

Université Catholique de Louvain
Faculté de Médecine



Mémorant : Louisien LEBRUN
Promoteur : Professeur Adrian IVANOIU

Mémoire de Recherche Clinique

*La validité diagnostique des marqueurs biologiques de la
maladie d'Alzheimer dans le liquide céphalo-rachidien dans
une population d'allochtones*

Année académique 2017-2018

Table des matières

Table des matières	1
I. Remerciements.....	3
II. Résumé.....	4
1. Résumé	4
2. Summary	5
III. Liste des abréviations.....	6
IV. Introduction.....	7
1. Mise en contexte	7
2. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	9
A. Epidémiologie	9
B. Facteurs de risque et de protection.....	9
C. Neuropathologie	11
3. Diagnostic clinique, évaluations et scores	13
4. Les biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien	17
5. Imagerie.....	24
6. Données biopsychosociales.....	27
A. Les allochtones en Belgique	27
B. La démence chez les allochtones.....	28
C. La démence chez les allochtones en Belgique	29
V. Matériel et méthodes	31
1. Sélection des participants	31
A. Répartition des patients selon l'âge.....	32
B. Répartition des patients selon le sexe	32
C. Répartition des patients selon l'origine hospitalière	33
D. Répartition des patients selon l'origine ethnique présumée.....	34
E. Le contrôle de la validité des mesures des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien	36
F. Répartition des diagnostics cliniques connus	37
G. Répartition des patients sur base du niveau socio-culturel (NSC)	37
2. Analyses statistiques.....	38
VI. Résultats	40
1. Analyse sur l'ensemble de l'échantillon.....	40
A. Analyse de la variable « origine ethnique » en fonction de la provenance de l'échantillon	40
B. Analyse de la variable « origine ethnique » en fonction du sexe.....	40
C. Analyse de la variable « sexe » en fonction de l'origine de l'échantillon	41
D. Analyse de la variable « origine ethnique » en fonction de l'âge	41
E. Analyse de la variable « sexe » en fonction de l'âge.....	42
F. Analyse de la variable « origine de l'échantillon » en fonction de l'âge	42
G. Analyse des facteurs âge, sexe, origine ethnique et origine hospitalière en fonction du	
niveau socio-culturel	43
H. Analyse des marqueurs du LCR en fonction de l'origine ethnique	44
I. Analyse des marqueurs du LCR en fonction du sexe et de l'origine hospitalière	45
J. Analyses des biomarqueurs du LCR en fonction du niveau socio-culturel	46

2.	Analyse croisée entre le sous-groupe de l'échantillon dont le diagnostic est connu et l'origine ethnique.....	46
3.	Analyse des groupes d'appariés âge-sexe.....	47
A.	Analyses biomarqueurs du LCR sur les groupes d'appariés.....	47
B.	Analyse du niveau socio-culturel des groupes d'appariés	48
4.	Analyses autochtones vs. allochtones au sein d'un même groupe de NSC	49
VII.	Discussion	50
VIII.	Limitations et perspectives	53
IX.	Bibliographie.....	55
X.	Annexes.....	61

I. Remerciements

A mon promoteur, le Professeur Adrian Ivanoiu pour les rencontres, les discussions et toute l'aide apportée, mais également pour m'avoir poussé à me dépasser dans la réalisation de ce mémoire. Je le remercie pour m'avoir conforté dans mon désir de me spécialiser en neurologie mais également de m'avoir donné goût à la recherche clinique.

A Philippe Lebrun, pour ses relectures, conseils et avis de néophyte dans le domaine.

A Chantal Vandergeeten, professeur de langues germaniques, pour sa relecture de mon anglais scientifique.

A mes amis, ma famille pour leur soutien, aide, conseils et patience tout au long de la réalisation de ce mémoire.

II. Résumé

1. Résumé

Les évaluations cliniques et neuropsychologiques montrent parfois des limites quant au diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA). Les populations d'allochtones posant de plus d'autres problèmes de par le niveau socio-culturel ou la langue, l'utilisation des biomarqueurs pourrait donc être une alternative de premier choix dans la pratique clinique.

Le but de notre étude a été d'évaluer les marqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide céphalorachidien (protéine TAU, phosphoTAU et amyloïde β 42) provenant de la base de données des Cliniques Saint Luc (2974 patients entre 2007 et 2014) en tenant compte des variables démographiques des patients : l'âge, le sexe, l'origine de l'échantillon et l'origine ethnique présumée. Pour cette dernière nous avons classé les patients d'après leurs noms et prénoms en : « Belges », « Italiens », « Maghrébins » et « Autres ». Pour les patients provenant des Cliniques Saint Luc nous avons aussi tenu compte du diagnostic établi par le neurologue et de leur niveau socio-culturel lorsqu'il était mentionné.

Nos différentes analyses ont permis de confirmer les facteurs de risque déjà établis dans la littérature ; l'immigration, le niveau socio-culturel, le sexe et l'âge.

Le diagnostic initial de démence n'est ni corrélé avec l'origine ethnique, ni l'origine hospitalière, ni le sexe au contraire de l'âge et des valeurs des biomarqueurs.

En supprimant les variables confondantes « âge » et « sexe », nous avons vu que les valeurs de TAU et du rapport TAU/amyloïde sont plus pathologiques chez les immigrés. L'origine ethnique influence également de manière significative le niveau socio-culturel du patient. Toutefois à niveau socio-culturel équivalent, un allochtone consultera quand même plus tôt.

En conclusion, nous pouvons dire qu'au diagnostic clinique, un allochtone n'aura pas un diagnostic fondamentalement différent d'un autochtone. Toutefois, à la ponction lombaire, les allochtones ont des valeurs plus pathologiques. Nous pensons que cela est dû à la fois à une latence de consultation plus grande mais également à une moindre protection contre de la neurodégénérescence par une réserve cérébrale plus faible, incomplètement expliquée par le niveau socio-culturel.

2. Summary

Neuropsychological testing sometimes shows restraints regarding Alzheimer's disease (AD) diagnosis. Furthermore, allochthones pose some problems due to language or sociocultural difficulties, thus the use of biomarkers is a first choice alternative in the clinical practice.

The aim of our study was to evaluate the markers of the Alzheimer's disease in the cerebrospinal fluid (protein TAU, phosphoTAU and amyloid β 42) coming from Saint Luc Clinic's data base (2974 patients between 2007 and 2014) by taking into account the patient's demographic variables: age, sex, sample origin and presumed ethnic origin. For this last variable, we categorized the patients according to their names and surnames in: "Belgians", "Italians", "Maghrebis" and "Others". For Saint Luc Clinics' patients, we have also taken into account the diagnoses established by the neurologist and their socio-cultural levels when they were specified.

Our different analyses allow us to confirm the already established risk factors in the literature: immigration, socio-cultural level, sex and age.

The initial diagnosis of dementia is neither related to ethnic origin, nor hospital origin, nor sex, contrary to age and biomarkers values.

When we delete the confounding variable "age" and "sex", we have seen that the values of TAU and TAU/amyloid ratio are more pathological within the allochthones. Ethnic origin significantly influenced the socio-cultural level of the patient.

Yet, for an equivalent socio-cultural level, an allochthone will still consult earlier.

In conclusion, we can allege that, at the clinical diagnosis, an allochthone will not have a fundamentally different diagnosis from an autochthone. Although, at lumbar puncture allochthones do have more pathological values. We think this is caused by the greater latency of the consultations but also because of the smaller protection against neurodegeneration by a weaker cerebral reserve, incompletely explained by the socio-cultural level.

III. Liste des abréviations

A : Autre
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
APOE4 : Apolipoprotéine E4
APP : Amyloid Precursor Protein
A β : Amyloid bêta
B : Belge
BACE-1 : beta-site APP cleaving enzyme 1
BSIT (Brief Smell Identification Test).
CB : Couplé belge
CR-1 : Complement 3b/4b receptor-1
CT : Computed Tomography
CUSL : Cliniques Universitaires Saint Luc
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG : Electro-EncéphaloGramme
F : Femelle
FDG : Fluoro-Desoxy-Glucose
HStL : Hors Saint Luc
I : Indéterminé
It : Italien
IQCODE : Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IWG2 (International Work Group
LBD : Lewy Bodies' Disease
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LTP : long term potentialization
Mg : Maghrébin
M : Mâle
MA : Maladie d'Alzheimer
MCI : Mild Cognitive Impairment
MMSE : Mini Mental State Examination
MMSE : Mini Mental Status Exam
NB : Nota Bene
NIA-AA : National Institute on Aging and the Alzheimer's Association
PET : Positron Emission Tomography
PiB : Pittsburgh compound B
PL : Ponction Lombar
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
SNC : Système Nerveux Central
SORL1 : Sortilin Related Receptor 1
SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)
STH : Saitohine
StL : Saint Luc
TAU : Tubulin-associated unit

IV. Introduction

1. Mise en contexte

La maladie d'Alzheimer est une pathologie d'installation progressive et d'aggravation lente touchant la mémoire. C'est une démence amnésique de type antérograde qui se retrouve principalement chez le sujet âgé.

Pendant longtemps, le diagnostic de la MA ne se basait que sur la clinique et l'examen neuropsychologique. Divers outils existent déjà pour évaluer les patients suspects d'avoir une maladie d'Alzheimer. Citons notamment le Mini Mental Status Exam (MMSE), l'Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). Les méthodes d'imagerie étaient utilisées essentiellement pour exclure les pathologies potentiellement curables comme l'hydrocéphalie, les tumeurs, les hématomes sous-duraux.

Cependant, la seule certitude diagnostique était établie par anatomopathologie, donc seulement en post mortem. En pratique, du vivant du patient, c'était donc plutôt un diagnostic « probable » ou « possible » selon le degré de certitude.

La clinique est donc insuffisante dans le diagnostic de la maladie, surtout si l'on veut faire un diagnostic plus précoce. En effet dans la phase prodromale, la symptomatologie est trop discrète, difficile à distinguer de l'effet du vieillissement normal sur la cognition et de progression lente. Cela nécessiterait un suivi beaucoup trop long en plus de la quantité de facteurs confondants. Les tests cognitifs ont généralement une valeur prédictive négative plutôt bonne mais une valeur prédictive positive nettement plus faible, étant donné que l'origine des déficits cognitifs peut être variée. En particulier, d'autres maladies comme la dépression modérée ou l'anxiété chronique qui peuvent mimer les symptômes cliniques. Les gens ayant une alzheimerophobie ont tendance à être plus sujets à des symptômes du genre, pouvant mimer une vraie MA.

Les outils de première approche généralement utilisés en clinique sont ce que nous rapportent les proches du patient (hétéro-anamnèse), l'apparition des déficits autres que mnésiques ainsi qu'une évaluation neuropsychologique. Cependant cela reste peu précis individuellement, il faut la conjonction de toutes ces informations pour nous orienter vers une maladie d'Alzheimer.

Par le biais de la théorie, nous exposons que la pathologie se développe bien avant les symptômes cliniques. De plus nous montrons que les méthodes de diagnostic plus récentes, basées sur la mesure de paramètres biologiques associés à la MA (biomarqueurs), peuvent être utiles pour aider le clinicien à diagnostiquer plus précisément.

Le but de ce mémoire étant d'analyser l'implication de l'origine ethnique dans la MA, nous devons avant tout connaître et établir les variables démographiques potentiellement confondantes comme le sexe, l'âge ou le niveau d'éducation.

Parmi les différentes techniques d'analyse de biomarqueurs de la MA, on retrouve celle du liquide céphalo-rachidien (LCR). Comme nous disposions d'une large base de données de ponction lombaire (PL) où nous avons dosé les biomarqueurs de la MA, nous nous sommes proposés d'analyser l'implication de l'origine ethnique sur celle-ci, tout en prenant en compte les autres variables.

Nous avons classé le pool de patients en différentes catégories : « Belges », « Italiens », « Maghrébins » et « Autres ». Ceci nous a permis de comparer les différents taux de biomarqueurs entre les différentes populations que ce soit en fonction de l'âge, du sexe, du niveau socio-culturel, de l'hôpital d'origine. Nous avons alors utilisé les cut-offs pathologiques en vigueur aux Cliniques Universitaires Saint Luc.

Si l'utilisation des biomarqueurs du liquide céphalorachidien permet d'appréhender la maladie chez les « allochtones » de la même façon que les patients d'origine « belge », les patients classés dans la catégorie « allochtones » pourront alors être pris en charge bien plus tôt et se faire diagnostiquer de manière bien plus pertinente (l'utilisation des tests cognitifs étant limitée par la barrière linguistique et culturelle).

2. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

A. Epidémiologie

Cette pathologie correspond à 60-80% des démences dans le monde, c'est donc la démence la plus fréquente (1, 2).

Elle se révèle habituellement après 65 ans, est d'augmentation quasi exponentielle avec l'âge, touchant 5-10% de cette population et de 20 à 45% pour les plus de 85 ans (1, 2). On peut donc aisément deviner qu'avec le vieillissement de la population, on la retrouvera à une plus grande fréquence.

Il y a 1,2/1000 personnes-années de touchées parmi les 65-69 ans montant jusqu'à 53,5 chez les plus de 90 ans (3).

Dans la grande majorité des cas, la maladie est sporadique, les formes héréditaires étant rares (<5%) et de début très précoce (souvent avant 50 ans) (4).

La MA touche plus les femmes (1/5) que les hommes (1/10) (5).

Il s'avère qu'une disparité existe entre les symptômes et la neuropathologie. Par exemple, il y a 5-10% de chances d'avoir un diagnostic clinique d'Alzheimer à 78 ans et 20-40% d'avoir un diagnostic anatomopathologique à 78 ans (des lésions de type Alzheimer). Inversement, seulement 80% du diagnostic anatomopathologique corrobore avec le diagnostic clinique selon certaines études (6, 7).

En moyenne, il ne restera que de 3,7 à 7,6 ans de vie après un diagnostic d'Alzheimer (8).

B. Facteurs de risque et de protection

La maladie est souvent sporadique d'étiologie inconnue dans la forme tardive mais certaines prédispositions génétiques semblent être corroborées avec un risque accru.

En effet, être porteur de l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E multiplie par 2-3 pour les hétérozygotes et par 8-12 chez les homozygotes le risque de développer la maladie (4, 9). Le gène d'ApoE se trouve sur le chromosome 19. Cela explique certains regroupements familiaux, c'est le facteur d'influence génétique le plus important pour les formes sporadiques (10).

APOE est une lipoprotéine très présente au niveau cérébral. Son mécanisme d'influence sur le développement de la maladie d'Alzheimer n'est pas encore très clair mais il semblerait que parmi les isoformes ($\epsilon 2$, 3, 4) de cette lipoprotéine, $\epsilon 4$ est la plus délétère.

Etre porteur est un facteur de risque plus important que les antécédents familiaux. Cependant, il faut faire attention, ce n'est pas un test diagnostique, la spécificité et la sensibilité sont très faibles (11).

Par ailleurs, d'autres gènes sont susceptibles d'être des facteurs de risque pour la MA lorsqu'ils sont mutés. Citons notamment la Saitohine (STH) et SORL1 (2, 12, 13). Certaines études (14, 15) ont montré justement un effet protecteur de l'allèle $\epsilon 2$ au contraire d' $\epsilon 4$. Le polymorphisme du gène du Complement 3b/4b receptor-1 (CR-1) serait également un facteur protecteur(16)

Les 3 mutations suivantes provoquent une modification du métabolisme au niveau du turnover cellulaire de l'APP (Amyloid Precursor Protein) mais ne provoquent pas de changement histologique par rapport aux formes sporadiques. Celles-ci sont retrouvées dans 60-70% des formes familiales. Elles sont de transmission autosomique dominante de pénétrance complète. C'est la forme précoce de la maladie (4, 17, 18) :

- La mutation ou duplication gène APP sur le chromosome 21 en est la première. La localisation du gène a été supposée après avoir remarqué que des caractéristiques pathologiques similaires étaient observées chez des patients atteints de trisomie 21 (17-19).
- Les mutations sur le gène de la préséniline 1 présente sur le chromosome 14 est la plus fréquente (plus de 100 mutations existantes). Les mutations de ce gène représentent 50% des formes familiales (2, 20).
- La mutation du gène préséniline 2 se retrouve sur le chromosome 1 (21, 22).

Parmi les facteurs environnementaux nous trouvons :

- Les antécédents de traumatisme crânien qui augmentent le risque de développer une démence, en particulier du type Alzheimer. Ceci semble dû à une perturbation du métabolisme cérébral (23).
- Un niveau socio-culturel plus faible qui favorise le déclenchement de la maladie (24).
- Les facteurs de risque vasculaires en général, qui favorisent aussi le déclin cognitif (25).

- D'autres facteurs hypothétiques, mais aucun n'a encore été prouvé (expositions à certains produits chimiques comme le mercure, ...) (26).

A contrario, certains facteurs sont considérés comme étant protecteurs face au déclenchement de la maladie. On retrouve notamment les facteurs psychosociaux stimulants comme les formations, activités ou encore métiers.

Une activité physique suffisante et un régime méditerranéen comprenant des acides gras polyinsaturés et des antioxydants (*french paradox*) protègent également (27, 28).

Tout cela constitue la théorie de la réserve cérébrale, c'est-à-dire, le degré de résistance du cerveau à une dégénérescence.

C. Neuropathologie

Dans le processus neuropathologique de la maladie d'Alzheimer, nous retrouvons une déperdition neuronale qui commence et se retrouve surtout au niveau de l'hippocampe et l'aire entorhinale avant de s'étendre vers le cortex pariéto-temporal associatif. On notera qu'on retrouve parfois des lésions au niveau du noyau basal de Meynert (donnant alors un déficit en acétylcholine participant notamment au déficit mnésique)(2).

L'anatomopathologie permet de mettre en évidence avec certitude des lésions typiques de la maladie. Celle-ci permet de différencier deux types de lésions. Elle ne peut cependant être effectué qu'en post mortem (29).

- Le premier type est un dépôt extracellulaire de peptides amyloïdes $\beta 40$ et $\beta 42$. Ceux-ci sont insolubles et viennent du clivage d'APP par l'action séquentielle d'une bêta sécrétase (BACE1) et d'une gamma sécrétase (2). Cela provoque la constitution de plaques séniles corticales ou bien une accumulation sur la paroi des artérioles cérébrales qui est appelée angiopathie amyloïde. La densité des plaques a une pauvre corrélation avec la sévérité de la maladie. Les plaques sont présentes bien avant les symptômes. Les plaques séniles sont dans le néocortex et n'ont pas de distributions hiérarchiques (29, 30). Au sein des plaques, on retrouve des facteurs inflammatoires activés (2). La forme familiale peut être caractérisée par une surproduction d'A $\beta 42$, la tardive par une diminution de la clairance d'A β (31).

- Le deuxième type est la dégénérescence neurofibrillaire. Cela consiste en une protéine TAU phosphorylée anormale ; il y a trop de phosphorylation de TAU créant un déséquilibre et un enchevêtrement des neurofibrilles. Cette protéine appartient à la famille des protéines associées aux microtubules ; TAU signifie Tubulin-associated unit. L'enchevêtrement est un amas intraneuronal de filaments hélicoïdaux du cytosquelette, ce sont les protéines TAU qui créent ces structures tubulaires. La densité corrèle bien avec la sévérité. L'enchevêtrement contient des protéines TAU et de l'ubiquitine. S'en suivra une perte diffuse des neurones (3, 29).

Ces changements sont surtout présents dans le néo-cortex, les structures limbiques (hippocampe, amygdales et structures associées) et dans certains noyaux du tronc cérébral comme les noyaux de la base du prosencéphale. La dégénérescence neurofibrillaire suit les stades de Braak (2, 29, 32).

3. Diagnostic clinique, évaluations et scores

La MA se révèle le plus souvent par une plainte mnésique. Le médecin doit donc tenter de différencier si c'est bénin ou pathologique. Il doit essayer d'avoir une hétéro-anamnèse car le patient est le plus souvent anosognosique (33). Les outils généralement utilisés en clinique sont ce que nous rapportent les proches du patient (hétéro-anamnèse), l'apparition des déficits autres que mnésiques ainsi qu'une évaluation neuropsychologique. Cependant cela reste peu précis ; la présence de l'un ne suffit pas sans l'autre (34).

Il faut donc commencer par l'évaluer cognitivement et ce par différents tests comme :

- Le test MMSE, pour Mini Mental Status Exam (examen cognitif), reprend 30 questions touchant à l'orientation (date, saison, mois, jour), l'apprentissage, le calcul mental et l'épélage à l'envers.

Un résultat supérieur à 27/30 est bon, inférieur à 24 suggère de grosses chances d'avoir une démence. Ce score dépend de l'âge, du niveau d'étude, de la langue maternelle, du contexte culturel, de déficits sensoriels et moteurs, de l'état général, de l'humeur, de l'atteinte neurologique. Il peut donc être pris en défaut si on est en présence d'une démence fronto-temporale, d'une démence vasculaire ou d'un très bon niveau culturel de base. C'est donc pourquoi il faut l'interpréter avec une grande réserve. Ce test évalue le cognitif, le fonctionnel, le comportement et le moteur.

S'il ne permet pas de trancher, il faut faire un examen neuropsychologique (long et remboursé seulement une fois dans la vie) (6).

- Le bilan neuropsychologique teste la mémoire épisodique antérograde, l'orientation spatio-temporelle, les capacités attentionnelles, le langage, les praxies visuo-constructives, les fonctions exécutives (34).
- L'échelle de Katz : Echelle d'évaluation des activités de base de la vie quotidienne (6).
L'échelle de Lawton : Echelle d'évaluation des activités instrumentales de la vie quotidienne. Les problèmes sont que cette échelle ne répond pas à la question de « pourquoi le patient ne les fait pas », que les troubles légers ne sont pas détectés et qu'il faut faire attention à la protection du conjoint à l'hétéro-anamnèse. Les échelles de Katz et Lawton sont plutôt des évaluations du déclin général et de l'autonomie de la personne qu'une évaluation ciblant les symptômes d'Alzheimer (6).

- L'échelle neuropsychiatrique (NPI-Q, neuropsychiatric inventory) (6).
- L'Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)(35).
- Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (36)
- Le Clinical Dementia Rating Scale (37)
- Le test des 5 mots de B. Dubois (2)

D'autres tests existent également mais le but n'est pas de faire un listing exhaustif.

Parmi les symptômes mis en évidence, on retrouvera un déficit au niveau du rappel libre ou indicé. On remarquera aussi un trouble de l'encodage des informations nouvelles (2, 38). Ensuite, ce sont surtout les mémoires épisodique (ayant trait à un événement vécu) et sémantique (des connaissances larges et définitivement acquises, des acquisitions didactiques et procédurales) qui sont touchées (3). Elles donnent des amnésies antérogrades mais pas d'atteinte des informations anciennes. S'il y a une lésion du cortex frontal au lobe antérobasal, on aura des fausses mémoires et confabulations (1). Les mémoires procédurales et l'apprentissage moteur sont conservés jusque tard dans la maladie (39).

On retrouve également un trouble de l'orientation visuo-spatiale (les patients se perdent en conduisant ; c'est une atteinte de la mémoire de travail), un problème de localisation des objets et de leur manipulation, de la pensée abstraite et du jugement. Les patients peuvent se sentir désorientés dans le temps. Parfois ils éprouveront des difficultés à reconnaître des personnes connues. Ici aussi cela se verra en particulier si les lésions sont fronto-temporales (3, 6, 40). Dans les rares cas de maladie d'Alzheimer avec atrophie corticale postérieure, on retrouvera des symptômes très Balint-like, c'est-à-dire plutôt troubles visuo-spatiaux (ataxie optique, simultagnosie, etc.) (2).

S'en suit parfois une perte des capacités de langage, de l'alexie, de l'agraphie voire de l'acalculie. En effet, les troubles exécutifs et visuo-spatiaux sont présents généralement avant les troubles du comportement et du langage (41, 42). Ces troubles relatifs au langage sont aussi à l'avant-plan dans les cas d'atrophie postérieure. On retrouve ici des éléments du syndrome de Gerstmann (acalculie, agraphie,...) (2). Les patients ont souvent un manque de mots qu'ils contournent par périphrases, ils sont assez logorrhéiques. Ils ont des difficultés à comprendre les explications et à suivre la conversation. Ils souffrent d'une distractibilité accrue, de difficultés de concentration et donc ont des problèmes pour réaliser plusieurs tâches à la fois. Parfois, ils utiliseront un mot pour un autre, c'est une paraphasie. C'est une

aphasie de type fluente. Cela se verra en particulier si les lésions sont fronto-temporales (3, 6, 43, 44).

Les patients peuvent également souffrir d'une altération de la personnalité. Parfois ils seront apathiques et indécis, avec une diminution de l'initiation, de la planification, de l'anticipation, de la flexibilité et une inhibition des réponses automatiques (6, 44, 45).

On pourra parfois remarquer une apraxie idéatoire où l'objet pourra être dénommé et reconnu mais le patient ne trouvera plus l'utilisation de l'objet. Il utilisera par exemple une brosse à dent pour écrire (2).

On observera aussi une apraxie visuo-constructive et d'habillement, un trouble de la marche au niveau supérieur. Les patients pourront subir une paralysie en flexion à la fin de l'évolution (6, 46). Tous ces symptômes atypiques sont beaucoup plus fréquents dans la forme précoce de la maladie.

Dans certaines formes plus rares on peut retrouver des symptômes plus anecdotiques comme myoclonies et crises épileptiques, un syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique modéré, une dystonie posturale, des troubles psycho-comportementaux (agitation, désinhibition, délire, hallucinations) (19).

D'autres symptômes atypiques comme des troubles olfactifs ou des troubles du sommeil peuvent survenir (47, 48). Les troubles olfactifs et l'entrée associée dans la maladie ont été analysés par le BSIT (Brief Smell Identification Test) (49).

Rarement, le début peut être atypique avec des troubles frontaux, une aphasie précoce dégénérative de type non fluent ou logopénique ou sémantique, une agnosie visuelle, une ataxie cérébelleuse voire paraparésie spastique (50-52).

Longtemps, le diagnostic s'est basé donc sur la reconnaissance clinique d'un syndrome démentiel. La seule certitude diagnostique est faite par anatomopathologie donc seulement en *post mortem*. En pratique sur un vivant c'est donc plutôt un diagnostic probabiliste (via la clinique, l'imagerie, les biomarqueurs).

Les examens cognitifs complets, RMN cérébrale, scintigraphie/PET scan et LCR restent facultatifs et sont appliqués au cas par cas.

La clinique est cependant souvent insuffisante pour le diagnostic de la maladie. En effet cela reste beaucoup trop peu précis dans la phase prodromale ; la symptomatologie est trop

diffuse et la progression trop lente. Cela nécessite donc un suivi beaucoup trop long, vu la quantité de facteurs confondants. La clinique donne cependant une sensibilité correcte malgré une spécificité trop basse (29, 34, 53).

Le National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) a cependant établi des critères diagnostiques concernant la MA en 2011, concernant les phrases de démence, de pré-démence symptomatique et préclinique asymptomatique par *McKahn et al.* (42), *Jack et al.* (31) et *Albert et al.* (54) :

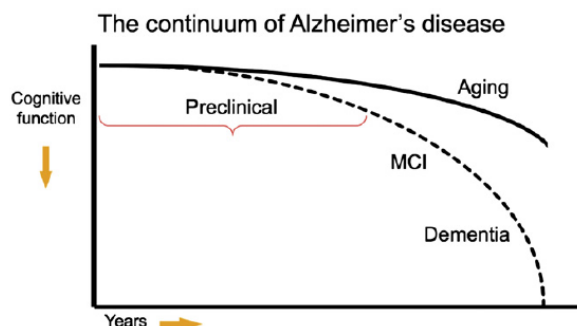
Le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) dans sa 5^e version (V) a établi en 2013 d'autres critères (41) disponibles dans *Annexe 1*.

Depuis les années 1990, les cliniciens ont remarqué qu'avant le stade de démence, les patients souffrent de troubles cognitifs légers. Cette entité a été appelée Mild Cognitive Impairment (MCI). Ce statut équivaut aux troubles cognitifs légers. C'est supposé être la phase prédémentielle qui peut durer une dizaine d'années. Généralement ce statut correspond aux patients souffrant d'un déficit dans la mémoire à long terme antérograde mais avec un état cognitif général conservé et un fonctionnement social normal (55).

On a 10-20% d'évolution en maladie d'Alzheimer pour ces patients contre 1,7% de conversion s'ils ne sont pas MCI (2, 34, 56). On dénombre plusieurs types de MCI (langagier, mnésique, ...) (55). Par contre si on est un MCI mnésique, on a de grosses chances d'être un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer dans le futur (6).

L'étiologie d'un MCI n'est pas toujours la maladie d'Alzheimer, cela peut être d'origine vasculaire, l'âge, la dépression, l'abus de drogue, l'alcool ou une autre neurodégénérescence. Tous les MCI ne sont pas progressifs (29).

Image 1 : Illustration du continuum de la maladie d'Alzheimer, *Sperling et al.* (57).



De même, la NIA-AA avec *Albert et al.* a mis au point des critères pour le MCI (54).

- Un ressenti face à une déficience de cognition par le patient, un proche ou le clinicien
- Une évidence de troubles dans un ou plusieurs domaines cognitifs qui ne sont pas expliqués par l'âge ou l'éducation
- Une préservation de l'indépendance dans les habiletés fonctionnelles
- Un statut de non-dément

C'est principalement la perte d'autonomie qui est signe de démence.

4. Les biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien

Afin de prendre en charge le patient de manière optimale, un diagnostic précoce, c'est-à-dire avant l'apparition des symptômes cliniques, est la meilleure chose à mettre en place. Celui-ci peut notamment se faire grâce à l'analyse des biomarqueurs du LCR. Les biomarqueurs sont des protéines ou peptides en relation avec la neuropathologie de la MA retrouvées dans le LCR.

Dans la pratique, les dosages portent sur l'amyloïde β 42, la protéine TAU et la pTAU.

On observe d'abord une diminution d'amyloïde β 42 dans le LCR (car celle-ci se dépose dans le tissu cérébral, c'est comme si la clairance diminuait). C'est donc bien une pathologie de l'amyloïde β (29).

Secondairement, la protéine TAU et phospho-TAU augmentent dans le LCR (l'augmentation vient de la destruction du neurone et de l'axone). Cela reflète la neurodégénération et la sévérité clinique ; on la mettra en corrélation avec la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires.

Il faut pourtant tenir compte de la clinique si les marqueurs sont anormaux. Mais s'ils sont normaux, il est impossible que ce soit une démence d'Alzheimer.

La voie amyloïdogénique et l'hyperphosphorylation de la protéine TAU sont donc trop importantes. (NB : il existe des amyloïdopathies et tauopathies indépendantes l'une de l'autre).

Dans la maladie d'Alzheimer, la destruction est supérieure à la réparation, cela s'aggrave surtout avec l'âge. Ce processus semble irréversible et auto-entretenu.

Il faut cependant pointer qu'une augmentation totale de TAU au niveau du LCR est un marqueur non spécifique de la destruction neuronale, mais une hyperphosphorylation anormale semble être typique d'une maladie d'Alzheimer. On retrouve donc un enchevêtrement neurofibrillaire intracellulaire de protéines TAU hyperphosphorylées. L'oligomérisation de TAU pourrait être un potentiel outil diagnostique (29, 31).

Il y a plusieurs autres hypothèses concernant les changements observés pour les biomarqueurs (29) :

- La réduction de la concentration du LCR en amyloïde β 42 est due au fait qu'elle serait séquestrée dans les plaques, mais cela n'explique pas la diminution en l'absence de plaques dans d'autres pathologies comme la méningite bactérienne.
- Une réduction du nombre de neurones relâchant de l'A β , mais cela n'explique pas l'augmentation d'A β 42 dans le tissu cérébral ni le taux constant A β 40 et d'A β 38 (autres fragments venant de la réaction enzymatique). De plus, la concentration d'A β 42 est diminuée dans la forme familiale et dans le syndrome de Down (problème d'APP sur le chromosome 21) alors qu'ils sont caractérisés par une surproduction de peptides d'A β .
- Une augmentation de la dégradation d'A β 42, mais cela devrait toucher aussi les A β 40 car ce sont les mêmes voies métaboliques, et cela devrait réduire la formation de dépôts.
- Une formation d'oligomères faits par les monomères. Cela provoque une inaccessibilité des sites de liaison pour les anticorps. L'augmentation totale, donnant une accumulation dans le parenchyme est donc vue artificiellement comme une diminution dans le LCR. Les oligomères solubles pourraient inhiber la potentialisation à long terme (LTP) et la mémorisation causant l'hyperphosphorylation de TAU ainsi que de la dystrophie névritique. On ne sait pas encore si ce sont les oligomères qui induisent le déficit de la LTP ou si le déficit est une conséquence du déficit synaptique. Cela semble impossible à dire chez l'homme.
- L'accumulation extracellulaire d'A β influence la clairance de TAU relâchée par les neurones mourants.

D'autres biomarqueurs comme la neurogranine et la protéine SNAP-25 sont à l'étude en tant que biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR (53).

Dans la phase préclinique, les biomarqueurs établissent la présence de processus pathologiques de la maladie. Dans la phase symptomatique prédéméntielle et MCI, ils établissent la cause sous-jacente du déficit clinique. Dans la phase démentielle, ils servent à augmenter ou diminuer le niveau de certitude que les processus pathologiques de la maladie sont la cause de la démence. Certains auteurs ont suggéré que le niveau de la protéine TAU était corrélé avec le déficit de mémoire et A β 42 avec la vitesse d'apparition. Il semblerait que plus le taux d'A β 42 est bas, plus la maladie est avancée et plus le taux de TAU est haut, plus elle est grave (31).

Etant donné que notre mémoire porte principalement sur les biomarqueurs du liquide céphalorachidien, nous détaillerons ici leurs caractéristiques.

Au sein des CUSL, le LCR est obtenu par ponction lombaire et récupéré dans des tubes en polypropylène. Après réception par le laboratoire, le tube est centrifugé 10 minutes de sorte que les potentielles cellules présentes puissent sédimenter. De ce tube est prélevé du liquide qui sera alors conservé à -20°C dans un tube Eppendorf. L'analyse se fait après que les échantillons aient décongelé à température ambiante.

Les biomarqueurs analysés sont l'amyloïde β 42, la protéine TAU et la pTAU. Le dosage est réalisé par un test ELISA en utilisant les kits INNOTEST® β -AMYLOID(1-42), INNOTEST® hTAU Ag et INNOTEST β PHOSPHO-TAU (181P) mis en vente par la firme FUJIREBIO EUROPE N.V. (Gent, Belgium) (anciennement INNOGENETICS N.V., Gent, Belgium) (58).

L'utilisation clinique de ces marqueurs se base sur l'établissement de cut-offs entre ce qui est considéré comme normal ou pathologique. A cause de problèmes de standardisation, à l'heure actuelle il n'y a pas de cut-offs généralement acceptés. Il est donc recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres cut-offs. Pour le laboratoire de neurochimie de la CUSL les cut-offs établis pour le diagnostic la maladie d'Alzheimer sont les suivants : $\leq 430\text{pg/ml}$ est le cut-off pour l'amyloïde, $>287\text{ pg/ml}$ est celui de la protéine TAU et >0.659050967 pour le rapport TAU/Amyloïde β 42 (58).

Les tests au niveau du LCR sont moins chers et plus facilement disponibles que le PET scanner, ce qui est un avantage. De plus, les changements indiquant une maladie d'Alzheimer sont présents plus tôt dans le LCR que dans l'IRM (atrophie cérébrale) (59). C'est en effet une méthode directe, montrant l'état pathologique et non le reflet de la pathologie.

Cependant, les valeurs au niveau du LCR n'évoluent que peu à travers le temps ; elles sont donc moins intéressantes pour le monitoring de la maladie que l'IRM (60) mais permettent de mettre en évidence l'efficacité d'un traitement (61).

Les biomarqueurs validés ont chacun un pouvoir diagnostique différent. Les altérations du LCR sont ce qui peut être détecté en premier afin de différencier un MCI allant vers une maladie d'Alzheimer de celui qui n'évoluera pas de la sorte. Les différents résultats permettront d'établir un algorithme d'interprétation de 0 à 4 (probable, pas d'évidence de maladie organique du SNC, possible (si intermédiaires), improbable, suspecté de progresser rapidement en neurodégénération) (29). D'autres études ont mis en exergue que ces biomarqueurs étaient pathologiques dans la maladie d'Alzheimer comparés à d'autres démences (34). Dans le *Tableau 1*, se trouve un résumé des variations des biomarqueurs en fonction des pathologies (62, 63).

Tableau 1 : Comparaison des valeurs de biomarqueurs selon la pathologie. Adapté de *Blennow et al. (2004)* par *Leuba et al. (2011)*

Pathologie	A β 42	TAU	pTau
Vieillessement normal	N>500pg/ml	N<450pg/ml	N<60pg/l
Maladie d'Alzheimer	↘↘	↗	↘
Dépression	N	N	N
Maladie de Parkinson	N	N	N
Démence alcoolique	N	N	N
Démences fronto-temporales	N/↘ faible	N/↗ faible	N/↗ faible
Démence à corps de Lewy	↘ faible à modérée	N/↗ faible	N
Maladie de Creutzfeldt-Jacob	↘	↗↗↗ constante	N/↗
AVC	N	↗↗ transitoire	N
Démence vasculaire	N/↘ faible	Données divergentes	N

Légende : N : Normal ; ↗ : valeur augmentée ; ↘ valeur diminuée

Il y a actuellement 3 biomarqueurs validés : β 42, TAU, pTAU. Les biomarqueurs TAU, pTAU et amyloïde sont très sensibles mais peu spécifiques comme vu dans le tableau ci-dessus. Beaucoup de sujets ont des marqueurs positifs sans trouble, cela montre bien la nécessité de la clinique.

Le problème est que, lorsque le patient est asymptomatique cognitivement et qu'il a des biomarqueurs positifs, il n'existe pas de test concernant son évolution. Les biomarqueurs sont seulement relevés chez les patients MCI qui consultent et veulent un diagnostic plus précis. L'annonce du diagnostic probable permettra aux patients et à la famille de préparer une prise en charge adéquate.

Lewczuk *et al.* (29) ont réalisé en 2015 une review où ils présentaient l'état actuel des différents rapports et biomarqueurs analysables ainsi que leur validité diagnostique :

- La protéine pTAU 181 est augmentée chez les patients diagnostiqués cliniquement et dont le diagnostic de MA est suggéré par la diminution d'Aβ42. C'est la protéine qu'on appelle communément « pTAU ». La pTAU permettra la discrimination avec d'autres maladies comme la maladie des corps de Lewy (LBD).

Si on combine l'analyse de pTAU 181 avec l'Aβ42 chez des MCI, on pourra prédire l'évolution en maladie d'Alzheimer avec une sensibilité de 68% et une spécificité de 97%.

Si on analyse TAU et le rapport d'Aβ42/pTAU 181, on aura une sensibilité de 95% et une spécificité de 87%. Dans ce cas, cela est utile pour ceux qui semblent cognitivement normaux.

- La combinaison d'analyse de TAU et d'Aβ42 aura une sensibilité de 95% et une spécificité de 83% pour l'évolution d'un MCI en maladie d'Alzheimer. L'addition des deux est donc plus sensible que les deux pris séparément. Cette même combinaison permettra de différencier un patient Alzheimer d'un non-Alzheimer avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 58%.
- Il existe d'autres isoformes de pTAU actuellement à l'étude comme pTAU 199, pTAU 231 et pTAU 235.
- D'autres études portent sur le rapport entre Aβ42 et 40. Il aurait un meilleur rendu que celui d'Aβ42 seul ; il faudrait donc regarder la quantité totale d'amyloïde β dans le LCR et non seulement l'isoforme 42. Cela permettrait d'effectuer une normalisation chez les gens qui ont une grosse production totale d'Aβ, sans quoi on risquerait des faux positifs.

Tableau 2 : Résumé du pouvoir diagnostique face à une future entrée dans la démence de différentes combinaisons de biomarqueurs dans le cadre de MCI, adapté de Lewczuk *et al.* (2015)

Analyse	Sensibilité	Spécificité
Aβ42 et pTAU 181	68%	97%
TAU et (Aβ42/pTAU 181)	95%	87%
TAU et Aβ42	95%	83%

En effet, l'utilisation indépendante de biomarqueurs ne permet pas d'avoir un pouvoir diagnostique suffisant comme cela a aussi été montré sur des données provenant du laboratoire des CUSL (*Tableau 3* provenant de *Van Belle D.*) (58)).

Tableau 3 : Résumé du pouvoir diagnostique des biomarqueurs du LCR pour une MA selon *Van Belle D.* (2017)

	Valeur-seuil de référence *	Sensibilité (IC à 95%)	Spécificité (IC à 95%)
A β 42	≤ 565 pg/ml	88.61% (79.47 à 94.66)	66.13% (57.09 à 74.38)
TAU	> 287 pg/ml	93.67% (85.84 à 97.91)	76.61% (68.17 à 83.74)
pTAU 181	> 54 pg/ml	89.58% (77.34 à 96.53)	83.08% (71.73 à 91.24)
TAU/A β 42	$> 0,659050967$	93.67% (85.84 à 97.91)	82.11% (74.18 à 88.44)
A β 42/pTAU 181	$\leq 8,308823529$	89.58% (77.34 à 96.53)	84.61% (73.52 à 92.37)
TAU/pTAU 181	$> 6,842105263$	64.58% (49.46 à 77.84)	70.77% (58.17 à 81.40)

Les valeurs de 95% et 97% obtenues dans le *Tableau 2* ne sont jamais obtenues avec l'analyse d'un seul biomarqueur ou d'un rapport unique comme vu dans le *Tableau 3*.

Si on combine l'utilisation des biomarqueurs du LCR et les critères du NIA-AA (cfr. supra), 60% seront atteints dans les 3 ans (64).

5. Imagerie

Les premières lésions apparaissent 20 ans avant le début de la démence, ce sont les plaques amyloïdes puis la protéine TAU qui s'accumulent, puis l'atrophie apparaît puis les troubles cognitifs et la démence (6).

Dans la maladie, des aspects structurels seront mis en évidence principalement par le CT-scan et l'IRM.

Le CT-scan est obligatoire pour le diagnostic de la démence. Il permet d'exclure les autres pathologies cérébrales donnant aussi des troubles cognitifs : hématome sous-dural, tumeur cérébrale, hydrocéphalie normotensive (63). Le CT, comme les autres imageries, permet donc d'exclure ces autres causes curables (1-2%) mimant la démence (3, 6). Il permet également de mettre en évidence une maladie cérébro-vasculaire étayant une démence vasculaire ou une démence dégénérative associée à une maladie de ce type (65).

L'IRM est toutefois plus précise que le CT-scan pour l'étude des différences de densité et de structure du parenchyme cérébral. Elle permettra une évaluation quantitative du degré d'atrophie de la substance grise. Par ailleurs, par la visualisation des séquelles d'AVC ou de la leucoaraïose, elle se révèle être l'examen de choix pour les lésions vasculaires de la substance blanche. La leucoaraïose est parfois retrouvée chez l'individu sain. Cependant, si elle est présente en grande quantité l'association avec la démence est de plus en plus certaine malgré les doutes du passé (66). Etant donné que la maladie d'Alzheimer se caractérise par une dégénérescence neurofibrillaire et une perte neuronale dans la région médiotemporale (hippocampe et cortex entorhinal), des mesures volumétriques de l'atrophie de cette zone permettent d'évaluer de manière précoce la maladie (63, 67). La taille des hippocampes corrèle avec l'état histologique. La perte de volume est objectivable selon un gradient postéro-anérieur (3). On observe un élargissement des sillons et des ventricules (cornes temporales). L'atteinte s'étend vers les autres territoires depuis le médiotemporal vers le cingulaire, frontal inférieur puis temporal externe, puis temporo-pariétal puis frontal. Ce sont les zones d'associations qui sont touchées, non les aires primaires. Puis, arrivera une atrophie cortico-sous-corticale diffuse sur tout le cerveau. On retrouve une corrélation avec les stages de Braak des enchevêtrements neurofibrillaires (6).

L'absence de lésions vasculaires au CT ou à l'IRM permet d'exclure un préalable diagnostic clinique de démence vasculaire (65). Les retentissements de la maladie d'Alzheimer ne se font

pas qu'au niveau de l'hippocampe. En effet, on retrouve des cornes frontales et ventricules latéraux plus larges, tout comme la scissure longitudinale (68). Pour le cas particulier des démences fronto-temporales, on retrouvera une atrophie plutôt focale, touchant le lobe frontal et la partie antérieure du lobe temporal (69). Il est commun d'avoir des petits vaisseaux de la matière blanche hyperintense en T2 dans la maladie d'Alzheimer, montrant l'angiopathie (3).

D'autres types d'imagerie auront plutôt une visée fonctionnelle, mettant en évidence la pathologie au niveau de l'activité cérébrale. Nous retrouvons dans l'imagerie fonctionnelle de repos :

- La SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) montre une hypoperfusion de l'hippocampe, du precuneus, du cortex cingulaire postérieur, du cortex pariétal inférieur et des parties latérales et postérieures du cortex temporal (3, 70-72). Elle est progressivement remplacée par le PET scanner, qui est plus précis et quantitatif.
- Le PET scanner FDG montre une diminution du métabolisme cérébral au niveau temporo-pariétal et cingulaire (aires associatives néocorticales), donnant le déficit cognitif (63). On fait une reconstruction 3D du cerveau lors de cet examen. Par ailleurs, des études ont montré qu'on peut voir subtilement des modifications dans le stade prodromal de la maladie d'Alzheimer (73).

L'IRM et le PET FDG sont déjà disponibles pour le clinicien mais sont des méthodes indirectes car la mesure est centrée sur les conséquences présumées de la présence de la MA (en termes d'atrophie et de hypométabolisme). Remarquons que l'IRM volumétrique et le FDG sont plutôt considérés par le IWG2 (International Work Group) comme utiles dans suivi de la maladie que comme tests diagnostiques (74).

- Les méthodes directes sont l'analyse du LCR (voir supra) et le PET avec des traceurs spécifiques pour l'amyloïde et la protéine TAU. Ces deux dernières méthodes sont utilisées à l'heure actuelle uniquement à titre expérimental. Les recherches concernant le PET scanner TAU sont en cours (75).

Le PET scanner amyloïde utilise un traceur radioactif, le ^{18}F -AV-45 (florbetapir), le PiB ou Pittsburgh compound-B qui se lie aux fibrillaires et non aux solubles (il se couple au C11) ou le flutemetamol (18-F), se fixant à l'endroit où se mettent les dépôts amyloïdes. Le PET amyloïde pourra cependant se montrer positif chez des patients

âgés en bonne santé ; une haute liaison (notamment au niveau du cortex préfrontal, du precuneus et du cortex temporal) corrèle avec une concentration basse d'A β 42 dans le LCR (76, 77). La Société de Médecine Nucléaire, l'Amyloid Imaging Task Force et l'Alzheimer's Association se sont mises d'accord que chez les patients avec des critères d'Alzheimer probable avec un âge et une présentation typiques, cet examen n'était pas nécessaire. Il faut donc bien poser l'indication pour que cela amène un réel apport au diagnostic (73, 78, 79).

D'autres méthodes comme l'EEG existent, mais seules les méthodes susmentionnées ont été validées par les experts (3).

6. Données biopsychosociales

A. Les allochtones en Belgique

Poulain and Perrin (80) ont étudié l'implication démographique des populations immigrées en Belgique. Depuis l'entre-deux-guerres, la Belgique est devenue une terre de migration, notamment pour les Italiens. Les immigrés étaient principalement engagés pour des métiers manuels que les Belges de l'époque ne voulaient plus exercer (travail de l'acier, des mines). Après la seconde guerre mondiale, les accords de Juin 1946 entre la Belgique et l'Italie ont amené une vague de migrants italiens. Les immigrés italiens équivalaient en 2000 à 8,8% de la population belge. Les Italiens sont donc la population immigrée la plus présente en Belgique, équivalant à 44,1% des immigrés en 1961, et 22,3% en 2000. Les Marocains étaient la deuxième population représentée avec 13,6% en 2000. L'immigration marocaine a été une réponse à la catastrophe de Marcinelle en 1956. En effet, l'engouement italien pour la Belgique et ses dures conditions de vie avait diminué, laissant place à d'autres populations, notamment avec un traité équivalent avec le Maroc en 1964 (81). Si l'on considère que les premiers immigrés marocains avaient environ 20 ans dans les années 60, ils sont actuellement âgés d'environ 70 ans. Les Italiens de l'après-guerre sont légèrement plus vieux et ceux de l'entre-deux guerres ont entre 90 ans et 110 ans si l'on se base sur un âge de 20 ans au moment de l'immigration. Les détails sont disponibles dans *l'Annexe 2*.

Le système de travailleurs immigrés n'impliquait généralement que des hommes, se mariant plus tard avec des femmes de leur pays d'origine. Celles-ci sont généralement plus jeunes (6 ans) que leur époux (82).

Les patients immigrés représentent environ 5% de la population des cliniques de la mémoire en Europe. Selon une étude, ils étaient 14% référencés en 2005 contre 28% en 2012 pour la zone de Bruxelles (81).

Il n'existe actuellement pas de consensus de prise en charge pour cette population migrante en Europe. En effet, elle commence à arriver à l'âge où les démences se font les plus fréquentes et une prise en charge s'avère compliquée dans cette population aux besoins différents (80, 83).

De fait, la population marocaine correspond à la majorité des immigrés à Bruxelles. Toutefois, elle ne représente qu'une faible proportion du total des immigrés âgés. Nous pouvons donc nous attendre à un vieillissement de leur population dans les années à venir (81).

L'âge chez les allochtones peut par ailleurs, poser problème. En effet, comme il était stipulé dans les contrats de travail qu'il fallait être âgé de 14 ans pour venir travailler en Belgique, beaucoup falsifièrent leurs papiers. Les cliniques de la mémoire reçoivent donc des patients déments qu'elles vont catégoriser comme « déments tardifs » alors que leur âge réel les classerait comme « précoces » (81).

De plus, il n'y avait pas de registre de naissance partout au Maroc, l'âge n'est donc pas toujours très clair (84).

L'analphabétisme a été relevé comme étant plus élevé chez les immigrés non-européens, surtout chez les femmes (81).

Les écoles dans les pays émergents n'ont pas les mêmes projets éducationnels ou une qualité d'enseignement équivalente. Ceci rend donc difficile la comparaison avec un niveau d'étude primaire belge, ce dernier étant parfois plus poussé (85).

B. La démence chez les allochtones

La plupart des études traitant des démences chez les immigrés ont été faites aux USA, cela ne peut donc facilement s'appliquer à l'Europe (pas les mêmes migrants, migration en Europe étant beaucoup plus récente). Les caractéristiques ne sont pas les mêmes.

La prévalence de la MA est plus grande chez les Hispaniques que chez les Caucasiens non-Hispaniques Américains quels que soient leurs génotypes (86). D'autres études disent que la prévalence est la même pour ces deux populations mais plus élevée chez les Afro-Américains (87). Cependant, si on supprime la variable éducation et l'APOE, ces différences s'amenuisent (88, 89). Pour d'autres études, elles ne s'atténuent pas, il existe même une plus grande latence de consultation (90).

Si l'on compare la population japonaise émigrée avec la population japonaise du Japon, on voit que la prévalence de la MA chez ces émigrés est plus proche de celle des Américains autochtones. Il y aurait donc peut-être un facteur environnemental ou un facteur propre à cette sous-population (le niveau socio-culturel notamment) (91).

Pour les pays en voie de développement, on remarque que la prévalence est en augmentation notamment à cause des risques cardiovasculaires qui augmentent parallèlement (92).

C. La démence chez les allochtones en Belgique

Segers et al. (81) ont étudié en 2013 la population immigrée démente sur base de 1058 patients ayant consulté une clinique de la mémoire bruxelloise. Ils ont trouvé que les immigrés atteints d'une maladie d'Alzheimer ont tendance à être plus jeunes que les autochtones. Les auteurs expliquent notamment cela par le fait que l'immigration est plus récente en Europe. Dès lors, le nombre de patients âgés provenant de l'immigration va donc augmenter dans la prochaine décennie.

La population de minorités ethniques étudiée était principalement masculine ; cela suggère une future explosion du nombre de femmes atteintes dans les prochaines années, rétablissant la disparité. En effet, actuellement on a un plus grand nombre d'hommes que de femmes atteints même si le pourcentage de malades dans la cohorte femmes est plus élevé que dans la cohorte hommes. Les femmes immigrées atteintes d'une démence sont généralement plus jeunes que leurs homologues belges.

Les tests utilisés dans la pratique posent problème. Les immigrés non-européens ont un score MMSE plus bas que les immigrés européens et les Belges (même après avoir exclu les patients avec peu ou pas d'éducation formelle et avoir supprimé la variable niveau d'éducation). De plus, ce score classe comme démentes des personnes qui ne le sont pas et péjore l'évaluation de la démence d'autres patients. Même les immigrés possédant un bon niveau d'éducation sont moins réceptifs au MMSE puisqu'ils ne sont pas familiers avec la méthode, les raisons et l'importance des tests neuropsychologiques. De plus ce test présente des questions ayant moins de pertinence pour d'autres cultures. Enfin, la langue est une barrière indiscutable, des tests adaptés nécessitent d'être développés (83, 92). Ce test sous-estime les patients avec une éducation formelle basse, et s'ils obtiennent un résultat <10/30, ils ne seront pas remboursés pour les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou la mémantine (81). Le test IQCODE est alors un outil intéressant puisqu'il est insensible à l'analphabétisme (35, 81).

Une plus grande proportion de tests paracliniques chez les allochtones a été mise en évidence dans une autre étude récente en Belgique (93) afin de palier notamment à ces difficultés.

Les allochtones ont tendance à avoir un plus grand délai entre les premiers symptômes et le diagnostic. Ils consulteraient donc avec une plus grande latence car ils ont moins d'expérience avec les troubles cognitifs, l'espérance de vie étant parfois trop basse dans leur pays d'origine pour que cela soit courant (94). De plus le fait d'être « sénile » étant parfois considéré comme faisant partie de la vieillesse et n'étant pas pathologique par ces populations, un retard de consultation existe. Par ailleurs, certains aspects culturels, comme la réticence de la famille à présenter les troubles du patriarce devant les médecins, la volonté de s'en occuper eux-mêmes, peuvent aussi entrer en ligne de compte. On retrouve une atmosphère de déni et de honte (81, 84, 95).

D'un autre côté, les immigrants sont plus sujets à avoir des symptômes non-cognitifs comme des hallucinations ou des problèmes moteurs qui les mènent à des hospitalisations en gériatrie où on les testera alors pour des troubles neurocognitifs (81, 96).

Beaucoup de patients migrants deviennent bilingues par la force des choses, et puisque l'évaluation mnésique se fait dans la langue du pays d'accueil, cela pourrait poser certains soucis. Cependant, comme le montre une récente étude, c'est la langue dominante qui souffre en premier de problèmes et non la langue d'adoption. Ces patients pourraient donc, si leur niveau dans la langue d'adoption le permet, être faussement classés comme non-déments. De plus, on sait maintenant que le bilinguisme protège de la démence. Ces patients migrants seraient donc généralement moins classifiés déments car ils sont protégés de la démence mais également car le testing de la langue s'avère biaisé (97). En 2010, une étude a même permis d'établir que les patients bilingues étaient en moyenne diagnostiqués 4,3 années plus tard que les monolingues, et ce, avec des symptômes arrivant 5,1 années plus tard. L'éducation, la profession et l'immigration peuvent cependant avoir un effet certain sur ces chiffres. Le bilinguisme développé au cours de la vie des allochtones participe donc à leur réserve cérébrale (97, 98).

L'étude réalisée par *Inthasot et al.* en 2016 arrive aux observations que l'utilisation des évaluations neuropsychologiques n'est que peu recommandée chez les allochtones, au contraire des analyses de LCR qui ne sont pas dépendantes de la culture, de la langue ou d'autres paramètres (93).

V. Matériel et méthodes

Le but de notre étude est de qualifier et d'étudier les biomarqueurs du liquide céphalorachidien de la maladie d'Alzheimer dans une population composée d'allochtones et d'autochtones dont les PL ont été référées à notre centre.

Sur base de la littérature, nous avons fait les hypothèses suivantes :

- 1) Les patients allochtones vont présenter des troubles cognitifs à un âge plus jeune que les autochtones. En effet, plusieurs considérations nous font penser qu'ils devraient avoir une moindre réserve cérébrale que les autochtones.
- 2) Si la réserve cérébrale est essentiellement déterminée par le niveau d'étude, alors au même niveau d'études allochtones et autochtones du même âge devraient avoir un même niveau de pathologie.
- 3) Les patients allochtones risquent de consulter plus tard après le début des symptômes, ce qui expliquerait qu'ils aient une pathologie plus importante lors de la première consultation
- 4) Si ce sont les facteurs socio-culturels qui déterminent le plus la réserve cérébrale et le moment de la consultation, alors deux immigrations différentes devraient montrer le même taux de pathologie lorsque tous ces facteurs ont été pris en compte.

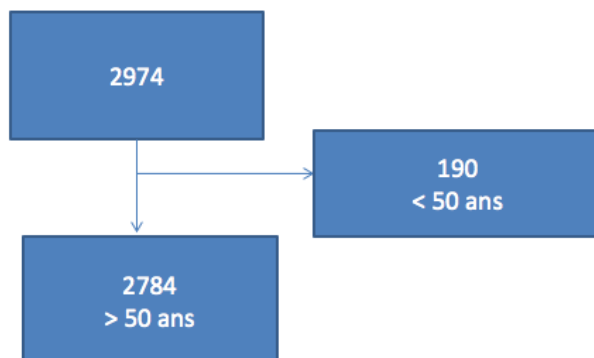
1. Sélection des participants

Notre étude rétrospective se base sur des données ayant été recueillies entre 2007 et 2014. Ces données sont issues d'un pool de 2974 patients qui ont eu une ponction lombaire diagnostique pour rechercher les marqueurs de la MA. Parmi ceux-ci, 2784 ont plus de 50 ans, ce qui équivaut à 93.6%. Ces données viennent des échantillons de LCR issus des différentes ponctions lombaires envoyés au laboratoire UCL St Luc durant cette période. Nous pouvons supposer que ces patients avaient une symptomatologie qui nécessitait de vérifier un diagnostic de MA en utilisant l'analyse du liquide céphalo-rachidien. Leur accord pour l'exploitation de leurs résultats n'est pas nécessaire étant donné que c'est une étude rétrospective. Dès lors, notre étude a été acceptée par le comité d'éthique de Saint Luc.

A. Répartition des patients selon l'âge

Pour les besoins de l'étude, nous avons décidé que nous n'utiliserions que les patients ayant un âge supérieur à 50 ans, soit un pool maintenant réduit à 2784. En effet, il est communément admis qu'en-dessous de 50 ans (l'âge influençant fortement la neurodégénérescence), la maladie d'Alzheimer survient à une fréquence trop faible. Nous avons donc estimé qu'il était inutile de considérer cette tranche d'âge dans notre travail.

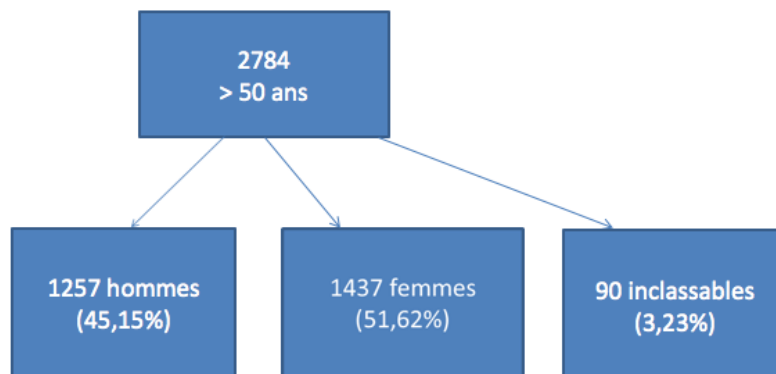
Graphique 1 : Répartition des âges dans notre population étudiée.



B. Répartition des patients selon le sexe

Ensuite, nous avons pris en compte le sexe des patients.

Graphique 2 : Répartition des sexes dans notre population étudiée de plus de 50 ans.



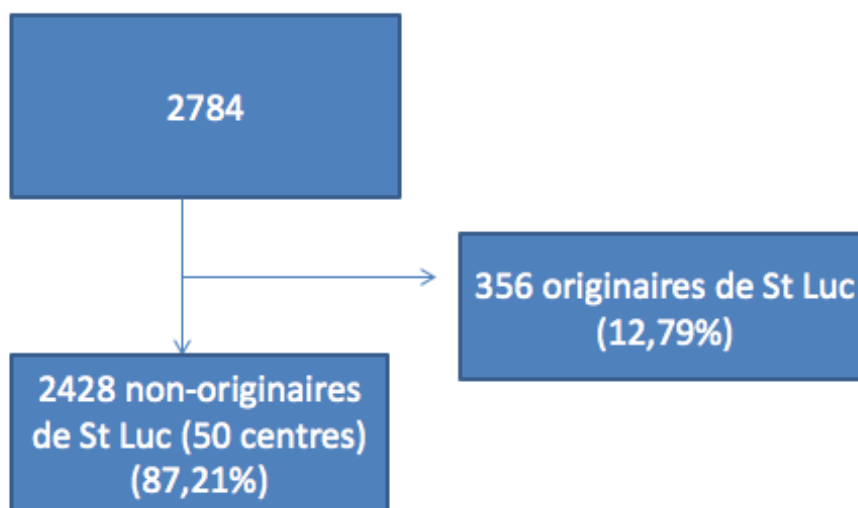
Certaines données étaient manquantes concernant nos patients, comme leur sexe.

Ceci est surtout vrai pour les patients issus de centres différents de St Luc. Sur base de leurs prénoms, nous avons pu établir que nous avons 1257 hommes, 1437 femmes et 90 indéterminables (pour cause de prénom mixte, prénom introuvable, non-référencé ou autre). La variable sexe est déterminée par « I » pour « Indéterminé », « M » pour « Masculin » et « F » pour « Féminin ».

C. Répartition des patients selon l'origine hospitalière

Par ailleurs, nous avons également divisé notre pool de patients de plus de 50 ans entre patients venant de Saint Luc Bruxelles et ceux venant d'un autre hôpital. La variable origine est binaire ; « StL » pour « Saint Luc » et « HStL » ou « Hors Saint Luc ».

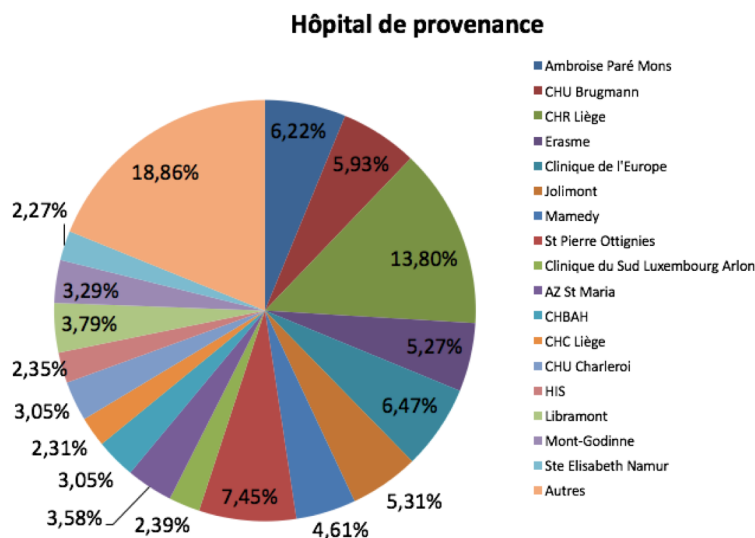
Graphique 3 : Répartition de l'origine hospitalière dans notre population étudiée



Pour le détail, voici les hôpitaux d'où proviennent nos patients hors Saint Luc :

- | | |
|--|---|
| 1) Inclassables: 7 | 26) Erasme: 128 |
| 2) Ambroise Paré Mons : 151 | 27) Clinique de l'espérance: 28 |
| 3) Clinique Sud du Luxembourg Arlon : 58 | 28) Clinique de l'Europe: 157 |
| 4) RHMS Ath: 54 | 29) Grand Hôpital de Charleroi : 20 |
| 5) AZ St Maria : 87 | 30) Regionaal Ziek Heilig Hart Leuven: 38 |
| 6) AZ Ziekenhuis: 1 | 31) HIS: 57 |
| 7) St Luc Bouge: 41 | 32) CHR HUY: 37 |
| 8) CHU Brugmann: 144 | 33) IEPER: 1 |
| 9) CH Mouscron: 2 | 34) Jolimont: 129 |
| 10) Centre Hospitalier de bois de l'Abbaye et de Hesbaye: 74 | 35) Kirchberg: 1 |
| 11) CHC Liège: 56 | 36) Libramont: 92 |
| 12) Chimay: 1 | 37) Lie: 1 |
| 13) CHIREC Basilique: 2 | 38) Malmedy: 112 |
| 14) CHIREC Braine: 11 | 39) Mont-Godinne: 80 |
| 15) CHIREC Cavell: 6 | 40) Princesse Paola: 1 |
| 16) CHIREC Léopold: 20 | 41) Soignies: 2 |
| 17) CHR Liège: 335 | 42) St Jean: 9 |
| 18) CHR Mons-Hainaut : 10 | 43) St Pierre Bruxelles: 18 |
| 19) CHR Namur: 21 | 44) St Pierre Ottignies: 181 |
| 20) CHR Verviers: 6 | 45) St Elisabeth Namur: 55 |
| 21) CHR Val de Sambre: 14 | 46) Tivoli: 45 |
| 22) CHU Charleroi: 74 | 47) Tournai Dorcas: 42 |
| 23) Clinique Notre Dame de Grâce: 6 | 48) Valida: 1 |
| 24) Laboratoire de Dinant: 2 | 49) William Lennox: 3 |
| 25) Epicura: 7 | |

Graphique 4: Répartition proportionnelle des hôpitaux dans notre population étudiée



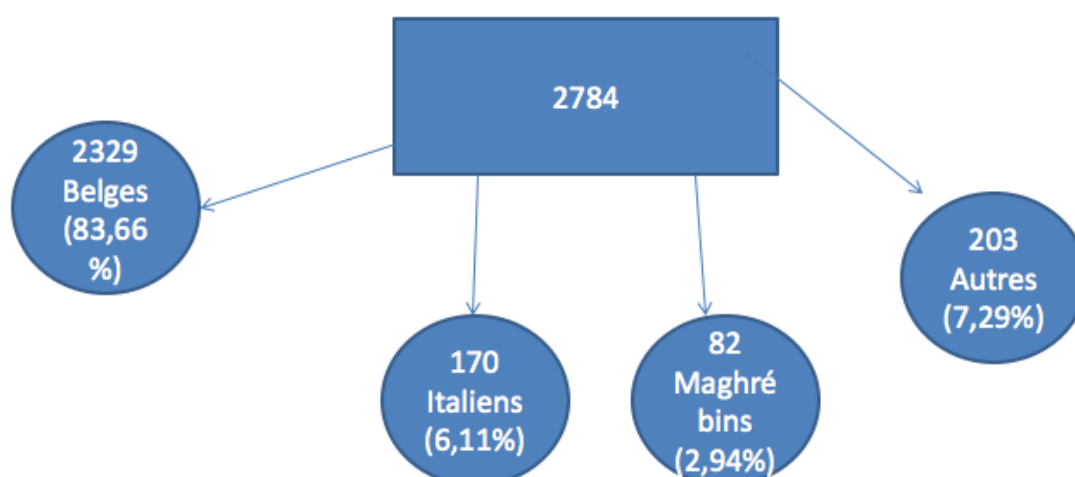
D. Répartition des patients selon l'origine ethnique présumée

Parmi ce nouveau pool établi, nous avons décidé de séparer nos patients en 4 groupes « ethniques » : « Belges », « Italiens », « Maghrébins » et « Autres ».

Ce classement d'origine ethnique a été fait sur base de leur prénom et nom de famille et non sur base de leur nationalité administrative réelle, puisque cette information était également manquante pour les patients hors St Luc. Donc, pour l'ensemble des personnes analysées, pour qualifier la nationalité, nous avons considéré que quelqu'un ayant un nom et un prénom à consonance typique était assimilé comme de l'origine ad hoc, même si officiellement cette personne est de nationalité belge. Pour le groupe « Autres », ce sont les patients ayant un nom à consonance étrangère mais qui n'est pas italien ou maghrébin. Cette classification s'est faite de façon indépendante par deux juges différents (A.I. et L.L.). 2727 sur les 2784 ont été classés de la même façon par les deux juges (coefficient kappa d'agreement entre juges a été de 0,92 (CI 0,90-0,94)). Pour les cas où l'opinion initiale a été divergente un consensus a été obtenu par discussion entre les deux juges.

Ce sont donc des origines ethniques supposées.

Graphique 5 : Répartition des origines ethniques au sein de la population étudiée



Avec les limitations de rigueur, nous pouvons comparer les proportions ethniques ici représentées dans notre échantillon avec celles de *Poulain and Perrin* pour la Belgique en l'an 2000 (80). Ces données étaient issues des registres nationaux. Notre population est principalement issue de l'immigration antérieure à l'an 2000. Dans la suite de notre mémoire, la variable population reprend nos 4 groupes cités précédemment, « B » pour « Belges », « A » pour « Autres », « I » pour « Italiens » et « M » pour « Maghrébins ».

Tableau 4 : Comparaison des ethnicités représentées dans notre étude et sur l'ensemble de la Belgique en l'an 2000.

Ethnicité	Saint Luc	Belgique (2000)
<u>Belges</u>	83,7%	91,2%
<u>Italiens</u>	6,1%	2%
<u>Maghrébins/Marocains</u>	2,9%	1,2%
<u>Autres</u>	7,3%	5,6%

Notre population allochtone n'est donc pas sous-représentée par rapport à celle de la Belgique ; elle en est environ le double (16,3% vs. 8,8%). Dans l'étude de *Segers et al.* issue d'un centre de la mémoire bruxellois, la population allochtone avait une proportion similaire à la nôtre : 18,6% (81).

E. Le contrôle de la validité des mesures des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien

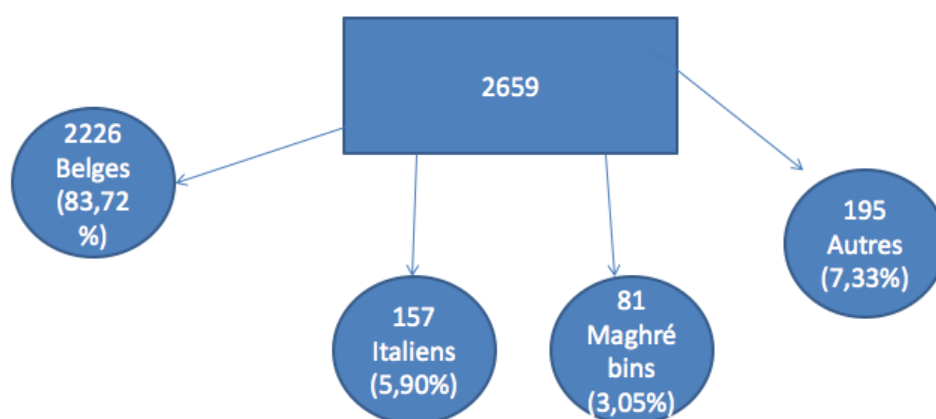
Nous avons ensuite évalué la validité des mesures pour trois marqueurs, en considérant que des valeurs anormalement basses pourraient résulter de problèmes techniques comme un liquide légèrement hémorragique ou l'utilisation des tubes de collection non conformes. Dès lors, nous avons décidé d'éliminer de l'analyse ces mesures, comme suit :

- Pour l'amyloïde β un taux inférieur ou équivalent à 75pg/ml : 58 patients exclus (2,1%). Les patients exclus se répartissent de cette manière : 4 « Autres », 5 « Italiens », 1 « Maghrébins » et 48 « Belges ».
- Pour la protéine TAU un taux inférieur à 45pg/ml : 67 patients (2,46%). De plus, 1 patient avec une valeur de TAU très élevée (800 000pg/ml) a été éliminé car celle-ci était évidemment impossible et résultait vraisemblablement d'une erreur d'encodage. Parmi ces 67 patients, il y avait 8 « Italiens », 0 « Maghrébins », 55 « Belges » et 4 « Autres ».

Ces seuils ont été établis par le promoteur Adrian Ivanoiu sur base de son expérience avec ces analyses.

Le restant, 2659 échantillons, sera ensuite analysé.

Graphique 6 : Répartition des origines ethniques au sein de la population étudiée après rejet des valeurs problématiques



Etant donné que, nous ne possédons la valeur de pTau que pour 397 patients nous n'avons pas inclus cette variable dans les analyses ultérieures.

F. Répartition des diagnostics cliniques connus

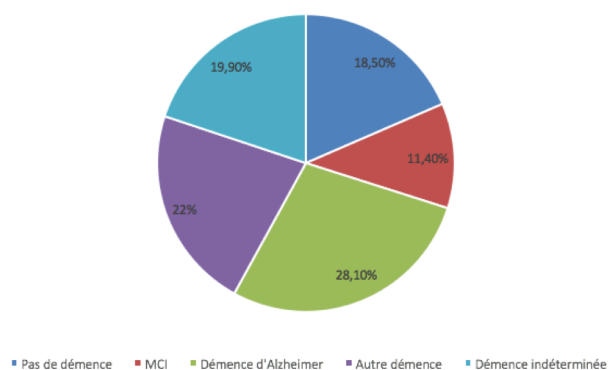
Par ailleurs, nous disposons du diagnostic clinique pour une partie des patients ponctionnés (principalement des patients venant de St Luc).

68 n'avaient pas de démence, 42 étaient MCI, 103 étaient Alzheimer, 81 étaient d'une autre démence qu'Alzheimer et 73 étaient d'une démence indéterminée.

81,5% des ponctions ont donc été faites sur des patients qui sont également diagnostiqués « déments » ou en devenir (MCI, Démence d'Alzheimer, Autre démence, Démence indéterminée).

Le diagnostic a été établi à partir de la clinique, des examens neuropsychologiques et des examens complémentaires autres que les marqueurs du LCR.

Graphique 7: proportion des différents diagnostics retrouvés dans la population étudiée.



G. Répartition des patients sur base du niveau socio-culturel (NSC)

Nous disposons du diagnostic initial pour les patients qui ont été traités à Saint Luc ainsi que leur niveau d'éducation sur base du testing neuropsychologique ou bien de leur dossier. Nous avons subdivisé le sous-groupe de patients où nous disposons de cette information en 3 groupes : (1) « Bas », (2) « Intermédiaire » et (3) « Haut ». Le groupe 1 correspond à un diplôme d'étude Primaire maximum, 2 à Secondaire maximum et 3 à Tertiaire maximum.

2. Analyses statistiques

Sachant que parmi les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer nous retrouvons l'âge, le sexe et le niveau socio-culturel, nous avons décidé d'effectuer nos analyses statistiques dans notre pool de patients en prenant en compte ces facteurs.

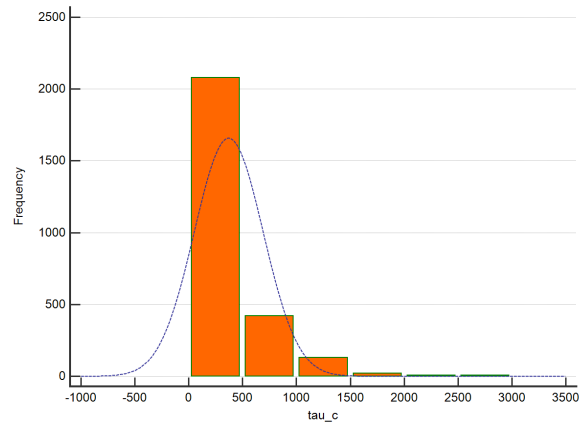
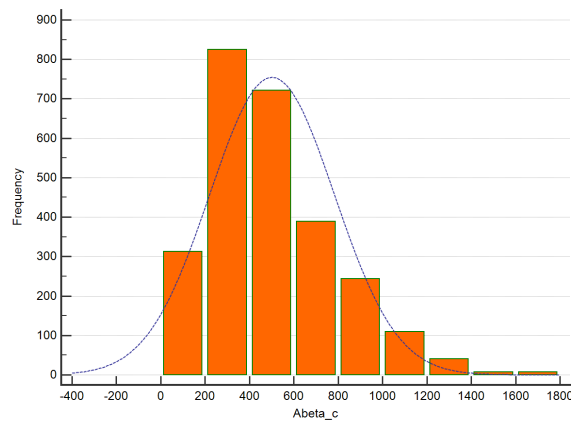
Puisque selon notre hypothèse initiale, le fait d'être allochtone peut influencer l'entrée dans la maladie d'Alzheimer, nous avons croisé les données d'âge, de sexe et du NSC dans ces sous-groupes de patients allochtones (« I », « M », « A »). Comme les allochtones pourraient avoir consulté à un âge différent des autochtones, qu'ils sont plus susceptibles d'être des hommes et qu'ils pourraient avoir une éducation moindre que la moyenne des autochtones nous avons décidé, après une première analyse, de former des groupes de patients appariés pour l'âge et le sexe et, pour ceux dont l'information était disponible, pour le NSC.

Nous avons donc apparié une personne du groupe « Belges » avec une personne du groupe « Italiens » et une personne du groupe « Belges » avec une personne du groupe « Maghrébins ». Nous n'avons pas apparié les patients du groupe « Autres » étant donné que les populations n'étaient pas significativement différentes (cf. analyses infra). Lorsque plusieurs partenaires de binômes étaient possibles sur base des critères âge et sexe, un patient parmi ceux qui remplissaient les critères a été choisi au hasard.

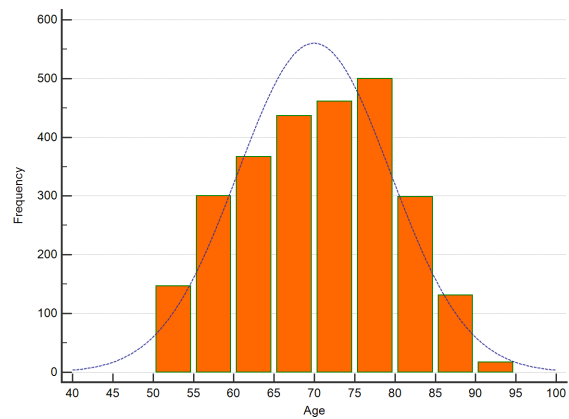
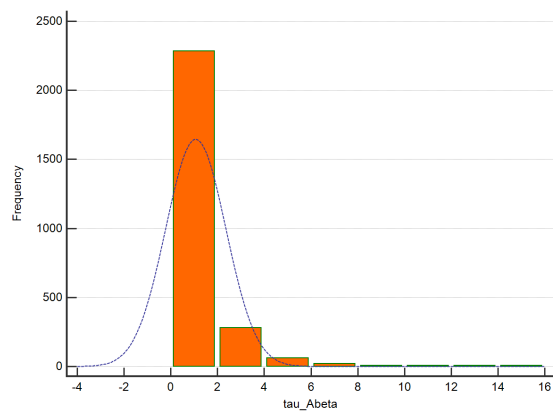
Pour les analyses statistiques nous avons opté pour un test de χ^2 lorsque les variables étaient non continues.

Pour les variables continues, nous avons choisi un test de Mann-Whitney. Nous avons choisi ce test car après modélisation de notre population pour l'âge, pour la valeur TAU, pour l'amyloïde et pour le rapport TAU/amyloïde (*Graphiques 8-11*), nous avons remarqué que notre population ne suivait pas une distribution normale ; un test non-paramétrique était donc ce qui était le plus pertinent. Bien que Mann-Whitney soit généralement utilisé pour des petits échantillons ($n < 30$) avec variable continue (car ceux-ci ne suivent généralement pas une distribution normale), ce test est néanmoins opportun dans notre analyse au vu de la distribution de notre échantillon. Dans un souci d'uniformité des analyses et d'adaptation à cette distribution, nous avons opté pour ce test non-paramétrique pour la suite de nos analyses de variables continues.

Graphique 8 : Distribution de l'A β dans notre population. Graphique 9 : Distribution de TAU dans notre population



Graphique 10 : Distribution de TAU/A β dans notre population. Graphique 11 : Distribution de l'âge dans notre population



Le logiciel Excell® nous a permis de traiter les données et le logiciel MedCalc® nous a permis d'effectuer les analyses statistiques.

Powerpoint® et MedCalc® nous ont permis les modélisations sous forme de graphiques.

VI. Résultats

Pour la partie résultats, nous exposerons seulement les chiffres et graphiques que nous avons jugé pertinents pour la compréhension générale. L'ensemble des annexes relatives à la partie statistique est mise à la disposition du lecteur s'il le désire sur le lien suivant jusqu'à la date de présentation du mémoire.

(<https://www.dropbox.com/sh/ymdpka311t6ucsp/AABqMrVBvV-HCE5LnnjMgKMXa?dl=0>).

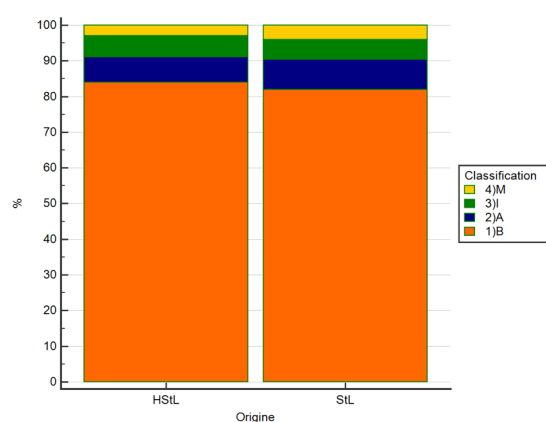
1. Analyse sur l'ensemble de l'échantillon

Cette analyse a été effectuée sur 2659 patients dont 2226 « Belges », 195 « Autres », 157 « Italiens » et 81 « Maghrébins ».

A. Analyse de la variable « origine ethnique » en fonction de la provenance de l'échantillon

L'hypothèse sur laquelle nous avons basé notre première analyse est que les populations ethniques viennent de manière égale de St Luc ou hors Saint Luc (cf. *Annexe 1.A du document Annexes Statistiques*). Nous constatons que les pourcentages des patients allochtones parmi les échantillons St Luc versus Hors St Luc sont très proches. L'analyse statistique montre que la valeur $p = 0,5331$, donc que l'hypothèse nulle ne peut être rejetée. Les populations ont donc la même répartition St Luc/Hors Saint Luc.

Graphique 12 : Distribution de l'origine ethnique en fonction de la provenance de l'échantillon

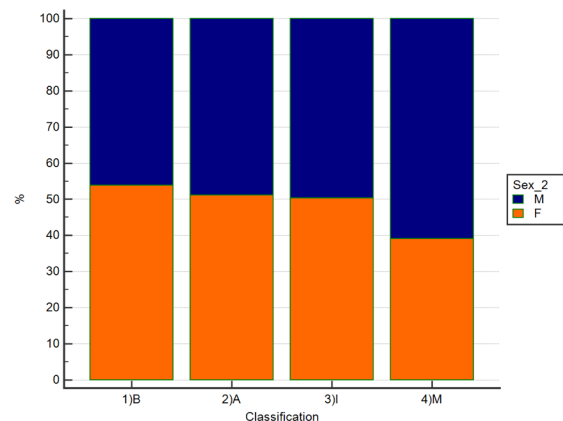


B. Analyse de la variable « origine ethnique » en fonction du sexe

L'hypothèse nulle serait que les populations sont de même répartition de sexe dans les différents groupes ethniques. Une première analyse qui prend en compte les trois possibilités (sexe « M », « F » ou « I ») montre une forte présomption contre l'hypothèse nulle ($P < 0,0001$). Toutefois, les populations sont visiblement plus souvent « Indéterminables » chez les

« Autres » et les « Maghrébins » (13,8% et 21%) que chez les « Belges » (1,7%) ou les Italiens (2,5%). Si on ne regarde que « Masculin » et « Féminin », la répartition est globalement semblable pour chaque origine ethnique ($P=0,1022$) (voir *Graphique 13*). Néanmoins, chez les « Maghrébins » on constate 60,9% d'hommes alors que le pourcentage d'hommes est de 49,7%, 48,8% et 46,2%

Graphique 13 : Distribution du sexe en fonction de l'origine ethnique



chez les « Italiens », « Autres » et « Belges », respectivement. Une comparaison directe entre les « Belges » et les « Maghrébins » sur cet aspect montre que la différence de répartition hommes / femmes est significative ($P=0,0199$). Au vu du grand nombre d' « Indéterminés » chez les « Maghrébins » (21%), ceci ne sera vrai que si la répartition « Masculin »/ « Féminin » est équilibrée au sein des « Indéterminés ».

Ceci est bien en accord avec l'explication de disparité Homme/Femme évoquée au point 6.A. Les détails sont disponibles dans *l'Annexe 1.B*.

C. Analyse de la variable « sexe » en fonction de l'origine de l'échantillon

L'hypothèse nulle où l'on retrouve les différents sexes de façon égale à St Luc ou en dehors de St Luc a un $P = 0,0134$. On peut donc raisonnablement affirmer qu'il y a statistiquement plus de femmes en dehors de Saint Luc et plus d'hommes à Saint Luc (52,3% vs. 44,3% en dehors de St Luc et 44,6% vs. 52,8% à St Luc). Les « Indéterminables » se retrouvent dans la même proportion de chaque côté. Les détails sont disponibles dans *l'Annexe 1.C*.

D. Analyse de la variable « origine ethnique » en fonction de l'âge

Un test non-paramétrique de Mann-Withney a été fait sur la population « Belge » et « Italienne », « Belge » et « Maghrébine » puis « Belge » et « Autre » pour l'âge.

L'hypothèse nulle étant que la distribution de l'âge était la même.

Tableau 5 : Variable origine ethnique en fonction de l'âge

	<u>B</u>	<u>A</u>	<u>It</u>	<u>Mg</u>	<u>B vs. A</u>	<u>B vs. I</u>	<u>B vs. M</u>
<u>Age*</u>	71 (64-78)	70 (60-78)	66 (60-74)	62 (57-71)	/	/	/
<u>Valeur P</u>	/	/	/	/	0,1219	<0,0001	<0,0001

Légende : * : médiane (interquartile)

Le détail des données est présent dans *les Annexes 1.D*.

Nous pouvons donc conclure que la distribution de l'âge chez nos patients « Belges » est significativement différente de celle des « Italiens » et tend vers un âge plus élevé (71 vs. 66), de même que de celle des « Maghrébins » (71 vs. 62). Rappelons que ceci signifie que les patients « Belges » de l'échantillon ont subi des ponctions lombaires à un âge plus avancé que les patients « Italiens » ou « Maghrébins », quelle que soit la pathologie sous-jacente. Cependant pour la population « Autres » nous ne pouvons dire que la distribution est significativement différente.

E. Analyse de la variable « sexe » en fonction de l'âge

Nous avons également voulu voir si la répartition de l'âge chez les hommes et les femmes était la même. Pour cela, nous avons effectué aussi un test de Mann-Withney.

Comme mentionné dans *l'Annexe 1.E*, $P = 0,5956$, nous pouvons donc affirmer que la distribution de l'âge est semblable chez les patients que chez les patientes.

F. Analyse de la variable « origine de l'échantillon » en fonction de l'âge

D'autre part, nous avons effectué la même démarche pour l'âge et l'origine hospitalière.

Ici à nouveau, $P = 0,2506$, donc nous pouvons affirmer que les populations St Luc et Hors St Luc ont une répartition d'âge semblable. Le détail est disponible dans *l'Annexe 1.F*.

G. Analyse des facteurs âge, sexe, origine ethnique et origine hospitalière en fonction du niveau socio-culturel

Tableau 6 : Résumé des analyses des facteurs âge, sexe, origine ethnique et origine hospitalière en fonction du niveau socio-culturel

	<u>Bas</u>	<u>Intermédiaire</u>	<u>Haut</u>	<u>Total</u>
Nombre	115	83	107	305
Age*	66 (60-73) \$	71 (61-78) £	69 (62-77) £	68 (61-76)
Sexe % F-I-M	45,2 - 4,3 - 50,4	48,2 - 0 - 51,8	32,7 - 3,7 - 63,6	41,6- 3,0 - 55,4
Origine % HStI-StL	6,1 - 93,9	6 - 94	7,5 - 92,5	6,6 - 93,4
Origine ethnique	31,2 - 54,2 - 78,9 -	30,8 - 8,3 -15,8 -	38,0 - 37,5 - 5,3 -	100 – 100 – 100 -
% B-A-I-M	75,0 \$	8,3 \$	16,7 \$	100

Légende : * : Médian (quartiles) ; n : nombre ; \$: les valeurs sont significativement différentes entre les groupes, £ : significativement différent par rapport au groupe « Bas »

Le *Tableau 6* a été réalisé sur base des *Annexes 1.G*.

Un test de χ^2 a été effectué entre le sexe, l'origine hospitalière, l'origine ethnique, le diagnostic initial et le niveau socio-culturel (NSC). Concernant l'âge, nous avons utilisé le test de Mann-Withney.

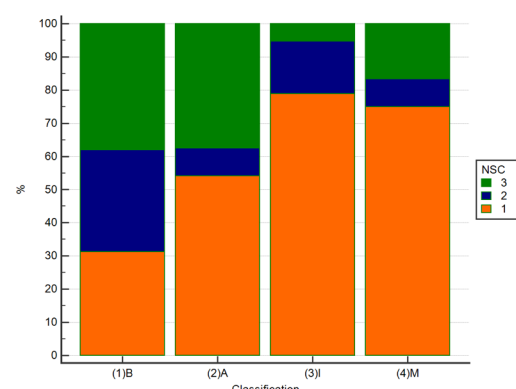
Les sous-populations ethniques sont statistiquement de niveau socio-culturel différent. Nous voyons que les « Autres » (54,2%), les « Italiens » (78,9%) ainsi que les « Maghrébins » (75%) sont majoritairement de niveau « Bas ».

Les patients de NSC plus bas subissent donc statistiquement des ponctions lombaires à un âge plus jeune que les « Intermédiaires » et « Haut ».

P = 0,9300, on peut donc affirmer que les groupes « Intermédiaires » et « Haut » ne sont pas sensiblement différents.

Etant donné que les groupes de NSC « Intermédiaires » et « Haut » ne sont que peu représentés par les patients « Italiens » et « Maghrébins » (n=7) et ne sont pas différents, nous centrerons nos analyses statistiques sur le NSC « Bas ».

Graphique 14 : Distribution du niveau socio-culturel selon l'origine ethnique



H. Analyse des marqueurs du LCR en fonction de l'origine ethnique

Le but de notre mémoire étant de tester la validité des tests diagnostiques dans une population d'allochtones et les différentes caractérisations des sous-groupes ayant été précédemment faites, nous allons pouvoir travailler sur leurs rapports avec les valeurs de l'amyloïde $\beta 42$, de TAU et du rapport TAU/Amyloïde $\beta 42$. Etant donné que le clinicien travaille la plupart du temps en cut-offs, nous avons également analysé la proportion de patients ayant des valeurs pathologiques (selon les cut-offs en vigueur aux CUSL) dans chaque sous-groupe. Nous avons donc établi le pourcentage d'échantillon avec un taux « Normal » et « Anormal ».

Tableau 7 : Résumé des données obtenues pour chaque groupe ethnique

	<u>Belges</u>	<u>Autres</u>	<u>Italiens</u>	<u>Maghrébins</u>
<u>Nombre</u>	2226	195	157	81
<u>Amyloïde $\beta 42$ (pg/ml) *</u>	439 (296-657)	463 (305-642)	428 (287-661)	433 (277-682)
<u>Anormal/Normal %</u>	48,4/51,6	45,4/54,6	50,6/49,4	49,4/50,6
<u>TAU (pg/ml) *</u>	268 (164-450)	264 (171-411)	264 (171-548)	295 (172-454)
<u>Anormal/Normal %</u>	48,6/51,4	44,4/55,6	46,3/53,7	51,9/48,1
<u>TAU/A$\beta 42$</u>	0,62 (0,31-1,32)	0,54 (0,31-1,17)	0,68 (0,31-1,51)	0,60 (0,30-1,63)
<u>Anormal/Normal %</u>	49,1/50,9	43,7/56,3	51,5/48,5	49,4/50,6

Légende : * médiane (interquartile) ;

Tableau 7 réalisé sur base des Annexes 1.H.

Les différents groupes ethniques ne diffèrent pas significativement ($P < 0,1$) en ce qui concerne les valeurs des biomarqueurs après nos analyses intergroupes en Mann-Withney (cf Annexes 1.H).

I. Analyse des marqueurs du LCR en fonction du sexe et de l'origine hospitalière

Nous avons également analysé les valeurs de biomarqueurs en fonction du sexe et de l'origine hospitalière. Le tableau suivant a été réalisé sur base des *Annexes 1.I*.

Tableau 8 : Résumé des valeurs de biomarqueurs en fonction du sexe ou de l'origine de l'échantillon

	<u>Total</u>	<u>Sexe</u> <u>M / F</u>	<u>Origine échantillon</u> <u>StL / HStL</u>
<u>Nombre</u>	2659	1208/1365 (+ 86 I)	345/2314
<u>Amyloïde β42 (pg/ml)*</u>	440 (296-656)	<u>M</u> : 442,5 (293-633)	<u>StL</u> : 499 (379-730) \$
<u>Anormal/Normal %</u>	48,4/51,6	47,8/52,2	36,5/63,5 \$
		<u>F</u> : 435 (298-670)	<u>HStL</u> : 430 (285-641) \$
		49,2/50,8	50,2/49,8 \$
<u>TAU (pg/ml)*</u>	268 (166-451)	<u>M</u> : 260,5 (159-435) \$	<u>StL</u> : 339 (210-564) \$
<u>Anormal/Normal %</u>	45,9/54,1	44,1/55,1	55,9/44,1 \$
		<u>F</u> : 275 (175-480) \$	<u>HStL</u> : 259 (160-435) \$
		47,5/52,5	44,4/55,6 \$
<u>TAU/Aβ42</u>	0,62 (0,31-1,33)	<u>M</u> : 0,59 (0,31-1,28)	<u>StL</u> : 0,67 (0,31-1,38)
<u>Anormal/Normal %</u>	48,6/51,4	47,1/52,9	51,0/49,0
		<u>F</u> : 0,66 (0,31-1,38)	<u>HStL</u> : 0,61 (0,31-1,32)
		50,3/49,7	48,2/ 51,8

Légende : * médiane (interquartile) ; \$: les valeurs sont significativement différentes entre les groupes ; I : Indéterminable ; F : Féminin ; M : Masculine ; StL : Saint Luc ; HStL : Hors Saint Luc

En ce qui concerne le sexe, il n'y a que la valeur absolue de TAU qui est significativement plus grande dans le sexe féminin. La proportion de valeur anormale ne l'est pas.

Pour l'origine de l'échantillon, le biomarqueur TAU est significativement moins pathologique dans les autres hôpitaux qu'à Saint Luc mais cette tendance s'inverse pour l'A β 42. Lorsque le rapport entre les deux est réalisé, cette différence se supprime.

J. Analyses des biomarqueurs du LCR en fonction du niveau socio-culturel

Maintenant, puisqu'une de nos hypothèses était que le niveau socio-culturel était différent entre les allochtones et les autochtones (et confirmé dans le *Tableau 6*), nous allons effectuer nos tests statistiques des biomarqueurs en fonction du niveau socio-culturel.

Tableau 9 : Valeurs de biomarqueurs obtenues pour chaque niveau socio-culturel

	<u>NSC Bas</u>	<u>NSC Intermédiaire</u>	<u>NSC Haut</u>
<u>Nombre</u>	115	83	107
<u>Amyloïde β42*</u>	482 (380-643)	510 (386-764)	551 (376-788)
<u>Anormal/Normal %</u>	39,1/60,9	37,3/62,7	37,4/62,6
<u>TAU*</u>	327 (193-500)	347 (215-578)	338 (231-572)
<u>Anormal/Normal %</u>	52,2/47,8	55,4/44,6	58,9/41,1
<u>TAU/Aβ42*</u>	0,60 (0,34-1,28)	0,80 (0,30-1,54)	0,76 (0,30-1,33)
<u>Anormal/Normal %</u>	48,7/51,3	51,8/48,2	52,3/47,7

Légende : * Médiane (interquartile) ; \$: les valeurs sont significativement différentes entre les catégories ;

En ce qui concerne le niveau socio-culturel, nous ne retrouvons pas de différence significative de répartition des valeurs de biomarqueurs. Les détails sont disponibles dans les Annexes 1.J.

2. Analyse croisée entre le sous-groupe de l'échantillon dont le diagnostic est connu et l'origine ethnique

Tableau 10 : Analyse croisée entre l'origine ethnique dans le sous-groupe dont le diagnostic est connu

	<u>Pas démence</u>	<u>MCI</u>	<u>Alzheimer</u>	<u>Non-Alzheimer</u>	<u>Autre démence</u>
<u>Nombre</u>	68	42	103	81	73
<u>Origine ethnique</u>	76,5 - 13,2 - 2,9 - 7,4	85,7 - 7,1 - 7,1 - 0	83,5 - 6,8 - 6,8 - 2,9	82,7 - 8,6 - 4,9 - 3,7	80,8 - 6,8 - 6,8 - 5,5
<u>% B-A-I-M</u>					

Légende : * : Médian (quartiles) ; \$: les valeurs sont significativement différentes entre les groupes.

Les données sont tirées des *Annexes 2* où nous avons effectué le test de χ^2 pour ces variables non-continues afin de caractériser nos sous-groupes.

Nous pouvons dire que le diagnostic initial n'est pas fonction de l'origine ethnique ($P=0,7373$).

3. Analyse des groupes d'appariés âge-sexe

A. Analyses biomarqueurs du LCR sur les groupes d'appariés.

Nous avons ensuite établi des binômes constitués d'un allochtone et d'un autochtone (sur base du sexe et de l'âge) afin de pouvoir comparer les données de la manière la plus pertinente possible et de pouvoir ainsi seulement comparer sur l'origine ethnique. En effet, nous avons vu que l'âge et le sexe pouvaient être des facteurs de risque influençant la survenue de la maladie.

Ceci permettra de voir si variation il y a pour chaque binôme en fonction de la valeur de la protéine TAU, de l'Amyloïde β et de leur rapport.

Au vu de l'absence de divergence entre la population « Belge » et la population « Autres » établie dans les précédentes analyses, nous avons décidé de ne pas appairier les « Autres ».

Tableau 11 : Résumé des données obtenues pour chaque groupe ethnique d'appariement

	<u>Belges appariés</u>	<u>Italiens appariés</u>	<u>Belges appariés</u>	<u>Maghrébins</u>
	<u>Italiens</u>	<u>Belges</u>	<u>Maghrébins</u>	<u>appariés Belges</u>
<u>Nombre</u>	72	71	82	81
<u>Amyloïde β42</u>	449 (283-664)	447 (308-755)	492 (290-720)	433 (277-682)
<u>(pg/ml)*</u>	47,9/52,1	47,2/52,8	39,0/ 61,0	49,4/50,6
<u>Anormal/Normal</u>				
<u>%</u>				
<u>TAU (pg/ml)*</u>	161 (87-343) \$	309 (163-589) \$	165 (93-313) \$	295 (172-454) \$
<u>Anormal/Normal</u>	31,9/68,1 \$	50,7/49,3 \$	26,8/73,2 \$	51,9/48,1 \$
<u>%</u>				
<u>TAU/Aβ42*</u>	0,36 (0,18-0,80) \$	0,72 (0,28-1,50) \$	0,34 (0,21-0,75) \$	0,60 (0,30- 1,63) \$
<u>Anormal/Normal</u>	29,2/70,8 \$	52,1/47,9 \$	30,5/69,5 \$	49,4/50 \$
<u>%</u>				

Légende : * médiane (interquartile) ; \$: les valeurs sont significativement différentes entre les couples

Les détails sont disponibles dans les *Annexes 3.A*.

Les valeurs de TAU et du rapport TAU/A β sont significativement différentes entre les allochtones et les autochtones.

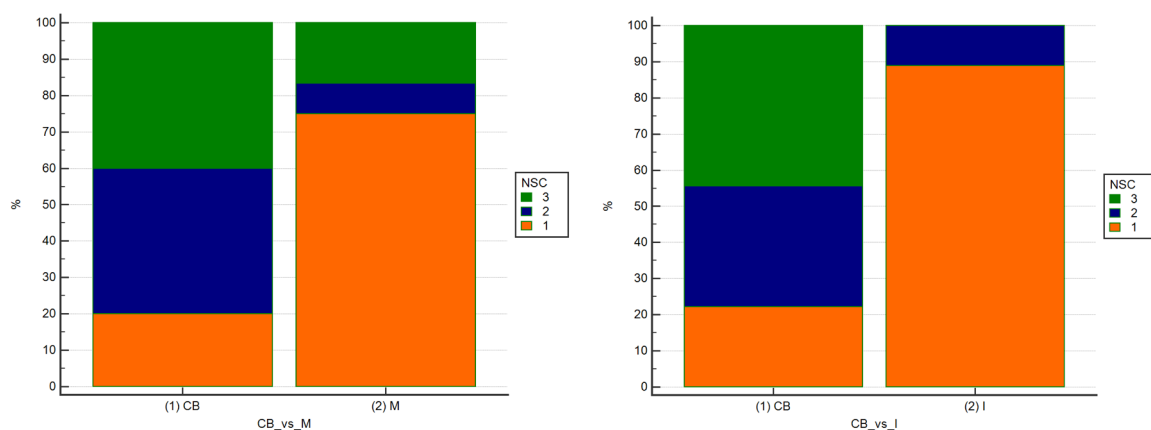
B. Analyse du niveau socio-culturel des groupes d'appariés

Nous avons ensuite caractérisé les Couples Belge-Maghrébin (CBM) et Belge-Italien (CBI). Etant donné que le niveau socio-culturel était une de nos principales hypothèses expliquant les divergences entre les autochtones et les allochtones, nous avons pratiqué un χ^2 . Les résultats sont disponibles dans *les Annexes 3.2*. Cependant, les échantillons ne sont pas très conséquents pour en faire une analyse certaine (n= 22 pour CBM et n=18 pour CBI).

0,01<P<0,05, nous avons donc une forte présomption contre l'hypothèse nulle ; les niveaux socio-culturels ne sont pas statistiquement répartis de la même manière entre les « Maghrébins » et leur binôme associé. 80% des « Belges » sont de niveau 2 ou 3 contre 25% des « Maghrébins ». Nous pouvons donc conclure que statistiquement la population « Belge » issue des binômes a un niveau socio-culturel plus élevé.

Pour les CBI, nous pouvons rejeter l'hypothèse nulle où les populations sont statistiquement de même répartition de niveau socio-culturel. 77,7% des « Belges » ont un niveau « Intermédiaire » ou « Haut » contre 11% des « Italiens ».

Nous avons également voulu voir la répartition des diagnostics initiaux retrouvés dans nos binômes.



Nos analyses nous ont montré que statistiquement la répartition des diagnostics initiaux n'est pas différente entre notre population de « Belges couplés » à la population de « Maghrébins ». Cependant, nous pouvons tout de même remarquer que 50% des « Belges » sont sans démence, contre 33,3% des « Maghrébins ».

Tout comme les « Maghrébins », les diagnostics initiaux n'ont pas une répartition statistiquement différente entre les « Belges » et les « Italiens » ($P>0,1$).

La différence de patients sans démence est moins frappante ici (22,2% contre 10%).

4. Analyses autochtones vs. allochtones au sein d'un même groupe de NSC

Comme le NSC « bas » est le plus représenté dans notre population allochtone (cf. *Tableau 6*) et que l'échantillon « Italiens » est de caractéristiques proches du « Maghrébins », nous avons combiné les deux populations en un groupe unique d'allochtones.

Tableau 12 : Comparaison de la population autochtone à la population allochtone pour un même NSC

	« Belges » NSC « Bas »	« Italiens » + « Maghrébins » NSC « Bas »
<u>Sexe % F-I-M</u>	51,3 – 1,3 – 47,4	33,3 – 8,3 – 58,3
<u>Age*</u>	68 (60-75) \$	62 (57-68) \$
<u>Amyloïde β42 (pg/ml)*</u>	474 (364-628)	575 (359-778)
<u>Anormal/Normal %</u>	39,7/60,3	37,5/62,5
<u>TAU (pg/ml)*</u>	323 (190-493)	341 (180-696)
<u>Anormal/Normal %</u>	51,3/48,7	54,2/45,8
<u>TAU/Amyloïde β42*</u>	0,64 (0,31-1,24)	0,56 (0,36-1,47)
<u>Anormal/Normal %</u>	50,0/50,0	45,8/54,2

Légende : * : Médian (quartiles) ; \$: différence significative

La seule différence significative si on supprime la variable NSC est l'âge. Il y a environ 5 ans de différence entre les allochtones et autochtones de même niveau socio-culturel.

Les données sont tirées des *Annexes 4*.

VII. Discussion

Concernant les deux populations d'allochtones principalement étudiées dans notre travail, très peu d'études ont été réalisées dans leur pays d'origine. Il aurait en effet été intéressant de pouvoir comparer nos données avec d'autres études, afin de voir s'il existait une différence au niveau des biomarqueurs. La différence ainsi observée dans notre étude aurait pu ainsi être hypothétiquement imputée à un facteur génétique ou environnemental.

Une étude a été réalisée sur une population gériatrique italienne de >65 ans et en moyenne de 78 ans (contre 70 dans la nôtre) référée à l'Unité d'évaluation d'Alzheimer en 2017 par *Dolci et al.* 41% des patients ont été considérés comme non-déments selon les critères NIA-AA. Les valeurs disponibles dans leur étude pour comparer nos biomarqueurs ne sont cependant que mentionnées en moyenne : 687pg/ml pour l'A β et 192pg/ml pour la protéine TAU (99). La moyenne étant influencée par les extrêmes, ces données doivent être interprétées avec prudence dans notre comparaison. Nous avons obtenu une moyenne de 501pg/ml pour l'A β et de 370pg/ml pour TAU dans notre échantillon. Si la variance de l'étude de *Dolci et al.* (qui n'est malheureusement pas mentionnée) était équivalente à la nôtre, nous pourrions dire que notre population a des valeurs plus pathologiques que la population autochtone italienne et est donc plus sévèrement atteinte.

Pour la population maghrébine, nous n'avons pas trouvé d'étude pour comparer.

L'immigration italienne ayant principalement débuté en 1946 avec les accords d'après-guerre et la maghrébine en 1956 voire 1964 avec Marcinelle et les accords avec le Maroc, on pourrait s'attendre à une différence d'âge d'environ 15 ans entre les deux populations. Cependant, si on regarde les médianes et quartiles d'âge on voit que les « Italiens » ne sont que 3-4 ans plus vieux que les « Maghrébins » (66 – 60/74 vs. 62 – 57/71). Ceci peut être dû soit à une latence plus grande des « Maghrébins » dans leur consultation, soit à une plus grande précocité des « Italiens » dans les leurs, soit aux deux.

Le fait que nous ayons le double d'allochtones dans notre étude par rapport à la proportion vivant en Belgique, nous fait émettre plusieurs hypothèses. Nous avons mis en évidence que l'effectif total des patients venant de centres bruxellois est >500 soit $\pm 1/5$ de notre étude lors de la classification par hôpitaux d'origine. La population belge fait environ 11 millions

d'habitants contre 1 million pour la bruxelloise. Notre population est donc avant tout bruxelloise, si l'on considère que l'on consulte dans l'hôpital le plus proche. Bruxelles est la région de la Belgique où il y a la plus grande proportion d'allochtones (28,1% à Bruxelles contre 9,1% pour l'ensemble de la Belgique en 2009) (100).

Nos chiffres ont été peut-être également amplifiés par la méthode employée pour classer les origines ethniques. En effet, une personne avec un nom et un prénom à consonance typique d'allochtone sera peut-être belge au registre national alors que classée comme allochtone dans notre méthode.

Nous ne pouvons pas exclure, bien entendu, que les allochtones consulteraient peut-être plus que les autochtones en cas de troubles cognitifs. Cette différence pourrait être due à une plus grande attention portée aux symptômes comme le suggère *Segers et al.* (81). *Mukadam et al.* et *Al-Krenawi et al.* (95, 96) suggèrent au contraire une moindre fréquence de consultation à cause de raisons culturelles. Nous pouvons également envisager que les allochtones nécessiteraient plus souvent des ponctions lombaires que les autochtones à cause de la difficulté de réaliser des tests cognitifs. C'est ce qui est aussi suggéré par *Inthasot et al.* (93). On pourrait penser qu'un facteur génétique puisse influencer les populations du pourtour méditerranéen. Cependant le pourtour méditerranéen est souvent protégé par le mode de vie et d'alimentation (*french paradox*) (28) ou la génétique plus favorable au niveau d'APOE (101).

Notre principale hypothèse était que les allochtones avaient une maladie plus précoce et plus sévère que les autochtones. C'est effectivement ce qui est mis en évidence par les appariements réalisés. Nous pensions que cette différence était due au NSC plus bas observé chez les allochtones. Toutefois, si l'on compare la population allochtone avec l'autochtone pour un même NSC, nous voyons que cette dernière est environ 5 ans plus âgée. Une variable forte, autre que le NSC, entre donc en ligne de compte.

Nous supposons donc que le « capital réserve cérébral » part plus tôt dans la population allochtone et cela ne vient pas seulement du NSC.

Alternativement, l'on peut rétorquer que pour des raisons à déterminer, les populations immigrées consultent beaucoup plus tôt. Si cela était le cas, toutefois, l'on devrait avoir une maladie moins avancée, avec des valeurs de biomarqueurs moins pathologiques chez ces

patients or ce n'est pas le cas (même valeurs des biomarqueurs pour les deux groupes appariés qui ne diffèrent donc que par l'âge).

A même NSC, un allochtone méditerranéen devrait, selon différentes études, être protégé par son bilinguisme, son mode de vie ou sa génétique (28, 97, 98, 101), ce qui n'est vraisemblablement pas suffisant pour atteindre les mêmes valeurs de biomarqueurs que les autochtones au même âge.

On pourrait se demander si le classement NSC effectué est bien correct. En effet, la qualité de l'enseignement n'est pas la même pour tous les pays, un NSC « Bas » en Belgique équivaut peut être à un NSC « Intermédiaire » ailleurs (85). Il faudrait donc peut-être évaluer le capital cognitif intergroupe sur autre chose que le niveau de scolarité, afin de bien comparer deux populations équivalentes.

Une population autochtone en Italie ou au Japon ayant vraisemblablement des résultats meilleurs que l'équivalent émigré, on peut se demander si cette dernière population n'a pas déjà subi d'autres facteurs de risque auparavant (91, 99). Il est difficile à imaginer que la génétique soit différente entre les populations ayant décidé d'émigrer et leurs contreparties qui sont restées sur place. Par contre, l'on peut penser que c'est la tranche la plus pauvre de la population qui a été impliquée dans l'émigration de masse et que ces personnes ont subi des conditions particulièrement difficiles *in utero* et pendant la petite enfance (malnutrition, peut-être abus divers, etc.) qui les ont rendus particulièrement vulnérables au développement des démences bien plus tard. Cet effet a été décrit pour les maladies cardio-vasculaires et aussi pour d'autres affections comme la MA (102, 103). Par exemple, par les chercheurs hollandais qui ont étudié les effets à long terme des enfants nés pendant la famine de l'hiver 1944-1945 aux Pays-Bas (*the « Hunger Winter » effect*) (104). Si cela est le cas, alors l'effet néfaste sur la cognition à long terme n'est pas complètement expliqué par le niveau socio-culturel bas car il ne se manifeste pas pendant la période de l'apprentissage.

VIII. Limitations et perspectives

Ce qui a guidé notre étude était notre supposition concernant la validité diagnostic des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans une population d'allochtones. En effet, nous pensions que la population d'allochtones vivant en Belgique avait des caractéristiques telles, que nous ne pouvions pas nous positionner face à leur démence, de la même manière que pour un autochtone.

Notre étude comporte cependant quelques limites.

La façon dont nous avons obtenu les informations manquantes (origine ethnique, sexe) peut nuire à l'exactitude des analyses par la présence d'« Indéterminés » ou d'erreurs de classement.

De plus, nous manquons d'informations concernant la plupart des patients (principalement en dehors de St Luc) comme le niveau socio-culturel. La puissance de nos analyses a donc été réduite. Il aurait été notamment pertinent de pouvoir pratiquer une analyse similaire sur des patients allochtones avec un NSC « Haut » mais notre échantillon n'étant pas assez représentatif, nous n'avons pu le faire.

Il aurait été intéressant de réaliser d'autres tests statistiques comme une régression multiple afin de voir si les facteurs sont indépendants l'un de l'autre, plutôt que les analyser séparément. Ce n'est toutefois pas le but précis de ce mémoire.

Nos précédentes analyses nous ont donc permis de mettre statistiquement en évidence que :

- Les allochtones ont une pathologie qui semble plus importante (si l'on regarde les valeurs de TAU)
- L'ethnicité n'influence pas la symptomatologie.
- On réalise les ponctions lombaires plus tôt chez les allochtones que chez les autochtones.
- Pour un même NSC, les allochtones consultent plus tôt que les autochtones (avec une différence d'âge moins marquée).
- Les allochtones ont un niveau socio-culturel plus bas

De ces différents résultats nous pouvons proposer quelques hypothèses explicatives.

Nous suggérons que l'âge plus avancé des « Belges » est dû au fait que les symptômes nécessitant la réalisation d'une PL arrivent plus tard chez ceux-ci. Est-ce que la maladie s'exprime biologiquement plus tôt chez les allochtones (avec les répercussions symptomatiques de la dégénérescence) ou bien est-ce que les autochtones sont paucisymptomatiques plus longtemps ? Ceci, sachant que les allochtones ont des valeurs montrant une MA plus sévère que les autochtones pour un même diagnostic.

Le niveau culturel bas est corrélé avec la précocité de la réalisation des ponctions lombaires. Les « Belges » se feraient donc ponctionner plus tard car ils sont de niveau socio-culturel plus élevé que les allochtones.

Le NSC que nous avons incriminé comme étant le facteur principal n'est pas suffisant pour expliquer la différence. Pour un même niveau, les allochtones consultent quand même plus jeunes. D'autres facteurs, peut-être périnataux, ont vraisemblablement contribué à rendre ces populations plus fragiles face au développement d'une démence en vieillissant.

Nous pouvons donc répondre à la question principale de notre mémoire, « *la validité diagnostique des biomarqueurs dans une population d'allochtones* » de la manière suivante : les biomarqueurs chez les allochtones sont en effet plus pathologiques que chez les autochtones à cause de la latence diagnostic mais aussi du manque de protection cérébrale. La différence d'âge observée est due à un autre facteur que le niveau socio-culturel qui reste encore partiellement indéterminé.

IX. Bibliographie

1. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, White LE. Neuroscience 5th edition. De Boeck ed2012.
2. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. Neurologie. 13th ed. Masson E, editor2012.
3. Hadi Manji SC, Neil Kitchen, Christian Lambert, and Amrish Mehta. Oxford Handook of Neurology. 2014.
4. Farrer LA. Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease. *Jama*. 1997;278(16):1349.
5. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *The Lancet Neurology*. 2007;6(12):1106-14.
6. Ivanoiu A. Cours de Neurologie. Université Catholique de Louvain. 2016.
7. Petrovitch H, White LR, Ross GW, Steinhorn SC, Li CY, Masaki KH, et al. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu-Asia Aging Study, a population-based study. *Neurology*. 2001;57(2):226-34.
8. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology*. 2008;71(19):1489-95.
9. Myers RH SE, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. . *Neurology*. 1996.
10. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(10):768-78.
11. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med*. 2011;13(6):597-605.
12. Seripa D, Matera MG, D'Andrea RP, Gravina C, Masullo C, Daniele A, et al. Alzheimer disease risk associated with APOE4 is modified by STH gene polymorphism. *Neurology*. 2004;62(9):1631-3.
13. G. Dal Forno KAC, R. Brookmeyer, J. Troncoso, C. H. Kawas and J. Brandt APOE genotype and survival in men and women with Alzheimer's disease. *Neurology*. 2002.
14. Saunders AM. Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: An Update on Genetic and Functional Analyses. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2000;59(9):751-8.
15. Rea IM, Mc Dowell I, McMaster D, Smye M, Stout R, Evans A. Apolipoprotein E alleles in nonagenarian subjects in the Belfast Elderly Longitudinal Free-living Ageing Study (BELFAST). *Mechanisms of Ageing and Development*. 2001;122(13):1367-72.
16. Thambisetty M, An Y, Nalls M, Sojkova J, Swaminathan S, Zhou Y, et al. Effect of complement CR1 on brain amyloid burden during aging and its modification by APOE genotype. *Biol Psychiatry*. 2013;73(5):422-8.
17. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):664-70.
18. Janssen JC, et al. Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2002;73(2):219.
19. Tranchant C, Azulay J-P. Neurologie 2012.
20. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014;83(3):253-60.
21. Sherrington R. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Human Molecular Genetics*. 1996;5(7):985-8.

22. Finckh U, Kuschel C, Anagnostouli M, Patsouris E, Pantos GV, Gatzonis S, et al. Novel mutations and repeated findings of mutations in familial Alzheimer disease. *Neurogenetics*. 2005;6(2):85-9.
23. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, et al. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology*. 2000;54(6):1316-23.
24. Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Mendiondo MS, et al. Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death: findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(11):1231-8.
25. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, Sabbagh MN, Ahern GL, Rapcsak SZ, et al. Cerebrovascular risk factors and preclinical memory decline in healthy APOE epsilon4 homozygotes. *Neurology*. 2011;76(12):1078-84.
26. Shcherbatykh I, Carpenter DO, Boldyrev A, Johnson P. The Role of Metals in the Etiology of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2007;11(2):191-205.
27. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011;269(1):107-17.
28. Sun AY, Simonyi A, Sun GY. The "French paradox" and beyond: neuroprotective effects of polyphenols^{1,2} 1Guest editor: Arthur Cederbaum 2This article is part of a series of reviews on "Alcohol, Oxidative Stress and Cell Injury." The full list of papers may be found on the homepage of the journal. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(4):314-8.
29. Lewczuk P, Mroczko B, Fagan A, Kornhuber J. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a current perspective. *Adv Med Sci*. 2015;60(1):76-82.
30. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*. 2006;38(1):24-6.
31. Jack CR, Jr., Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-62.
32. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995;16(3):271-8; discussion 8-84.
33. Barrett AM, Eslinger PJ, Ballentine NH, Heilman KM. Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects. *Neurology*. 2005;64(4):693-9.
34. Ivanoiu A, Sindic CJ. Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocase*. 2005;11(1):32-9.
35. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Medicine*. 2009;19(04):1015.
36. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
37. Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(12):2457-.
38. D'Argembeau A, Salmon E. The neural basis of semantic and episodic forms of self-knowledge: insights from functional neuroimaging. *Adv Exp Med Biol*. 2012;739:276-90.
39. Staniloiu A, Markowitsch HJ. Towards solving the riddle of forgetting in functional amnesia: recent advances and current opinions. *Front Psychol*. 2012;3:403.
40. Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(6):229-35.
41. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-5)*. 5th ed 2013.

42. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
43. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
44. Stokholm J, Vogel A, Gade A, Waldemar G. Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):54-9.
45. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Brugnolo A, Bullock R, Byrne EJ, et al. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(1):1-8.
46. Sarazin M, Stern Y, Berr C, Riba A, Albert M, Brandt J, et al. Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;64(6):1027-31.
47. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):115-9.
48. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2012;231(1):60-74.
49. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1170:730-5.
50. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement*. 2017;13(8):870-84.
51. Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, Vanvoorst WA, Strand EA, Hu WT, et al. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLD pathology. *Neurology*. 2008;70(1):25-34.
52. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(1):45-51.
53. Blennow K, Zetterberg H. The past and the future of Alzheimer's disease CSF biomarkers-a journey toward validated biochemical tests covering the whole spectrum of molecular events. *Front Neurosci*. 2015;9:345.
54. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
55. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*. 1999;56(3):303.
56. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*. 2010;74(3):201-9.
57. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
58. Van Belle DI, Adrian; Vincent, Van Pesch. Etude des performances diagnostiques des marqueurs de neuro-dégénérescence du liquide céphalo-rachidien dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer et validation des valeurs-seuils établies aux Cliniques Universitaires Saint-Luc pour juger de leur normalité. 2017.
59. Schoonenboom NS, van der Flier WM, Blankenstein MA, Bouwman FH, Van Kamp GJ, Barkhof F, et al. CSF and MRI markers independently contribute to the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2008;29(5):669-75.
60. Sluimer JD, Bouwman FH, Vrenken H, Blankenstein MA, Barkhof F, van der Flier WM, et al. Whole-brain atrophy rate and CSF biomarker levels in MCI and AD: a longitudinal study. *Neurobiol Aging*. 2010;31(5):758-64.

61. Blennow K, Zetterberg H, Minthon L, Lannfelt L, Strid S, Annas P, et al. Longitudinal stability of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2007;419(1):18-22.
62. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*. 2004;1(2):213-25.
63. Leuba G, Büla C, Schenk F. Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer Vulnérabilité et plasticité. 2 ed. Boeck D, editor 2011.
64. Vos SJ, Verhey F, Frolich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. 2015;138(Pt 5):1327-38.
65. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-.
66. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
67. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997;49(3):786-94.
68. Damasio H, Eslinger P, Damasio AR, Rizzo M, Huang HK, Demeter S. Quantitative Computed Tomographic Analysis in the Diagnosis of Dementia. *Archives of Neurology*. 1983;40(12):715-9.
69. Laakso MP, Frisoni GB, Könönen M, Mikkonen M, Beltramello A, Geroldi C, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study. *Biological Psychiatry*. 2000;47(12):1056-63.
70. Hu WT, Wang Z, Lee VM, Trojanowski JQ, Detre JA, Grossman M. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLD and AD. *Neurology*. 2010;75(10):881-8.
71. Quaranta D, Gainotti G, Di Giuda D, Vita MG, Cocciolillo F, Lacidogna G, et al. Predicting progression of amnesic MCI: The integration of episodic memory impairment with perfusion SPECT. *Psychiatry Res*. 2018;271:43-9.
72. Andriuta D, Moullart V, Schraen S, Devendeville A, Meyer ME, Godefroy O. Inferior Parietal Cortex Hypoperfusion is the Most Specific Imaging Marker for AD Patients With Positive CSF Biomarker Assays in a Memory Clinic in France. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017.
73. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology*. 2003;226(2):315-36.
74. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):614-29.
75. Xia C, Makaretz SJ, Caso C, McGinnis S, Gomperts SN, Sepulcre J, et al. Association of In Vivo [18F]AV-1451 Tau PET Imaging Results With Cortical Atrophy and Symptoms in Typical and Atypical Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2017;74(4):427-36.
76. Klunk WE. Amyloid imaging as a biomarker for cerebral β -amyloidosis and risk prediction for Alzheimer dementia. *Neurobiology of Aging*. 2011;32:S20-S36.
77. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*. 2006;59(3):512-9.
78. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2013;54(3):476-90.
79. Camus V, Payoux P, Barre L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(4):621-31.
80. Poulain M, & Perrin, N. . The demographic characteristics of immigrant populations in Belgium. The demographic characteristics of immigrant populations. . Strasbourg: Council of Europe, . 2002:57-130.

81. Segers K, Benoit F, Colson C, Kovac V, Nury D, Vanderaspolden V. Pioneers in migration, pioneering in dementia: first generation immigrants in a European metropolitan memory clinic. *Acta Neurol Belg.* 2013;113(4):435-40.
82. Schellingerhout R. Gezondheid en welzijn van allochtone ouderen. 2004.
83. Nielsen TR, Vogel A, Riepe MW, de Mendonca A, Rodriguez G, Nobili F, et al. Assessment of dementia in ethnic minority patients in Europe: a European Alzheimer's Disease Consortium survey. *Int Psychogeriatr.* 2011;23(1):86-95.
84. Rijkers C. Dementia among elderly Moroccan immigrants in the Netherlands. . Dissertation, University of Amsterdam. 2010.
85. Ardila A, Bertolucci PH, Braga LW, Castro-Caldas A, Judd T, Kosmidis MH, et al. Illiteracy: the neuropsychology of cognition without reading. *Arch Clin Neuropsychol.* 2010;25(8):689-712.
86. Tang MX SY, Marder K, et al. . The APOE-e4 allele and the risk of Alzheimer's disease among African Americans, Whites and Hispanics. *JAMA.* 1998;279:751-5.
87. Demirovic J, Prineas R, Loewenstein D, Bean J, Duara R, Sevush S, et al. Prevalence of Dementia in Three Ethnic Groups. *Annals of Epidemiology.* 2003;13(6):472-8.
88. Gurland BJ, Wilder DE, Lantigua R, Stern Y, Chen J, Killeffer EHP, et al. Rates of dementia in three ethnorracial groups. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1999;14(6):481-93.
89. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology.* 2007;29(1-2):125-32.
90. Cooper C, Tandy AR, Balamurali TB, Livingston G. A systematic review and meta-analysis of ethnic differences in use of dementia treatment, care, and research. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18(3):193-203.
91. Graves AB, Larson EB, Edland SD, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM, et al. Prevalence of Dementia and Its Subtypes in the Japanese American Population of King County, Washington State: The Kame Project. *American Journal of Epidemiology.* 1996;144(8):760-71.
92. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.* 2008;7(9):812-26.
93. Inthasot V. SK, Vanderaspolden V., Guisset F. et Dachy B., Département de Neurologie CHUB, ULB, , Département de Neurologie HE, ULB The clinical use of the IWG diagnostic criteria for Alzheimer's disease : a retrospective study in a memory clinic. *Rev Med Brux* 2016. 2016;37:460-8.
94. Goudsmit M, Parlevliet JL, van Campen JPCM, Schmand B. Dementiediagnostiek bij oudere migranten op de geheugenpolikliniek: obstakels en oplossingen. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie.* 2011;42(5):204-14.
95. Mukadam N, Cooper C, Basit B, Livingston G. Why do ethnic elders present later to UK dementia services? A qualitative study. *Int Psychogeriatr.* 2011;23(7):1070-7.
96. Al-Krenawi A, Graham JR. Culturally Sensitive Social work Practice With Arab Clients in Mental Health Settings. *Health & Social Work.* 2000;25(1):9-22.
97. Kowoll ME, Degen C, Gladis S, Schroder J. Neuropsychological profiles and verbal abilities in lifelong bilinguals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(4):1257-68.
98. Craik FI, Bialystok E, Freedman M. Delaying the onset of Alzheimer disease: bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology.* 2010;75(19):1726-9.
99. Dolci GAM, Damanti S, Scortichini V, Galli A, Rossi PD, Abbate C, et al. Alzheimer's Disease Diagnosis: Discrepancy between Clinical, Neuroimaging, and Cerebrospinal Fluid Biomarkers Criteria in an Italian Cohort of Geriatric Outpatients: A Retrospective Cross-sectional Study. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:203.
100. SPF. L'immigration en Belgique, effectifs, mouvements et marché du travail. Division des Etudes de l'emploi et du marché du travail de la Direction générale Emploi et marché du travail, Service public fédéral Emploi, Travail et Concertation sociale. 2009.

101. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. IsAPOE*4a 'thrifty' allele? *Annals of Human Genetics*. 1999;63(4):301-10.
102. Seifan A, Schelke M, Obeng-Aduasare Y, Isaacson R. Early Life Epidemiology of Alzheimer's Disease--A Critical Review. *Neuroepidemiology*. 2015;45(4):237-54.
103. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-7.
104. Swaab DF. *We are our brains: a neurobiography of the brains, from the womb to Alzheimer'*: Spiegel & Grau; 2014.

Annexe 1 :

DSM-5 criteria for major neurocognitive disorder due to Alzheimer disease

A. Evidence of significant cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains*:
Learning and memory.
Language.
Executive function.
Complex attention.
Perceptual-motor.
Social cognition.
B. The cognitive deficits interfere with independence in everyday activities. At a minimum, assistance should be required with complex instrumental activities of daily living, such as paying bills or managing medications.
C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium.
D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (eg, major depressive disorder, schizophrenia).
E. There is insidious onset and gradual progression of impairment in at least two cognitive domains.
F. Either of the following:
Evidence of a causative Alzheimer disease genetic mutation from family history or genetic testing.
All three of the following are present:
1) Clear evidence of decline in memory and learning and at least one other cognitive domain.
2) Steadily progressive, gradual decline in cognition, without extended plateaus.
3) No evidence of mixed etiology (ie, absence of other neurodegenerative disorders or cerebrovascular disease, or another neurological, mental, or systemic disease or condition likely contributing to cognitive decline).

DSM: diagnostic and statistical manual.

* Evidence of decline is based on: Concern of the individual, a knowledgeable informant, or the clinician that there has been a significant decline in cognitive function; and a substantial impairment in cognitive performance, preferably documented by standardized neuropsychological testing or, in its absence, another quantified clinical assessment.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.

x. Annexes

Table 1.1 - Size and proportion of main nationalities from 1930 to 2000

Size	1930	1947	1961	1970	1981	1991	2000
All nationalities	8 411 234	8 879 814	9 189 722	9 650 944	9 848 647	9 978 681	10 239 085
Belgians	8 092 004	8 512 195	8 736 255	8 954 662	8 970 070	9 077 826	9 341 975
Foreigners	319 230	367 619	453 467	696 280	878 577	900 855	897 110
of whom Spaniards	3 009	3 245	15 787	67 534	58 255	51 318	45 924
French	74 163	66 416	61 438	86 658	103 512	93 363	107 240
Italians	33 491	84 134	200 086	249 490	279 700	240 127	200 281
Dutch	65 200	63 700	50 175	61 261	66 233	65 294	85 763
Other EU* nationals	38 937	38 300	46 270	79 352	94 737	102 713	124 348
Total EU	214 800	255 795	373 756	544 295	602 437	552 815	563 556
Turks	1 350	590	320	20 312	63 587	85 303	69 183
Other Europeans	98 780	91 330	57 341	36 688	20 053	17 487	34 292
Moroccans	-	-	461	39 294	105 133	142 098	121 984
Other Europeans	9 300	19 904	21 589	55 693	87 367	103 152	108 095
Proportion in %							
All nationalities	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Belgians	96.2	95.9	95.1	92.8	91.1	91.0	91.2
Foreigners	3.8	4.1	4.9	7.2	8.9	9.0	8.8
of whom Spaniards**	0.9	0.9	3.5	9.7	6.6	5.7	5.1
French	23.2	18.1	13.5	12.4	11.8	10.4	12.0
Italians	10.5	22.9	44.1	35.8	31.8	26.7	22.3
Dutch	20.4	17.3	11.1	8.8	7.5	7.2	9.6
Other EU* nationals	12.2	10.4	10.2	11.4	10.8	11.4	13.9
Total EU	67.3	69.6	82.4	78.2	68.6	61.4	62.8
Turks	0.4	0.2	0.1	2.9	7.2	9.5	7.7
Other Europeans	29.4	24.8	12.6	5.3	2.3	1.9	3.8
Moroccans	-	-	0.1	5.6	12.0	15.8	13.6
Other Europeans	2.9	5.4	4.8	8.0	9.9	11.5	12.0

* EU as per its 2000 borders ** as a percentage of the foreign population

Source: Censuses 1930-1991; NR (National Register) for 2000

Annexe 3 :

Population dans les grandes villes et chefs-lieux de province : nombre d'habitants inscrits				
Situation au 1/12/2017				
Code INS	Grandes villes / Provinces	Hommes	Femmes	Total
11002	ANVERS / ANVERS	261.278	262.257	523.535
21004	BRUXELLES / BRUXELLES CAPITALE	92.112	88.100	180.212
24062	LOUVAIN / BRABANT FLAMAND	50.935	50.390	101.325
25112	WAVRE / BRABANT WALLON	16.505	17.850	34.355
31005	BRUGES / FLANDRE OCCIDENTALE	57.829	60.825	118.654
44021	GAND / FLANDRE ORIENTALE	129.760	130.764	260.524
53053	MONS / HAINAUT	46.254	49.188	95.442
62063	LIEGE / LIEGE	98.270	99.853	198.123
71022	HASSELT / LIMBOURG	37.944	39.699	77.643
81001	ARLON / LUXEMBOURG	15.034	15.037	30.071
92094	NAMUR / NAMUR	54.079	57.526	111.605

Population dans les grandes villes et chefs-lieux de province : nombre d'habitants inscrits

http://www.ibz.rn.fgov.be/fileadmin/user_upload/fr/pop/statistiques/stat-2-1_f.pdf