273.
- [142] R. Razali *et al.*, « Is the Bahasa Malaysia version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-BM) a better instrument than the Malay version of the Mini Mental State Examination (M-MMSE) in screening for mild cognitive impairment (MCI) in the elderly? », *Compr. Psychiatry*, vol. 55 Suppl 1, p. S70-75, janv. 2014, doi: 10.1016/j.comppsy.2013.04.010.
- [143] S. Karunaratne, R. Hanwella, et V. de Silva, « Validation of the Sinhala version of the Montreal Cognitive Assessment in screening for dementia », *Ceylon Med. J.*, vol. 56, n° 4, p. 147-153, déc. 2011, doi: 10.4038/cmj.v56i4.3892.
- [144] K. Selekler, B. Cangöz, et S. Uluç, « POWER OF DISCRIMINATION OF MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) SCALE IN TURKISH PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER'S DISEASE », *Turk. J. Geriatr.*, vol. 13, n° 3, juill. 2010, Consulté le: 9 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://geriatri.dergisi.org/abstract.php?lang=en&id=498>
- [145] T. T. A. Rahman et M. M. El Gaafary, « Montreal Cognitive Assessment Arabic version: reliability and validity prevalence of mild cognitive impairment among elderly attending geriatric clubs in Cairo », *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 9, n° 1, p. 54-61, mars 2009, doi: 10.1111/j.1447-0594.2008.00509.x.
- [146] A. J. a. M. Thissen, F. van Bergen, J. F. M. de Jonghe, R. P. C. Kessels, et P. L. J. Dautzenberg, « [Applicability and validity of the Dutch version of the Montreal Cognitive Assessment (moCA-d) in diagnosing MCI] », *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.*, vol. 41, n° 6, p. 231-240, déc. 2010, doi: 10.1007/s12439-010-0218-0.
- [147] M. P. Lawton et E. M. Brody, « Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living », *The Gerontologist*, vol. 9, n° 3, p. 179-186, 1969.
- [148] S. A. M. Sikkes, E. S. M. De Lange-de Klerk, Y. A. L. Pijnenburg, P. Scheltens, et B. M. J. Uitdehaag, « A systematic review of Instrumental Activities of Daily Living scales in dementia: room for improvement », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 80, n° 1, p. 7-12, janv. 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.155838.
- [149] Y. Dong *et al.*, « The informant AD8 is superior to participant AD8 in detecting cognitive impairment in a memory clinic setting », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 35, n° 1, p. 159-168, 2013, doi: 10.3233/JAD-122026.
- [150] A. F. Jorm et P. A. Jacomb, « The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms », *Psychol. Med.*, vol. 19, n° 4, p. 1015-1022, nov. 1989, doi: 10.1017/s0033291700005742.
- [151] J. E. Galvin *et al.*, « The AD8: a brief informant interview to detect dementia », *Neurology*, vol. 65, n° 4, p. 559-564, août 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a.

- [152] M. Taylor-Rowan *et al.*, « Informant-based screening tools for dementia: an overview of systematic reviews », *Psychol. Med.*, p. 1-10, mai 2021, doi: 10.1017/S0033291721002002.
- [153] INESSS (Institut national d'excellence en santé et services sociaux) Quebec, « Questionnaire AD8 Alzheimer Disease 8 - Fiche outil », 2015.
- [154] INESSS (Institut national d'excellence en santé et services sociaux) Quebec, « Questionnaire IQCODE-R Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly - Fiche outil », 2015.
- [155] K. A. Jellinger, « Neuropathological assessment of the Alzheimer spectrum », *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996*, vol. 127, n° 9, p. 1229-1256, sept. 2020, doi: 10.1007/s00702-020-02232-9.
- [156] R. O. Akinyemi *et al.*, « Brain banking in low and middle-income countries: Raison D'être for the Ibadan Brain Ageing, Dementia And Neurodegeneration (IBADAN) Brain Bank Project », *Brain Res. Bull.*, vol. 145, p. 136-141, févr. 2019, doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.08.014.
- [157] K. Mullane et M. Williams, « Alzheimer's disease (AD) therapeutics – 1: Repeated clinical failures continue to question the amyloid hypothesis of AD and the current understanding of AD causality », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 158, p. 359-375, déc. 2018, doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.026.
- [158] M. Pawlowski, S. G. Meuth, et T. Duning, « Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease-From Brain Starch to Bench and Bedside », *Diagn. Basel Switz.*, vol. 7, n° 3, p. 42, juill. 2017, doi: 10.3390/diagnostics7030042.
- [159] L. Crews et E. Masliah, « Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 19, n° R1, p. R12-20, avr. 2010, doi: 10.1093/hmg/ddq160.
- [160] H.-M. Yun, K.-R. Park, E.-C. Kim, S. Kim, et J. T. Hong, « Serotonin 6 receptor controls Alzheimer's disease and depression », *Oncotarget*, vol. 6, n° 29, p. 26716-26728, sept. 2015, doi: 10.18632/oncotarget.5777.
- [161] A. Ittner et L. M. Ittner, « Dendritic Tau in Alzheimer's Disease », *Neuron*, vol. 99, n° 1, p. 13-27, juill. 2018, doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.003.
- [162] M. T. Heneka, D. T. Golenbock, et E. Latz, « Innate immunity in Alzheimer's disease », *Nat. Immunol.*, vol. 16, n° 3, Art. n° 3, mars 2015, doi: 10.1038/ni.3102.
- [163] G. M. Ashraf *et al.*, « The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease », *Mol. Neurobiol.*, vol. 56, n° 6, p. 4479-4491, juin 2019, doi: 10.1007/s12035-018-1388-y.
- [164] V. de J.R. De-Paula, A. S. Forlenza, et O. V. Forlenza, « Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease », *Pharmacol. Res.*, vol. 136, p. 29-34, oct. 2018, doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.007.
- [165] S. MahmoudianDehkordi *et al.*, « Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease—An emerging role for gut microbiome », *Alzheimers Dement.*, vol. 15, n° 1, p. 76-92, 2019, doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.217.
- [166] T. Zhang *et al.*, « Comparative Epidemiological Investigation of Alzheimer's Disease and Colorectal Cancer: The Possible Role of Gastrointestinal Conditions in the Pathogenesis

- of AD », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 10, 2018, Consulté le: 9 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00176>
- [167] M. Luca, M. Di Mauro, M. Di Mauro, et A. Luca, « Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress », *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2019, p. e4730539, avr. 2019, doi: 10.1155/2019/4730539.
- [168] F. Angelucci, K. Cechova, J. Amlerova, et J. Hort, « Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease », *J. Neuroinflammation*, vol. 16, n° 1, p. 108, mai 2019, doi: 10.1186/s12974-019-1494-4.
- [169] K. Kanatsu et T. Tomita, « Molecular mechanisms of the genetic risk factors in pathogenesis of Alzheimer disease », *Front. Biosci.-Landmark*, vol. 22, n° 1, Art. n° 1, janv. 2017, doi: 10.2741/4480.
- [170] O. Gureje *et al.*, « APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians », *Ann. Neurol.*, vol. 59, n° 1, p. 182-185, janv. 2006, doi: 10.1002/ana.20694.
- [171] C.-H. Chen *et al.*, « A comparative study to screen dementia and APOE genotypes in an ageing East African population », *Neurobiol. Aging*, vol. 31, n° 5, p. 732-740, mai 2010, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.06.014.
- [172] P. I. Moreira, C. Carvalho, X. Zhu, M. A. Smith, et G. Perry, « Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.*, vol. 1802, n° 1, p. 2-10, janv. 2010, doi: 10.1016/j.bbadis.2009.10.006.
- [173] C. Cheignon, M. Tomas, D. Bonnefont-Rousselot, P. Faller, C. Hureau, et F. Collin, « Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease », *Redox Biol.*, vol. 14, p. 450-464, avr. 2018, doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014.
- [174] S. F. Funderburk, B. K. Marcellino, et Z. Yue, « Cell "Self-Eating" (Autophagy) Mechanism in Alzheimer's Disease », *Mt. Sinai J. Med. J. Transl. Pers. Med.*, vol. 77, n° 1, p. 59-68, 2010, doi: 10.1002/msj.20161.
- [175] K. Rajasekhar et T. Govindaraju, « Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease », *RSC Adv.*, vol. 8, n° 42, p. 23780-23804, juin 2018, doi: 10.1039/C8RA03620A.
- [176] S. Khan, K. H. Barve, et M. S. Kumar, « Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease », *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 18, n° 11, p. 1106-1125, 2020, doi: 10.2174/1570159X18666200528142429.
- [177] P. R. Hof, P. Glannakopoulos, et C. Bouras, « The neuropathological changes associated with normal brain aging », *Histol. Histopathol.*, vol. 11, n° 4, p. 1075-1088, oct. 1996.
- [178] D. P. Perl, « Neuropathology of Alzheimer's disease », *Mt. Sinai J. Med. N. Y.*, vol. 77, n° 1, p. 32-42, 2010, doi: 10.1002/msj.20157.
- [179] R. J. Caselli *et al.*, « Neuropsychological decline up to 20 years before incident mild cognitive impairment », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 16, n° 3, p. 512-523, mars 2020, doi: 10.1016/j.jalz.2019.09.085.
- [180] T. Lashley *et al.*, « Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects », *Dis. Model. Mech.*, vol. 11, n° 5, p. dmm031781, mai 2018, doi: 10.1242/dmm.031781.

- [181] B. Mollenhauer *et al.*, « Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease », *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996, vol. 112, n° 7, p. 933-948, juill. 2005, doi: 10.1007/s00702-004-0235-7.
- [182] K. Blennow, « Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease », *NeuroRx J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, vol. 1, n° 2, p. 213-225, avr. 2004, doi: 10.1602/neurorx.1.2.213.
- [183] P. Lewczuk *et al.*, « Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease: original data and review of the literature », *J. Mol. Neurosci. MN*, vol. 23, n° 1-2, p. 115-122, 2004, doi: 10.1385/JMN:23:1-2:115.
- [184] G. De Meyer *et al.*, « Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people », *Arch. Neurol.*, vol. 67, n° 8, p. 949-956, août 2010, doi: 10.1001/archneurol.2010.179.
- [185] V. Planche *et al.*, « Validity and Performance of Blood Biomarkers for Alzheimer Disease to Predict Dementia Risk in a Large Clinic-Based Cohort », *Neurology*, vol. 100, n° 5, p. e473-e484, janv. 2023, doi: 10.1212/WNL.0000000000201479.
- [186] S. E. O'Bryant *et al.*, « The link between C-reactive protein and Alzheimer's disease among Mexican Americans », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 34, n° 3, p. 701-706, 2013, doi: 10.3233/JAD-122071.
- [187] S. E. O'Bryant *et al.*, « Decreased C-reactive protein levels in Alzheimer disease », *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 23, n° 1, p. 49-53, mars 2010, doi: 10.1177/0891988709351832.
- [188] J. A. Hubacek *et al.*, « APOE polymorphism and its effect on plasma C-reactive protein levels in a large general population sample », *Hum. Immunol.*, vol. 71, n° 3, p. 304-308, mars 2010, doi: 10.1016/j.humimm.2010.01.008.
- [189] P. Scheltens *et al.*, « Alzheimer's disease », *The Lancet*, vol. 388, n° 10043, p. 505-517, juill. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
- [190] F. Fazekas *et al.*, « Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities », *Neurology*, vol. 43, n° 9, p. 1683-1689, sept. 1993, doi: 10.1212/wnl.43.9.1683.
- [191] C. Altamura *et al.*, « Regional MRI Diffusion, White-Matter Hyperintensities, and Cognitive Function in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia », *J. Clin. Neurol. Seoul Korea*, vol. 12, n° 2, p. 201-208, avr. 2016, doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.201.
- [192] A. Chandra, G. Dervenoulas, M. Politis, et Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, « Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment », *J. Neurol.*, vol. 266, n° 6, p. 1293-1302, juin 2019, doi: 10.1007/s00415-018-9016-3.
- [193] L. A. van de Pol *et al.*, « Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, n° 4, p. 439-442, avr. 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.075341.
- [194] P. Alexopoulos *et al.*, « Perfusion abnormalities in mild cognitive impairment and mild dementia in Alzheimer's disease measured by pulsed arterial spin labeling MRI », *Eur. Arch.*

Psychiatry Clin. Neurosci., vol. 262, n° 1, p. 69-77, févr. 2012, doi: 10.1007/s00406-011-0226-2.

[195] W. Dai, O. L. Lopez, O. T. Carmichael, J. T. Becker, L. H. Kuller, et H. M. Gach, « Mild cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging », *Radiology*, vol. 250, n° 3, p. 856-866, mars 2009, doi: 10.1148/radiol.2503080751.

[196] H. K.-F. Mak *et al.*, « Combination of MRI hippocampal volumetry and arterial spin labeling MR perfusion at 3-Tesla improves the efficacy in discriminating Alzheimer's disease from cognitively normal elderly adults », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 41, n° 3, p. 749-758, 2014, doi: 10.3233/JAD-131868.

[197] R. Ossenkoppele *et al.*, « Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis », *JAMA*, vol. 313, n° 19, p. 1939-1949, mai 2015, doi: 10.1001/jama.2015.4669.

[198] Laurence Hugonot-Diener, « Diagnostic de maladie d'Alzheimer ou syndrome apparenté », in *Guide pratique de la consultation en gériatrie*, 4^e éd., 2022. Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine-generale/diagnostic-de-maladie-dalzheimer-ou-syndrome-apparente>

[199] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, et E. M. Stadlan, « Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease », *Neurology*, vol. 34, n° 7, p. 939-944, juill. 1984, doi: 10.1212/wnl.34.7.939.

[200] E. Chang Wong et H. Chang Chui, « Vascular Cognitive Impairment and Dementia », *Contin. Minneap. Minn*, vol. 28, n° 3, p. 750-780, juin 2022, doi: 10.1212/CON.0000000000001124.

[201] G. Marc, F. Etcharry-Bouyx, et F. Dubas, « Démences vasculaires », *EMC - Neurol.*, vol. 3, n° 4, p. 1-11, janv. 2006, doi: 10.1016/S0246-0378(06)28794-3.

[202] R. N. Kalaria, « Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 131, n° 5, p. 659-685, mai 2016, doi: 10.1007/s00401-016-1571-z.

[203] C. Iadecola, « The pathobiology of vascular dementia », *Neuron*, vol. 80, n° 4, p. 844-866, nov. 2013, doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.

[204] H. V. Vinters *et al.*, « Review: Vascular dementia: clinicopathologic and genetic considerations », *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, vol. 44, n° 3, p. 247-266, avr. 2018, doi: 10.1111/nan.12472.

[205] M. D. Sweeney, A. P. Sagare, et B. V. Zlokovic, « Cerebrospinal fluid biomarkers of neurovascular dysfunction in mild dementia and Alzheimer's disease », *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 35, n° 7, p. 1055-1068, juill. 2015, doi: 10.1038/jcbfm.2015.76.

[206] M. D. Sweeney, Z. Zhao, A. Montagne, A. R. Nelson, et B. V. Zlokovic, « Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back », *Physiol. Rev.*, vol. 99, n° 1, p. 21-78, janv. 2019, doi: 10.1152/physrev.00050.2017.

- [207] C. Iadecola, « The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease », *Neuron*, vol. 96, n° 1, p. 17-42, sept. 2017, doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
- [208] C. Iadecola *et al.*, « Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 73, n° 25, p. 3326-3344, juill. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.
- [209] C. Moran, R. Beare, W. Wang, M. Callisaya, V. Srikanth, et Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), « Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline », *Neurology*, vol. 92, n° 8, p. e823-e830, févr. 2019, doi: 10.1212/WNL.0000000000006955.
- [210] A. Montagne *et al.*, « Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus », *Neuron*, vol. 85, n° 2, p. 296-302, janv. 2015, doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.032.
- [211] D. A. Nation *et al.*, « Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction », *Nat. Med.*, vol. 25, n° 2, p. 270-276, févr. 2019, doi: 10.1038/s41591-018-0297-y.
- [212] B. N. Huisa, A. Caprihan, J. Thompson, J. Prestopnik, C. R. Qualls, et G. A. Rosenberg, « Long-Term Blood-Brain Barrier Permeability Changes in Binswanger Disease », *Stroke*, vol. 46, n° 9, p. 2413-2418, sept. 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009589.
- [213] E. Barry Erhardt, J. C. Pesko, J. Prestopnik, J. Thompson, A. Caprihan, et G. A. Rosenberg, « Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment », *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 39, n° 8, p. 1602-1612, août 2019, doi: 10.1177/0271678X18762655.
- [214] C. Brayne *et al.*, « Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study », *Alzheimers Dis. JAD*, vol. 18, n° 3, p. 645-658, 2009, doi: 10.3233/JAD-2009-1182.
- [215] Y. Matsui *et al.*, « Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 80, n° 4, p. 366-370, avr. 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.155481.
- [216] C. K. Suemoto *et al.*, « Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study », *PLoS Med.*, vol. 14, n° 3, p. e1002267, mars 2017, doi: 10.1371/journal.pmed.1002267.
- [217] J. C. Troncoso, A. B. Zonderman, S. M. Resnick, B. Crain, O. Pletnikova, et R. J. O'Brien, « Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging », *Ann. Neurol.*, vol. 64, n° 2, p. 168-176, août 2008, doi: 10.1002/ana.21413.
- [218] M. R. Azarpazhooh, A. Avan, L. E. Cipriano, D. G. Munoz, L. A. Sposato, et V. Hachinski, « Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 14, n° 2, p. 148-156, févr. 2018, doi: 10.1016/j.jalz.2017.07.755.
- [219] J. A. Schneider, Z. Arvanitakis, W. Bang, et D. A. Bennett, « Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons », *Neurology*, vol. 69, n° 24, p. 2197-2204, déc. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24.

- [220] A. Kapasi, C. DeCarli, et J. A. Schneider, « Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 134, n° 2, p. 171-186, août 2017, doi: 10.1007/s00401-017-1717-7.
- [221] B. Cholerton *et al.*, « Neuropathologic correlates of cognition in a population-based sample », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 36, n° 4, p. 699-709, 2013, doi: 10.3233/JAD-130281.
- [222] L. Ramirez-Gomez *et al.*, « Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 44, n° 1-2, p. 1-11, 2017, doi: 10.1159/000477344.
- [223] O. A. Skrobot *et al.*, « The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 13, n° 6, p. 624-633, juin 2017, doi: 10.1016/j.jalz.2016.10.007.
- [224] R. O. Roberts *et al.*, « Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment », *Neurology*, vol. 82, n° 13, p. 1132-1141, avr. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000269.
- [225] L. Zheng, H. V. Vinters, W. J. Mack, M. W. Weiner, H. C. Chui, et IVD program project, « Differential effects of ischemic vascular disease and Alzheimer's disease on brain atrophy and cognition », *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 36, n° 1, p. 204-215, janv. 2016, doi: 10.1038/jcbfm.2015.152.
- [226] F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi, H. I. Hurtig, et R. A. Zimmerman, « MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 149, n° 2, p. 351-356, août 1987, doi: 10.2214/ajr.149.2.351.
- [227] D. Inzitari *et al.*, « Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort », *BMJ*, vol. 339, p. b2477, juill. 2009, doi: 10.1136/bmj.b2477.
- [228] W. Kim et D. W. Yang, « Micro-vascular Diseases of White Matter », *Dement. Neurocognitive Disord.*, vol. 11, n° 3, p. 79, 2012, doi: 10.12779/dnd.2012.11.3.79.
- [229] M. I. Chimowitz *et al.*, « Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, n° 11, p. 993-1003, sept. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1105335.
- [230] G. G. Ferguson *et al.*, « The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients », *Stroke*, vol. 30, n° 9, p. 1751-1758, sept. 1999, doi: 10.1161/01.str.30.9.1751.
- [231] M. Wintermark *et al.*, « Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of NeuroInterventional Surgery », *J. Am. Coll. Radiol. JACR*, vol. 10, n° 11, p. 828-832, nov. 2013, doi: 10.1016/j.jacr.2013.06.019.
- [232] A. F. AbuRahma *et al.*, « Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis », *J. Vasc. Surg.*, vol. 53, n° 1, p. 53-59; discussion 59-60, janv. 2011, doi: 10.1016/j.jvs.2010.07.045.
- [233] L. Zhao *et al.*, « Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: an international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography », *Stroke*, vol. 42, n° 12, p. 3429-3434, déc. 2011, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.621235.

- [234] V. K. N. Shivamurthy, A. K. Tahari, C. Marcus, et R. M. Subramaniam, « Brain FDG PET and the diagnosis of dementia », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 204, n° 1, p. W76-85, janv. 2015, doi: 10.2214/AJR.13.12363.
- [235] P. B. Gorelick *et al.*, « Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association », *Stroke*, vol. 42, n° 9, p. 2672-2713, sept. 2011, doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [236] P. Sachdev *et al.*, « Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement », *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 28, n° 3, p. 206-218, 2014, doi: 10.1097/WAD.000000000000034.
- [237] G. Gold *et al.*, « Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia », *Am. J. Psychiatry*, vol. 159, n° 1, p. 82-87, janv. 2002, doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.82.
- [238] T. Wetterling, R. D. Kanitz, et K. J. Borgis, « Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN) », *Stroke*, vol. 27, n° 1, p. 30-36, janv. 1996, doi: 10.1161/01.str.27.1.30.
- [239] T. Erkinjuntti, « Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria », *Dement. Basel Switz.*, vol. 5, n° 3-4, p. 189-192, 1994, doi: 10.1159/000106721.
- [240] P. Scheltens et A. H. Hijdra, « Diagnostic criteria for vascular dementia », *Haemostasis*, vol. 28, n° 3-4, p. 151-157, 1998, doi: 10.1159/000022426.
- [241] K. Amar, G. K. Wilcock, et M. Scott, « The Diagnosis of Vascular Dementia in the Light of the New Criteria », *Age Ageing*, vol. 25, n° 1, p. 51-55, 1996, doi: 10.1093/ageing/25.1.51.
- [242] P. S. Sachdev, D. M. Lipnicki, J. D. Crawford, et H. Brodaty, « The Vascular Behavioral and Cognitive Disorders criteria for vascular cognitive disorders: a validation study », *Eur. J. Neurol.*, vol. 26, n° 9, p. 1161-1167, sept. 2019, doi: 10.1111/ene.13960.
- [243] R. Savica *et al.*, « Survival and Causes of Death Among People With Clinically Diagnosed Synucleinopathies With Parkinsonism: A Population-Based Study », *JAMA Neurol.*, vol. 74, n° 7, p. 839-846, juill. 2017, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0603.
- [244] M. Emre *et al.*, « Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease », *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 22, n° 12, p. 1689-1707; quiz 1837, sept. 2007, doi: 10.1002/mds.21507.
- [245] S. Palmqvist, O. Hansson, L. Minthon, et E. Londos, « Practical suggestions on how to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease with common cognitive tests », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 24, n° 12, p. 1405-1412, déc. 2009, doi: 10.1002/gps.2277.
- [246] S. A. Vann Jones et J. T. O'Brien, « The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies », *Psychol. Med.*, vol. 44, n° 4, p. 673-683, mars 2014, doi: 10.1017/S0033291713000494.
- [247] D. Galasko, « Lewy Body Disorders », *Neurol. Clin.*, vol. 35, n° 2, p. 325-338, mai 2017, doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.004.

- [248] J. Bras *et al.*, « Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 23, n° 23, p. 6139-6146, déc. 2014, doi: 10.1093/hmg/ddu334.
- [249] J. Varkey *et al.*, « Membrane curvature induction and tubulation are common features of synucleins and apolipoproteins », *J. Biol. Chem.*, vol. 285, n° 42, p. 32486-32493, oct. 2010, doi: 10.1074/jbc.M110.139576.
- [250] L. Stefanis, « α -Synuclein in Parkinson's disease », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, n° 2, p. a009399, févr. 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a009399.
- [251] M. Goedert, R. Jakes, et M. G. Spillantini, « The Synucleinopathies: Twenty Years On », *J. Park. Dis.*, vol. 7, n° s1, p. S51-S69, 2017, doi: 10.3233/JPD-179005.
- [252] D. W. Dickson *et al.*, « Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 115, n° 4, p. 437-444, avr. 2008, doi: 10.1007/s00401-008-0345-7.
- [253] I. G. McKeith *et al.*, « Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium », *Neurology*, vol. 65, n° 12, p. 1863-1872, déc. 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.
- [254] B. F. Boeve, « REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1184, p. 15-54, janv. 2010, doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x.
- [255] R. B. Postuma, J.-F. Gagnon, M. Vendette, et J. Y. Montplaisir, « Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease », *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 24, n° 15, p. 2225-2232, nov. 2009, doi: 10.1002/mds.22757.
- [256] J. L. Whitwell *et al.*, « Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease », *Brain J. Neurol.*, vol. 130, n° Pt 3, p. 708-719, mars 2007, doi: 10.1093/brain/awl388.
- [257] K. A. Jellinger, « Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies », *J. Neural Transm.*, vol. 125, n° 4, p. 615-650, avr. 2018, doi: 10.1007/s00702-017-1821-9.
- [258] A. M. Sanford, « Lewy Body Dementia », *Clin. Geriatr. Med.*, vol. 34, n° 4, p. 603-615, nov. 2018, doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007.
- [259] R. Watson et J. T. O'Brien, « Differentiating dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using MRI », *Neurodegener. Dis. Manag.*, vol. 2, n° 4, p. 411-420, août 2012, doi: 10.2217/nmt.12.41.
- [260] E. Mak *et al.*, « Longitudinal assessment of global and regional atrophy rates in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies », *NeuroImage Clin.*, vol. 7, p. 456-462, 2015, doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.017.
- [261] J. C. Klein *et al.*, « Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo », *Neurology*, vol. 74, n° 11, p. 885-892, mars 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d55f61.
- [262] J. Graff-Radford *et al.*, « Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign », *Neurology*, vol. 83, n° 9, p. 801-809, août 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000734.

- [263] M. A. Piggott *et al.*, « Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution », *Brain J. Neurol.*, vol. 122 (Pt 8), p. 1449-1468, août 1999, doi: 10.1093/brain/122.8.1449.
- [264] K. Lobotesis *et al.*, « Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD », *Neurology*, vol. 56, n° 5, p. 643-649, mars 2001, doi: 10.1212/wnl.56.5.643.
- [265] E. Ratnavalli, C. Brayne, K. Dawson, et J. R. Hodges, « The prevalence of frontotemporal dementia », *Neurology*, vol. 58, n° 11, p. 1615-1621, juin 2002, doi: 10.1212/wnl.58.11.1615.
- [266] S. M. Rosso *et al.*, « Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study », *Brain J. Neurol.*, vol. 126, n° Pt 9, p. 2016-2022, sept. 2003, doi: 10.1093/brain/awg204.
- [267] H. Sivasathiseelan *et al.*, « Frontotemporal Dementia: A Clinical Review », *Semin. Neurol.*, vol. 39, n° 2, p. 251-263, avr. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1683379.
- [268] J. R. Hodges et K. Patterson, « Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome », *Lancet Neurol.*, vol. 6, n° 11, p. 1004-1014, nov. 2007, doi: 10.1016/S1474-4422(07)70266-1.
- [269] M. L. Gorno-Tempini *et al.*, « Classification of primary progressive aphasia and its variants », *Neurology*, vol. 76, n° 11, p. 1006-1014, mars 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
- [270] I. R. A. Mackenzie et M. Neumann, « Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies », *J. Neurochem.*, vol. 138 Suppl 1, p. 54-70, août 2016, doi: 10.1111/jnc.13588.
- [271] K. A. Josephs *et al.*, « Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP », *Neurology*, vol. 66, n° 1, p. 41-48, janv. 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000191307.69661.c3.
- [272] V. Deramecourt *et al.*, « Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders », *Neurology*, vol. 74, n° 1, p. 42-49, janv. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c7198e.
- [273] K. A. Josephs *et al.*, « Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 122, n° 2, p. 137-153, août 2011, doi: 10.1007/s00401-011-0839-6.
- [274] I. R. A. Mackenzie *et al.*, « A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 122, n° 1, p. 111-113, juill. 2011, doi: 10.1007/s00401-011-0845-8.
- [275] M. Mesulam *et al.*, « Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia », *Ann. Neurol.*, vol. 63, n° 6, p. 709-719, juin 2008, doi: 10.1002/ana.21388.
- [276] J. K. Johnson *et al.*, « Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients », *Arch. Neurol.*, vol. 62, n° 6, p. 925-930, juin 2005, doi: 10.1001/archneur.62.6.925.

- [277] E. Mioshi, M. Bristow, R. Cook, et J. R. Hodges, « Factors underlying caregiver stress in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 27, n° 1, p. 76-81, 2009, doi: 10.1159/000193626.
- [278] C. N. Clark *et al.*, « Altered sense of humor in dementia », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 49, n° 1, p. 111-119, 2016, doi: 10.3233/JAD-150413.
- [279] K. Rascovsky *et al.*, « Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia », *Brain J. Neurol.*, vol. 134, n° Pt 9, p. 2456-2477, sept. 2011, doi: 10.1093/brain/awr179.
- [280] A. Sommerlad, J. Lee, J. Warren, et G. Price, « Neurodegenerative disorder masquerading as psychosis in a forensic psychiatry setting », *BMJ Case Rep.*, vol. 2014, p. bcr2013203458, juin 2014, doi: 10.1136/bcr-2013-203458.
- [281] C. Pennington, J. R. Hodges, et M. Hornberger, « Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 24, n° 2, p. 261-268, 2011, doi: 10.3233/JAD-2011-101668.
- [282] M. Hornberger, O. Piguet, A. J. Graham, P. J. Nestor, et J. R. Hodges, « How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? », *Neurology*, vol. 74, n° 6, p. 472-479, févr. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cef85d.
- [283] S. Ramanan *et al.*, « Longitudinal Executive Function and Episodic Memory Profiles in Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease », *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS*, vol. 23, n° 1, p. 34-43, janv. 2017, doi: 10.1017/S1355617716000837.
- [284] M. Irish *et al.*, « Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease », *Neuropsychologia*, vol. 49, n° 9, p. 2694-2702, juill. 2011, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.05.017.
- [285] S. Frisch *et al.*, « Dissociating Memory Networks in Early Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration - A Combined Study of Hypometabolism and Atrophy », *PLOS ONE*, vol. 8, n° 2, p. e55251, févr. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0055251.
- [286] M. Irish, O. Piguet, J. R. Hodges, et M. Hornberger, « Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease », *Hum. Brain Mapp.*, vol. 35, n° 4, p. 1422-1435, avr. 2014, doi: 10.1002/hbm.22263.
- [287] J. S. Simons, M. Verfaellie, C. J. Galton, B. L. Miller, J. R. Hodges, et K. S. Graham, « Recollection-based memory in frontotemporal dementia: implications for theories of long-term memory », *Brain J. Neurol.*, vol. 125, n° Pt 11, p. 2523-2536, nov. 2002, doi: 10.1093/brain/awf247.
- [288] S. A. Thompson, K. Patterson, et J. R. Hodges, « Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications », *Neurology*, vol. 61, n° 9, p. 1196-1203, nov. 2003, doi: 10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8.
- [289] K. A. Josephs *et al.*, « Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech », *Brain J. Neurol.*, vol. 129, n° Pt 6, p. 1385-1398, juin 2006, doi: 10.1093/brain/awl078.

- [290] S. Ash *et al.*, « Non-Fluent Speech in Frontotemporal Lobar Degeneration », *J. Neurolinguistics*, vol. 22, n° 4, p. 370-383, juill. 2009, doi: 10.1016/j.jneuroling.2008.12.001.
- [291] J. D. Rohrer et J. D. Warren, « Phenomenology and anatomy of abnormal behaviours in primary progressive aphasia », *J. Neurol. Sci.*, vol. 293, n° 1-2, p. 35-38, juin 2010, doi: 10.1016/j.jns.2010.03.012.
- [292] J. R. Burrell, M. C. Kiernan, S. Vucic, et J. R. Hodges, « Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia », *Brain J. Neurol.*, vol. 134, n° Pt 9, p. 2582-2594, sept. 2011, doi: 10.1093/brain/awr195.
- [293] C. Pottier, T. A. Ravenscroft, M. Sanchez-Contreras, et R. Rademakers, « Genetics of FTLD: overview and what else we can expect from genetic studies », *J. Neurochem.*, vol. 138 Suppl 1, p. 32-53, août 2016, doi: 10.1111/jnc.13622.
- [294] I. T. S. Coyle-Gilchrist *et al.*, « Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes », *Neurology*, vol. 86, n° 18, p. 1736-1743, mai 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002638.
- [295] E. M. Devenney, R. M. Ahmed, et J. R. Hodges, « Frontotemporal dementia », in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 167, Elsevier, 2019, p. 279-299. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00015-7.
- [296] M. L. Henry et M. L. Gorno-Tempini, « The logopenic variant of primary progressive aphasia », *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 23, n° 6, p. 633-637, déc. 2010, doi: 10.1097/WCO.0b013e32833fb93e.
- [297] L. A *et al.*, « Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada », *Neurology*, vol. 64, n° 9, oct. 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2.
- [298] Richard Suzman, Matilda White Riley, « Introducing the Oldest Old », *Milbank Meml. Fund Quarterly Health Soc.*, vol. 63, n° 2, p. 177-186, 1985.
- [299] H. C. Ho, K. N. K. Fong, T.-C. Chan, et Y. Shi, « The associations between social, built and geophysical environment and age-specific dementia mortality among older adults in a high-density Asian city », *Int. J. Health Geogr.*, vol. 19, n° 1, p. 53, déc. 2020, doi: 10.1186/s12942-020-00252-y.
- [300] J. Kim et E. Cha, « Predictors of Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults by Age Group: Based on the 2017 National Survey of Older Korean Adults », *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, n° 18, p. 9600, sept. 2021, doi: 10.3390/ijerph18189600.
- [301] Y. Nagahama, T. Okina, et N. Suzuki, « Neuropsychological Differences Related to Age in Dementia with Lewy Bodies », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra*, vol. 7, n° 2, p. 188-194, 2017, doi: 10.1159/000477296.
- [302] R. Katzman *et al.*, « Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques », *Ann. Neurol.*, vol. 23, n° 2, p. 138-144, févr. 1988, doi: 10.1002/ana.410230206.
- [303] P. W. Schofield, G. Logroschino, H. F. Andrews, S. Albert, et Y. Stern, « An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia », *Neurology*, vol. 49, n° 1, p. 30-37, juill. 1997, doi: 10.1212/wnl.49.1.30.

- [304] Y. Stern, « Cognitive reserve », *Neuropsychologia*, vol. 47, n° 10, p. 2015-2028, août 2009, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.
- [305] J. Brown *et al.*, « Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis », *Eur. J. Neurosci.*, vol. 17, n° 10, p. 2042-2046, mai 2003, doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02647.x.
- [306] H. van Praag, B. R. Christie, T. J. Sejnowski, et F. H. Gage, « Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 96, n° 23, p. 13427-13431, nov. 1999, doi: 10.1073/pnas.96.23.13427.
- [307] H. van Praag, G. Kempermann, et F. H. Gage, « Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus », *Nat. Neurosci.*, vol. 2, n° 3, p. 266-270, mars 1999, doi: 10.1038/6368.
- [308] H. van Praag, G. Kempermann, et F. H. Gage, « Neural consequences of environmental enrichment », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 1, n° 3, p. 191-198, déc. 2000, doi: 10.1038/35044558.
- [309] M. J. Valenzuela, P. Sachdev, W. Wen, X. Chen, et H. Brodaty, « Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy », *PLoS One*, vol. 3, n° 7, p. e2598, juill. 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0002598.
- [310] S. M. Landau *et al.*, « Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition », *Arch. Neurol.*, vol. 69, n° 5, p. 623-629, mai 2012, doi: 10.1001/archneurol.2011.2748.
- [311] Y. Stern, B. Gurland, T. K. Tatemichi, M. X. Tang, D. Wilder, et R. Mayeux, « Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease », *JAMA*, vol. 271, n° 13, p. 1004-1010, avr. 1994.
- [312] M. J. Valenzuela et P. Sachdev, « Brain reserve and dementia: a systematic review », *Psychol. Med.*, vol. 36, n° 4, p. 441-454, avr. 2006, doi: 10.1017/S0033291705006264.
- [313] Y. Stern, M. X. Tang, J. Denaro, et R. Mayeux, « Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment », *Ann. Neurol.*, vol. 37, n° 5, p. 590-595, mai 1995, doi: 10.1002/ana.410370508.
- [314] Y. Stern, S. Albert, M. X. Tang, et W. Y. Tsai, « Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? », *Neurology*, vol. 53, n° 9, p. 1942-1947, déc. 1999, doi: 10.1212/wnl.53.9.1942.
- [315] N. Scarmeas, S. M. Albert, J. J. Manly, et Y. Stern, « Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 77, n° 3, p. 308-316, mars 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.072306.
- [316] E. P. Helzner, N. Scarmeas, S. Cosentino, F. Portet, et Y. Stern, « Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease », *Arch. Neurol.*, vol. 64, n° 12, p. 1749-1754, déc. 2007, doi: 10.1001/archneur.64.12.1749.
- [317] S. E. Tom *et al.*, « Characterization of Dementia and Alzheimer's Disease in an Older Population: Updated Incidence and Life Expectancy With and Without Dementia », *Am. J. Public Health*, vol. 105, n° 2, p. 408-413, févr. 2015, doi: 10.2105/AJPH.2014.301935.

- [318] D. A. Evans *et al.*, « Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to apolipoprotein E allele status », *Arch. Neurol.*, vol. 60, n° 2, p. 185-189, févr. 2003, doi: 10.1001/archneur.60.2.185.
- [319] L. E. Hebert, P. A. Scherr, J. J. McCann, L. A. Beckett, et D. A. Evans, « Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 153, n° 2, p. 132-136, janv. 2001, doi: 10.1093/aje/153.2.132.
- [320] C. Kawas, S. Gray, R. Brookmeyer, J. Fozard, et A. Zonderman, « Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging », *Neurology*, vol. 54, n° 11, p. 2072-2077, juin 2000, doi: 10.1212/wnl.54.11.2072.
- [321] L. B. Zahodne, P. W. Schofield, M. T. Farrell, Y. Stern, et J. J. Manly, « Bilingualism does not alter cognitive decline or dementia risk among Spanish-speaking immigrants », *Neuropsychology*, vol. 28, n° 2, p. 238-246, mars 2014, doi: 10.1037/neu0000014.
- [322] L. Fratiglioni, M. Viitanen, E. von Strauss, V. Tontodonati, A. Herlitz, et B. Winblad, « Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm », *Neurology*, vol. 48, n° 1, p. 132-138, janv. 1997, doi: 10.1212/wnl.48.1.132.
- [323] L. Letenneur, V. Gilleron, D. Commenges, C. Helmer, J. M. Orgogozo, et J. F. Dartigues, « Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 66, n° 2, p. 177-183, févr. 1999, doi: 10.1136/jnnp.66.2.177.
- [324] F. E. Matthews *et al.*, « A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II », *Nat. Commun.*, vol. 7, p. 11398, avr. 2016, doi: 10.1038/ncomms11398.
- [325] M. M. Mielke, M. T. Ferretti, M. F. Iulita, K. Hayden, et A. S. Khachaturian, « Sex and gender in Alzheimer's disease - Does it matter? », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 14, n° 9, p. 1101-1103, sept. 2018, doi: 10.1016/j.jalz.2018.08.003.
- [326] W. A. Rocca, « Time, Sex, Gender, History, and Dementia », *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 31, n° 1, p. 76-79, 2017, doi: 10.1097/WAD.000000000000187.
- [327] S. Seshadri *et al.*, « Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study », *Neurology*, vol. 49, n° 6, p. 1498-1504, déc. 1997, doi: 10.1212/wnl.49.6.1498.
- [328] C. Shaw *et al.*, « Evaluation of Selective Survival and Sex/Gender Differences in Dementia Incidence Using a Simulation Model », *JAMA Netw. Open*, vol. 4, n° 3, p. e211001, mars 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1001.
- [329] A. Bradford, M. E. Kunik, P. Schulz, S. P. Williams, et H. Singh, « Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors », *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 23, n° 4, p. 306-314, 2009, doi: 10.1097/WAD.0b013e3181a6bebc.
- [330] M. Vernooij-Dassen, I. Draskovic, J. McCleery, et M. Downs, « Cognitive reframing for carers of people with dementia », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 11, p. CD005318, nov. 2011, doi: 10.1002/14651858.CD005318.pub2.
- [331] Marie-Christine Gély-Nargeot, Christian Derouesné, et Jacques Selmès, « Enquête européenne sur l'établissement et la révélation du diagnostic de maladie d'Alzheimer.

Etude réalisée à partir du recueil de l'opinion des aidants familiaux », *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 1, n° 1, p. 45-55, mars 2003.

[332] C. Cattell, G. Gambassi, A. Sgadari, G. Zuccalà, P. Carbonin, et R. Bernabei, « Correlates of delayed referral for the diagnosis of dementia in an outpatient population », *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 55, n° 2, p. M98-102, févr. 2000, doi: 10.1093/gerona/55.2.m98.

[333] P. Koskas *et al.*, « Factors influencing time between onset of signs/symptoms and referral for dementia in elderly outpatients », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 174, n° 1-2, p. 36-43, janv. 2018, doi: 10.1016/j.neurol.2017.05.012.

[334] S. M. Loi *et al.*, « Time to diagnosis in younger-onset dementia and the impact of a specialist diagnostic service », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 34, n° 4, p. 367-375, avr. 2022, doi: 10.1017/S1041610220001489.

[335] H. N. El Tallawy *et al.*, « Prevalence of Dementia in Al Kharga District, New Valley Governorate, Egypt », *Neuroepidemiology*, vol. 38, n° 3, p. 130-137, 2012, doi: 10.1159/000335655.

[336] S.-M. Paddick *et al.*, « The Prevalence of Dementia Subtypes in Rural Tanzania », *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 22, n° 12, p. 1613-1622, déc. 2014, doi: 10.1016/j.jagp.2014.02.004.

[337] J. Manthorpe, K. Samsi, et J. Rapaport, « Responding to the financial abuse of people with dementia: a qualitative study of safeguarding experiences in England », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 24, n° 9, p. 1454-1464, sept. 2012, doi: 10.1017/S1041610212000348.

[338] M. Park, M. Sung, S. K. Kim, S. Kim, et D. Y. Lee, « Multidimensional determinants of family caregiver burden in Alzheimer's disease », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 27, n° 8, p. 1355-1364, août 2015, doi: 10.1017/S1041610215000460.

[339] P. Thomas, C. Hazif-Thomas, V. Delagnes, P. Bonduelle, et J.-P. Clément, « [Vulnerability of caregivers for demented patients. The Pixel study] », *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 3, n° 3, p. 207-220, sept. 2005.

[340] P. Thomas *et al.*, « Dementia patients caregivers quality of life: the PIXEL study », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 21, n° 1, p. 50-56, janv. 2006, doi: 10.1002/gps.1422.

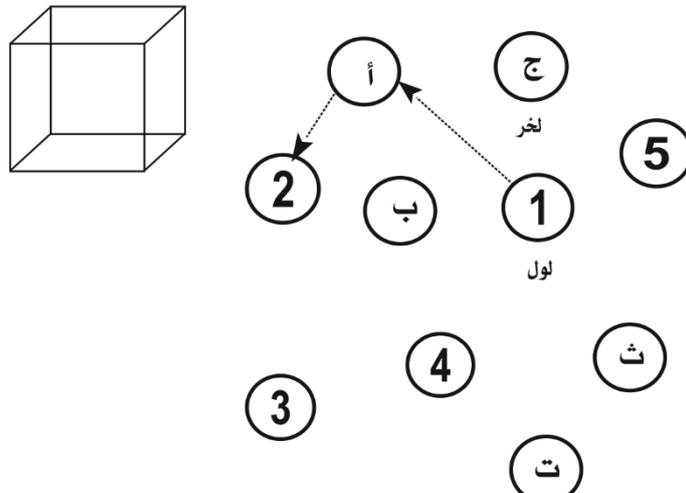
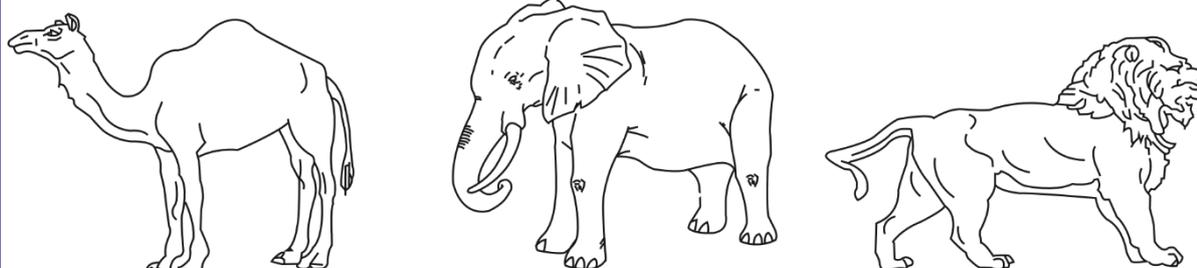
[341] A. Wimo *et al.*, « The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 26, n° 8, p. 825-832, août 2011, doi: 10.1002/gps.2610.

[342] M. Pinquart et S. Sörensen, « Helping caregivers of persons with dementia: which interventions work and how large are their effects? », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 18, n° 4, p. 577-595, déc. 2006, doi: 10.1017/S1041610206003462.

[343] M. J. Ehret et K. W. Chamberlin, « Current Practices in the Treatment of Alzheimer Disease: Where is the Evidence After the Phase III Trials? », *Clin. Ther.*, vol. 37, n° 8, p. 1604-1616, août 2015, doi: 10.1016/j.clinthera.2015.05.510.

Annexe

Annexe I : Test MoCA en arabe dialectale marocaine

التنقيط	أرسم مكانة فيها الساعة 11 و 10 دقائق ثلاث نقط	الوظيفة البصرية المكانية/التنفيذية عاود هاد المكعب																	
— / 5	<input type="checkbox"/> المقارب <input type="checkbox"/> الأرقام <input type="checkbox"/> المحيط																		
— / 3																			
انعدام التنقيط	<table border="1"> <tr> <td>أحمر</td> <td>وردة</td> <td>جامع</td> <td>قطن</td> <td>وجه</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	أحمر	وردة	جامع	قطن	وجه						الذاكرة قرا قائمة الكلمات الجاية المفحوص غيعاودها دير 2 محاولات واخا تكون المحاولة الاولى ناجحة .عاود من مورا 5 دقائق							
أحمر	وردة	جامع	قطن	وجه															
— / 2	الانتباه قرا هاد سلسلة الأرقام (بمعدل رقم في الثانية) : خاص المفحوص يعاود السلسلة بنفس الترتيب [] 21854 خاص المفحوص يعاود السلسلة بالعكس [] 742																		
— / 1	قرا سلسلة الحروف الجاية وخاص المفحوص يصفق بيديو فاش يسمع حرف أ . المفحوص غيحصل على 0 ابتداء من 2 دلاخطاء خ ب أ ت ض أ س ض ص ب أ خ أش ج ح أ أ س أ ض ع خ أ ب []																		
— / 3	سلسلة عمليات ناقص لرقم 7 ابتداء من 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 [] 4-5 عمليات طرح صحيحة : 3 نقط . 2-3 عمليات طرح صحيحة : نقطتين . 3-4 عمليات طرح واحدة صحيحة : نقطة واحدة . 5-6 عمليات طرح واحدة صحيحة : صفر نقطة																		
— / 2	اللغة عاود: أنا يالاه عارف بلي ادريس هو اللي غيعاون اليوم [] القطعة ديما كتخبى تحت الطلبة فاش كايكونو الضياف فالدار []																		
— / 1	السيولة اللفظية كُول أكبر عدد من الكلمات الي كتبدا بحرف الفـا في دقيقة وحدة [] (≥ 11 كلمة)																		
— / 2	التجريد وجه الشبه بين مثلا: بنانة ولتشيئة = ديسير [] شنو هو وجه الشبه بين: تران وبيكالة [] الساعة و المسطرة []																		
— / 5	<table border="1"> <tr> <td>وجه</td> <td>قطن</td> <td>جامع</td> <td>وردة</td> <td>أحمر</td> </tr> <tr> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </table>	وجه	قطن	جامع	وردة	أحمر	[]	[]	[]	[]	[]	<table border="1"> <tr> <td>ح م ذ</td> <td rowspan="2">خاص يتذكر الكلمات من غير إشارة</td> </tr> <tr> <td>X 3</td> </tr> <tr> <td>X 2</td> <td>مؤشر الفئة</td> </tr> <tr> <td>X 1</td> <td>مؤشرات متعددة</td> </tr> </table>	ح م ذ	خاص يتذكر الكلمات من غير إشارة	X 3	X 2	مؤشر الفئة	X 1	مؤشرات متعددة
وجه	قطن	جامع	وردة	أحمر															
[]	[]	[]	[]	[]															
ح م ذ	خاص يتذكر الكلمات من غير إشارة																		
X 3																			
X 2	مؤشر الفئة																		
X 1	مؤشرات متعددة																		
— / 6	التوجيه [] التاريخ [] الشهر [] السنة [] اليوم [] المكان [] المدينة																		
— / 30	مجموع التنقيط: 145																		

Annexe II : Echelle de Lawton

Points	1	0.5	0
Hygiène corporelle	Indépendance	Aide Partielle	Dépendance
Habillage	Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	Dépendant
Aller aux toilettes	Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	Ne peut aller aux toilettes seul
Transfert	Indépendance	A besoin d'aide	Grabataire
Continence	Continent	Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	Incontinence urinaire ou fécale
Repas	Mange seul	Aide pour couper la viande ou peler les fruits	Dépendant

Annexe III : Fiche d'exploitation

- Nom et Prénom : _____
- Âge: _____
- Numéro de téléphone : _____

- Sexe:

	Homme
	Femme

- Catégorie socio-professionnelle :

- Habitat

Employé	Zone urbaine
Femme au foyer	Zone rurale
Sans profession	
Retraité	

- Niveau culturel :

NC1 : Illettré
NC2 : Capable de lire, écrire et compter
NC3 : Niveau de fin d'études primaires
NC4 : Niveau de brevet d'études de premier cycle (Collège)
NC5 : Niveau de classe terminale (11-12 ans d'études), ou pour les métiers manuels : niveau ouvrier ou artisan avec responsabilités techniques ou de gestion
NC6: Niveau baccalauréat ou métiers manuels hautement qualifiés avec cursus prolongés
NC7: Diplôme universitaire

- Antécédents personnels : _____
- Habitudes toxiques : _____
- Antécédents de cas similaires dans la famille : _____

- FDRCV :

	HTA
	DT2
	Tabagisme : actif / passif, _____ PA
	Hyperlipidémie
	Obésité
	Sédentarité

- Diagnostic de démence établi ? _____
Si oui :
- Date de début de la symptomatologie : _____
- Date de la première consultation : _____
- Diagnostic étiologique : _____
Manifestations cliniques :
- Présence d'amnésie : (Préciser le type) _____
- Présence de trouble de langage (Préciser) : _____
- Présence de trouble gnosique : _____
- Présence de trouble de comportement : _____
- Présence de trouble de l'humeur : _____
- Présence de trouble de la praxie : _____
- Perturbation des fonctions exécutives : _____
- Présence d'un déficit neurologique : _____
- Présence de délire ou hallucination : (Préciser) _____
- Trouble d'orientation temporo-spatiale : _____
- Présence de Parkinsonisme : _____

- Score de Lawton de l'autonomie pour les AVQ :

Points	1	0.5	0
Hygiène corporelle	Indépendance	Aide Partielle	Dépendance
Habillage	Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	Dépendant
Aller aux toilettes	Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	Ne peut aller aux toilettes seul
Transfert	Indépendance	A besoin d'aide	Grabataire
Continence	Continent	Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	Incontinence urinaire ou fécale
Repas	Mange seul	Aide pour couper la viande ou peler les fruits	Dépendant

Score de Lawton : _____

• Imagerie :

Recherche de biomarqueurs :

	Préciser : _____		Non
	Normale		Oui (préciser) : _____ _____ _____ _____
	Pathologique : (préciser) _____ _____ _____ _____ _____		

• Scores sur les tests :

	MoCA: _____ /30
	Batterie Q-107: _____ / 107

Serment d'Hippocrate

قِسْمُ الطَّبِيبِ

أَقْسَبُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي ...
- وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها . في كل الظروف والأحوال بآذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق .
- وأن أحفظ للناس كرامتهم ، وأستر عورتهم ، وأكتم سرهم
- وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله ، بآذلاً رعايتي الطيبة للقريب والبعيد ، للصالح والخاطيء ، والصديق والعدو
- وأن أشابر على طلب العلم ، أسخره لنفع الإنسان .. لا لإذاه .
- وأن أوقر من علمني ، وأعلم من يصغرني ، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطيبة متعاونين على البر والتقوى
- وأن تكون حياتي مضداً ق إيمانني في سري وعلانياتي ، نقيّة مما يشينها تجاه الله ورسوليه والمؤمنين .

وَاللَّهُ عَلَيَّ بِأَقْوَلِ شَهِيدٌ

السنة: 2024

الأطروحة رقم: 06/24

تحليل أساليب تقييم الوظائف العصبية في المغرب: مجموعة الاختبارات Q-107 كأداة جديدة

أطروحة قدمت ونوقشت علانية يوم 14/03/2024

من طرف

السيد مارس سعد

للحصول على درجة

دكتوراه في الطب

الكلمات الرئيسية

الخرف، اضطراب الوظائف العصبية، التشخيص، التقييم العصبي الوظيفي، MoCA ،
مجموعة الاختبارات Q-107 ، مرض الزهايمر، الخرف الجبهي الصدغي، الخرف
الوعائي، الخرف بأجسام ليوي

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس لجنة التحكيم

عادل النجدي

السيد

أستاذ الطب المجتمعي

مدير الأطروحة

رشيد بلقفيه

السيد

أستاذ طب الأعصاب

عضو

عادل العموري

السيد

أستاذ الطب النفسي

عضو

عبد القادر جليل الحانكوش

السيد

أستاذ علم وظائف الأعضاء

عضوة مشاركة

مريم جيلا

السيدة

أستاذة طب الأعصاب