



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Peptides β amyloïdes plasmatiques en phase aiguë des accidents vasculaires
cérébraux. Impact de l'état cognitif préexistant.*

**Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2013 à 18h
Au pôle formation**

Par Solène Moulin

JURY

**Président : Madame le Professeur Florence Pasquier
Assesseurs : Monsieur le Professeur Régis Bordet
Madame le Professeur Charlotte Cordonnier
Madame le Docteur Susanna Schraen**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Didier Leys

RESUME	11
1. INTRODUCTION	13
1.1. DEMENCES PREEXISTANTES AUX AVC.....	13
1.2. PEPTIDE AB42 PLASMATIQUE : BIOMARQUEUR POTENTIEL DE LA MA ?.....	14
1.3. PEPTIDE AB40 ET PATHOLOGIE CEREBROVASCULAIRE.....	15
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	17
3. PATIENTS ET METHODES	18
3.1. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	18
3.2. EVALUATION CLINIQUE.....	18
3.3. EVALUATION DE L'ETAT COGNITIF PREEXISTANT	19
3.4. IMAGERIE.....	20
3.5. DOSAGE DU PEPTIDE BETA AMYLOÏDE PLASMATIQUE.....	20
3.6. ETHIQUE	21
3.7. STATISTIQUES.....	21
4. RESULTATS	23
5. DISCUSSION	29
6. CONCLUSION	34
7. REFERENCES	35
8. ANNEXES	40
8.1. PEPTIDE AB – FORMATION ET DEVENIR.....	40
8.2. ETUDES TRANVERSALES ET PROSPECTIVES DES DOSAGES PLASMATIQUES DES PEPTIDES AB40 ET AB42	41
8.3. IQCODE VERSION FRANÇAISE.....	42

RESUME

Introduction et objectifs.

Des troubles cognitifs préexistants sont fréquents chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral (AVC), et parfois dus à une maladie d'Alzheimer (MA). Les peptides amyloïdes beta ($A\beta$) plasmatiques sont de potentiels biomarqueurs de MA, et pourraient favoriser une dysrégulation vasculaire. L'objectif de ce travail était d'analyser les variations plasmatiques de l' $A\beta$ 40 et de l' $A\beta$ 42, au cours des AVC et de vérifier les hypothèses selon lesquelles (i) la concentration plasmatique d' $A\beta$ 40 diminue en phase aiguë de l'ischémie cérébrale sans être influencée par l'état cognitif préexistant et (ii) la concentration plasmatique de l' $A\beta$ 42 diminue avec le déclin cognitif préexistant sans influence de l'AVC.

Patients et Méthodes.

L'étude a été menée à partir des données collectées dans le cadre de l'étude Biostroke (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00763217) chez des patients ayant une ischémie ou une hémorragie sus-tentorielle inclus prospectivement dans les 48 heures suivant le début des symptômes. Les éléments de l'analyse incluaient les facteurs de risque vasculaires, des données de neuroimagerie et des paramètres biologiques dont les dosages plasmatiques des peptides $A\beta$ 40 et $A\beta$ 42. L'évaluation systématique du déclin cognitif préexistant reposait sur la version longue de l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) et a permis la constitution de 3 groupes : le groupe « démence », le groupe « troubles cognitifs sans démence » (CIND) et le groupe « cognition normale ».

Résultats.

Nous avons inclus 403 patients dont 371 avec ischémie cérébrale. Vingt-cinq répondaient aux critères de démence, 142 aux critères de CIND. Il n'y avait pas de différence significative des concentrations plasmatiques d' $A\beta$ 40, d' $A\beta$ 42 et du ratio $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 entre les 3 groupes de patients. Après ajustement, une concentration plasmatique basse d' $A\beta$ 42 était toutefois indépendamment associée à la présence d'un déclin cognitif préexistant (OR 0,973; IC 95%: 0,950-0,996; $p=0,024$). Les facteurs associés à une concentration élevée d' $A\beta$ 40 étaient l'âge, le tabac et le diabète. Chez les patients avec ischémie cérébrale, ces résultats étaient inchangés excepté qu'un prélèvement dans les 12 heures suivant le début des symptômes était indépendamment associé à la baisse de la concentration d' $A\beta$ 40 plasmatique.

Conclusion.

Chez les patients présentant un AVC, la concentration plasmatique d' $A\beta$ 40 dépendait principalement des caractéristiques de l'AVC et plus particulièrement des délais de prélèvements, des facteurs de risque vasculaires et du type ischémique mais ne semblait pas influencée par le déclin cognitif. La concentration plasmatique d' $A\beta$ 42 ne semblait pas influencée par l'AVC mais par le déclin cognitif préexistant.

ABSTRACT

Background and purpose.

Many stroke patients have pre-existing cognitive impairment. Plasma amyloid β peptides ($A\beta$) -possible biomarkers of Alzheimer's pathology- may induce vascular dysfunction. We tested the hypothesis that, in acute stroke patients, plasma $A\beta_{40}$ levels decrease as a consequence of stroke, and are not influenced by the pre-existing cognitive status, while plasma $A\beta_{42}$ levels are not influenced by stroke, and decrease in patients with pre-existing cognitive decline.

Methods.

We analyzed data collected in patients with supratentorial ischemic or hemorrhagic strokes prospectively recruited within 48 hours of onset in *BioStroke* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00763217). We collected baseline vascular risk factors, neuroimaging and biological tests including $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$. We used the long version of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) to systematically assess the pre-existing cognitive status.

Results.

Of 403 patients (371 with ischemia), 25 met criteria for pre-existing dementia, and 142 for pre-existing cognitive decline-no-dementia (CIND). There was no significant difference in plasma levels of $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, and ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ between the 3 groups of patients. $A\beta_{42}$ was independently associated with any pre-existing cognitive decline (dementia or CIND) (odds ratio 0.973; 95% confidence interval: 0.950-0.996; $p=0.024$). Factors associated with plasma $A\beta$ peptides were increasing age, smoking and diabetes mellitus for $A\beta_{40}$, and previous cardiac failure and diabetes mellitus for $A\beta_{42}$. In the 371 patients with cerebral ischemia the results remained unchanged, but blood sample taken <12 hours after onset was independently associated with lower plasma $A\beta_{40}$.

Conclusion.

Plasma $A\beta_{40}$ depends mainly on stroke characteristics, especially delay after onset, vascular risk factors, and ischemic subtype, but not by the pre-existing cognitive status. Plasma $A\beta_{42}$ does not seem to be influenced by stroke, but might be by the pre-existing cognitive status.

1. INTRODUCTION

1.1. DEMENCES PREEXISTANTES AUX AVC

La prévalence de la démence précédant un premier accident vasculaire cérébral (AVC) apparaît relativement élevée, atteignant 9,1% dans la population générale et 14,4% dans les études menées en milieu hospitalier (1). De nombreux patients ayant une démence préexistante à l'AVC présentent un profil de démence neurodégénérative de type maladie d'Alzheimer (MA). En effet, l'atrophie du lobe temporal, le sexe féminin, les antécédents familiaux de démence sont plus fortement associés à la démence préexistante à l'AVC (démence pré-AVC) qu'à la démence post-AVC rendant plus plausible l'hypothèse d'une MA préexistante chez ces patients. Par ailleurs, les patients atteints de MA semblent présenter un risque accru d'AVC comme le laissent supposer (i) une augmentation de l'incidence des AVC chez les sujets âgés déments (1) ; (ii) une augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale (HIC) chez les patients atteints de MA (2), et (iii) la fréquente association en neuropathologie des lésions cérébrovasculaires aux lésions neurodégénératives chez les patients déments (3). Cordonnier et *coll.* ont récemment rapporté chez 5 patients présentant à la fois une hémorragie lobaire intracérébrale et une démence pré-AVC, des lésions d'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA) associée à des lésions de MA (4). Cependant, l'approche neuropathologique ne représente pas la méthode la plus adaptée pour distinguer les causes de démence pré-AVC car elle tend à sélectionner des patients atteints de MA et prend en compte les lésions cérébrales intercurrentes survenant entre l'AVC et le décès. Dans ce contexte, les marqueurs biologiques de MA ouvrent une voie d'investigation différente pour identifier la démence pré-AVC. Ces biomarqueurs auraient l'avantage de pouvoir être utilisés chez

tous les patients quels que soient la sévérité de leur état neurologique, leur profil clinique ou leur pronostic. Les biomarqueurs biologiques plasmatiques tels que les peptides amyloïdes beta ($A\beta$) pourraient constituer ainsi une approche adaptée de l'étude de la démence pré-AVC.

1.2. PEPTIDE $A\beta_{42}$ PLASMATIQUE : BIOMARQUEUR POTENTIEL DE LA MA ?

Les marqueurs neuropathologiques principaux de la MA correspondent à la dégénérescence neurofibrillaire, aux dépôts amyloïdes extracellulaires et à la perte neuronale. Le précurseur de la protéine beta amyloïde (APP) est clivé par des sécrétases pour produire plusieurs peptides dont l' $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ (Annexe 1). Les plaques amyloïdes de la MA sont composées principalement de fibrilles d' $A\beta_{42}$ alors que l'angiopathie amyloïde cérébrale est majoritairement constituée par le peptide $A\beta_{40}$ (5). Le peptide $A\beta$ dosé dans le liquide cébrospinal peut orienter vers le diagnostic neuropathologique de la MA (6). Cependant, l'aspect invasif de la ponction lombaire peut constituer une limite de l'examen et s'avère inadapté aux études à grandes échelles nécessitant des inclusions consécutives. Dans ce cadre, le dosage plasmatique du peptide $A\beta$ pourrait s'avérer être un biomarqueur prometteur de la MA (7). La majorité des études prospectives avec suivi longitudinal ont en effet mis en évidence une concentration élevée d' $A\beta_{42}$ chez des patients en phase pré-symptomatique de la MA. L'augmentation initiale de l' $A\beta_{42}$ plasmatique est suivie d'une diminution franche au cours de la progression de la MA (8-11). Cette évolution du peptide $A\beta$ dans le temps pourrait expliquer les résultats contradictoires des études transversales signalant soit une augmentation (12,13) soit une diminution (14-17) de la concentration d' $A\beta_{42}$ en fonction du stade de la MA (Annexe 2). Une explication possible de la baisse de l' $A\beta_{42}$ plasmatique parallèle à l'évolution de la

MA pourrait résider dans le processus d'accumulation/agrégation de l'A β 42 dans le parenchyme cérébral et dans les vaisseaux au cours de la progression de la MA. Par ailleurs, le manque de standardisation des méthodes de dosage et des facteurs interférant avec les concentrations d'A β tels que l'âge, le compte de plaquettes et la fonction rénale peut également expliquer les différences observées entre ces études. Plus récemment, une méta-analyse des études prospectives pertinentes a relevé que le rapport A β 42/A β 40 était plus sensible pour prédire la survenue de la MA par rapport aux concentrations isolées de peptides A β 42 et A β 40 (18).

1.3. PEPTIDE AB40 ET PATHOLOGIE CEREBROVASCULAIRE.

La MA et l'accident ischémique cérébral (AIC) partagent des facteurs de risque communs tels que l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète et le cholestérol pouvant être à l'origine d'anomalies vasculaires structurelles ou fonctionnelles (19-21). Plusieurs études ont montré que le peptide A β est un puissant vasoconstricteur (22) qui peut réduire le flux sanguin cérébral et favoriser l'ischémie cérébrale (23). Réciproquement, l'ischémie ainsi que l'hypoxémie peuvent favoriser la production d'A β et réduire sa dégradation (24) entraînant ainsi une augmentation des dépôts responsables des plaques amyloïdes et de la CAA (figure 1). De même, l'inflammation et le stress oxydatif sont également impliqués dans la physiopathologie de la MA et des AVC (25).

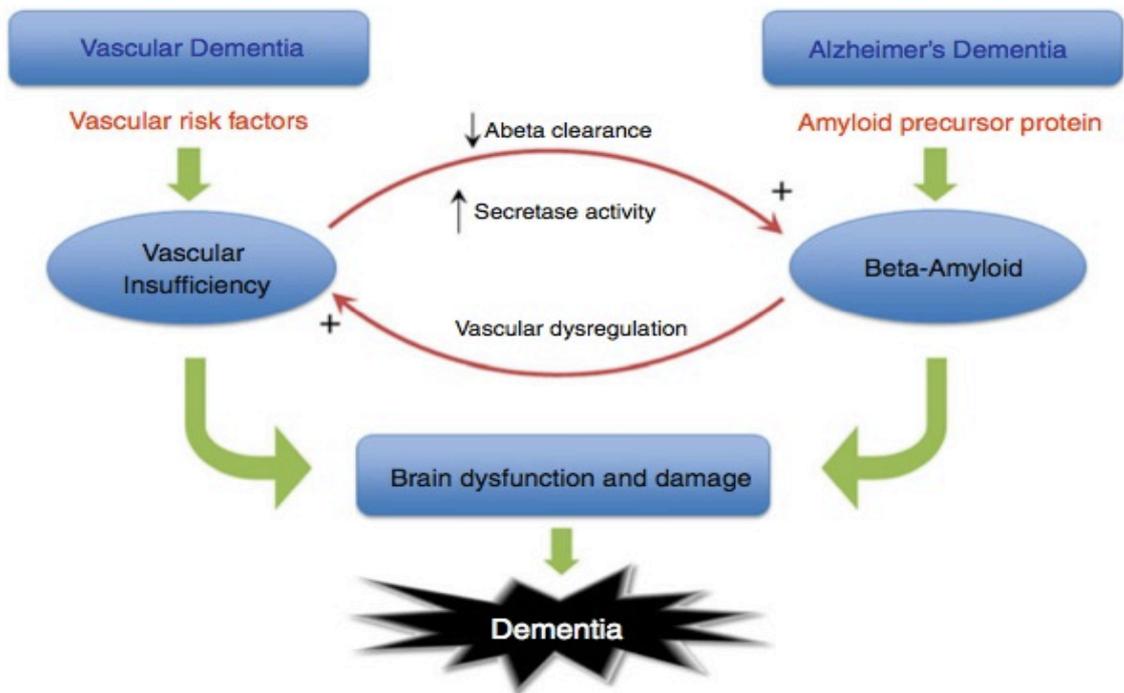


Figure 1: D'après Iadecola et coll., Acta Neuropathol, 2010

Cette interaction entre les facteurs de risque vasculaires et les marqueurs de l'inflammation pourrait ainsi aider à mieux comprendre le lien pathogénique entre l'ischémie et les lésions neuropathologiques de MA.

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont suggéré un effet délétère de l'A β 40 sur la paroi des vaisseaux à l'origine d'une dysfonction endothéliale (26,27). Des concentrations élevées d'A β 40 sont indépendamment associées aux anomalies de la substance blanche dans la MA, chez les patients ayant des troubles cognitifs sans démence ou atteints de CAA (28). De même, une concentration élevée d'A β 40 est associée au sous-type « maladie des petites artères » chez des patients présentant un AIC indépendamment de leur état cognitif préexistant (29). Enfin, de façon intéressante, une évolution biphasique des concentrations d'A β en phase aiguë de l'AIC peut être dégagée des résultats de 2 travaux

récents. Lee *et coll* ont rapporté des concentrations élevées d'A β 40 dans les 3 jours après l'AIC en comparaison à des témoins appariés (30) alors que Bibl *et coll* mentionnent une baisse brutale de l'A β 40 dans les 4 heures suivant l'AIC suggérant que l'A β 40 pourrait être un biomarqueur éventuel de l'AIC en phase précoce (31). Ces modifications des concentrations d'A β 40 dans les heures suivant un AIC pourraient être liées à son implication ou à celle de l'APP dans la lyse du thrombus cérébral expliquant la baisse initiale et à une régulation positive associée à une dysfonction endothéliale chronique conduisant à une augmentation plus tardive de sa concentration plasmatique.

Nous avons ainsi supposé que (i) les concentrations plasmatiques d'A β 40 sont abaissées en phase aiguë de l'ischémie cérébrale sans influence de l'état cognitif préexistant et (ii) que les concentrations plasmatiques d'A β 42 pourraient être abaissées chez les patients présentant un déclin cognitif lié au poids de la MA préexistante sans influence de l'AVC.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude exploratoire était de déterminer les facteurs associés aux concentrations plasmatiques d'A β dans une cohorte de patients en phase aiguë d'un AVC.

3. PATIENTS ET METHODES

3.1. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Nous avons analysé les données collectées chez des patients présentant des AVC ischémiques ou hémorragiques sus-tentoriels inclus prospectivement entre juin 2005 et mai 2009 dans l'étude *Biostroke* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00763217). *Biostroke* est une étude de biomarqueurs menée dans le service de neurologie vasculaire du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Les patients ont été inclus dans les 48 heures suivant le début des symptômes. Les hémorragies sub-arachnoïdiennes et les hémorragies intracérébrales post-traumatiques ou liées à une malformation vasculaire identifiées par l'imagerie initiale ont été exclues.

3.2. EVALUATION CLINIQUE

Les données de l'étude *Biostroke* ont été collectées de façon prospective. Les caractéristiques démographiques tels que l'âge et le sexe ainsi que les facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie et tabagisme actif) ont été colligées selon les informations fournies par le patient lui-même, la famille ou le médecin traitant. L'hypertension artérielle était définie par des chiffres de pression artérielle au repos $\geq 140/90$ mmHg à 2 reprises avant l'AVC ou un traitement antihypertenseur en cours. Le diabète était défini par une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l à 2 reprises ou par un traitement antidiabétique en cours. La dyslipidémie était définie par un LDL-Cholestérol total $\geq 1,6$ g/l ou la prise d'un traitement hypolipémiant (statines ou fibrates) sauf si le traitement était uniquement prescrit à visée coronarienne. Le tabagisme

actif était défini par une consommation de tabac quotidienne ou arrêtée depuis moins de 3 ans. Les antécédents personnels et familiaux d'AVC et d'accident ischémique transitoire étaient recueillis ainsi que l'existence d'une cardiopathie ischémique et/ou d'une fibrillation auriculaire. Nous avons évalué le niveau de dépendance préexistant à l'AVC par le biais de l'échelle de Rankin modifiée (mRS) (32). Les patients avec un score de 0-2 étaient considérés comme non-dépendants. La sévérité du déficit était évaluée par le National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) réalisé à l'admission du patient (33). La cause présumée de l'ischémie cérébrale était classée selon les critères de TOAST (34).

3.3. EVALUATION DE L'ETAT COGNITIF PREEXISTANT

L'évaluation systématisée de l'état cognitif préexistant était réalisée dans les 48 heures suivant l'AVC par le biais de la traduction française de la version longue de l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) (35). Ce questionnaire consiste en 26 questions portant sur les changements vécus par le patient sur les 10 dernières années concernant les comportements quotidiens impliquant la mémoire ainsi que d'autres capacités intellectuelles (Annexe 3). L'IQCODE ne requiert pas la participation du patient dont les fonctions neuropsychologiques ou la vigilance peuvent être altérées par l'AVC car les informations sont recueillies auprès d'un proche du patient. Les patients ont été classés en 3 groupes en accord avec les seuils prédéfinis de l'IQCODE comme :

- Indemnes de troubles cognitifs (groupe CN) si le score était égal ou inférieur à 3.
- Ayant des troubles cognitifs sans démence (groupe CIND) si le score était supérieur à 3 et inférieur à 3.44.

- Déments si le score était égal à 3,44 ou plus (groupe démence).

Les patients ayant un déclin cognitif préexistant (PCol) incluait les patients déments et les patients avec CIND. Quand l'IQCODE n'était pas réalisable en raison de l'absence d'information fiable dans les 48 heures suivant l'AVC, les patients étaient classés comme indemnes de troubles cognitifs avant l'AVC si le score au MMSE était à 30 lors de l'évaluation à 8 jours ou à 3 mois après l'AVC (36).

3.4. IMAGERIE

Dès son admission, chaque patient a bénéficié d'une imagerie cérébrale aux urgences. Il s'agissait soit d'un scanner cérébral (Siemens, Somatom Sensation 16 detectors, Erlangen, Germany) soit d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) (Achieva Philips, 1.5T, avec séquences FLAIR, T2* écho de gradient, diffusion B1000 avec cartographie ADC et séquences TOF). Dans la semaine suivant leur admission, tous les patients ont bénéficié d'une imagerie qui était pour la plupart une IRM. Le score Fazekas a été utilisé pour décrire les hypersignaux de substance blanche périventriculaire et de substance blanche profonde (37). La présence d'une charge vasculaire ischémique préexistante a été définie par un score de Fazekas de 2 ou 3 pour la substance blanche périventriculaire ou profonde ou d'antécédents d'AIC silencieux ou non. La présence d'une charge vasculaire hémorragique préexistante a été définie par la présence d'au moins 2 microbleeds ou d'antécédents d'HIC silencieuses ou non.

3.5. DOSAGE DU PEPTIDE BETA AMYLOÏDE PLASMATIQUE

Des échantillons de plasma ont été prélevés non à jeun dans des tubes EDTA

(Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique) en polypropylène. Après centrifugation, les échantillons de plasma ont été divisés en aliquots, conservés à -80°C et décongelés juste avant la quantification du peptide A β . L'analyse du peptide A β plasmatique a été effectuée grâce à l'utilisation d'un kit bien standardisé (INNO-BIA, technologie Luminex®). A β 40 et A β 42 ont été dosés simultanément.

3.6. ETHIQUE

L'étude *Biostroke* a été approuvée par le CCPPRB (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) de Lille et par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Le patient ou le proche a donné un consentement écrit après des explications claires et détaillées de l'étude. Les patients ont été spécifiquement informés que les résultats de biologie spécialisée seraient utilisés uniquement à des fins de recherche et n'allaient pas être communiqués. Les patients ont été gérés selon les règles locales, sans aucune investigation ou traitement spécifique supplémentaire.

3.7. STATISTIQUES

L'analyse statistique a été conduite à l'aide du logiciel SPSS® 15.0 pour Windows. Nous avons déterminé les valeurs médianes, les étendues interquartiles (IQR) et les pourcentages (%). Les groupes ont été comparés pour les variables qualitatives, avec le test du Chi-2. Pour les variables continues, nous avons utilisé les tests non paramétriques H de Kruskal-Wallis pour la comparaison de plus de 2 groupes indépendants et de Spearman pour l'analyse de corrélation.

La première étape de l'analyse consistait à réaliser une comparaison des caractéristiques de base entre les 3 groupes de patients répartis selon leur état cognitif préexistant (CN, CIND, Démence) en incluant les dosages d'A β 40, A β 42 et le ratio A β 42/A β 40.

La seconde étape de l'analyse consistait à réaliser 1 analyse en régression logistique utilisant la variable « PCol » (classée 1 si présente et 0 si absente) comme variable dépendante. Les variables indépendantes ont été sélectionnées à partir de l'analyse bivariée, avec une éligibilité maximale de 0,25 comme critère de sélection des variables candidates (38). Les corrélations entre les variables ont été vérifiées pour identifier les colinéarités (définies par un $r > 0,6$). Les variables « taux de plaquettes » (nombre/ml) et concentrations des peptides A β 40, A β 42 plasmatiques et leur ratio ont été forcés dans le modèle.

La troisième étape consistait à réaliser 2 analyses en régression logistiques avec les peptides A β 40 et A β 42 en variables dépendantes. La variable « prélèvement d'A β inférieur à 12 heures » a été forcée dans le modèle. Cette dernière étape a été répétée dans le sous-groupe de 371 patients ayant présenté des AIC (HIC exclues).

4. RESULTATS

Sur les 431 patients recrutés dans l'étude, 28 (6,5%) ont été exclus en raison de l'absence d'information sur leur état cognitif préexistant. Les patients exclus étaient plus âgés que les 403 patients inclus dans l'étude (médiane 74 ans, IQR 69-84 vs. 70, IQR 58-79; $p=0,015$), avaient un score NIHSS initial plus élevé (10, IQR 2-21 vs. 5, IQR 1-13; $p=0,033$) et une mortalité plus importante à 8 jours (7 sur 28, 25,0% vs. 13 sur 403, 3,2%; $p<0,001$), mais ils ne différaient pas concernant le sexe et le temps écoulé entre le début des signes et l'admission. Une violation mineure de protocole a été observée concernant le délai d'inclusion pour 9 patients qui ont été inclus entre 48 et 54 heures après le début des signes.

Les principales caractéristiques de la population d'étude sont détaillées dans le tableau 1 réparties en fonction de leur état cognitif préexistant à l'AVC (CN, CIND, démence). On ne notait pas de différence significative concernant les concentrations d'A β 40, A β 42 et le rapport A β 42/A β 40 plasmatiques entre les 3 groupes de patients (figure 2). La corrélation non ajustée entre le score IQCODE et les concentrations des peptides A β plasmatiques est détaillée dans la figure 3.

Tableau 1: Caractéristiques principales de la population d'étude chez les patients avec cognition normale (CN), troubles cognitifs sans démence (CIND) et démence avant l'AVC.

	CN n= 236	CIND n=142	Démence n=25	p
Caractéristiques démographiques				
Age, années	64 (50-76)	73 (66-79)	83 (74-86)	0.000
Femme	104 (44.1)	67 (47.2)	15 (60.0)	0.301
Antécédents médicaux				
Antécédent d'AIC	19 (8.1)	17 (12.0)	2 (8.0)	0.443
Antécédent HIC	3 (1.3)	1 (0.7)	1 (4.0)	0.390
Antécédent de pathologie coronarienne	42 (17.8)	32 (22.5)	5 (20.0)	0.531
Antécédent d'insuffisance cardiaque	21 (8.9)	10 (7.0)	8 (32.0)	0.000
Antécédent de FA	44 (18.7)	38 (26.8)	9 (36.0)	0.050
Prise d'alcool > 300g/semaine	31 (13.2)	27 (19.1)	3 (12.0)	0.267
Facteur de risque vasculaire				
Hypertension artérielle	130 (55.1)	102 (71.8)	18 (72.0)	0.003
Diabète	36 (15.3)	30 (21.1)	3 (12.0)	0.266
Hypercholestérolémie	99 (41.9)	74 (52.1)	10 (40.0)	0.135
Tabagisme	81 (34.3)	37 (26.1)	6 (24.0)	0.181
Caractéristiques cliniques à l'admission				
NIHSS initial	4 (1-11)	7 (2-14)	7 (2.5-11.5)	0.009
PAS, mmHg	150 (130-168)	160 (140-170)	166 (148-191)	0.009
PAD, mmHg	81 (75-98)	81 (72-93)	86 (80-106)	0.154
Délai entre début des signes et admission, minutes	124 (90-360)	140 (88-198)	120 (85-195)	0.268
AIC	181 (76.6)	113 (79.6)	18 (72.0)	0.517
AIT	38 (16.1)	18 (12.7)	3 (12.0)	
HIC	17 (7.2)	11 (7.7)	4 (16.0)	
Thrombolyse	54 (30.2)	34 (30.4)	8 (47.1)	0.347
Biologie				
Clairance de la créatinine	88 (60-113)	78 (56-106)	56 (48-75)	0.001
Glycémie	1.00 (0.88-1.22)	1.03 (0.9-1.27)	0.99 (0.8-1.42)	0.437
Fibrinogène	3.3 (2.7-3.9)	3.4 (2.9-4)	3.5 (2.7-3.9)	0.239
Plaquettes	234 (196-234)	229 (194-263)	212 (181-240)	0.157
CRP	4.3 (1.6-8.6)	4.6 (1.9-9.7)	5.5 (2.8-9.7)	0.291
Prélèvement d'Aβ < à 12 h	51 (24.1)	21 (17.1)	7 (31.8)	0.036
Critères TOAST				
<i>Athérosclérose</i>	31 (14.2)	27 (20.6)	2 (9.5)	0.058
<i>Cardioembolique</i>	64 (29.2)	48 (36.6)	9 (42.9)	
<i>Infarctus lacunaire</i>	16 (7.3)	7 (6.1)	2 (9.5)	
<i>Autre cause définies</i>	20 (9.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	
<i>Cause indéterminée</i>	88 (40.2)	46 (35.1)	8 (38.1)	
Types d'HIC				
<i>HIC superficielle</i>	2 (0.8)	4 (2.8)	0 (0.0)	0.020
<i>HIC profonde</i>	12 (5.0)	5 (3.5)	4 (16.0)	
<i>HIC indéterminée</i>	3 (1.2)	2 (1.4)	0 (0.0)	
Suivi à 8 jours				
Décès	9 (3.8)	3 (2.1)	1 (4.0)	0.646
IRM	188 (79.7)	110 (77.5)	12 (48.0)	0.002
Microbleeds (au moins 1)	26 (16.1)	27 (28.7)	6 (54.5)	0.002
Charge vasculaire ischémique préexistante	125 (53.0)	93 (65.5)	17 (68.0)	0.034
Charge vasculaire hémorragique préexistante	16 (6.8)	15 (10.6)	4 (16.0)	0.067

Les valeurs correspondent au nombre de patients (%). AIC : Accident Ischémique cérébrale ; AIT: Accident Ischémique Transitoire ; FA : Fibrillation Auriculaire ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale. HIC : Hémorragie Intra-Cérébrale ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

Figure 1 : Comparaison des peptides Aβ dans les 3 groupes de patients avec démence préexistante, troubles cognitifs sans démence (CIND) et cognition normale.

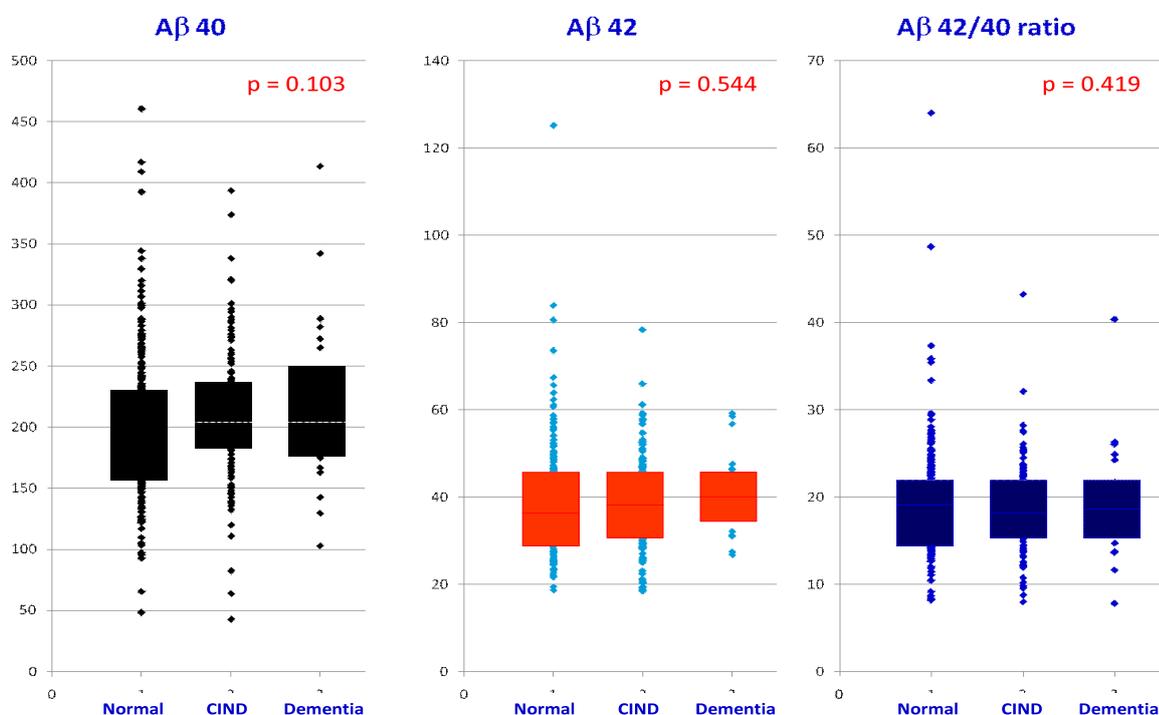
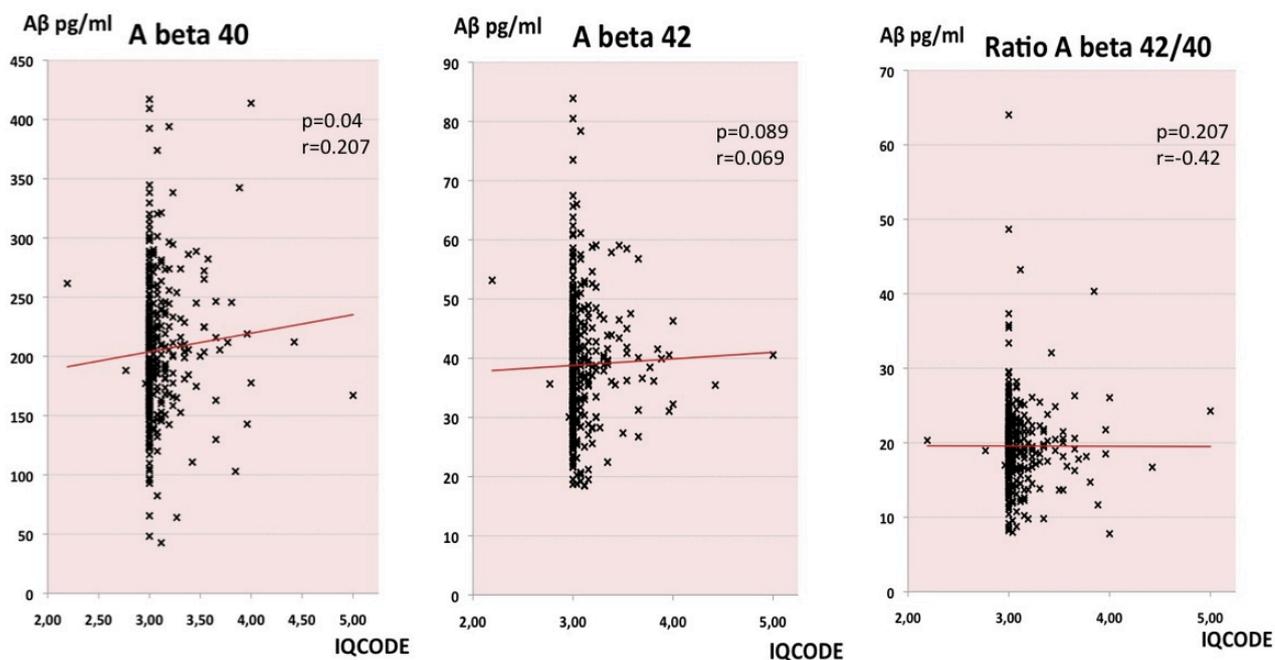


Figure 2 : Corrélation non ajustée entre l'IQCODE et les taux plasmatiques des peptides A β40, Aβ42 et de leur ratio.



Les résultats de l'analyse en régression logistique dans la population globale avec le déclin cognitif préexistant « PCol » en variable dépendante sont détaillés dans le tableau 2. En raison de la colinéarité existant entre A β 40, A β 42 et le ratio A β 42/A β 40, nous avons réalisé 3 modèles différents en forçant successivement A β 40, A β 42 et leur ratio. En raison de la colinéarité entre l'âge et la créatininémie ainsi que la clairance de la créatinine, nous n'avons pas utilisé les marqueurs de la fonction rénale dans notre analyse. Les facteurs indépendamment associés au « PCol » étaient l'âge élevé, le NIHSS initial élevé, un taux de Neuronal Cell Adhesion Molecules (NCAM) élevé, une baisse des Granulocyte-Macrophages Colony stimulating factor (GM-CSF) et l'A β 42.

Tableau 2 : Résultats de l'analyse en régression logistique avec le déclin cognitif préexistant en variable dépendante (PCol).

Régression logistique	Variables indépendantes	adjOR	IC 95%	p
Overall p value = 0.001 R ² = 0.249 Bien classés = 67.9%	Age	1.067	1.041-1.093	<0.001
	NIHSS initial	1.049	1.014-1.049	0.005
	NCAM	1.000	1.000-1000	0.044
	GM-CSF	0.973	0.955-0.991	0.004
	A β 40	0.996	0.992-1.001	0.096
Overall p value = 0.001 R ² = 0.256 Bien classés = 67.6%	Age	1.064	1.040-1.090	<0.001
	NIHSS initial	1.048	1.013-1.095	0.008
	NCAM	1.000	1.000-1.000	0.033
	GM-CSF	0.972	0.953-0.992	0.006
	A β 42	0.973	0.950-0.996	0.024
Overall p value = 0.002 R ² = 0.255 Bien classés = 70.0%	Age	1.067	1.041-1.094	<0.001
	NIHSS initial	1.046	1.010-1.084	0.012
	NCAM	1.000	1.000-1.000	0.031
	GM-CSF	0.976	0.958-0.995	0.016
	A β 42/40	0.988	0.923-1.057	0.717

Les variables incluses dans le modèle mais non associées à un déclin cognitif préexistant ("PCol") étaient : les antécédents de fibrillation auriculaire, d'hypertension, d'hypercholestérolémie, de tabac, la charge vasculaire préexistante ischémique et hémorragique, le taux de fibrinogène et l'ischémie. Les peptides A β peptides et leur ratio ont été successivement forcés dans le modèle. NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*. adjOR: odds ratio ajusté. IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

Les résultats de l'analyse en régression logistique avec les peptides A β 40 et A β 42 en variable dépendante sont détaillés dans le tableau 3. Les facteurs associés à une concentration élevée du peptide A β 40 dans la population globale étaient l'âge élevé, le tabagisme et le diabète. Les facteurs associés à une concentration élevée du peptide A β 42 dans la population globale étaient les antécédents d'insuffisance cardiaque et le diabète.

Tableau 3 : Résultats de l'analyse en régression logistique avec les peptides A β (A β 40 et A β 42) en variables dépendantes.

Variable Dépendante	Régression logistique	Variable Indépendante	adjOR	IC 95%	p
A β 40	Overall p value <0.001	Age	1.062	1.039-1.087	<0.001
	R ² = 0.254	Tabac	1.841	1.038-3.264	0.037
	Bien classés = 68.7%	Diabète	2.951	1.567-5.559	0.001
A β 42	Overall p value <0.001	Insuffisance cardiaque	2.593	1.133-5.937	0.024
	R ² = 0.132 Bien classés = 64.7%	Diabète	2.170	1.201-3.922	0.010

Les variables incluses dans le modèle mais non associées significativement aux peptides A β étaient : les antécédents de fibrillation auriculaire, d'hypertension, d'hypercholestérolémie, la charge vasculaire préexistante ischémique et hémorragique le nombre de plaquettes, le déclin cognitif préexistant (PCol) et le prélèvement d'A β inférieur à 12 heures. adjOR : Odds Ratio ajusté ; IC 95%: Intervalle de Confiance à 95%.

Après exclusion des hémorragies, les mêmes facteurs étaient associés de façon indépendante pour chaque peptide. Il existait de plus une association forte entre une concentration d'Aβ40 basse et un prélèvement inférieur à 12 heures ainsi qu'une association entre une concentration élevée du peptide Aβ42 et un âge élevé (tableau 4). Dans la population des patients avec AIC, on ne notait pas de différence significative concernant les concentrations plasmatiques d'Aβ40 entre les patients thrombolysés et non thrombolysés (respectivement 197 pg/ml, IQR 164-229 vs 200 pg/ml, IQR 174-234; p=0,318).

Tableau 4 : Résultats de l'analyse en régression logistique avec les peptides Aβ (Aβ40 et Aβ42) en variable dépendante dans l'ischémie (HIC exclues).

Variable Dépendante	Régression logistique	Variable indépendante	ajOR	IC 95%	p
Aβ40	Overall p value <0.001	Age	1.063	1.038-1.089	<0.001
	R ² = 0.274 Bien classés = 70.4%	Tabac	1.829	0.998-3.352	0.051
		Diabète	2.641	1.380-5.054	0.003
		Prélèvement d'Aβ < 12 h	0.508	0.273-0.943	0.032
Aβ42	Overall p value <0.001	Age	1.022	1.000-1.054	0.046
	R ² = 0.155 Bien classés = 67.1%	Insuffisance cardiaque	3.034	1.222-7.544	0.017
		Diabète	2.156	1.157-4.015	0.015

Les variables incluses dans le modèle mais non associées significativement étaient : les antécédents de fibrillation auriculaire, d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, la charge vasculaire préexistante ischémique et hémorragique, le nombre de plaquettes, le déclin cognitif préexistant (PCol). ajOR: Odds Ratio ajusté ; IC 95%: Intervalle de Confiance à 95%.

5. DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif de préciser la relation entre les concentrations des peptides A β et l'état cognitif préexistant dans une cohorte de patients inclus dans la base *Biostroke*. Nos résultats ont mis en évidence que (i) les concentrations d'A β 42 étaient indépendamment associées à un déclin cognitif préexistant en phase aiguë des AVC ; (ii) le diabète était indépendamment associé à des concentrations plus élevées d'A β 40 et d'A β 42 ; (iii) le tabagisme était indépendamment associé à une concentration élevée d'A β 40 ; (iv) des délais de prélèvement courts étaient associés à une baisse de l'A β 40 dans l'ischémie cérébrale ; (v) l'insuffisance cardiaque dans l'ischémie et l'hémorragie ainsi que l'âge dans l'ischémie étaient associés à une élévation de l'A β 42.

Un certain nombre d'arguments renforcent l'intérêt de nos résultats. A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant la relation entre les concentrations de peptides A β plasmatiques et l'état cognitif préexistant dans une cohorte de patients en phase aiguë des AVC. Il s'agit également de la première étude à grande échelle du peptide A β plasmatique dans les AVC. L'étude de Gomis et *coll.* n'incluait que 149 patients répondant uniquement au sous-type de maladie des petites artères (29) et celle de Lee et *coll.* n'incluait que 62 patients présentant un AIC comparés à des contrôles appariés pour l'âge mais pas pour les facteurs de risque vasculaires (30). Aucune de ces études n'a évalué le délai écoulé entre l'AVC et les prélèvements plasmatiques du peptide A β . La proportion de patients exclus en raison du manque d'information sur l'état cognitif préexistant n'était dans notre étude que de seulement 6,5%, i.e. plus bas que dans les autres études utilisant l'IQCODE où cette proportion est habituellement aux environs de

25% (4,39,40). Contrairement à une grande partie des travaux évaluant le dosage de l'A β plasmatique, nous avons utilisé un kit xMAP pour quantifier l'A β 40 et l'A β 42 : cette technique d'analyse entraîne moins de biais que la technique ELISA pour la distinction entre les formes oligomériques et monomériques d'A β et fournit des mesures plus fiables et standardisées permettant une meilleure reproductibilité des résultats (41,42).

Notre étude comporte également des limites. Le niveau d'éducation n'a pas été renseigné alors qu'une corrélation a été récemment établie entre « la réserve cognitive » et les concentrations du peptide A β à la fin de la période de recrutement de l'étude *Biostroke* (43). Par ailleurs, le caractère transversale de l'étude avec un seul prélèvement post-AVC du peptide A β plasmatique par patient ne permettant pas d'étudier sa cinétique dans les AVC. Nous avons utilisé l'IQCODE pour évaluer l'état cognitif préexistant : bien qu'il s'agisse d'un excellent outil pour la détection des troubles cognitifs, il n'est absolument pas spécifique des troubles cognitifs d'origine neurodégénérative qui représentent une proportion importante des déclinis cognitifs préexistant à l'AVC (44). L'absence de détermination du génotype l'Apolipoprotéine E peut être considérée comme une autre limite de notre étude en raison de son association probable avec les concentrations du peptide A β plasmatique mis en évidence dans l'étude de Rotterdam (45) mais non confirmée dans celle de Gurol et *coll.* (28). Enfin, l'absence de sujets contrôles indemnes d'AVC pourrait ne pas être considérée comme une limite majeure dans la mesure où les concentrations d'A β 42 déterminées avec une technique identique sont exactement du même ordre que l'étude en population générale 3C (42) chez les sujets avec cognition normale (39,3+/-12,1 pg/ml vs. 39,3+/-9,8) et chez les sujets déments (40,8+/-8,6 vs 38,8+/-9,6). Cette constatation est en faveur d'une concentration d'A β 42 non modifiée par l'AVC en phase aiguë.

Il n'y avait pas de différence évidente dans la comparaison des concentrations d'A β plasmatiques en fonction des 3 catégories d'état cognitif préexistant. Cependant, dans l'analyse de corrélation directe des concentrations d'A β plasmatiques avec le score de l'IQCODE, on observait une augmentation significative des concentrations d'A β 40 avec l'importance du déclin cognitif ainsi qu'une tendance non significative pour l'A β 42 qui pourraient être expliquées par l'âge. En effet, l'âge élevé était indépendamment associé à des concentrations plus élevées d'A β 40 et d'A β 42 conformément aux données de la littérature (14,46). Après ajustement sur l'âge, une concentration plasmatique basse d'A β 42 était associée à un déclin cognitif préexistant. Cette association pourrait être en faveur d'un processus neuropathologique de type Alzheimer à l'origine d'une partie des déclin cognitifs préexistants. Ce résultat est en accord avec la baisse de l'A β 42 observée avec la progression de la MA constatée dans de nombreuses études prospectives (9,11,46) qui pourrait s'expliquer par l'agrégation du peptide dans les plaques amyloïdes cérébrales (47). Dans notre étude, la population CIND n'est plus à un stade préclinique mais est déjà symptomatique et inclut probablement des patients déments.

Nous avons mis en évidence des concentrations basses d'A β 40 chez les patients avec ischémie cérébrale lorsque le prélèvement était réalisé dans les 12 heures du début des signes. Ces résultats appuient ceux d'une petite étude pilote menée par Bibl et *coll.* qui retrouvait une chute majeure de l'A β 40 chez 2 patients dans les premières heures suivant le début des signes (31). Le peptide A β et l'APP pourraient interagir avec l'homéostasie sanguine et avoir un effet anticoagulant voire thrombolytique (48). La consommation de l'A β 40 impliquée dans la lyse du thrombus en phase aiguë de l'ischémie pourrait être responsable de la baisse de sa concentration plasmatique observée sur des prélèvements précoces. En revanche, notre travail ne soutient pas l'hypothèse selon laquelle des concentrations plus élevées d'A β 40 seraient observées chez les patients

thrombolysés en rapport avec une consommation moindre de l'Aβ40. En accord avec des études précédentes, nous avons identifié une association entre des concentrations plasmatiques d'Aβ40 élevées et l'âge ou des facteurs de risque vasculaires tels que le tabagisme et le diabète suggérant une relation étroite avec la pathologie vasculaire (49-51). Par ailleurs, nous avons trouvé des concentrations moyennes plus basses d'Aβ40 dans nos groupes étudiés que celle rapportées dans l'étude 3C (202pg/ml vs. 233 chez les sujets avec cognition normale 223 vs. 244 chez les sujets déments) bien que les concentrations moyennes d'Aβ42 soient similaires. Cette observation suggère un effet majeur de l'AVC et plus spécifiquement de sa nature ischémique dans la chute des concentrations plasmatiques d'Aβ40 (42).

Les facteurs associés à l'Aβ42 doivent être interprétés avec beaucoup de précaution dans la mesure où seulement 15% de la variance était expliquée par les variables incluses dans le modèle.

Les concentrations diminuées de GM-CSF et élevées de NCAM étaient indépendamment associées au déclin cognitif préexistant. Le GM-CSF est un facteur de croissance qui peut limiter les lésions liées aux AVC par le biais de mécanismes anti-apoptotiques et anti-inflammatoires, angiogéniques et de neuronogenèse (52). Cette association indépendante d'une diminution des GM-CSF dans le déclin cognitif préexistant pourrait suggérer la baisse des capacités de neuronogenèse, compatible avec un mécanisme neurodégénératif. Par ailleurs, les NCAM jouent un rôle dans la plasticité synaptique et pourrait être impliquées dans le développement de la MA (53,54). L'association indépendante d'une élévation des NCAM parallèlement à une baisse de l'Aβ42 avec le PCoI pourrait être la conséquence du poids de la MA dans les causes du déclin cognitif préexistant aux AVC.

De futures études seront nécessaires pour mieux comprendre les interactions entre les peptides A β plasmatiques, les AVC et les troubles cognitifs préexistants. Dans les études en population générale évaluant la prédiction d'une MA par le biais des peptides A β plasmatiques, les facteurs de risques vasculaires ainsi que les lésions cérébrovasculaires devraient être pris en compte. Des études prospectives incluant des batteries de tests neuropsychologiques et la neuroimagerie morphologique et fonctionnelle seront nécessaires pour déterminer le diagnostic précis associé aux troubles cognitifs préexistants. Les études en cours *STROKDEM* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01330160) et *DEDEMAS* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01334749) répondent à cette exigence. L'influence de l'A β 40 dans le volume initial et la croissance des HIC restent également à explorer : dans un modèle murins d'HIC, les souris qui sur-expriment le domaine KPI de l'APP présentent des HIC plus volumineuse que les souris qui le sous-expriment probablement en raison des effets anticoagulants et thrombolytiques (55). Par conséquent, l'influence de l'A β 40 sur le risque de transformation hémorragique est également une piste de recherche prometteuse. Chacune de ces questions nécessite l'implication d'études multicentriques avec un nombre important de patients.

6. CONCLUSION

Chez les patients en phase aiguë d'un AVC, l'A β 40 dépend principalement des caractéristiques de l'AVC et plus spécifiquement du délai après le début des signes, des facteurs de risque vasculaires, de la nature ischémique mais ne semble pas être influencé par l'état cognitif préexistant. A l'inverse, l' A β 42 plasmatique ne semble pas être influencé par l'AVC et dans notre étude était associé au déclin cognitif préexistant. Notre étude est en faveur d'une réponse dissociée entre les 2 peptides A β , conférant au peptide A β 40 une implication plus orientée vers la physiopathologie vasculaire alors que l'A β 42 semblerait plus impliqué dans les processus neurodégénératifs. Ces résultats préliminaires dont nous avons évoqué à la fois le caractère original mais aussi les limites semblent offrir une piste intéressante ouvrant la voie à de futurs protocoles prospectifs.

7. REFERENCES

1. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2009 Nov 1;8(11):1006–18.
2. Chi N-F, Chien L-N, Ku H-L, Hu C-J, Chiou H-Y. Alzheimer disease and risk of stroke: A population-based cohort study. *Neurology*. 2013 Feb 19;80(8):705–11.
3. Longstreth WT, Arnold AM, Beauchamp NJ, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005 Jan;36(1):56–61.
4. Cordonnier C, Leys D, Dumont F, Deramecourt V, Bordet R, Pasquier F, et al. What are the causes of pre-existing dementia in patients with intracerebral haemorrhages? *Brain*. 2010 Oct 28;133(11):3281–9.
5. Storey EE, Cappai RR. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease and the A β peptide. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 1999 Mar 31;25(2):81–97.
6. Shaw LML, Vanderstichele HH, Knapik-Czajka MM, Clark CMC, Aisen PSP, Petersen RCR, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol*. 2009 Mar 31;65(4):403–13.
7. Mayeux R, Schupf N. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: plasma A β 40 and A β 42, and genetic variants. *NBA*. Elsevier Inc; 2011 Dec 1;32 Suppl 1(S1):S10–9.
8. Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, Krampla W, Jungwirth S, Wichart I, et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiol. Aging*. 2007 Dec 31;29(1):11–1.
9. Schupf NN, Zigman WBW, Tang M-XM, Pang DD, Mayeux RR, Mehta PP, et al. Change in plasma A β peptides and onset of dementia in adults with Down syndrome. *Neurology*. 2010 Nov 1;75(18):1639–44.
10. Mayeux R, Honig LS, Tang M-X, Manly J, Stern Y, Schupf N, et al. Plasma A β 40 and A β 42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology*. 2003 Nov 10;61(9):1185–90.
11. Pomara NN, Willoughby LML, Sidtis JJJ, Mehta PDP. Selective reductions in plasma A β 1-42 in healthy elderly subjects during longitudinal follow-up: a preliminary report. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Sep 30;13(10):914–7.

12. Assini AA, Cammarata SS, Vitali AA, Colucci MM, Giliberto LL, Borghi RR, et al. Plasma levels of amyloid beta-protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004 Sep 13;63(5):828–31.
13. Sobów TT, Flirski MM, Kłoszewska II, Liberski PPP. Plasma levels of alpha beta peptides are altered in amnesic mild cognitive impairment but not in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2004 Dec 31;65(2):117–24.
14. Fukumoto HH, Tennis MM, Locascio JJJ, Hyman BTB, Growdon JHJ, Irizarry MCM. Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid beta-protein levels. *Arch. Neurol*. 2003 Jun 30;60(7):958–64.
15. Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R, Locascio JJ, Tennis M, et al. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology*. 2005 Oct 13;65(9):1402–8.
16. Pesaresi MM, Lovati CC, Bertora PP, Mailland EE, Galimberti DD, Scarpini EE, et al. Plasma levels of beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging*. 2006 May 31;27(6):2–2.
17. Lewczuk P, Kornhuber J, Vanmechelen E, Peters O, Heuser I, Maier W, et al. Amyloid beta peptides in plasma in early diagnosis of Alzheimer's disease: A multicenter study with multiplexing. *Experimental Neurology*. 2010 Jun;223(2):366–70.
18. Koyama A, Okereke OI, Yang T, Blacker D, Selkoe DJ, Grodstein F. Plasma Amyloid- β as a Predictor of Dementia and Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch. Neurol*. 2012 Mar 26;:–.
19. Kalaria RNR. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2000 Feb 29;21(2):321–30.
20. Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke*. 2003 Feb;34(2):335–7.
21. la Torre de JC. Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2nd ed. 2012;2012(8001):1–15.
22. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. beta-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature*. 1996 Mar 13;380(6570):168–71.
23. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*. 2010 Jul 11;120(3):287–96.
24. Li L, Zhang X, Yang D, Luo G, Chen S, Le W. Hypoxia increases A β generation by altering beta- and gamma-cleavage of APP. *Neurobiol. Aging*. 2009 Jul;30(7):1091–8.
25. Kliper E, Bashat DB, Bornstein NM, Shenhar-Tsarfaty S, Hallelevi H, Auriel E, et al.

Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume. *Stroke*. 2013 May;44(5):1433–5.

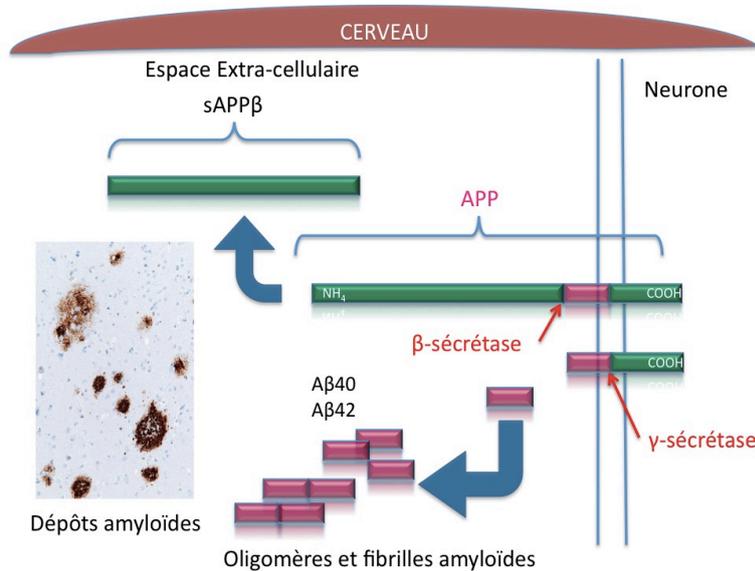
26. Niwa K, Carlson GA, Iadecola C. Exogenous A beta1-40 reproduces cerebrovascular alterations resulting from amyloid precursor protein overexpression in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 Dec;20(12):1659–68.
27. Park L, Zhou P, Koizumi K, Jamal El S, Lou Previtte M, Van Nostrand WE, et al. Brain and Circulating Levels of Aβ1-40 Differentially Contribute to Vasomotor Dysfunction in the Mouse Brain. *Stroke*. 2012 Nov 28.
28. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, Raju S, Diaz-Arrastia R, Bottiglieri T, et al. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):23–9.
29. Gomis MM, Sobrino TT, Ois AA, Millán MM, Rodríguez-Campello AA, la Ossa de NNP, et al. Plasma beta-amyloid 1-40 is associated with the diffuse small vessel disease subtype. *CORD Conference Proceedings*. 2009 Sep 30;40(10):3197–201.
30. Lee PH, Bang OY, Hwang EM, Lee JS, Joo US, Mook-Jung I, et al. Circulating beta amyloid protein is elevated in patients with acute ischemic stroke. *J Neural Transm*. 2005 Jan 31;112(10):1371–9.
31. Bibl M, Welge V, Schmidt H, Esselmann H, Mollenhauer B, Lewczuk P, et al. Plasma Amyloid-BetaPeptides in Acute Cerebral Ischemia: A Pilot Study. *J. Clin. Lab. Anal*. 2012 Jul 18;26(4):238–45.
32. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.
33. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *NINDS TPA Stroke Study Group*. *Stroke*. 1994 Nov;25(11):2220–6.
34. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
35. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989 Nov;19(4):1015–22.
36. Folstein MFM, Folstein SES, McHugh PRP. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Oct 31;12(3):189–98.
37. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.

38. Glantz S, Slinker B. Primer of applied regression and analysis of variance. McGraw-Hill, editor. 1990 Jan.
39. Klimkowicz AA, Dziedzic TT, Slowik AA, Szczudlik AA. Incidence of pre- and poststroke dementia: cracow stroke registry. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001 Dec 31;14(3):137–40.
40. Henon H, Pasquier F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, et al. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2429–36.
41. Blennow K, Meyer G, Hansson O, Minthon L, Wallin A, Zetterberg H, et al. Evolution of Aβ₄₂ and Aβ₄₀ levels and Aβ₄₂/Aβ₄₀ ratio in plasma during progression of Alzheimer's disease: a multicenter assessment. *J Nutr Health Aging*. 2009 Feb 28;13(3):205–8.
42. Lambert J-CJ, Schraen-Maschke SS, Richard FF, Fievet NN, Rouaud OO, Berr CC, et al. Association of plasma amyloid beta with risk of dementia: the prospective Three-City Study. *Neurology*. 2009 Sep 14;73(11):847–53.
43. Yaffe K, Weston A, Graff-Radford NR, Satterfield S, Simonsick EM, Younkin SG, et al. Association of Plasma-Amyloid Level and Cognitive Reserve With Subsequent Cognitive Decline. *JAMA*. 2011 Jan 18;305(3):261–6.
44. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):752–9.
45. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Hofman A, Van Duijn CM, Koudstaal PJ, et al. Plasma amyloid β, apolipoprotein E, lacunar infarcts, and white matter lesions. *Ann Neurol*. 2004;55(4):570–5.
46. Mayeux R, Honig LS, Tang M-X, Manly J, Stern Y, Schupf N, et al. Plasma Aβ₄₀ and Aβ₄₂ and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1185–90.
47. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Plasma Aβ₁₋₄₀ and Aβ₁₋₄₂ and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *The Lancet Neurology*. 2006 Aug;5(8):655–60.
48. Del Zoppo GJ. Bleeding in the brain: Amyloid-beta may keep clots away. *Nat Med*. 2009 Oct 1;15(10):1132–3.
49. Townsend MKM, Okereke OIO, Xia WW, Yang TT, Selkoe DJD, Grodstein FF. Relation between insulin, insulin-related factors, and plasma amyloid beta peptide levels at midlife in a population-based study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011 Dec 31;26(1):50–4.
50. Zhang Y, Zhou B, Zhang F, Wu J, Hu Y, Liu Y, et al. Amyloid-β induces hepatic insulin resistance by activating JAK2/STAT3/SOCS-1 signaling pathway. *Diabetes*. 2012 Jun;61(6):1434–43.

51. Sato N, Morishita R. Plasma A β : A Possible Missing Link Between Alzheimer Disease and Diabetes. *Diabetes*. 2013 Mar 21;62(4):1005–6.
52. Lanfranconi S, Locatelli F, Corti S, Candelise L, Comi GP, Baron PL, et al. Growth factors in ischemic stroke. *J. Cell. Mol. Med.* 2011 Aug;15(8):1645–87.
53. Miller PDP, Chung WWW, Lagenaur CFC, DeKosky STS. Regional distribution of neural cell adhesion molecule (N-CAM) and L1 in human and rodent hippocampus. *J Comp Neurol*. 1993 Jan 14;327(3):341–9.
54. Strekalova HH, Buhmann CC, Kleene RR, Eggers CC, Saffell JJ, Hemperly JJ, et al. Elevated levels of neural recognition molecule L1 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease and other dementia syndromes. *Neurobiol. Aging*. 2005 Dec 31;27(1):9–9.
55. Xu F, Lou Previtte M, Van Nostrand WE. Increased severity of hemorrhage in transgenic mice expressing cerebral protease nexin-2/amyloid beta-protein precursor. *Stroke*. 2007 Aug 31;38(9):2598–601.
56. Tanzi RE, Moir RD, Wagner SL. Clearance of Alzheimer's A β Peptide. *Neuron*. 2004 Sep;43(5):605–8.

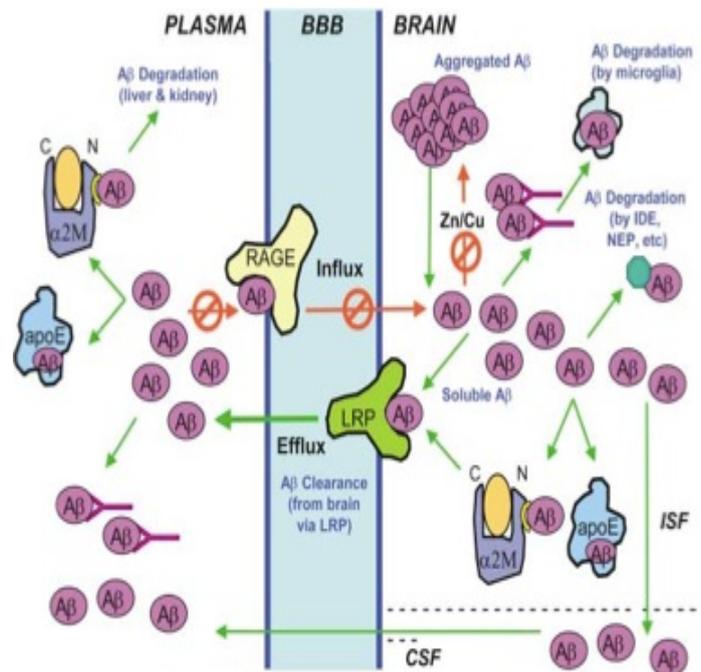
8. ANNEXES

8.1. PEPTIDE A β – FORMATION ET DEVENIR



Voie amyloïdodène : Les peptides A β 40 et A β 42 proviennent des activités protéolytiques de la β et γ sécrétases sur la protéine transmembranaire β APP. Le peptide A β 42 est capable de s'accumuler sous forme oligomérique neurotoxique pour composer des fibrilles amyloïdes qui sont les constituants principaux des dépôts. Le peptide A β 40 qui se dépose plus tard dans le processus pathologique devient le constituant majeur des dépôts fibrillaires de l'angiopathie amyloïde.

Le peptide A β peut être éliminé du parenchyme cérébral par le biais d'une clairance microgliale et systémique. Le transfert du peptide A β à travers la barrière hémato-encéphalique implique une liaison aux récepteurs LRP (low-density lipoprotein receptor-related protein) et RAGE (receptor for advanced glycation end products) gérant respectivement l'efflux et l'influx. Une fois dans la circulation systémique, le transfert est relayé par des molécules chaperonnes telles que l'apolipoprotéine E et l' α 2-macroglobuline. Il existe également une production périphérique d'A β liée au clivage d'un isoforme de l'APP identique à celui du tissu cérébral et produit par les plaquettes. Le peptide A β est principalement dégradé en périphérie par le foie et le rein. *D'après Tanzi et al, 2004 (56).*



8.2. ETUDES TRANVERSALES ET PROSPECTIVES DES DOSAGES PLASMATIQUES DES PEPTIDES A β 40 ET A β 42

A) Etudes transversales. D'après Mayeux et coll.(7)

Etudes	n	Résultats	Commentaires
Fukumoto et coll., 2003	146 MA, 37 MCI, 96 MP, 92 contrôles	Pas de différence	Peptide A β plasmatique associé à l'âge pas à la maladie
Assini et coll., 2004	88 MCI, 72 contrôles	A β 42 élevé vs contrôles	Etat pré-symptomatique. Plus marqué chez les femmes
Sobow et coll., 2005	54 MA, 39 MCI, 36 contrôles	A β 42 élevé chez les patients MCI et MA	Plus élevé chez les patients MCI
Peraresi et coll., 2006	146 MA, 89 MCI, 89 contrôles	A β 42 bas chez les patients MA, pas les MCI	20 patients prélevés à 18 mois : pas de diminution supplémentaire du déclin de A β 42
Lewczuk et coll., 2010	194 MA et MCI-MA, 64 autres démences	A β 42 et A β 42/ A β 40 diminué chez les patients MA et MCI	MCI-MA définis à l'aide des biomarqueurs du LCS

MA : Maladie d'Alzheimer ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; LCS : Liquide cérobrospinal.

B) Etudes longitudinales. D'après Mayeux et coll.(7)

Etudes	n	Résultats	Intervalle	Commentaires
Mayeux et coll., 2003	86 conversions en MA / 365 : dosages répétés chez 307	A β 42 initial élevé puis diminution	3 ans	Mesures répétées associées à un déclin de A β 42 au début des signes de MA.
Pomara et coll., 2005	34 non déments	A β 42 initial élevé / déclin de A β 42 avec le MMS	4,2 ans	Mesures répétées. Population initiale indemne de troubles cognitifs.
Blasko et coll., 2008	585 non déments, 487 suivis. 90 conversions en MA	A β 42 augmente avec le déclin cognitif	2,5 ans	Mesures répétées VITA
Van Oijen et coll., 2006	392 conversions en MA / 1373 contrôles	A β 42/ A β 40 bas prédit la conversion en MA	8,6 ans	Etude de cohorte
Graff-Radford et coll., 2007	53 conversions / 510. 379 avec 2 évaluations	A β 42/ A β 40 bas prédit la conversion en MA et le déclin cognitif	3 à 7 ans	Résultats combinés pour AD et MCI (17 AD- 36 MCI)
Hansson et coll., 2010	48 conversions en MA/ 51 MCI stables	Pas de différence	4 à 7 ans	Association entre conversion et A β 42/ A β 40 bas dans le LCS
Lopez et coll., 2008	55 conversions en MA / 274 (232 CN + 42 MCI)	A β 42 et A β 40 élevés. Pas de différence après ajustement sur âge et FRV	4,5 ans	Cardiovascular Health study
Locascio et coll., 2008	122 patients avec MA	A β 42 et A β 40 associé à un déclin cognitif plus rapide	0,2 - 12 ans	Evolution de la MA en moyenne de 3,2 ans au prélèvement initial
Schupf et coll., 2008	104 conversion en MA / 1021 contrôles	A β 42 initial élevé, puis diminution de A β 42 et A β 42/ A β 40	4,6 ans	Mesures répétées. Début des symptômes associés au déclin de A β 42 et A β 42/ A β 40
Okereke et coll., 2009	481 femmes non démentes	A β 42/ A β 40 bas vers 50 ans et diminution sur 10 ans	10 ans	Tests cognitifs par téléphone.
Lambert et coll., 2009	985 non déments et 233 déments (MA, démence mixte ou vasculaire)	A β 42/ A β 40 élevé associé à un risque de conversion vers une démence plus faible	4 ans	Etudes prospectives 3C.

MA : Maladie d'Alzheimer ; Mild Cognitive Impairment ; FRV: Facteurs de risque vasculaires

8.3. IQCODE VERSION FRANÇAISE

Maintenant, nous aimerions que vous vous souveniez de votre ami ou de votre parent tel qu'il était il y a dix ans, et que vous fassiez une comparaison avec ce qu'il est aujourd'hui. Vous trouverez ci-dessous une liste de situations dans lesquelles cette personne aurait à utiliser son intelligence ou sa mémoire : nous vous demandons d'indiquer pour chaque situation si vous estimez qu'il y a eu amélioration, stagnation ou détérioration au cours des dix années passées. Nous insistons sur l'importance de la comparaison entre aujourd'hui et il y a dix ans. Par exemple si, il y a dix ans, cette personne oubliait régulièrement où elle avait rangé les choses, et si tel est toujours le cas, indiquez "*sans grand changement*". Nous vous serions reconnaissants d'indiquer les changements observés en entourant la réponse adéquate.

Entre il y a dix ans et aujourd'hui, comment se comporte cette personne dans les situations suivantes:

	1	2	3	4	5
1. Reconnaître les visages des parents et amis	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
2. Se souvenir des noms des parents et amis	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
3. Se souvenir de ce qui concerne les parents et amis (métiers, anniversaires, adresses...)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
4. Se souvenir des événements récents	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
5. Se souvenir de conversations quelques jours après	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
6. Oublier ce qu'elle voulait dire au beau milieu d'une conversation	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
7. Se souvenir de son adresse et de son numéro de téléphone	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
8. Se souvenir de la date du jour et du mois	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
9. Se souvenir de l'endroit où les choses sont habituellement	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire

rangées

10. Retrouver des choses qui ont été rangées dans un endroit inhabituel	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
11. S'adapter à un changement dans sa routine quotidienne	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
12. Savoir faire fonctionner des appareils familiers dans la maison	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
13. Apprendre à utiliser un nouveau gadget ou un nouvel appareil dans la maison	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
14. Apprendre de nouvelles choses en général	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
15. Se souvenir de ce qui lui est arrivé quand elle était jeune	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
16. Se souvenir de ce qu'elle a appris quand elle était jeune	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
17. Comprendre la signification de mots inusités	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
18. Comprendre des articles de journaux ou de magazines	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
19. Suivre une histoire dans un livre ou à la télévision	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
20. Ecrire une lettre à des amis ou une lettre d'affaires	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
21. Connaître les événements historiques importants	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
22. Prendre des décisions sur les affaires quotidiennes	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
23. Savoir se servir de l'argent pour faire les courses	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
24. Savoir traiter les questions financières (allocation-retraite, rapports avec la banque)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
25. Savoir traiter les problèmes de calcul quotidiens (quelle quantité de nourriture acheter, la fréquence des visites des parents et amis)	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire
26. Utiliser son intelligence pour comprendre ce qui se passe, et être capable de raisonnement	Beaucoup mieux	Un peu mieux	Sans grand changement	Légèrement pire	Nettement pire

AUTEUR : Moulin Solène

Date de Soutenance : 18/06/2013

Titre de la Thèse : Peptides β amyloïdes plasmatiques en phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux. Impact de l'état cognitif préexistant.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *DES de Neurologie*

Mots-clés : Peptide β amyloïde plasmatique - biomarqueur - AVC- Maladie d'Alzheimer

Résumé :

Introduction et objectifs : Des troubles cognitifs préexistants sont fréquents chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral (AVC), et parfois dus à une maladie d'Alzheimer (MA). Les peptides amyloïdes beta ($A\beta$) plasmatiques sont de potentiels biomarqueurs de MA, et pourraient favoriser une dysrégulation vasculaire. L'objectif de ce travail était d'analyser les variations plasmatiques de l' $A\beta$ 40 et de l' $A\beta$ 42 au cours des AVC et de vérifier les hypothèses selon lesquelles (i) la concentration plasmatique d' $A\beta$ 40 diminue en phase aiguë de l'ischémie cérébrale sans être influencée par l'état cognitif préexistant et (ii) la concentration plasmatique de l' $A\beta$ 42 diminue avec le déclin cognitif préexistant sans influence de l'AVC.

Patients et Méthodes : L'étude a été menée à partir des données collectées dans le cadre de l'étude *Biostroke* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00763217) chez des patients ayant une ischémie ou une hémorragie sus-tentorielle inclus prospectivement dans les 48 heures suivant le début des symptômes. Les éléments de l'analyse incluaient les facteurs de risque vasculaires, des données de neuroimagerie et des paramètres biologiques dont les dosages plasmatiques des peptides $A\beta$ 40 et $A\beta$ 42. L'évaluation systématique du déclin cognitif préexistant reposait sur la version longue de l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) et a permis la constitution de 3 groupes : le groupe « démence », le groupe « troubles cognitifs sans démence » (CIND) et le groupe « cognition normale ».

Résultats : Nous avons inclus 403 patients dont 371 avec ischémie cérébrale. Vingt-cinq répondaient aux critères de démence, 142 aux critères de CIND. Il n'y avait pas de différence significative des concentrations plasmatiques d' $A\beta$ 40, d' $A\beta$ 42 et du ratio $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 entre les 3 groupes de patients. Après ajustement, une concentration plasmatique basse d' $A\beta$ 42 était toutefois indépendamment associée à la présence d'un déclin cognitif préexistant (OR 0,973; IC 95%: 0,950-0,996; $p=0,024$). Les facteurs associés à une concentration élevée d' $A\beta$ 40 étaient l'âge, le tabac et le diabète. Chez les patients avec ischémie cérébrale, ces résultats étaient inchangés excepté qu'un prélèvement dans les 12 heures suivant le début des symptômes était indépendamment associé à la baisse de la concentration d' $A\beta$ 40 plasmatique.

Conclusion: Chez les patients présentant un AVC, la concentration plasmatique d' $A\beta$ 40 dépendait principalement des caractéristiques de l'AVC et plus particulièrement des délais de prélèvements, des facteurs de risque vasculaires et du type ischémique mais ne semblait pas influencée par le déclin cognitif. La concentration plasmatique d' $A\beta$ 42 ne semblait pas influencée par l'AVC mais par le déclin cognitif préexistant.

Composition du Jury :

Président : Mme le Professeur Florence Pasquier

Asseseurs : M. le Professeur Didier Leys

M. Le Professeur Régis Bordet

Mme le Professeur Charlotte Cordonnier

Mme le Docteur Susanna Schraen