

# LA MALADIE D'ALZHEIMER AU STADE PRODROMAL : COMMENT POUVONS-NOUS LA DIAGNOSTIQUER ET LA PRENDRE EN CHARGE ? DEVONS-NOUS LE FAIRE ?

J. DELRIEU<sup>1</sup>, M. CECCALDI<sup>2</sup>, S. EPELBAUM<sup>3</sup>, A. GABELLE<sup>4</sup>, P. KROLAK-SALMON<sup>5</sup>, T. LEBOUVIER<sup>6</sup>, C. PAQUET<sup>7</sup>, B. VELLAS<sup>1</sup>, ET AL\*<sup>\*</sup>

1. Centre mémoire de recherches et de ressource de Toulouse; 2. Centre mémoire de recherches et de ressource de Marseille; 3. Centre des maladies cognitives et comportementales, groupe hospitalier de La Pitié-Salpêtrière; 4. Centre mémoire de recherches et de ressource de Montpellier; 5. Centre mémoire, de recherche et de ressource de Lyon; 6. Centre mémoire de recherches et de ressource de Lille; 7. Centre mémoire de recherches et de ressource Paris Nord Île-de-France. \* S. Andrieu, JF. Dartigues, PJ. Ousset, J. Touchon.

Correspondance: delrieu.j@chu-toulouse.fr

## Contexte

Au cours de la dernière décennie, des progrès significatifs ont été réalisés sur la plan diagnostique dans la maladie d'Alzheimer (MA) notamment avec l'apparition des biomarqueurs. Nous disposons actuellement des outils nous permettant de faire un diagnostic de MA à un stade pré-démontiel. Cependant, l'absence d'un guide pratique diagnostique pour la MA à un stade prodromal et la multiplicité des critères diagnostiques qui ont été révisés à de nombreuses reprises depuis 2007 rend encore les pratiques hétérogènes et le diagnostic trop tardif (1-4). Les essais thérapeutiques actuels, à la lumière des échecs répétitifs au cours des 10 dernières années, ont mis en lumière la nécessité d'une intervention à un stade précoce de la MA et un diagnostic précis basée sur l'utilisation des biomarqueurs (5-7). Le but de ce travail est de fournir des outils permettant un diagnostic plus précoce dans l'attente de l'arrivée de nouveaux traitements médicamenteux « disease modifying » dans quelques années.

## Définition de la maladie d'Alzheimer prodromale

On distingue des critères d'IWG (International Working Group) de MA prodromale et les critères du NIA (National Institute of Aging) de MCI due to AD (trouble cognitif léger en lien avec une MA).

Les critères de MA prodromale sont les suivants (2): 1) Nécessité d'un trouble de la mémoire épisodique d'allure hippocampique, et 2) une préservation relative de l'autonomie, et 3) la positivité d'un biomarqueur diagnostique (biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien ou imagerie amyloïde).

Les critères de MCI due to AD sont les suivants (4) : 1) la nécessité d'un diagnostic de MCI (présence d'une plainte cognitive, d'un déficit cognitif objectif, la préservation relative de l'autonomie, et l'absence de syndrome démentiel), et 2) la positivité d'un biomarqueur physiopathologique et/ou de neurodégénérescence permettant de réaliser un diagnostic de probabilité indéterminée, intermédiaire ou très élevée.

Ces critères diagnostiques partagent donc la nécessité pour le diagnostic de MA prodromale de la mise en évidence d'un trouble cognitif objectif, de la préservation relative de l'autonomie, de l'absence de syndrome démentiel, et la positivité d'un biomarqueur de la MA.

## Comment diagnostiquer une maladie d'Alzheimer au stade prodromal ?

### *Apport des outils cliniques*

### *Le bilan neuropsychologique*

La première étape de l'évaluation cognitive est la caractérisation de la plainte cognitive du patient. Cette dernière peut être réalisée de manière subjective sans utiliser une échelle de plainte cognitive et notamment mnésique mais en accordant un soin particulier à la mise en relation de la plainte du patient et de son entourage. La consultation « Mémoire » de première intention doit pouvoir permettre l'évaluation de l'ensemble des domaines cognitifs. Le score MMSE (8) et l'épreuve des 5 mots (9) peuvent être utilisés dans ce contexte. Une évaluation fonctionnelle de l'autonomie est également à réaliser pour l'élaboration d'une première hypothèse diagnostique syndromique (plainte

cognitive isolée, MCI ou trouble neurocognitif mineur, syndrome démentiel ou trouble neurocognitif majeur)

Dans l'hypothèse d'un MCI ou d'un trouble neurocognitif mineur, une évaluation cognitive approfondie devra être réalisée de manière systématique. Le diagnostic de MA prodromale nécessite la mise en évidence d'un trouble cognitif objectif, l'évaluation cognitive devra donc évaluer l'ensemble des domaines cognitifs. Concernant l'évaluation de la mémoire, nous préconisons l'utilisation d'un test de mémoire antérograde normalisé, en modalité verbale ou visuelle, avec une épreuve de rappel différé ou de reconnaissance différée. L'utilisation d'un test mnésique avec encodage et indiciage sémantique permet de caractériser et de discuter l'éventuel profil hippocampique d'un trouble de la mémoire et de gagner en spécificité par rapport au diagnostic potentiel de MA prodromale (10).

Nous proposons de réaliser les tests cognitifs illustrés dans la figure 1 pour le diagnostic de MA prodromale dans le bilan neuropsychologique approfondi.

**Figure 1**

Evaluation cognitive spécialisée (évaluation de l'ensemble des fonctions cognitives)

**Evaluation globale:** MMSE (8), MoCA (11).

**Mémoire antérograde:** nécessité d'un test normalisé avec rappel différé, RL/RI 16 items (12), DMS48 (13), rappel de la figure de Rey (14).

**Fonctions exécutives:** DSST (15), TMT-A et TMT-B (16), BREF (17), fluences verbales catégorielles et formelles en 2 minutes (18), copie de la figure de Rey (14).

**Fonctions instrumentales:** DO80 (19), fluences verbales catégorielles et formelles en 2 minutes (18), batterie brève des praxies gestuelles (20), copie de la figure de Rey (14).

Il est à noter que certains tests cognitifs apparaissent dans l'évaluation de plusieurs domaines cognitifs. En effet, par exemple, la copie de la Rey permet l'évaluation de la planification mais également l'évaluation des capacités visuo-spatiales.

### *L'évaluation fonctionnelle*

Le diagnostic de MA prodromale nécessite la mise en évidence d'une préservation relative de l'autonomie. Une attention particulière doit être portée sur l'imputabilité entre la perte d'autonomie potentielle et les troubles cognitifs mis en évidence lors de l'évaluation neuropsychologique. Il existe actuellement peu de données relatives à l'autonomie et l'utilisation préférentielle de certaines échelles fonctionnelles au stade prodromal de la MA. L'utilisation des échelles cliniques ADL et IADL (21) peut être encouragée, cependant, la littérature scientifique ne préconise aucun cut-off permettant de réaliser un diagnostic binaire entre une perte d'autonomie et une préservation relative de l'autonomie. L'évaluation informelle et subjective du clinicien peut être suffisante dans un contexte de pratique clinique (figure 2).

De nouvelles échelles plus sensibles à la perte légère d'autonomie comme l'IADL Amsterdam peuvent être

utilisées mais ne semblent pas indispensables à la mise en évidence d'une préservation relative de l'autonomie et du diagnostic de MA prodromale (22). Des travaux doivent être menés encore pour préciser des critères opérationnels de perte d'autonomie. Lors de l'évaluation fonctionnelle, une attention doit être portée sur la présence de comorbidités, l'âge, la conduite automobile, les médicaments administrés au patient de manière à graduer et personnaliser les problématiques du patient.

**Figure 2**

Evaluation fonctionnelle de l'autonomie

**Nécessité de la mise en évidence d'une préservation relative de l'autonomie:** 1) Par des échelles comme l'ADL ou IADL ou 2) Par l'évaluation subjective du clinicien.

**Nécessité de la prise en compte des comorbidités,** de l'âge, des médicaments, du comportement, de la conduite automobile, de l'humeur, de troubles du sommeil de manière à personnaliser le plan de soins du patient

### *Apport des biomarqueurs*

Il est utile de considérer 2 types de biomarqueurs : 1) les biomarqueurs diagnostiques dérivés de la physiopathologie présumée de la MA comme les biomarqueurs du LCR et l'imagerie amyloïde et, 2) les biomarqueurs de progression comme l'évaluation de trophicité des structures temporales internes en IRM (Imagerie par résonance Magnétique) ou l'évaluation du métabolisme cérébral avec la TEP-FDG (Tomographie par Emission de Positons).

Dans le cadre de la démarche diagnostique étiologique d'un trouble cognitif objectivée, la réalisation d'une IRM encéphalique est systématique à la fois pour ne pas méconnaître une étiologique curable ou lésionnelle de trouble cognitif mais également dans le but de chercher des arguments indirects en faveur d'une MA. L'utilisation de l'échelle de Scheltens qui vise à évaluer de manière visuelle l'atrophie des structures temporales internes doit être encouragée mais il n'existe pas actuellement de cut-off notamment normalisé en fonction de l'âge permettant de statuer le caractère pathologique du volume des structures temporales internes (23).

L'utilisation des biomarqueurs du LCR est indispensable à la réalisation d'un diagnostic de MA au stade prodromal. L'indisponibilité actuelle en pratique courante d'autres biomarqueurs diagnostiques comme l'imagerie amyloïde ne permet pas d'alternative pour la réalisation du diagnostic de MA prodromale. Cependant, nous ne pouvons considérer son utilisation comme systématique dans le bilan étiologique d'un MCI à l'heure actuelle. En effet, il est important de dissocier 2 situations :

- En cas de disponibilité d'un nouveau traitement « disease modifying » dans quelques années : l'utilisation des biomarqueurs du LCR pourrait être très large et requise à la mise en place d'un traitement. Son utilisation

pourrait être systématique en lien avec l'indication d'un traitement disponible dans un futur proche (par exemple mise en évidence d'un processus amyloïde avant la mise en place d'un traitement par anticorps monoclonal anti-amyloïde).

- En cas de non disponibilité d'un nouveau traitement « disease modifying »: dans le contexte de MCI, les biomarqueurs du LCR sont à réaliser selon le souhait du patient d'un diagnostic plus précis et de participer à un essai thérapeutique innovant.

L'utilisation des biomarqueurs du LCR doit donc être personnalisée au stade de MCI et n'est pas à réaliser chez les sujets sans trouble cognitif objectivé.

L'utilisation des biomarqueurs doit être réalisée selon des procédures de réalisation et d'interprétation standardisées (figure 3). Pour l'interprétation, l'échelle PLM peut être utilisée, elle sera considérée comme positive si au moins 2 biomarqueurs du LCR (A $\beta$ 42, tau, p-tau) sont anormaux (24).

**Figure 3**

Standardisation des procédures de ponction lombaire et d'interprétation

**Conditions de réalisation de la PL:**

- **IRM encéphalique avant la réalisation d'une PL systématiquement.**

- Utilisation d'une aiguille atraumatique et d'une anesthésie locale.
- Maintien possible de l'aspirine lors de la PL MAIS arrêt nécessaire des autres anti-aggrégants plaquettaires et anticoagulants (leur arrêt temporaire peut être rendu possible par une réévaluation préalable de leur indication et d'un éventuel avis cardiologique).

**Interprétation des biomarqueurs du LCR:**

- Les biomarqueurs du LCR sont considérés comme positifs lorsque le score PLM > ou = 2 (24).
- L'utilisation du ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 est intéressante en cas de discordance des 3 biomarqueurs du LCR utilisés en pratique clinique (tau, p-tau et A $\beta$ 42) (25).

Il existe de nombreuses perspectives par rapport à l'utilisation future des biomarqueurs de la MA. Dans un premier temps, la mise à disposition de biomarqueurs plasmatiques fiables permettrait une utilisation plus simple et plus large. Dans un second, l'avènement de biomarqueurs pronostiques pourrait permettre de mieux cibler la population à traiter par de nouveaux traitements ainsi que la fenêtre opportune d'intervention.

### Comment faciliter le « repérage » de la maladie d'Alzheimer prodromale en soins primaires ?

Le rôle du médecin généraliste dans l'évaluation initiale de la plainte, des fonctions cognitives, de l'autonomie, du comportement, de la situation médicosociale mais également dans le suivi est indispensable. Cependant, une des raisons expliquant la réalisation tardive du diagnostic de MA en France est un recours trop tardif aux structures diagnostiques

de troubles cognitifs (centres et consultations « Mémoire »). Le parcours de soins d'un patient avec une MA prodromale semble manquer de clarté pour les acteurs de soins primaires actuellement. L'accent doit être mis sur la nécessité d'un diagnostic personnalisé au moment opportun, c'est-à-dire avant le diagnostic tardif de la MA, mais qui reste variable dans le temps en fonction du patient et du contexte.

De manière à promouvoir l'intérêt d'une stratégie diagnostique à un stade précoce aux acteurs de soins primaires, différents axes doivent être développés (figure 4).

**Figure 4**

Axes de développement visant à promouvoir l'intérêt d'un diagnostic précoce de MA auprès des acteurs de soins primaires

Nécessité d'une « boîte à outils » incluant des tests cognitifs et de l'autonomie permettant un repérage rapide des troubles cognitifs objectifs en soins primaires.  
 Information aux médecins généralistes sur les structures post-diagnostiques et sur les essais thérapeutiques innovants dans la MA prodromale.  
 Développement professionnel continu axé sur la MA pour les médecins généralistes.  
 Participation des acteurs de soins primaires à la recherche dans le domaine des troubles cognitifs et de la MA.

### Quelle prise en charge non pharmacologique et pharmacologique proposer au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer ?

#### *Place des traitements symptomatiques dans la MA prodromale*

Actuellement, aucun traitement symptomatique de la MA (donépézil, rivastigmine, galantamine, et mémantine) n'a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la MA à un stade prodromal. Seulement, 3 études randomisées contrôlées ont étudié l'impact d'un traitement symptomatique dans le MCI sur le plan cognitif. Les résultats de ces études sont hétérogènes (2 études négatives et 1 positive), de plus le diagnostic de MA prodromale n'était pas renseigné par l'utilisation des biomarqueurs du LCR. Il est à noter également une autre étude visant à évaluer l'impact du donépézil sur le taux d'atrophie hippocampique dans le MCI amnésique (26). Cette étude a mis en évidence une différence en faveur du groupe traité sur le critère principal mais n'a pu démontrer une efficacité sur le plan cognitif. Actuellement, nous ne disposons d'aucune étude qui avait pour objectif de mettre en évidence une efficacité cognitive dans la MA prodromale diagnostiquée à la lumière des biomarqueurs diagnostiques du LCR. Dans ce contexte, il manque actuellement des données scientifiques pour pouvoir conseiller l'utilisation d'un traitement symptomatique au stade prodromal de la MA ou dans plus généralement dans le MCI (figure 5). Cependant, la participation à un essai

thérapeutique innovant peut-être proposée aux patients au stade prodromal de la MA.

### ***Place d'une intervention non médicamenteuse dans la MA prodromale***

Actuellement, nous ne disposons pas de résultats sur l'efficacité cognitive d'une prise en charge non médicamenteuse dans la MA prodromale. Cependant, l'incidence de la démence semble diminuer en lien probable avec les progrès fait concernant la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire au cours des dernières décennies (27).

La prise en charge non médicamenteuse de manière isolée sur le plan nutritionnel et de l'exercice physique a mis en évidence des résultats hétérogènes dans le MCI. Les résultats sont plus encourageants par rapport à la mise en place d'une intervention cognitive au stade de MCI (28). Cependant, la mise en place d'une intervention cognitive en pratique routinière est confrontée à l'hétérogénéité des pratiques et des outils utilisés dans un environnement routinier. De manière plus récente, des études d'intervention multidomaine ont été mises en place associant les interventions centrées sur la cognition, l'exercice physique et la nutrition (FINGER, MAPT, PreDIVA, HATICE).

Dans l'essai FINGER (29), un effet bénéfique clair a été mis en évidence par rapport à une intervention multidomaine associant de l'exercice physique, une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire et un entraînement cognitif. Dans l'essai MAPT (30), des résultats positifs ont été observés chez les personnes présentant un score de risque élevé de démence CAIDE ou une imagerie amyloïde positive. Dans PreDIVA (31), un effet bénéfique de l'intervention multidomaine a été retrouvé chez les participants présentant hypertension non traitée au début de l'étude. Il peut donc être conseillé dans ce contexte la mise en place de d'une intervention multidomaine associant une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires, une intervention physique, cognitive, et nutritionnelle (figure 5).

**Figure 5**

Evaluation fonctionnelle de l'autonomie

Pas d'indication à un traitement symptomatique dans la MA prodromale ou dans le MCI  
 Proposition d'inclusion dans un essai thérapeutique  
 Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires  
 Intervention cognitive associant une intervention centrée sur l'activité physique, la nutrition, et l'entraînement cognitif.

### **Quel est l'état de la recherche thérapeutique au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer ?**

Parmi les essais terminés, aucun essai de phase III n'est à noter. En effet, la très grande majorité des essais thérapeutiques dans le domaine de la MA prodromale sont des essais de phase I et II ce qui est bien sûr symptomatique d'une thématique de recherche qui s'est développée de manière récente à semi-récente.

Les essais en cours dans la MA prodromale concernent le plus souvent des agents anti-amyloïde. Ces agents anti-amyloïde se partagent entre l'immunothérapie (aducanumab, crenezumab, ACC-001, BAN2401) et les inhibiteurs de  $\beta$ -sécrétase (verubecestat, lanabecestat, elenbecestat). Il est à noter plusieurs essais thérapeutiques de phase III (études EMERGE/ENGAGE avec l'aducanumab, étude CREAD avec le crenezumab, étude APECS avec le verubecestat, étude AMARANTH avec le lanabecestat, étude MISSION AD avec l'elenbecestat).

A la vue des échecs répétés des essais de phase III visant à évaluer l'efficacité d'un agent anti-amyloïde, le développement des essais avec des agents anti-Tau en phase clinique est en train de se multiplier. Ainsi, nous pouvons noter par exemple le BIIB092, un anticorps monoclonal humanisé ciblant le tau extra-cellulaire, et le MTAU9937A, un autre anticorps monoclonal anti-Tau.

### **Conclusion**

L'intervention à un stade plus précoce mais symptomatique de la MA paraît nécessaire quand le sujet en fait la demande afin de bénéficier d'un diagnostic de précision, d'un suivi et d'une prise en charge spécifique, de l'accès à la recherche et à l'innovation. Il est cependant encore trop tôt pour le généraliser. Nous devrions avoir accès en 2018-2019 aux premiers résultats d'essais de phase III dans cette population cible. La positivité potentielle d'un de ces essais thérapeutiques nécessiterait la réalisation d'un diagnostic à un stade prodromal de la MA de façon plus systématique. Une harmonisation des pratiques et une implication plus forte des soins primaires sera donc nécessaire pour le repérage, le diagnostic, et la prise en charge de la MA prodromale.

### **Références**

1. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2016 Mar;12(3):292–323.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;13(6):614–29.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010 Nov;9(11):1118–27.
4. 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 J Alzheimers Assoc.* 2011 May;7(3):270-9.
5. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):311-21.
  6. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):341-50.
  7. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):322-33.
  8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.
  9. Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2002 Nov 9;31(36):1696-9.
  10. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology.* 2007 Nov 6;69(19):1859-67.
  11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian 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 Apr;53(4):695-9.
  12. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* 1988 Jun;38(6):900-3.
  13. Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology.* 2004 Apr 27;62(8):1317-22.
  14. Fastenau PS, Denburg NL, Hufford BJ. Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *Clin Neuropsychol.* 1999 Feb;13(1):30-47.
  15. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale—revised, Psychological Corp. In 1981.
  16. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;271-6.
  17. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000 Dec 12;55(11):1621-6.
  18. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joaette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg.* 1990;90(4):207-17.
  19. Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'images D0 80. In: Éditions du Centre de Psychologie Appliquée. 1997.
  20. Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C, groupe de réflexion sur les praxies du CMRR Ile-de-France Sud. [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients]. *Rev Neurol (Paris).* 2009 Jul;165(6-7):560-7.
  21. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 1963 Sep 21;185:914-9.
  22. Koster N, Knol DL, Uitdehaag BMJ, Scheltens P, Sikkes SAM. The sensitivity to change over time of the Amsterdam IADL Questionnaire(©). *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2015 Oct;11(10):1231-40.
  23. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Oct;55(10):967-72.
  24. Lehmann S, Dumurgier J, Schraen S, Wallon D, Blanc F, Magnin E, et al. A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(3):38.
  25. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercurysse O, Bombois S, Laplanche J-L, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):30.
  26. Dubois B, Chupin M, Hampel H, Lista S, Cavado E, Croisile B, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2015 Sep;11(9):1041-9.
  27. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet Lond Engl.* 2013 Oct 26;382(9902):1405-12.
  28. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2805-14.
  29. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015 Jun 6;385(9984):2255-63.
  30. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017 May;16(5):377-89.
  31. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen J-W, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2016 Aug 20;388(10046):797-805.