



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Biomarqueurs du LCS et déclin cognitif chez les patients Alzheimer jeunes

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 2014 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Armelle Chouraki

JURY

Président :

Madame le Professeur Florence Pasquier

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck Semah

Madame le Docteur Susanna Schraen

Madame le Docteur Christine Delmaire

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Stéphanie Bombois

Liste des abréviations

ADAS-cog	Disease Assessment Scale
BREF	Batterie Rapide d'Efficiency Frontale
CDR/CDR	SoB Clinical Dementia Rating / Clinical Dementia Rating Sum of Boxes
CMRR	Centre Mémoire de Ressource et de Recherche
DNF	Dégénérescence neuro-fibrillaire
DRS	Dementia Rating Scale
FDG	Fluorodesoxyglucose
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild Cognitive Impairment
PIB	Pittsburgh Compound B
Se	Sensibilité
SIB	Severe Impairment Battery
Spé	Spécificité
TEP	Tomographie par Emission de Positons
VAT	Visual Association Test
VOSP	Visual Object and Space Perception battery

Résumé	1
Introduction	1
Matériels et méthodes	7
..I Cohorte COMAJ	7
..II Population d'intérêt	9
..III Recueil des données d'intérêt	10
..IV Ponction lombaire :	11
..V Dosage des biomarqueurs	12
..VI Analyses statistiques	12
Résultats	14
..I Population Cohorte COMAJ à l'inclusion	15
..II Population d'intérêt :	15
..III Comparaison de la population d'intérêt avec la sous-population COMAJ exclue	18
..IV Clusterisation de la population d'intérêt en fonction des concentrations de biomarqueurs dans le LCS ..	19
..V Données démographiques des patients répartis dans les 4 clusters	23
..VI Données neuropsychologiques des clusters à M0	25
..VII Données neuropsychologiques et déclin cognitif à 1 an	28
.A Population COMAJ totale	28
.B Population d'intérêt	29
.C Comparaison à la population non incluse	30
..VIII Clusters à M12	31
Discussion	35
..I Populations	35
.A A l'inclusion	35
.B A M12	36
..II Biomarqueurs et cognition	37
.A Diminution de concentration d'Aβ42 dans le LCS et MA : valeurs diagnostiques et pronostiques	37
.B Variations des concentrations d'Aβ42 dans le LCS au cours de la MA	38
.C Aβ42 et cognition	39
.D Augmentation de T-Tau et P-Tau dans le LCS et MA : valeurs diagnostiques et pronostiques	42
.E T-Tau, P-Tau et cognition	43
..III Analyse en cluster et profil cognitif	44
..IV Limites de l'étude	46
Perspectives	48
Conclusion	50
Références bibliographiques	51

Résumé

Le profil des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal (LCS) associant des concentrations diminuées d'A β 42 et élevées de T-tau et P-tau est reconnu pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer du sujet âgé. Chez les patients jeunes (<60 ans) ce profil est identique et les valeurs pathologiques des biomarqueurs sont exacerbées. Notre objectif était de déterminer si les biomarqueurs du LCS des patients Alzheimer jeunes sont associés à la cognition.

Les patients Alzheimer jeunes de la cohorte COMAJ du CMRR de Lille, avec une évaluation neuropsychologique complète et une ponction lombaire à l'inclusion, ont été répartis en clusters selon les concentrations des 3 biomarqueurs du LCS grâce à la méthode de classification ascendante hiérarchique. Les scores moyens à la Dementia Rating Scale (DRS), Mini Mental State Examination (MMSE), Batterie Rapide d'Efficiace Frontale (BREF), Clinical Dementia Rating Sum-of-Boxes (CDR SoB), Visual Association Test et la Visual Object and Space Perception Battery à l'inclusion et à un an ont été comparés entre les clusters.

Parmi les 116 patients de la cohorte COMAJ, 57 ont été inclus et répartis dans 4 clusters. Le cluster 1 (n=9) était caractérisé par des concentrations moyennes normales des 3 biomarqueurs, le 2 (n=29) par la concentration moyenne d'A β 42 la plus basse, le 3 (n= 10) par des concentrations intermédiaires des 3 biomarqueurs et le 4 par les concentrations moyennes de T-tau et de P-tau les plus élevées. A l'inclusion, il existait des différences statistiquement significatives entre les 4 clusters pour le MMSE (p=0,03) et la BREF (p=0,002). Le score moyen au MMSE était significativement plus bas dans le cluster 2 que dans le 1 (p=0,04). Le score moyen à la BREF était statistiquement plus bas dans le cluster 4 que dans le 1 (p=0,02)

et dans le 3 ($p=0,01$) et dans le cluster 2 par rapport au cluster 3 ($p=0,045$). Après un an de suivi, malgré un déclin moyen plus sévère dans le cluster 4 pour les échelles MMSE, DRS et CDR SoB que dans les autres clusters, il n'existait pas de différence significative entre les clusters. Le cluster 2 partageait avec le cluster 4 les scores moyens les plus altérés aux tests.

Les patients Alzheimer jeunes avec des niveaux extrêmes de biomarqueurs du LCS avaient des scores cognitifs plus sévères à l'inclusion. Le déclin à un an n'était pas significativement différent entre les clusters.

Introduction

La Maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des démences dans le monde et constitue un enjeu de santé publique majeur au vu du vieillissement des populations. Depuis les premiers critères diagnostiques de *McKhann et al.* publiés en 1984 (1), de nombreuses découvertes concernant le spectre clinico-pathologique de la MA et le développement d'outils diagnostiques ont été effectuées.

La MA est caractérisée par deux principales lésions anatomopathologiques : les plaques séniles et la dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF). Les dépôts amyloïdes extracellulaires sont composés de peptides amyloïdes, produits du catabolisme d'une large protéine transmembranaire, l'APP. Les peptides amyloïdes vont s'organiser en feuillets β plissés, en oligomères puis en fibrilles (*Roher et al. 2000*) (2). Ces dépôts amyloïdes, essentiellement composés de peptides $A\beta_{42}$, vont former les plaques séniles, lésions caractéristiques de la MA, la plus toxique car associée à une importante perte synaptique, perte neuronale et activation gliale. Les plaques séniles vont finir par envahir l'ensemble du cortex cérébral. La DNF intracellulaire est composée de filaments agrégés de protéines Tau hyper et anormalement phosphorylées. Tau est une protéine de la famille des MAP (Microtubule Associated Protein) impliquée dans le transport antérograde et rétrograde intra-axonal et permet une stabilisation des microtubules auxquels elle se lie. Sa liaison aux microtubules dépend en partie de son état de phosphorylation (*Delacourte, 2005*) (3).

La DNF suit une progression cérébrale prédéterminée des régions parahippocampiques aux aires sensorielles primaires. Il a été démontré par de nombreuses équipes que la quantité

et la distribution de la DNF sont corrélées avec la sévérité et la durée de la phase clinique de la MA (*Braak et Braak, 1991 ; Delacourte et al. 1999*) (4,5). Il est maintenant déterminé qu'il existe une phase asymptomatique de la MA pendant laquelle le processus pathologique se met en place et une phase symptomatique de troubles cognitifs légers puis de démence associée à l'envahissement cérébral des lésions pathologiques de la MA et à la mort neuronale (*Perrin et al. 2009*) (6).

La meilleure connaissance de la MA d'un point de vue clinique et neuropathologique mais aussi les avancées technologiques et le développement de biomarqueurs ont permis de proposer de nouveaux critères diagnostiques révisés pour la MA. Il a d'abord été proposé des critères de recherche par l'*International Working Group (IWG)* (*Dubois et al. 2007 ; Dubois et al. 2010*) (7,8), puis le *National Institute on Aging Alzheimer's Association (NIAA-AA)* a proposé des recommandations pour le diagnostic clinique et pour l'utilisation de biomarqueurs dans le cadre de la recherche (*McKhann et al., 2011 ; Albert et al., 2011 ; Sperling et al., 2011*) (9-11). Ces nouveaux critères intègrent la notion de continuum dans l'évolution clinico-pathologique de la MA en identifiant une phase asymptomatique, une phase symptomatique pré-démontielle ou MCI (Mild Cognitive Impairment) en lien avec une MA débutante (ou MA prodromale) et une phase démentielle. L'IWG et le NIAA-AA ont également la particularité de prendre en compte des phénotypes cliniques différents de la MA. Le phénotype typique est celui où les troubles mnésiques, en mémoire épisodique verbale, sont prédominants, mais il est également reconnu des phénotypes atypiques où les troubles cognitifs prédominants peuvent être langagiers, exécutifs ou visuospatiaux. Ces présentations cliniques atypiques sont plus fréquentes chez les patients Alzheimer jeunes (début de la maladie avant 60 ans) et varient selon les études de 22 à 64 % (*Mendez, 2012*) (12).

Les patients Alzheimer jeunes une durée d'évolution de la maladie plus courte du fait de présentations plus sévères et plus agressives que dans les formes tardives (*Barclay et al. 1985 ; Jacobs et al., 1994 ; Van der Vlies et al., 2009 ; Mendez et al., 2012*) (13-16). Les patients MA jeunes présentant une durée de survie plus courte par rapport aux patients MA âgés.

Sur le plan neuropathologique, les formes atypiques sont caractérisées par une charge amyloïde et Tau initiale plus marquée au niveau pariétal postérieur et des aires adjacentes qu'au niveau de la région enthorinale et hippocampique. Les lésions apparaissent concentrées au niveau d'aires néocorticales postérieures (pariétale, précunéus, cingulaire postérieure) plus vulnérables. Il existe également une épargne relative de l'hippocampe. L'implication de la DNF dans le processus physiopathologique est plus précoce et plus importante que dans la forme typique (*Mendez, 2012*) (16).

Les différences entre sujets Alzheimer jeunes et Alzheimer âgés, entre formes atypiques et typiques peuvent être étudiées indirectement *in vivo* grâce aux biomarqueurs. Il en existe deux types : physiopathologiques et topographiques. Les premiers permettent la mise en évidence de la pathologie amyloïde et Tau. Il s'agit des biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS): A β 42, Tau totale (T-Tau) et Phospho-tau (P-tau). Rentre également dans cette catégorie l'imagerie amyloïde telle que la tomographie par émission de positons (TEP) au Florbetapir (F18-AV-45) qui a reçu l'AMM en Europe en Janvier 2013 pour l'évaluation de la densité des plaques chez des patients adultes en cours d'évaluation pour une MA. Le deuxième type de biomarqueur est moins spécifique, basés sur la mise en évidence des conséquences de la souffrance neuronale grâce à l'IRM anatomique et l'imagerie fonctionnelle (TEP au 18F-FDG : fluorodésoxyglucose marquée au fluor 18). Certaines études ont permis de démontrer l'association de l'atrophie hippocampique en IRM avec la perte neuronale et la

DNF (*Bobinski et al. 2000 ; Jack et al. 2002*) (17,18). La MA typique du sujet âgé est caractérisée par une atrophie temporale interne prédominante (*Frisoni et al. 2005*) (19) par rapport aux sujets jeunes qui présentent une atrophie plus marquée au niveau des régions néocorticales avec une prédominance postérieure et une atteinte bilatérale précoce du précunéus (*Ishii 2005 ; Karas et al. 2007*) (20,21). Sur le plan métabolique, il existe des profils d'atteintes similaires entre sujet âgé et sujet jeune en terme de régions atteintes (régions temporo-pariétales, cortex cingulaires postérieurs et précuneus) mais avec une atteinte plus sévère chez les sujets jeunes (*Salmon et al. 2000 ; Sakamoto et al. 2002 ; Dukart et al. 2013*) (22-24)

Les biomarqueurs du LCS permettent d'approcher au plus près les deux grandes lésions caractéristiques de la MA. A β 42 est diminué dans le LCS des patients atteints de MA par rapport aux contrôles appariés sur l'âge. Dans certaines familles avec mutation génétique, cette baisse est détectée 20 ans avant le début des signes (*Ringman et al. 2012*) (25) Il a été montré que la concentration d'A β 42 dans le LCS était corrélée aux nombres de plaques à l'examen post-mortem (*Strozyk et al. 2003*) (26) et *in vivo* à une rétention positive du radio-traceur amyloïde PIB (Pittsburg compound B) couplé à la TEP (*Fagan et al. 2006*) (27). Ainsi il semble que la rétention des peptides amyloïdes dans les plaques soit au moins un mécanisme partiel expliquant de cette diminution de concentration du peptide A β 42 dans le LCS.

En ce qui concerne T-Tau, cette protéine est libérée et augmentée dans le LCS du fait des lésions axonales des neurones corticaux, de leur mort et de la libération dans le milieu extra-cellulaire des composants du cytosquelette dont T-Tau fait partie. L'augmentation de T-Tau est corrélée positivement au score de DNF post mortem (*Tapiola et al. 1997*) (28). Dans

les DNF, Tau est anormalement phosphorylée, ce qui signifie sur des épitopes non physiologiques. P-Tau181 est le phospho-épitope le plus communément dosé dans le LCS.

La combinaison des trois biomarqueurs A β 42, T-tau et P-tau permet la catégorisation diagnostique des patients MA la plus précise avec des sensibilité (Se) et spécificité (Spé) de plus de 80 % pour distinguer les MA des contrôles sains (*Hertze et al. 2010*) (29) et une Se de 95 % et une Spé de 87 % de pour distinguer les MA prodromales dans une population de MCI (*Hansson et al. 2006*) (30). A β 42 est le reflet de la pathologie amyloïde, T-Tau des lésions axonales et neuronales et P-Tau de la pathologie neurofibrillaire. Cependant pour distinguer les MA des autres démences, l'utilisation des biomarqueurs du LCS est peu performants (*Ballard et al. 2011*) (31). En pratique clinique, ils sont également utiles pour le diagnostic positif d'une MA particulièrement dans les formes atypiques de MA où l'atteinte de la mémoire n'est pas prédominante (*Engelborghs, 2013*) (32), comme chez les patients Alzheimer jeunes. Il existe peu de données dans la littérature sur la caractérisation des biomarqueurs du LCS chez les patients Alzheimer jeunes. Le profil des biomarqueurs semble identique aux patients Alzheimer âgés mais les anomalies de concentrations des peptides amyloïdes et de Tau semblent exacerbées (*Dumurgier et al., 2013*) (33).

Ainsi, les biomarqueurs du LCS sont le reflet de la présence des lésions pathologiques de la MA mais aussi probablement de la sévérité des dépôts des lésions amyloïdes et de DNF. Par ailleurs, les patients Alzheimer jeunes ont une présentation clinique atypique plus fréquente que chez les patients plus âgés, avec une maladie qui serait plus agressive, des dépôts amyloïdes et des DNF localisés préférentiellement dans les régions pariétales et temporales postérieures, et des concentration de biomarqueurs du LCS avec des valeurs plus extrêmes. Nous avons donc souhaité déterminer si les concentrations des biomarqueurs du

LCS chez les patients Alzheimer jeunes pourraient être associées à la cognition et en particulier à certains phénotypes cliniques.

Matériels et méthodes

..I Cohorte COMAJ

La cohorte COMAJ est une cohorte multicentrique (Lille, Rouen, Paris), longitudinale, prospective et observationnelle, regroupant les patients présentant une MA ayant débutée avant l'âge de 60 ans. Le but de cette étude est de déterminer l'évolution au cours du temps des paramètres cliniques, biologiques, neuropsychologiques, neuroradiologiques et neurophysiologiques chez ces patients. Des données médico-sociales sont également étudiées. Il est systématiquement proposé aux participants et à leur aidant un prélèvement cérébral post mortem. Les inclusions au CMRR de Lille ont débutés en septembre 2009. Le principal critère d'inclusion est un diagnostic de MA possible ou probable chez tout patient majeur de moins de 60 ans. Les critères diagnostiques utilisés pour l'inclusion des patients sont les critères de *McKhann* de 1984 (1) et les critères de recherche de Dubois (2007) (7) puis, avec l'évolution et l'actualisation des critères, ceux du NIA-AA (*McKhann et al., 2011*) (9). Les autres critères d'inclusion sont : un aidant identifié, une couverture sociale (affiliation à une assurance médicale) et l'obtention d'un consentement écrit et signé après information du participant et de son aidant avec un des médecins investigateurs. Les critères d'exclusion sont : un refus du suivi médical ou un suivi médical difficile du fait d'un changement d'organisation de vie prévu à court ou à moyen terme et des éléments physiques ou culturels susceptibles d'interférer avec la réalisation des tests.

Les patients inclus passent une première évaluation la plus complète possible, avec un examen clinique neurologique et une évaluation neuropsychologique standardisés adaptés au stade de la pathologie, une IRM cérébrale, une TEP au 18F-FDG, une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs de la MA et un prélèvement sanguin à visée génétique. Ces explorations paracliniques ne sont réalisées qu'avec l'accord préalable du patient pour chacune d'elle. Une évaluation médico-sociale est également conduite avec l'aidant.

L'examen clinique neurologique standardisé comprend un interrogatoire du sujet et de l'aidant, un examen clinique neurologique et la prise des constantes (poids, taille, mesure de la tension artérielle systolique et diastolique). Une première évaluation cognitive est réalisée par le médecin investigateur et comprend : le MMSE, l'évaluation des praxies gestuelles grâce à la batterie de Mahieux, la BREF (Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale) et l'EDF (Echelle de Dysfonctionnement Frontale). Une évaluation du retentissement de la démence sur la vie quotidienne est effectuée et comprend : le DAD (Dysability Assessment of Dementia), l'IADL (Instrumental Assessment of Daily Living) et l'échelle de ZARIT ou Inventaire du fardeau qui évalue la charge de l'aidant. Une évaluation psychiatrique simple est réalisée grâce au NPI (Neuropsychiatric Inventory).

Le bilan neuropsychologique complet lorsqu'il peut être administré comprend une évaluation cognitive globale : CDR (Clinical Dementia Rating) et, si le MMSE est inférieur à 10, la SIB (Severe Impairment Battery) est réalisée à la place de l'échelle DRS (*Mattis, 1988*) (34). L'évaluation des fonctions mnésiques est basée sur les échelles suivantes : empan de chiffres, test de rappel libre/rappel indicé 16 items, VAT (Visual Association Test), test des portes. L'évaluation des fonctions instrumentales est basée sur le test de dénomination de Bachy (36 items), les aptitudes visuo-constructives sont évaluées par la figure de Beery ou la figure de Rey, les gnosies visuelles sont testées par l'échelle VOSP (Visual Object and Space

Perception Battery) . L'évaluation des fonctions exécutives est effectuée grâce au test des fluences catégorielles et phonologiques et le test de Stroop. L'attention est testée par l'échelle WAIS-Code.

Les patients sont ensuite revus tous les 6 mois pour une évaluation clinique, médico-sociale et biologique et tous les ans pour le suivi clinique, neuropsychologique, d'imagerie (IRM et TEP au 18F-FDG) et médico-social. La ponction lombaire (PL) n'est généralement réalisée qu'une fois, à l'inclusion. Les patients qui avaient déjà eu une PL avant l'inclusion n'ont pas eu de contrôle au moment de leur première évaluation.

L'étude COMAJ est conforme aux recommandations de la Déclaration d'Helsinki (1964) et à ses amendements, à la loi Huriet-Sérusclat du 22/12/1988 de Protection des Personnes et à ses modifications et à la loi du 4 mars 2002, ainsi qu'au décret n°2007-1220 du 10 Août 2007 concernant les activités de conservation ou de préparation d'éléments du corps humains à des fins scientifiques. Ce protocole a reçu un avis favorable du CPP (Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la recherche biomédicale) le 11 Janvier 2006. Le fichier informatique utilisé a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL en application des articles 40-1 de la loi « Informatiques et libertés ».

..II Population d'intérêt

Pour notre étude nous avons sélectionné les patients de la cohorte COMAJ du CMRR de Lille répondant aux critères suivants:

1. Evaluation neuropsychologique détaillée comprenant le score à l'échelle DRS,

2. Résultats du dosage des biomarqueurs de MA (A β 42, T-Tau et P-Tau) dans le LCS, le dosage devant être réalisé au CHRU de Lille (Dr Susanna Schraen) pour limiter les biais pré-analytiques et analytiques.

Les patients dont la PL a été réalisés en dehors du CHR de Lille ont été exclus.

..III Recueil des données d'intérêt

Chez ces patients il a été recueilli de façon standardisée :

1. Des données démographiques : âge à l'inclusion, date de naissance, niveau éducatif (niveau scolaire inférieur, égal, ou supérieur au baccalauréat), le nombre d'années d'étude et la latéralité.

2. La forme clinique (basée sur l'évaluation clinique et neuropsychologique), à savoir : la forme amnésique typique, la forme exécutive, la forme postérieure et la forme langagière. La présentation neuropsychologique pouvait également être une association de ces 4 grandes formes en cas de domaines cognitifs atteints de façon équivalente (exécutive et postérieure ; langagière et postérieure ; langagière et exécutive ; exécutive langagière et postérieure).

3. La date de la première évaluation

4. Des données de l'examen neuropsychologique à l'inclusion : MMSE, score à l'échelle DRS, CDR Sum-of-Boxes (CDR SoB), les résultats aux échelles VAT, VOSP, et BREF. Les mêmes données étaient recueillies à un an

5. Ponction lombaire : date de réalisation de la PL et concentrations des biomarqueurs A β 42, T-Tau et P-Tau exprimées en pg/ml. Il était noté également le type de tubes dans lequel le recueil avait été effectué (les tubes utilisés ayant changés en septembre 2010).

..IV Ponction lombaire :

La PL a été réalisé au CMRR de Lille après information et signature d'un consentement par les patients. Elle est réalisée de façon ambulatoire dans la chambre du patient après vérification de l'absence de contre-indications (troubles de l'hémostase, prise d'anticoagulants notamment). Elle est basée sur le recueil du LCS de l'espace sous-arachnoïdien par ponction entre les vertèbres L4 et L5 voire L3-L4. Pour les biomarqueurs de MA, 4 ml environ de LCS sont prélevés dans un tube en polypropylène envoyé rapidement au laboratoire pour conservation. La PL était réalisée en fin de matinée ou en début d'après midi.

..V Dosage des biomarqueurs

L'échantillon transféré au laboratoire dans les 4 heures après le recueil est centrifugé à 1000 g pendant 10 minutes à la température de 4°C, puis aliquoté à raison de 0,5 ml par tube de polypropylène et conservé jusqu'à -80 °C jusqu'à au dosage en lui même. A β 42, T-Tau et P-Tau sont mesurés grâce à des kits ELISA INNOTEST selon les instructions du fabricant (Innogenetics, Gand, Belgique). Nous avons choisi comme valeurs pathologiques d'A β 42, T-Tau et P-Tau les normes utilisées au CMRR de Lille. Ainsi sont considérées comme pathologiques une concentration d'A β 42 inférieure à ou égale à 700 pg/ml, une concentration de T-Tau supérieure ou égale à 400 pg/ml et une concentration de P-Tau supérieure ou égale à 60 pg/ml. Ces valeurs seuils sont issues d'une étude multicentrique réalisée sur les tubes utilisés au laboratoire (*Gabelle et al., 2013*) (35).

En raison d'un changement de tube en polypropylène en septembre 2010, il était nécessaire de s'assurer de l'incidence de ce changement sur les biomarqueurs. Une analyse préliminaire a permis d'égaliser les valeurs des concentrations des biomarqueurs entre anciens et nouveaux tubes. La concentration d'A β 42 nécessite d'être multipliée par 1,72 entre anciens et nouveaux tubes, les concentrations de T-Tau et P-Tau restent similaires (*Lehmann et al., 2013*) (36).

..VI Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.3. Les résultats sont exprimés avec la moyenne, l'écart type et range pour les variables quantitatives et avec les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Afin de regrouper les patients, nous avons construit des clusters grâce à une classification ascendante hiérarchique basée sur les 3 paramètres biomarqueurs : T-Tau P-Tau et A β 42. Cette méthode permet de découper un jeu de données (A β 42, T-Tau et P-Tau) en sous groupes homogènes. Ce découpage est réalisé *de novo*, à partir des données brutes et non de leur interprétation. Les profils cognitifs des groupes ainsi formés ont été comparés à M0 puis à M12 ainsi que le déclin cognitif entre M0 et M12 par une analyse de la variance avec test de Fisher ou par un test de Kruskal-Wallis (si les données n'étaient pas distribuées suivant une loi normale ou proche de la normalité).

La significativité est retenue pour un risque alpha inférieur à 0.05 ($p < 0.05$).

Résultats

..I Population Cohorte COMAJ à l'inclusion

116 patients ont été inclus dans la cohorte COMAJ entre septembre 2009 et octobre 2013 au CMRR de Lille. Il s'agissait de femmes dans 58,6 % des cas (n = 68). L'âge moyen de la population était de 58,9 ans \pm 4,8 [37-67]. Le niveau éducatif le plus fréquent était le niveau inférieur au Baccalauréat dans 66,7% des cas (n=76). Le nombre moyen d'années d'études était de 10,3 ans \pm 2,9 [6-19]. La présentation neuropsychologique la plus fréquente était la présentation amnésique dans 64 % des cas (n = 73). Les présentations atypiques étaient par ordre de fréquence décroissante : la présentation postérieure (n= 14 ; 12,3 %), la présentation exécutive (n = 14 ; 12 %), la présentation mixte exécutive et postérieure (n = 7 ; 6,14 %) et la présentation langagière (n =3 ; 2,63 %). Les autres présentations représentées avec à chaque fois un effectif de 1 patient étaient les présentations combinant les profils déjà décrits.

Sur ces 116 patients, 70 ont bénéficié d'une échelle DRS complète. Le score moyen était de 107,2 points \pm 18,13 [39-136]. Le score moyen au MMSE était de 14,5 points \pm 8,3 [0-30] (n=111). Le score moyen au VAT était de 4 points \pm 4 [0-12] (n=58), Le score moyen à l'épreuve de perception visuelle de la VOSP (épreuve des lettres dégradées) était de 14,7 points \pm 5,3 [2-20] (n=53), celui à l'épreuve de perception spatiale (épreuve de localisation de chiffres) était de 5,9 points \pm 3 [0- 10] (n=43). La BREF moyenne était à 8,5 points \pm 5 [0-18] (n=94). Enfin le score moyen au CDR SoB était de 5,3 points \pm 2,6 [2,6-13]. On peut déjà

observer que l'atteinte cognitive et le retentissement fonctionnel de ce dernier étaient importants au sein de la population COMAJ dès l'inclusion.

..II Population d'intérêt :

Parmi les 116 patients inclus dans la cohorte COMAJ, nous avons sélectionné une sous population initiale de 61 individus ayant bénéficié de l'évaluation neuropsychologique à l'inclusion (M0) avec échelle DRS et ayant accepté la PL avec dosages des biomarqueurs de MA. De ces 61 patients, 3 ont été exclus car ils n'avaient pas bénéficié de la PL au CHRU de Lille. 1 patient supplémentaire a été exclus des analyses en cluster car ne rejoignant jamais les autres pour créer des groupes homogènes. Cinquante sept patients ont donc été inclus dans notre étude. Les femmes représentaient 52,6% (n=30) de notre population d'intérêt. L'âge moyen était de 57,8 ans \pm 4,5 ans [45-67]. Le niveau éducatif le plus fréquent était le niveau inférieur au Baccalauréat à 66,7 % (n = 38) avec un nombre d'années d'études moyen à 10,4 ans \pm 3 [6-19]. La forme la plus fréquente était la forme typique amnésique dans 59,6% (n = 34). Les 40,4% restant étaient représentés par 14% de formes exécutives (n=8), 12,3 % de présentations exécutives et postérieures (n=7), 8,8% de formes postérieures (n=5), 3,5 % de formes langagières (n=2). Le patient restant avait une présentation langagière et postérieure.

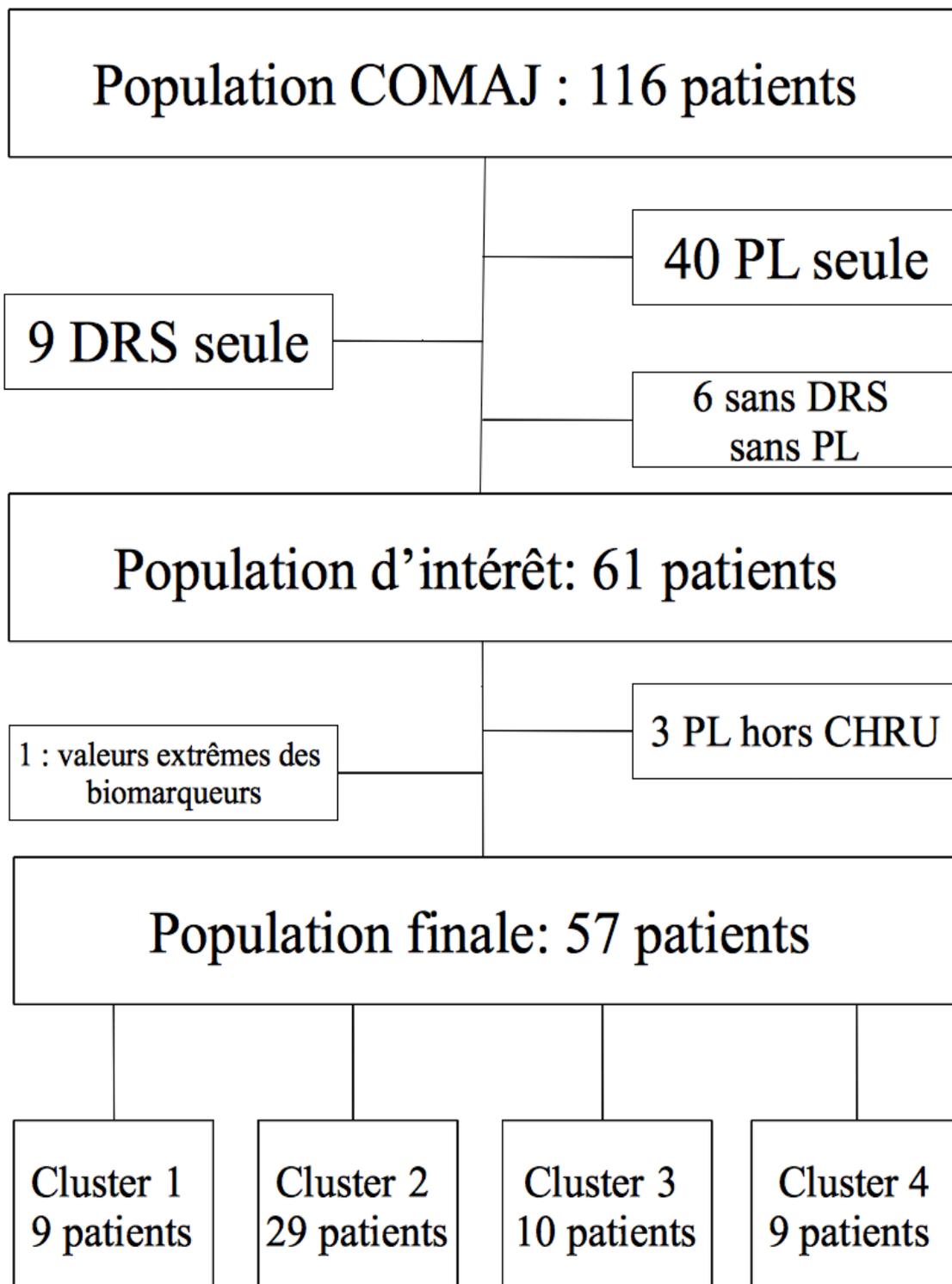
Ces données sont résumées dans le tableau 1 et la constitution de la population d'intérêt est présentée dans la figure 1.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population COMAJ et de la population d'intérêt

	COMAJ (n=116)	Population d'intérêt (n = 57)
Sexe féminin	n=68 (58,6 %)	n=30 (52,6 %)
Age moyen	58,9 ans ± 4,8 [37-67]	57,8 ans ± 4,5 ans [45-67]
Nombre d'années d'études	10,3 ans ± 2,9 [6-19]	10,4 ans ± 3 [6-19]
Niveau éducatif		
Inférieur au BAC	n=76, 66,7 %	n=38, 66,7 %
Niveau BAC	n=22, 19,3 %	n=12, 21,1 %
BAC +	n=16, 14 %	n=7, 12,3 %
Présentation atypique	n=41, 36 %	n=23, 40,4%

Moyennes ± écart type [valeur minimum-valeur maximum]

Figure 1 : Flowchart : Population d'intérêt et clusters



A l'inclusion notre population d'intérêt présentait les caractéristiques neuropsychologiques suivantes. Le MMSE moyen était de 20 points \pm 4,3 [10-30] (n= 57) et la CDR SoB moyenne de 5,3 points \pm 2,6 [1-13] (n=57). Le score moyen à l'échelle DRS était de 108,6 points \pm 15,8 points [59-136](n=57), le score moyen à la BREF était de 10,8 points \pm 4,2 points [2-17](n=55), le score moyen au VAT de 4,2 points \pm 3,9 [0-11] (n=45). A la VOSP, le sous score moyen de perception visuelle était de 15,3 points \pm 5,2 [2-20] (n=44), le sous score de perception spatiale de 6,1 points \pm 3 [0-10] (n=36). Ces données sont résumées dans le tableau 6 au paragraphe VII B.

..III Comparaison de la population d'intérêt avec la sous-population COMAJ exclue

Afin de caractériser au mieux notre population d'intérêt , nous l'avons comparée aux 55 autres patients de la population qui n'ont pas été inclus soit par manque d'évaluation neuropsychologique complète, soit par non réalisation de la PL. Elle était composée à 63,6 % de femmes, l'âge moyen était de 60,2 ans \pm 4,9 [37-67], le nombre d'années d'études moyen était de 10,13 ans \pm 2,8 [6-17]. Les patients non inclus étaient significativement plus âgés que les patients inclus dans notre étude ($p = 0,00095$). Quarante patients avaient bénéficiés de la PL avec des concentrations moyennes d'A β 42 à 575,8 pg/ml \pm 188,5 [81-930,5] , de T-Tau de 699,23 pg/ml \pm 309,9 [227-1200] et de P-Tau de 101,2 pg/ml \pm 40,2 [41-200,5]. Aucune différence statistiquement significative n'était mise en évidence entre les deux groupes concernant les concentrations de biomarqueurs.

Le MMSE moyen était de 7,7 points \pm 6,6 [0-29] (n=50). Cinq patients n'ont pu passer ce test car présentant une démence déjà sévère à l'inclusion. Le score moyen à l'échelle DRS

était de 99,7 points \pm 28,2 [39-133] (n=9). Seulement 9 d'entre eux ont été capables de réaliser ce test comparativement aux 40 patients ayant eu la PL. Le score moyen au VAT était de 1,9 points \pm 3,9 [0-12] (n=9). Le score moyen à la CDR SoB était de 4,8 points \pm 2,5 [1-9,5] (n=13). Le score moyen à l'épreuve de lettres dégradées de la VOSP était de 9,6 points \pm 5 [3-15](n=5) et à l'épreuve de localisation des chiffres de 4,8 points \pm 3,4 [1-9] (n=5). Le score moyen à la BREF était de 4,7 points \pm 4 [0-18] (n=35). Les deux groupes étaient statistiquement différents sur 2 variables, le MMSE et la BREF avec des scores significativement plus bas dans le groupe des patients non inclus ($p < 0,0001$).

..IV Clusterisation de la population d'intérêt en fonction des concentrations de biomarqueurs dans le LCS

Lors de la première analyse, 4 clusters ont pu être construits à partir de la population de 58 patients ayant bénéficié de la PL et de l'évaluation neuropsychologique à M0. Un patient a dû être exclu de l'analyse car ne rejoignant jamais les autres pour créer des groupes homogènes. Ce patient était caractérisé par des concentrations très élevées de T-Tau (2085 pg/ml) et de P-Tau (214 pg/ml). Il était donc impossible de le garder dans l'analyse car trop différent des autres sur ces deux variables.

En réitérant l'analyse de clusterisation sur les 57 patients restants, 4 clusters homogènes de patients ont pu être individualisés, constitués de 9, 29, 10 et 9 patients. Les concentrations de chacun des biomarqueurs dans les différents clusters sont résumées dans le tableau 2 et leur distribution dans les clusters est représentée dans la figure 2.

Tableau 2 : Concentration moyennes des biomarqueurs de Maladie d'Alzheimer dans le liquide cérébro-spinal

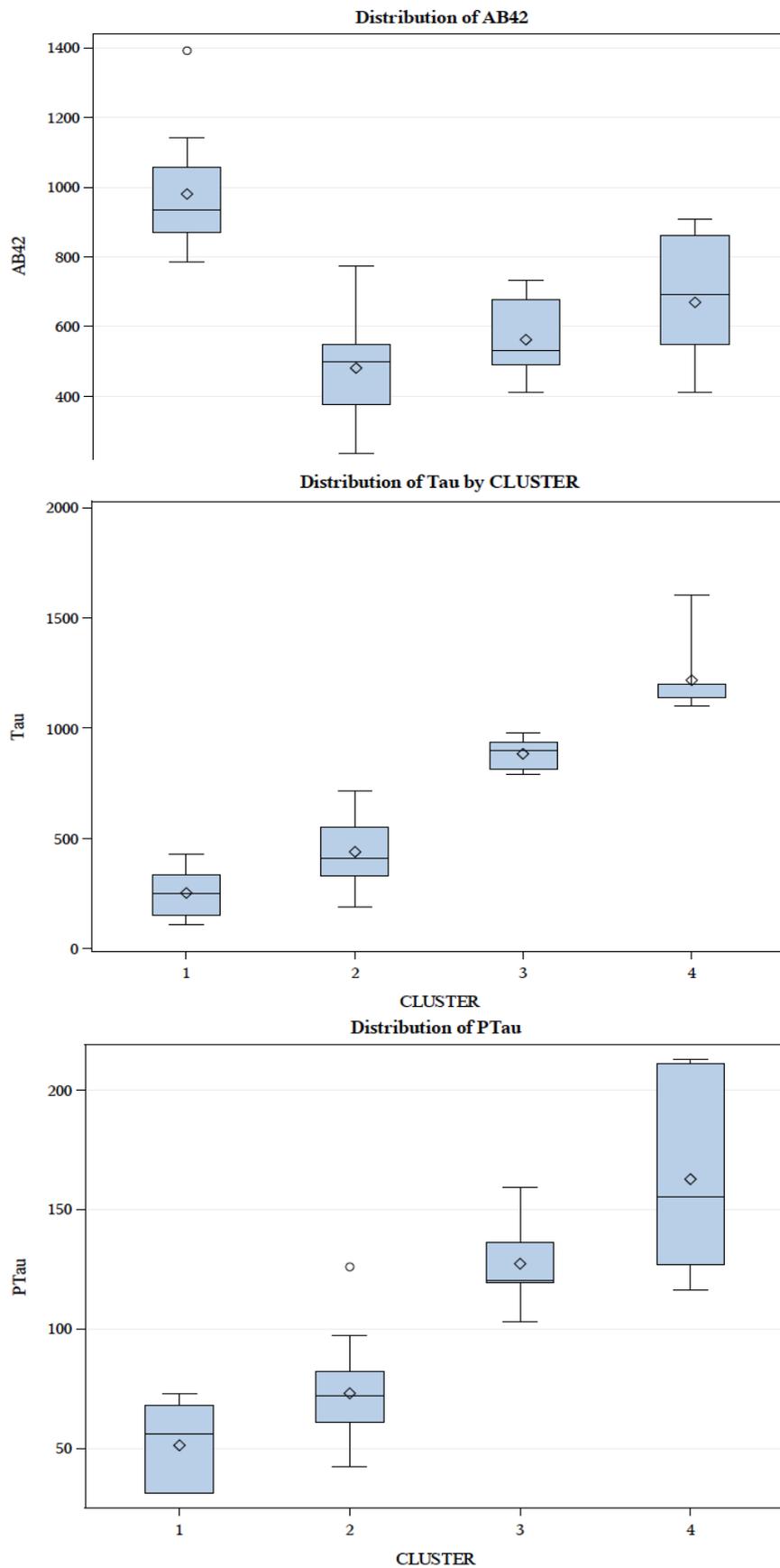
	Effectifs	A β 42 (pg/ml)	T-Tau (pg/ml)	P-Tau (pg/ml)
Cluster 1	9	979,2 \pm 192,9 † ‡ ·	252,9 \pm 112,5 † ‡ ·	51,1 \pm 17,8 † ·
Cluster 2	29	480,9 \pm 138,5* ·	439,5 \pm 133,5* † ·	72,8 \pm 18,3* ·
Cluster 3	10	562,1 \pm 107*	881,6 \pm 67,8* † ·	127,2 \pm 16,3* † ·
Cluster 4	9	670,3 \pm 194,6* †	1218,6 \pm 149,9* † ‡	162,8 \pm 40,8* † ‡

T-Tau : Tau total, P-Tau = Phospho-tau

En gras, le cluster ayant un profil de biomarqueurs caractéristique de MA avec les taux les plus pathologiques.

* : différent du cluster 1 ; † : différent du cluster 2 ; ‡ : différent du cluster 3 ; · : différent du cluster 4 moyennes \pm écart type [valeur minimum-valeur maximum]

Figure 2. Distribution des différentes concentrations de biomarqueurs dans les clusters



Le cluster 1 (n=9) était caractérisé par des concentrations moyennes normales des 3 biomarqueurs du LCS. Six patients de ce cluster présentaient des concentrations normales pour les 3 biomarqueurs du LCS. Il y avait une patiente (patiente 2) pour laquelle aucun biomarqueur de MA (PL, IRM, TEP) n'était positif. Les caractéristiques cliniques et les résultats des biomarqueurs biologiques et d'imagerie des patients de ce cluster sont résumés dans le tableau 3. En reprenant le suivi clinique de ces patients il s'avère que 3 patients sont désormais considérés comme présentant une démence fronto-temporale, 1 comme une démence à corps de Lewy (DCL) probable, 1 comme une pathologie mixte MA-DCL et 1 patiente comme ayant une pathologie psychiatrique. Quatre patients sont diagnostiqués MA dont une avec une forme postérieure. Huit patients avaient au moins un biomarqueur positif parmi la PL, l'IRM et la TEP à l'inclusion.

Tableau 3 : Présentation clinique et paraclinique des patients du cluster 1

	IRM	TEP	Aβ42	T-Tau	P-Tau	Présentation	Diagnostic final
Patient 1	-	+	-	-	-	Amnésique	DFT
Patient 2	-	-	-	-	-	Exécutive/Postérieure	DFT
Patient 3	+	+	-	-	-	Exécutive	DFT
Patient 4	+	+	-	-	-	Postérieure	MA postérieure
Patient 5	-	+	-	-	+	Exécutive	MA
Patient 6	-	+	-	-	+	Exécutive	MA
Patient 7	+	+	-	+	+	Exécutive Postérieure	MA
Patient 8	+	-	-	-	-	Amnésique	DCL possible / psychiatrie
Patient 9	+	+	-	-	-	Exécutive Postérieure	DCL + MA

+ : signifie la positivité du biomarqueur à savoir pour l'IRM la présence d'une atrophie hippocampique ou profil d'atrophie corticale correspondant aux déficits neuropsychologiques notamment pour les formes postérieures et en TEP la présence d'un hypométabolisme compatible (atteintes des carrefours postérieures, du précunéus)

DFT : démence fronto-temporale / MA : Maladie d'Alzheimer / DCL : démence à corps de Lewy

Les autres clusters présentaient tous un profil typique de MA à savoir une diminution d'Aβ42 et une augmentation de T-Tau et de P-Tau. Le cluster 2 était caractérisé par une concentration moyenne d'Aβ42 la plus basse des 4 clusters avec des concentrations de T-Tau

et de P-Tau proches des valeurs seuils. Le cluster 3 regroupait les patients ayant un profil typique avec les valeurs les plus pathologiques des 3 biomarqueurs. Pour ce qui est du cluster 4, il est caractérisé par une concentration d'A β 42 pathologique mais proche du seuil et des valeurs de T-Tau et de P-Tau les plus élevées. Les concentrations d'A β 42 étaient significativement différentes entre les clusters sauf entre les clusters 2 et 3 et les clusters 3 et 4. Pour T-Tau, les clusters étaient tous statistiquement différents entre eux. Pour P-Tau les clusters étaient différents entre eux de façon statistiquement significative entre eux sauf le cluster 1 comparativement au 2. Ces résultats sont résumés dans le tableau 2, la figure 1 et la figure 2.

..V Données démographiques des patients répartis dans les 4 clusters

L'ensemble de ces données est présenté dans le tableau 4. Les clusters n'étaient statistiquement pas différents sur l'âge ($p=0,53$), le sexe ($p=0,38$) et le nombre d'années d'études ($p=0,31$). Il y avait un pourcentage plus important de formes atypiques dans le cluster 1 (77,8%) et le cluster 4 (44,4%). Dans le cluster 1, les formes atypiques les plus fréquentes étaient les formes exécutives et exécutives et postérieures avec chacune 2 patients (22,2%). Dans le cluster 4 aucune forme atypique ne prédominait. Les formes exécutive, postérieure, exécutive et postérieure et exécutive, langagière et postérieure, n'étaient représentées à chaque fois que par un sujet.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des 4 clusters

	Cluster 1 (n=9)	Cluster 2 (n=29)	Cluster 3 (n=10)	Cluster 4 (n=9)	p
Sexe féminin	55,6 %	48,3 %	40 %	77,8 %	0,3818
Age moyen	57,7 ans ± 6,2 [45-64]	58,2 ans ± 4 [46-67]	55,9 ans ± 3,3 [52-61]	58,6 ans ± 5,2 [50-66]	0,5313
Nombre d'années d'études	10,7 ans ± 2,5 [8-15]	10,5 ans ± 2,8 [6-17]	11,2 ans ± 3,9 [8-19]	8,8 ans ± 2,4 [6-13]	0,30457
Niveau éducatif					
Inférieur au BAC	55,6 %	65,5 %	60 %	88,9 %	-
Niveau BAC	22,2 %	24,1 %	10 %	11,1 %	-
BAC +	22,2 %	10,4 %	30 %	0 %	-
Présentation atypique	77,8 %	31 %	30 %	44,4 %	-

Moyennes ± écart type [valeur minimum-valeur maximum]

..VI Données neuropsychologiques des clusters à M0

Les paramètres neuropsychologiques des 4 clusters à M0 sont résumés dans le tableau 5.

Le cluster 1 était caractérisé par le score moyen le plus bas à l'épreuve du VAT à l'inclusion. Le cluster 2 était caractérisé par les scores moyens les plus sévères aux épreuves du MMSE, de l'échelle DRS, aux épreuves de la VOSP et à la CDR SoB. Le cluster 3 possédait des scores neuropsychologiques proches de ceux du cluster 1, sans aucune valeur extrême. Le cluster 4 était caractérisé par un score moyen à la BREF de 8 points \pm 3,8 [2-13] (n=9), il s'agissait du score moyen le plus bas entre les 4 clusters.

A l'inclusion, les groupes étaient différents de façon statistiquement significative pour 2 paramètres : le MMSE (p=0,0339) et la BREF (p=0,0015). Pour le MMSE la différence statistiquement significative se situait entre les clusters 1 et 2 (p=0,0382) avec des scores significativement plus bas dans le cluster 2. Pour les autres clusters aucune différence n'était mise en évidence. Pour la BREF, il existait des différences statistiquement significatives entre les clusters 2 et 3 (p=0,0454), 3 et 4 (p=0,0114) ainsi que 1 et 4 (p=0,0151). Les clusters 2 et 4 avaient des scores significativement plus bas que le cluster 3, le cluster 4 des scores significativement plus bas que le 1. Pour tous les autres paramètres neuropsychologiques aucune différence statistiquement significative n'était observée. Il est à noter que les statistiques bivariées n'ont pu être réalisées pour l'épreuve de localisation de chiffres de la VOSP pour le cluster 3 et 4 du fait d'un manque d'effectifs.

Le cluster 2, caractérisé par les concentrations d'A β 42 les plus basses, était le sous groupe avec les performances les plus mauvaises à la majorité des tests effectués.

Tableau 5 : Paramètres neuropsychologiques des différents sous-groupes à l'inclusion.

M0	Cluster 1 (n=9)	Cluster 2 (n=29)	Cluster 3 (n=10)	Cluster 4 (n=9)	p
MMSE	23,3 ± 2,8 [†]	18,9 ± 4,7*	21 ± 4	18,9 ± 2,8	0,0339
DRS	109,6 ± 10,2	106,8 ± 19,6	112 ± 13,3	109,6 ± 7,8	0,9842
CDR Sum of Boxes	5,1 ± 2,1	6 ± 2,9	4,4 ± 2,3	4,3 ± 2,2	0,3702
VAT	3,7 ± 4	4,4 ± 3,8	3,8 ± 4,2	4,6 ± 4,3	0,9132
VOSP lettres dégradées	17,6 ± 3,8	14,4 ± 5,4	16,1 ± 5,2	15,3 ± 5,7	0,1558
VOSP localisation chiffres	6,9 ± 3,6	5,5 ± 2,9	7,6 ± 2	6 ± 3,4	0,4626
BREF	13,8 ± 3,9 [·]	9,8 ± 3,8 [‡]	13,6 ± 3,2 ^{†·}	8 ± 3,8*[‡]	0,0015

En gras sont représentées les valeurs les plus pathologiques pour les différents tests. Seuil de significativité p<0,05.

* : différent du cluster 1 ; † : différent du cluster 2 ; ‡ différent du cluster 3 ; · différent du cluster 4

Moyennes ± écart type [valeur minimum-valeur maximum]

..VII Données neuropsychologiques et déclin cognitif à 1 an

.A Population COMAJ totale

Soixante quinze des 116 patients ont été revus à 1 an. Le score à l'échelle DRS était disponible pour 46 individus, les autres patients n'ayant pas pu effectuer les épreuves du fait de la sévérité de leur atteinte cognitive. La valeur moyenne à la DRS était de 104,4 points \pm 19,1 [55-137] soit une perte de points moyenne entre l'inclusion et M12 de -9,1 \pm 13,8 [-42-29]. Le score moyen au MMSE était de 14,2 points \pm 7,9 [0-29] (n=72) soit une perte moyenne de points de -3,3 \pm 3,8 [-14- 4] sur un an. A la CDR SoB le score moyen était de 7,2 points \pm 3,7 [2-18] (n=64), les patients gagnaient en moyenne 2 points \pm 2,3 [-1-9] en 12 mois.

La perte de points sur un an n'a été calculée que pour ses 3 tests. Les effectifs ayant pu passer les échelles VAT, BREF et les épreuves de la VOSP dans les clusters étaient insuffisants pour réaliser des analyses statistiques pertinentes.

Le score moyen au VAT était de 3,7 points \pm 3,6 [0-11] (n=43). Le score moyen à l'épreuve des lettres dégradées était de 14,6 points \pm 5,9 [0 -20](n=40) et à l'épreuve de localisation de chiffres de 6,6 points \pm 2,8 [1- 10](n=30). Le score moyen à la BREF était de 8,3 points \pm 5,5 [0 -18].

.B Population d'intérêt

A 1 an de la visite d'inclusion, 50 patients ont été revus (1 déménagement, 3 perdus de vue et 3 patients inclus depuis moins d'un an). Le score moyen à l'échelle DRS était de 105 points \pm 18,4 [61-137] (n = 40) soit une perte de points moyenne de -7,9 points \pm 13,3 [-39-29] sur un an. Le MMSE moyen était de 16,8 points \pm 5,6 [3-26] (n=50), on notait une perte moyenne de -3 points \pm 4 [-14-4] entre l'inclusion et le suivi à un an. Le score moyen à la CDR SoB était de 7 points \pm 3,6 [2-18] (n=50) avec un gain de points moyen sur un an de 1,7 \pm 2,1 [-1- 9].

Le score moyen au VAT était de 3,5 points \pm 3,6 [0-11](n=37). Le sous score moyen de perception visuelle de la VOSP était de 14,9 points \pm 5,6 [0-20] (n = 36), le sous score de perception spatiale de 6,6 points \pm 2,6 [1-10] (n=26).

Les données neuropsychologiques à l'inclusion et à 12 mois pour la population d'intérêt sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6: Données neuropsychologiques de la population d'intérêt à M0 et M12.

	Visite d'inclusion (n=57)	Visite à 12 mois
MMSE	20 ± 4,3 [10-30]	16,8 ± 5,6 [3-26]
CDR Sum of Boxes	5,3 ± 2,6 [1-13]	7 ± 3,6 [2-18]
DRS	108,6 ± 15,8 [59-136]	105 ± 18,4 [61-137]
VAT	4,2 ± 3,9 [0-11]	3,5 ± 3,6 [0-11]
VOSP (lettres dégradées)	15,3 ± 5,2 [2-20]	14,9 ± 5,6 [0-20]
VOSP (localisation de chiffres)	6 ± 3 [0-10]	6,6 ± 2,6 [1-10]
BREF	10,8 ± 4,2 [2-17]	9,5 ± 5,2 [1-18]

Moyennes ± écart type [valeur minimum-valeur maximum]

.C Comparaison à la population non incluse

A 1 an, 24 patients ont été revus. Le score moyen au MMSE était de 6,3 points ± 7,8 [0-27] (n=18), le score moyen à la CDR SoB était de 7,7 points ± 4 [3-15] (n=11). Les scores à l'échelle DRS n'étaient disponibles que pour 3 patients, le score moyen était de 105,7 points ± 15,3 [88-115]. Le score moyen au VAT était de 3,3 points ± 4,2 [0-8] (n=3), le score moyen à l'épreuve des lettres dégradées de la VOSP était de 13,5 points ± 7,8 [8-19] (n=2), celui à l'épreuve de localisation de chiffres de 8 points ± 1,4 [7-9] (n=2). Le score moyen à la BREF était de 3,4 points ± 4 [0-12] (n=14). La majeure partie des 24 patients était incapable de passer les évaluations neuropsychologiques.

Il existait des différences statistiquement significatives entre cette sous-population et notre population d'intérêt à M12 au niveau du MMSE ($p = 0,0001$) et de la BREF ($p = 0,00013$) avec des scores plus bas dans la population exclue.

..VIII Clusters à M12

Les données neuropsychologiques des clusters à M0 et à M12 sont résumées dans le tableau 7. Le déclin cognitif des clusters entre M0 et M12 est résumé dans le tableau 8.

Le cluster 2 possédait les valeurs les plus sévères pour la CDR SoB ($7,7 \pm 4,4$ [3-18], n=24). Cependant on notait des valeurs similaires entre groupes pour ce test et aucune différence statistiquement significative n'était mise en évidence. Le cluster 2 possédait également les scores les plus sévères pour la BREF (8,1 points $\pm 5,1$ [1-18], n=24) et l'épreuve de perception visuelle de la VOSP (13,3 points $\pm 6,1$ [0-20], n=16). Il est à noter des scores moyens à la DRS stables mais probablement de façon artificielle du fait du nombre conséquent de patients n'ayant pu la passer (8 sur les 13 manquantes).

Le cluster 4 possédait les valeurs les plus pathologiques pour de nombreuses variables à savoir le MMSE (15,1 points $\pm 3,9$ [9-20], n=9), l'échelle DRS (96,3 points $\pm 17,2$ [76-124], n=7) , le VAT (2,7 points $\pm 3,7$ [0-10], n=7), l'épreuve de visualisation spatiale de la VOSP (4,3 points $\pm 2,5$ [2-7], n=3), mais à pondérer du fait du faible effectif, et la BREF (8,1 points $\pm 3,9$ [5-16], n=9) en commun avec le cluster 2. Le cluster 4 était également caractérisé par le déclin cognitif le plus important pour les variables étudiées à savoir le MMSE (-3,8 points $\pm 2,1$ [-7- -1]), l'échelle DRS (-15,1 points $\pm 14,6$ [-35-2]) et la CDR SoB ($2,1 \pm 1,5$ [0-4,5]).

Le cluster 4 semble le plus sévère des 4 à M12. Cependant, les valeurs les plus pathologiques aux différents tests sont partagées entre le cluster 4 et le cluster 2 également

sévère. Ainsi à l'inclusion le cluster 2 semble avoir les patients les plus sévères et le cluster 4 le déclin le plus important à un an. Les patients du cluster 2 présentent un déclin moyen moins important mais partent d'un niveau plus bas.

A 1 an, il existait une tendance statistique à une différence entre les clusters pour le MMSE avec un p égal à 0,072. Pour les autres variables on ne met pas en évidence de différences statistiquement significatives entre les groupes. Il n'existe également pas de différences significatives entre les groupes pour le déclin cognitif au niveau du MMSE, de l'échelle DRS et du CDR SoB. Les analyses bivariées n'ont pu être réalisées pour le VAT dans le cluster 1, les deux épreuves de la VOSP dans le cluster 4 et l'épreuve de localisation de chiffres dans le cluster 3 du fait d'un manque d'effectif.

Tableau 7: Paramètres neuropsychologiques des différents sous-groupes à l'inclusion et à un an.

M0/M12	Cluster 1 (n=9)		Cluster 2 (n=29)		Cluster 3 (n=10)		Cluster 4 (n=9)		p
MMSE	23,8 ± 2,8	20,1 ± 5,2	18,9 ± 4,7	15,4 ± 6,2	21 ± 4	19,4 ± 4,4	18,9 ± 2,8	15,1 ± 3,9	0,0719
DRS	109,6 ± 10,2	105,7 ± 17	106,8 ± 19,6	108,7 ± 17,3	112 ± 13,3	104,7 ± 22,3	109,6 ± 7,8	96,3 ± 17,2	0,51072
CDR Sum of Boxes	5,1 ± 2,1	6,4 ± 2,9	6 ± 2,9	7,7 ± 4,4	4,4 ± 2,3	6,1 ± 3,3	4,3 ± 2,2	6,4 ± 2	0,86273
VAT	3,7 ± 4	2,8 ± 2,8	4,4 ± 3,8	4 ± 3,8	3,8 ± 4,2	3,7 ± 3,7	4,6 ± 4,3	2,7 ± 3,7	0,79960
VOSP lettres dégradées	17,6 ± 3,8	17,4 ± 5,5	14,4 ± 5,4	13,3 ± 6,1	16,1 ± 5,2	15,7 ± 5,2	15,3 ± 5,7	15,2 ± 4,8	0,14372
VOSP localisation chiffres	6,9 ± 3,6	7,7 ± 3	5,5 ± 2,9	6,4 ± 2	7,6 ± 2	7 ± 3,6	6 ± 3,4	4,3 ± 2,5	0,18884
BREF	13,8 ± 3,9	11,7 ± 5,6	9,8 ± 3,8	8,1 ± 5,1	13,6 ± 3,2	12,3 ± 5,1	8 ± 3,8	8,1 ± 3,9	0,10692

En gras sont représentées les valeurs les plus pathologiques pour les différents tests.

En noir, les valeurs à M0, en bleu les valeurs à M12

La dernière colonne concerne la comparaison des clusters à M12

Moyennes ± écart type

Tableau 8: Déclin cognitif à 1 an par cluster et pour la cohorte COMAJ pour le MMSE, l'échelle DRS et la CDR Sum of Boxes.

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	p	COMAJ
MMSE	-3,7 ± 6,9	-3,1 ± 3,8	-1,6 ± 3,3	-3,8 ± 2,1	0,45536	- 3,3 ± 3,8
DRS	-5,7 ± 12,1	- 6 ± 7,6	-7,3 ± 19,4	-15,1 ± 14,62	0,33922	-9,1 ± 13,8
CDR SoB	1,1 ± 1,6	1,8 ± 2,5	1,7 ± 1,7	2,1 ± 1,5	0,62070	2 ± 2,3

Moyennes ± écart type

Discussion

Notre étude a permis de classer 57 patients de la cohorte COMAJ du CMRR de Lille ayant bénéficié à l'inclusion d'une PL et d'une évaluation neuropsychologique complète, en fonction de la concentration dans le LCS des 3 biomarqueurs A β 42, T-Tau et P-Tau. Quatre clusters ont ainsi été construits avec des concentrations moyennes différentes d'A β 42, T-Tau et P-Tau. Il n'existe pas à notre connaissance d'études d'analyse en cluster des biomarqueurs du LCS chez les sujets Alzheimer jeunes. A l'inclusion, le cluster 2 caractérisé par la concentration moyenne la plus faible d'A β 42 était constitué par les patients les plus sévères cognitivement. A 1 an, aucune différence significative sur les différents paramètres cognitifs n'a été mise en évidence entre les clusters, en dehors d'une tendance statistique pour le MMSE. Le cluster 4, caractérisé par les concentrations moyennes de T-Tau et P-Tau les plus élevées, et le cluster 2 partageaient les scores les plus sévères de l'ensemble des évaluations réalisées. L'aggravation des scores aux échelles MMSE, DRS et CDR SoB à 1 an de suivi semblait la plus sévère pour le cluster 4 sans être statistiquement significative.

.I Populations

.A A l'inclusion

La population COMAJ du CMRR de Lille était composée majoritairement de femmes, avec un âge moyen compris entre 55 et 60 ans. Le niveau éducatif était majoritairement représenté par un niveau inférieur au baccalauréat. La population COMAJ totale et notre

population d'intérêt étaient relativement similaires sur les données démographiques. Si on compare notre population à d'autres populations de patients Alzheimer jeunes de la littérature, on objective aussi une prépondérance du sexe féminin (*Ueki et al., 2001 ; Bouwman et al., 2009*) (37,38), un niveau éducatif faible (*Gronning et al., 2012*) (39) et un âge à l'inclusion relativement similaire à celui observée dans notre étude. De plus, la présentation clinique de nos patients semble également équivalente à celle des patients décrits dans la littérature avec un pourcentage de formes atypiques similaire (*Mendez, 2012*) (12). Notre population d'intérêt semble donc relativement représentative des patients Alzheimer jeunes sur ces données.

En revanche, dans notre étude, les patients inclus étaient statistiquement plus jeunes que les patients non inclus et avaient des meilleurs scores aux échelles MMSE et BREF. En effet, les patients exclus l'ont été majoritairement par la non passation de l'échelle DRS et non pas en raison de l'absence de PL (réalisée chez 40 des 55 patients exclus). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre population incluse et population exclue pour les concentrations des biomarqueurs du LCS. Cette observation semble en accord avec certaines données de la littérature où les concentrations de biomarqueurs du LCS chez les patients déjà déments entre les stades légers à modérés sont relativement similaires (*Sunderland et al., 1999 ; Stéfani et al., 2006*) (40,41).

.B A M12

A M12, la population COMAJ et notre population d'intérêt présentaient des scores similaires aux tests neuropsychologiques à l'exception du MMSE et de la BREF. Ces deux paramètres restaient relativement stables dans la population COMAJ possiblement par la perte des patients les plus sévères qui sont devenus incapables de passer les évaluations plus complexes. Le déclin semblait similaire entre ces 2 populations pour la CDR SoB et le

MMSE. Pour ce qui est de l'échelle DRS le déclin était également similaire mais seulement 46 patients de la population COMAJ étaient capables de passer l'épreuve contre 40 patients dans notre population d'intérêt. Notre population d'intérêt étant incluse dans la population COMAJ, il n'est pas étonnant que le déclin soit similaire. Le déclin annuel du MMSE dans notre population d'intérêt est relativement similaire à celui antérieurement rapporté dans la littérature pour les patients Alzheimer jeunes (-3 points dans notre étude contre -2,4 dans l'étude de *Van der Vlies et al., 2009* (42)). Nous n'avons pas trouvé de données chez les patients Alzheimer jeunes pour le déclin annuel des autres échelles cognitives que nous avons étudiées.

On objective les mêmes différences statistiquement significatives à M12 qu'à l'inclusion entre population exclue et population d'intérêt sur la BREF et le MMSE. La majeure partie des 24 patients revus à un an était incapable d'effectuer les tests.

..II Biomarqueurs et cognition

Dans les paragraphes suivants nous nous intéresserons surtout aux clusters 2 et 4, clusters caractérisés par les concentrations moyennes les plus extrêmes d'une part d'A β 42 et d'autres part de T-Tau et P-Tau.

.A Diminution de concentration d'A β 42 dans le LCS et MA : valeurs diagnostiques et pronostiques

De nombreuses études ont permis de démontrer l'existence de la baisse de concentration d'A β 42 dans le LCS comme présente dans la MA par rapport à des sujets contrôles (*Engelborghs et al., 2008 ; Craig-Schapiro et al., 2009*) (43,44). Cette diminution est

observée à tous les stades cliniques de la MA, modéré à sévère (*Fagan et al, 2007*) (45) avec une Se de 86% et une Spé de 90 % pour distinguer la MA des contrôles âgés sains (*Blennow et Hampel, 2003*). De plus la baisse d'A β 42 est associée également au MCI en étant capable de prédire la conversion en MA (*Hansson et al., 2006, 2007, 2010*)(30,46,47). La baisse de concentration d'A β 42 dans le LCS, associée ou non à une augmentation de T-Tau et de P-Tau peut être observée chez les patients présentant un trouble cognitif léger et être un argument pour une MA (*Dubois et al., 2007 ; Albert et al., 2011*) (7,10). Il a été montré que la baisse d'A β 42 permettait de prédire le développement d'une MA dans les 9,2 ans avec une Se de 88% et une Spé de 90% chez des patient MCI (*Buchhave et al., 2012*) (48). A l'exception des patients du cluster 1 et de quelques patients des autres clusters, la baisse d' d'A β 42 dans le LCS était observée dans notre population d'intérêt. Ce résultat est en accord avec la littérature comme nous le verrons au paragraphe suivant car la baisse d'A β 42 dans le LCS survient bien avant l'apparition des signes cliniques. Il est donc logique de l'observer dans notre population d'intérêt composé de patients au stade de la démence. Dans le cluster 1, aucun patient ne présentait de baisse de concentration d'A β 42 dans le LCS et ce point sera développé dans la partie IV (Limites de l'études).

.B Variations des concentrations d'A β 42 dans le LCS au cours de la MA

La baisse d'A β 42 dans le LCS, sans anomalies détectées de T-Tau et de P-Tau survient bien avant le début des signes cliniques. Cependant la datation exacte de ce phénomène n'est pas encore connue de façon précise. Des études récentes ont permis de montrer, chez de jeunes adultes porteurs de mutations de forme monogénique PSEN1, une augmentation précédant la baisse d'A β 42 dans le LCS, semblant refléter l'augmentation de la sécrétion des peptides amyloïdes chez ces patients survenant avant le dépôt dans les plaques séniles (*Reiman et al. 2012*) (49). Chez les patients porteurs de mutations responsables de formes

monogéniques, la baisse d'Aβ42 débute parfois plus de 20 ans avant le début des signes cliniques (*Bateman et al., 2012*) (50). De même, la baisse d'Aβ42 dans le LCS a été observée chez des patients sains qui ont évolués par la suite vers une MA sans anomalies détectées de T-Tau ou P-Tau (*Skoog et al., 2003 ; Hedden et al., 2013 ; Roe et al. 2013*) (51-53) avec un pouvoir prédictif fort (odds ratio par 100 pg/ml d'Aβ42 = 2.24, Intervalle de confiance à 95% [1,19-4,22]) sur la survenue d'un déclin cognitif chez le patient âgé asymptomatique (*Gustafson et al., 2007*) (54). La charge amyloïde va augmenter jusqu'au seuil d'apparition des signes cliniques sous forme de MCI puis de MA. A la phase de démence, la concentration d'Aβ42 dans le LCS atteint un plateau (*Haldenwanger et al., 2010 ; Le Bastard et al., 2013*) (55,56). Le plateau d'Aβ42 dans le LCS a été confirmé dans différentes études étudiant les marqueurs amyloïdes en imagerie fonctionnelle (PIB-TEP) aux différents stades de la MA (*Engler et al., 2006 ; Jack et al., 2009, Scheinin et al., 2009*) (57-59). Toutefois, une étude plus récente (*Villemagne et al., 2013*) (60) a permis de montrer que la fixation du radio-traceur amyloïde ralentissait au stade de la démence mais qu'il persistait une augmentation lente et régulière. Ce ralentissement s'effectuait vers les scores 24-25 de MMSE. Il est possible que les patients du cluster 2 soient à un stade plus avancé de la MA, donc plus sévères sur le plan neuropsychologique. Le dépôt amyloïde bien que ralenti par rapport au stade précoce de la MA, s'est étendu et a entraîné indirectement plus de souffrance et de mort neuronale au niveau cortical entraînant les troubles cognitifs. Nous développons plus amplement la relation entre Aβ42 et cognition dans le paragraphe suivant.

.C Aβ42 et cognition

Dans notre étude, le cluster 2 était caractérisé par la concentration moyenne la plus basse d'Aβ42 et les résultats les plus sévères à l'inclusion sur le plan neuropsychologique. A

un an, le cluster 2 se partageait les résultats les plus sévères aux différents tests neuropsychologiques avec le cluster 4.

En ce qui concerne les liens entre cognition et dosage du peptide A β 42 dans le LCS, les résultats dans la littérature sont contradictoires. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une corrélation positive entre le score MMSE à l'inclusion et les concentrations d'A β 42 dans le LCS (*Galasko et al., 1998 ; Samuels et al., 1999; Ganzer et al., 2003*) (61-63). En ce qui concerne la prédiction de ce marqueur pour le déclin cognitif chez des patients Alzheimer, au stade de démence, il a été montré que la concentration d'A β 42 dans le LCS était associée à un déclin rapide (*Kester et al., 2009*) (64). De même dans une étude récente, il a été montré que l'accumulation du radio-traceur PIB, donc du peptide amyloïde, était associée au déclin cognitif (mnésique, exécutif, langage, attention, visuospatial) quel que soit le stade de la maladie (âgés sains, MCI, MA) (*Lim et al., 2014*) (65). Cependant, d'autres études n'objectivent pas d'associations entre concentration initiale d'A β 42 dans le LCS et cognition (*Hulstaert et al., 1999; Stéfani et al., 2006 ; Samgard et al., 2010*) (41,66,67). On note également qu'il n'a pas été montré d'association entre le nombre de plaques et les mesures de sévérité clinique (*Gomez-Isla et al., 1996*) (68).

L'un des mécanismes proposés pour expliquer l'association entre la concentration d'A β 42 et le MMSE est qu'une concentration basse de ce biomarqueur dans le LCS est en rapport avec un dépôt accru dans les plaques séniles du fait d'un nombre plus important de ces dernières, reflet d'une MA plus sévère. En effet, chez les patients Alzheimer âgés, la concentration d'A β 42 dans le LCS est corrélée aux nombres de plaques à l'examen post-mortem (*Strozyk et al., 2003*) (26). Or, si on suit ce raisonnement A β 42 devrait continuer de diminuer dans le LCS et ne pas atteindre une phase de plateau, et en cas de plateau le MMSE devrait rester stationnaire. Il existe d'autres hypothèses pour expliquer la relation entre A β et

la cognition, notamment la capacité du peptide amyloïde à perturber la plasticité synaptique en inhibant la potentialisation à long terme hippocampique ou en interférant avec la transmission glutamatergique ce qui va entraîner les déficits mnésiques (*Walsh et al. 2002*) (69).

La relation entre dépôts amyloïdes et cognition semble donc complexe avec probablement l'implication d'autres processus physiopathologiques, cette relation semblant indirecte (*Mormino et al. 2008*) (70). Lors de la cascade amyloïde, la formation de dépôts amyloïdes va entraîner d'une part une inflammation chronique par activation gliale et d'autre part des altérations synaptiques et neuritiques et une augmentation du stress oxydatif qui pourraient favoriser la formation de DNF entraînant dysfonction neuronale et mort cellulaire (*Hardy et Selkoe, 2002*) (71). La mort cellulaire est responsable de l'atrophie corticale, notamment hippocampique et va entraîner l'atteinte mnésique. Il est possible que les patients du cluster 2 soit à un stade plus avancé de MA, donc plus sévères sur le plan neuropsychologique, mais entrés en phase de ralentissement du dépôt d'A β et présentant donc en apparence un déclin cognitif similaires aux clusters 1 et 3. Il est possible qu'ils aient présentés initialement une phase plus intense de dépôt amyloïde. Enfin, au vu des nombreux résultats contradictoires de la littérature, A β 42 ne semble pas intervenir seul dans la cognition mais être le déclencheur d'une cascade d'événements entraînant le déclin cognitif, plus sévère parfois, retrouvé associé à une concentrations très basse dans le LCS. Il est à noter que le cluster 2 présentait également des concentrations moyennes de T-Tau et P-Tau augmentées, pouvant également jouer un rôle dans les résultats observés.

D'autres facteurs peuvent également entrer en jeu dans la relation entre A β 42 et cognition, tels que la présence d'autres maladies cérébrales, les facteurs de risque vasculaire, le niveau éducatif ou encore la présence de gènes prédisposants (notamment l'allèle 4 de

l'apolipoprotéine E (ApoE4)) (*Jack et al, 2013*) (72). Ces facteurs n'ont pas été étudiés spécifiquement dans notre population et il est possible que certains interviennent dans les résultats que nous observons.

.D Augmentation de T-Tau et P-Tau dans le LCS et MA : valeurs diagnostiques et pronostiques

Le cluster 4 était caractérisé par la concentration moyenne la plus élevée de T-Tau et de P-Tau. A 1 an, même si les résultats n'étaient pas significatifs, le déclin des scores aux différentes échelles cognitives était le plus sévère.

Le dosage de T-Tau dans le LCS au début de la maladie est intéressant puisqu'il est capable de participer à la discrimination des patients MCI qui vont progresser vers la démence, des sujets sains ou des patients MCI stables (*Hansson et al. 2006*) (30). T-Tau a été montré comme augmentée dans le LCS des patients MA (*Fagan et al., 2007 ; Sjogren et al., 2002*) (45,73) mais également dans d'autres situations pathologiques associées à une dégénérescence neuronale et axonale intense (Maladie de Creutzfeldt Jacob (*Blennow et al. 2005*) (74), phase aïgue d'un accident vasculaire cérébral avec corrélation de la concentration de T-Tau dans le LCS et de la taille de l'infarctus (*Hesse et al. 2000 ; Hesse et al. 2001*) (75,76). P-Tau181 reflète la phosphorylation de T-Tau et est considérée comme un marqueur plus spécifique du processus physiopathologique de la MA car reliée au processus de formation des DNF. P-Tau (tout Phospho-épitopes confondus) est capable de différencier la MA des sujets sains avec une Se de 77,6 % et une Spé de 87,9 %. Pour P-Tau181 les chiffres sont similaires avec une Se de 74,4 % et une Spé de 86,6 %. P-Tau181 est également utile pour différencier la MA des autres types de démences avec une Se de 69,2 % et une Spé de 78,6 %. Ces chiffres sont tout de même moins bons que pour différencier les patients MA des contrôles sains. P-Tau, en cas d'élévation peut aider au diagnostic de la MA, mais également

au diagnostic de MCI en rapport avec une MA prodromale avec une Se de 80,8 % et une Spé de 56,6 % (*Mitchell et al., 2009*) (77). Dans notre population cette augmentation était présente chez quasi tous les patients inclus dans l'étude pour un des deux biomarqueurs Tau ou pour les deux. Les clusters 2,3 et 4 présentaient des concentrations moyennes de T-Tau et P-Tau progressivement croissantes ce qui sera développé dans le paragraphe suivant.

.E T-Tau, P-Tau et cognition

Les concentrations de T-Tau et P-Tau dans le LCS semblent être associées à des scores d'évaluation fonctionnelle et neuropsychologiques plus sévères, avec des pentes de déclin plus rapide chez les patients MA à des stades légers à modérés (*Snider et al. 2009 ; Van der Vlies et al. 2009 ; Samgard et al. 2010 ; Wallin et al. 2010*) (15,67,78,79). Dans les MA débutantes et légères, T-Tau et P-Tau semblent être de bons reflets de l'intensité du processus neuropathologique sous-jacent, reflet des lésions neuronales chroniques et aiguës. On peut supposer que les patients ayant des concentrations de T-Tau et P-Tau plus élevées sont à un stade neuropathologique plus avancé et/ou plus intense et que l'atteinte cognitive qui en résulte est plus sévère. Cette hypothèse est renforcée par le fait que sur le plan neuropathologique le nombre plus important de DNF dans le néocortex est associé à une maladie plus sévère (*Braak et Brack, 1991 ; Arriagada et al. 1992 ; Delacourte, 1999 ; Bennett et al., 2004, Nelson et al., 2007*) (4,5,80-82).

Un ratio bas P-Tau181/T-Tau a été montré comme le marqueur le plus prédictif de déclin cognitif (*Kester et al., 2009*) (64).

La différenciation en clusters de patients MA en fonction des concentrations de biomarqueurs du LCS a déjà été effectuée par *Wallin et al.*, en 2010 (79). Dans leur étude il

n'existait pas de différence entre les sous groupes pour la concentration moyenne d'A β 42 ce qui est différent de nos résultats. En revanche les auteurs observaient une répartition de leur sujets selon les concentrations de T-Tau et P-Tau progressivement croissantes dans les 3 clusters construits. Leur étude a été réalisée avec des patients MA âgés présentant un MMSE moyen de $21,7 \pm 4,5$ ($20 \pm 4,7$ pour notre étude), les patients de cette étude et de la notre semblent donc être à des niveaux de sévérité équivalents. Cependant les concentrations de T-Tau (397,788 pg/ml et 1501 pg/ml) et P-Tau (60, 90 et 139 pg/ml) dans leur étude étaient pour la majorité moins élevées par rapport à celle observées dans notre population d'intérêt. Il semble donc exister, comme précédemment publié, une exacerbation des anomalies des biomarqueurs du LCS chez le sujet jeune (*Dumurgier et al., 2013*) (33). Dans l'étude de *Wallin et al., (79)* le cluster avec les concentrations les plus élevées de T-Tau et P-Tau présentaient une détérioration cognitive plus rapide, un taux de mortalité plus élevé et une mauvaise réponse aux traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Ainsi, nous nous attendions à ce que les patients du cluster 4 aient un déclin cognitif plus sévère que les patients des autres clusters mais nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative. Il est possible qu'A β 42 proche de la normale dans le cluster 4 intervienne dans ce résultat. Le cluster 4 est également caractérisé par un nombre faible de patients entraînant un manque de puissance statistique.

..III Analyse en cluster et profil cognitif

Dans notre étude, les clusters n'étaient pas différents statistiquement sur les données démographiques (âge, sexe, nombre d'années d'études). Ainsi on peut supposer que ces facteurs n'interviennent pas dans les résultats que nous obtenons. Des résultats moins bons d'un groupe plus âgé pourraient juste être le reflet de patients plus sévères. On sait également que le nombre d'années d'études peut influencer les résultats aux tests neuropsychologiques. Les patients à haut niveau éducatif ont une réserve cognitive plus importante, ils commencent

à décliner sur le plan mnésique lorsque les lésions neuropathologiques sont plus étendues que chez les patients à faible niveau (*Mortimer et al., 2005*) (83). De plus ils déclinent plus vite (*Stern et al., 1999 ; Stern 2006*) (84, 85).

Le cluster 2 était caractérisé par un MMSE à l'inclusion plus bas par rapport au cluster 1 de façon statistiquement significative. Dans notre étude, la différence mise en évidence entre le cluster 1 et le cluster 2 peut être en rapport avec la composition du cluster 1 qui était un groupe apparemment hétérogène et, sous réserve de la confirmation anatomopathologique, non composé exclusivement de MA. Le MMSE est en effet moins sensible dans la démence fronto-temporale et la DCL qui semblent représentées dans le groupe 1 (*Velayudhan et al., 2014*)(86). Une autre explication est la non évaluation des fonctions exécutives par le MMSE. Or les formes exécutives constituent les formes atypiques les plus fréquentes de ce groupe. Il se peut donc que la différence observée soit artificielle du fait d'un score au MMSE non représentatif du profil cognitif des patients. Pour ses deux raisons, il se peut que le MMSE ne soit que peu altéré dans le cluster 1.

Pour la BREF, il existait des différences statistiquement significatives entre les clusters 2 et 4 qui étaient plus sévères que le 3. La BREF permet, entre autres, d'apprécier les fonctions exécutives. Le cluster 4 était le cluster où le score moyen à ce test était le plus sévère. Des résultats similaires ont déjà été observés dans une analyse en cluster. Le cluster avec les concentrations de T-Tau et P-Tau les plus élevées était caractérisé par une atteinte plus importante des fonctions exécutives (*Van der Vlies et al., 2009*) (42). Cependant cette étude a été réalisée chez le sujet âgé, présentant donc des formes amnésiques. Même si les sujets jeunes présentent plus de formes atypiques, le cluster 4 était caractérisé par une prépondérance de formes amnésiques. On peut supposer qu'il existe dans ce cluster un

processus neuropathologique plus agressif, plus étendu responsable des moins bonnes performances sur le plan des fonctions exécutives.

..IV Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. L'une d'entre elles est que nous n'avons pas pris en compte la durée d'évolution dans nos analyses statistiques. Les patients les plus sévères sont peut être simplement les patients avec la durée d'évolution la plus longue. Cependant comme les clusters sont construits à partir des biomarqueurs du LCS et qu'ils sont similaires sur le plan démographique et avec une CDR SoB non significativement différente à l'inclusion, il semblerait que ce paramètre ne soit pas intervenu dans nos résultats, mais nous n'avons pas fait les analyses spécifiques. Une autre limitation est le délai entre la réalisation de la PL et l'évaluation neuropsychologique. Pour certains patients la PL a été réalisée plusieurs mois voire années avant l'inclusion et ne reflète donc plus véritablement l'état neuropathologique et clinique au moment de l'évaluation initiale. Une des solutions serait d'ajuster les analyses statistiques en prenant en compte ce délai.

Le nombre de patients est également limité particulièrement pour le suivi. Sur les 57 patients inclus, un nombre non négligeable (n=17) n'a pas pu ou eu d'évaluation neuropsychologique complète à un an. Le nombre conséquent de données manquantes notamment sur les tests d'évaluation des fonctions visuelles est responsable d'un manque de puissance. Afin de pouvoir mettre en évidence ces différences il faudrait augmenter le nombre de patient inclus. A cet effet, si possible, nous aimerions ajouter les patients éligibles à notre étude des cohortes COMAJ des CMRR de Rouen et Paris. Parallèlement, les inclusions continuent au sein du CMRR de Lille.

Nous n'avons pas de données neuropathologiques pour les patients inclus et donc pas de diagnostic définitif. La référence ici est le diagnostic clinique avec utilisation à des critères de McKhann de 1984 puis de 2011 ainsi que les critères de *Dubois et al.*, de 2007(7). Ces critères peuvent être pris en défaut pour distinguer la MA lorsque comparés à l'examen neuropathologique (*Knopman et al.*, 2001) (87) ou, en l'absence de confirmation pathologique, lorsqu'on comparés aux critères de 1984 (*Oksengard et al.*, 2010) (88). Cependant dans les centres spécialisés, sensibilités et spécificités des différents critères cliniques sont meilleures. Les critères de *Dubois et al.*, de 2007 (7) et de *McKhann et al.*, de 2011 (9) nécessitent encore de nombreuses étapes de validation, notamment sur l'harmonisation des seuils de positivité des biomarqueurs et sur la validation anatomopathologique. On ne peut donc exclure que des patients présentant une autre pathologie neurodégénérative ou une démence mixte aient été inclus initialement comme par exemple pour les patients du cluster 1.

Une autre limite est l'absence de prise en compte du statut génétique des patients vis à vis de l'apolipoprotéine E (ApoE). En effet, les patients porteurs d'un ou de deux allèles E4 ont la particularité de présenter un âge de début plus précoce que les non porteurs, parfois jusqu'à 10 ans d'écart (*Blacker et al.*, 1997 : *Olarte et al.*, 2006)(89,90). Dans les formes du sujet âgés, les porteurs d'ApoE4 présentent un déclin cognitif plus important que les non porteurs (*Chang et al.*, 2014) (91). Ils présentent des formes plus souvent amnésiques et cela même chez le sujet jeune avec un taux de déclin cognitif similaire aux porteurs d'ApoE4 avec une MA tardive. Ainsi les patients jeunes non porteurs d'ApoE4 présentent plus souvent un profil non amnésique et progressent plus vite que les porteurs qui développent, quand à eux, une MA typique à âge de début plus précoce avec une fréquence plus élevée de signes neuropsychiatrique (*Van der Flier et al.* 2011) (92). Il y a donc une

influence potentielle de l'ApoE sur la forme clinique et le déclin nécessitant d'être prise en compte.

Perspectives

Ce travail va servir de base à un travail plus important où d'autres modalités que la présentation clinique seront évaluées à savoir les profils métabolique en TEP au 18F-FDG ainsi que les profils volumiques en IRM qui seront comparés aux biomarqueurs du LCS. L'objectif de ces prochains travaux sera de déterminer si les biomarqueurs du LCS sont associés à un profil volumique et fonctionnel particulier et si ils ont une valeur prédictive sur l'évolution des anomalies en imagerie chez les patients Alzheimer jeunes.

La première partie du travail à venir va consister en l'inclusion d'autres patients et pour cela d'inclure les patients COMAJ des centres de Paris et Rouen. Les méthodes d'analyse du LCS influençant grandement les résultats des concentrations de biomarqueurs, une première étape de sélection se fera sur les méthodes pré-analytiques et analytiques du LCS, en s'assurant de l'absence de différences significatives.

Nous pensons qu'il serait possible de dégager des profils différents en TEP au 18F-FDG et d'identifier des atteintes plus sévères et/ou plus étendues à l'inclusion et à un an dans les clusters présentant les concentrations d'A β 42 les plus basses et les plus élevées de T-Tau et de P-Tau. Les sujets jeunes atteints de MA présentent une atteinte bilatérale des régions temporo-pariétales et des cortex cingulaires postérieurs par rapport aux contrôles sains appariés sur l'âge. Si on les compare aux patients âgés, l'hypométabolisme pariétal bilatéral est plus important chez les sujets jeunes mais les deux groupes présentent des profils d'atteintes similaires (*Sakamoto et al. 2002 ; Dukart et al., 2013*)(23,24). Cependant ces études s'intéressent surtout au profil amnésique, les formes atypiques

n'étant pas incluses, les critères cliniques utilisés étant généralement ceux de *McKhann* de 1984(1). Les analyses effectuées sur la population COMAJ permettront également d'étudier l'existence ou non de profils différents en incluant les formes atypiques. Ainsi on peut supposer que les clusters 1 et 4, présentant des scores moyens à la BREF médiocres, présenteront des altérations plus marquées des régions fronto-pariétales. Ces analyses seront réalisées en collaboration avec le service de médecine nucléaire du CHRU de Lille.

En IRM, les sujets jeunes ont la particularité de présenter une atrophie plus marquée au niveau des régions néocorticales avec une prédominance postérieure et une atteinte bilatérale précoce du précunéus (*Ishii et al., 2005 ; Karas et al. 2007*) (20,21). Ils présentent également une atrophie temporo-pariétale plus importante que les sujets âgés et une atrophie temporale interne moins marquées que les sujets âgés (*Frisoni et al. 2005*) (19). Ces résultats ont été confirmés en 2013 par *Möller et al.* (93) dans des groupes de patients plus conséquents. En étudiant les différents patterns d'atrophie corticale dans nos clusters, de la même façon que pour la TEP au 18F-FDG nous espérons identifier des patterns différents entre les clusters avec des pertes volumiques sur un an plus importantes dans les clusters 2 et 4. Ces analyses seront réalisées en association avec le service de neuroradiologie du CHRU de Lille et le CATI.

Conclusion

Les patients Alzheimer jeunes avec des valeurs extrêmes d'A β -42 et de T-tau et P-tau étaient cognitivement plus déficitaires sur certains tests à l'inclusion. Le déclin cognitif à 1 an était plus sévère dans les groupes ayant les concentrations les plus élevées de T-Tau et P-Tau. Cependant aucune différence significative n'a été mise en évidence. Il semble donc que le profil des biomarqueurs du LCS permet de distinguer différents groupes de patients avec des profils cliniques distincts.

Ce travail servira de base à un travail plus important incluant un plus grand nombre de patients et comprenant l'analyse d'une autre catégorie de biomarqueurs dit topographiques. Ces biomarqueurs permettent d'analyser les conséquences du processus physiopathologique de la MA et de la souffrance neuronale, à savoir les anomalies du métabolisme cérébral en TEP au FDG et les lésions anatomiques en IRM.

Références bibliographiques

1. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939–44.
2. Roher AE, Baudry J, Chaney MO, Kuo YM, Stine WB, Emmerling MR. Oligomerization and fibril assembly of the amyloid-beta protein. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Jul 26;1502(1):31–43.
3. Delacourte A. Tauopathies: recent insights into old diseases. *Folia Neuropathol Assoc Pol Neuropathol Med Res Cent Pol Acad Sci*. 2005;43(4):244–57.
4. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239–59.
5. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1158–65.
6. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*. 2009 Oct 15;461(7266):916–22.
7. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734–46.
8. 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.
9. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May;7(3):263–9.
10. 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.
11. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May;7(3):280–92.
12. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res*. 2012 Nov;43(8):677–85.
13. Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, McDowell FH. Factors associated with duration of survival in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1985 Jan;20(1):86–93.
14. Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, et al. Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1215–20.
15. Van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg YAL, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*. 2009 Nov;39(11):1907–11.
16. Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2012 Sep;27(6):413–20.
17. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis LA, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2000;95(3):721–5.
18. Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):750–7.
19. Frisoni GB, Testa C, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP. Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76(1):112–4.

20. Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, Kono AK, Fukuda T, Kojima Y, et al. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Feb;26(2):333–40.
21. Karas G, Scheltens P, Rombouts S, van Schijndel R, Klein M, Jones B, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. 2007 Dec;49(12):967–76.
22. Salmon E, Collette F, Degueldre C, Lemaire C, Franck G. Voxel-based analysis of confounding effects of age and dementia severity on cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2000 May;10(1):39–48.
23. Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, Hosaka K, Mori T, Matsui M, et al. Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2002 Aug 15;200(1-2):27–32.
24. Dukart J, Kherif F, Mueller K, Adaszewski S, Schroeter ML, Frackowiak RSJ, et al. Generative FDG-PET and MRI model of aging and disease progression in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*. 2013 Apr;9(4):e1002987.
25. Ringman JM, Coppola G, Elashoff D, Rodriguez-Agudelo Y, Medina LD, Gylys K, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and proximity to diagnosis in preclinical familial Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):1–5.
26. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):652–6.
27. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee S-Y, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):512–9.
28. Tapiola T, Overmyer M, Lehtovirta M, Helisalmi S, Ramberg J, Alafuzoff I, et al. The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 1997 Dec 22;8(18):3961–3.
29. Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;21(4):1119–28.
30. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):228–34.
31. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011 Mar 19;377(9770):1019–31.
32. Engelborghs S. Clinical indications for analysis of Alzheimer's disease CSF biomarkers. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Oct;169(10):709–14.
33. Dumurgier J, Gabelle A, Vercauysse O, Bombois S, Laplanche J-L, Peoc'h K, et al. Exacerbated CSF abnormalities in younger patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2013 Jun;54:486–91.
34. Mattis S. Dementia rating scale: Professional manual. Psychological Assessment Resources Inc; 1988.
35. Gabelle A, Dumurgier J, Vercauysse O, Paquet C, Bombois S, Laplanche J-L, et al. Impact of the 2008-2012 French Alzheimer Plan on the use of cerebrospinal fluid biomarkers in research memory center: the PLM Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2013 Jan 1;34(1):297–305.
36. Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2013 Oct 23;
37. Ueki A, Shinjo H, Shimode H, Nakajima T, Morita Y. Factors associated with mortality in patients with early-onset Alzheimer's disease: a five-year longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Aug;16(8):810–5.
38. Bouwman FH, Schoonenboom NSM, Verwey NA, van Elk EJ, Kok A, Blankenstein MA, et al. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009 Dec;30(12):1895–901.
39. Grønning H, Rahmani A, Gyllenberg J, Dessau RB, Høgh P. Does Alzheimer's disease with early onset progress faster than with late onset? A case-control study of clinical progression and cerebrospinal fluid biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):111–7.
40. Sunderland T, Wolozin B, Galasko D, Levy J, Dukoff R, Bahro M, et al. Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):750–5.

41. Stefani A, Martorana A, Bernardini S, Panella M, Mercati F, Orlacchio A, et al. CSF markers in Alzheimer disease patients are not related to the different degree of cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2006 Dec 21;251(1-2):124–8.
42. Van der Vlies AE, Verwey NA, Bouwman FH, Blankenstein MA, Klein M, Scheltens P, et al. CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009 Mar 24;72(12):1056–61.
43. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P, et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging.* 2008 Aug;29(8):1143–59.
44. Craig-Schapiro R, Fagan AM, Holtzman DM. Biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2009 Aug;35(2):128–40.
45. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol.* 2007 Mar;64(3):343–9.
46. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, et al. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Aβ₄₂/Aβ₄₀ ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(5):316–20.
47. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Andreasson U, Londos E, et al. Evaluation of plasma Aβ₄₀ and Aβ₄₂ as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2010 Mar;31(3):357–67.
48. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of β-amyloid 1–42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Jan;69(1):98–106.
49. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012 Dec;11(12):1048–56.
50. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012 Aug 30;367(9):795–804.
51. Skoog I, Davidsson P, Aevansson O, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;15(3):169–76.
52. Hedden T, Oh H, Younger AP, Patel TA. Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology.* 2013 Apr 2;80(14):1341–8.
53. Roe CM, Fagan AM, Grant EA, Hassenstab J, Moulder KL, Maue Dreyfus D, et al. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. *Neurology.* 2013 May 7;80(19):1784–91.
54. Gustafson DR, Skoog I, Rosengren L, Zetterberg H, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 May;78(5):461–4.
55. Haldenwanger A, Eling P, Kastrup A, Hildebrandt H. Correlation between cognitive impairment and CSF biomarkers in amnesic MCI, non-amnesic MCI, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD.* 2010;22(3):971–80.
56. Le Bastard N, Aerts L, Slegers K, Martin J-J, Van Broeckhoven C, De Deyn PP, et al. Longitudinal stability of cerebrospinal fluid biomarker levels: fulfilled requirement for pharmacodynamic markers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD.* 2013;33(3):807–22.
57. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* 2006 Nov;129(Pt 11):2856–66.
58. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol.* 2009 May;132(Pt 5):1355–65.
59. Scheinin NM, Aalto S, Koikkalainen J, Lötjönen J, Karrasch M, Kempainen N, et al. Follow-up of [11C]PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls. *Neurology.* 2009 Oct 13;73(15):1186–92.

60. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 Apr;12(4):357–67.
61. Galasko D, Chang L, Motter R, Clark CM, Kaye J, Knopman D, et al. High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol*. 1998 Jul;55(7):937–45.
62. Samuels SC, Silverman JM, Marin DB, Peskind ER, Younki SG, Greenberg DA, et al. CSF beta-amyloid, cognition, and APOE genotype in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999 Feb;52(3):547–51.
63. Ganzer S, Arlt S, Schoder V, Buhmann C, Mandelkow E-M, Finckh U, et al. CSF-tau, CSF-Abeta1-42, ApoE-genotype and clinical parameters in the diagnosis of Alzheimer's disease: combination of CSF-tau and MMSE yields highest sensitivity and specificity. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2003 Oct;110(10):1149–60.
64. Kester MI, van der Vlies AE, Blankenstein MA, Pijnenburg YAL, van Elk EJ, Scheltens P, et al. CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 Oct 27;73(17):1353–8.
65. Lim YY, Maruff P, Pietrzak RH, Ames D, Ellis KA, Harrington K, et al. Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2014 Jan;137(Pt 1):221–31.
66. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1555–62.
67. Sämgård K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Apr;25(4):403–10.
68. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1996 Jan;39(1):62–70.
69. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*. 2002 Apr 4;416(6880):535–9.
70. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, Miller BL, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain J Neurol*. 2009 May;132(Pt 5):1310–23.
71. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002 Jul 19;297(5580):353–6.
72. Jack CR Jr, Wiste HJ, Lesnick TG, Weigand SD, Knopman DS, Vemuri P, et al. Brain β -amyloid load approaches a plateau. *Neurology*. 2013 Mar 5;80(10):890–6.
73. Sjögren M, Davidsson P, Wallin A, Granérus A-K, Grundström E, Askmark H, et al. Decreased CSF-beta-amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mismetabolism of beta-amyloid induced by disparate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):112–8.
74. Blennow K, Johansson A, Zetterberg H. Diagnostic value of 14-3-3beta immunoblot and T-tau/P-tau ratio in clinically suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Mol Med*. 2005 Dec;16(6):1147–9.
75. Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Jensen C, Davidsson P, et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis JAD*. 2000 Nov;2(3-4):199–206.
76. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett*. 2001 Jan 19;297(3):187–90.
77. Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):966–75.
78. Snider BJ, Fagan AM, Roe C, Shah AR, Grant EA, Xiong C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):638–45.
79. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010 May 11;74(19):1531–7.

80. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):631–9.
81. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol*. 2004 Mar;61(3):378–84.
82. Nelson PT, Jicha GA, Schmitt FA, Liu H, Davis DG, Mendiondo MS, et al. Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: neuritic plaques and neurofibrillary tangles “do count” when staging disease severity. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Dec;66(12):1136–46.
83. Mortimer JA, Borenstein AR, Gosche KM, Snowdon DA. Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005 Dec;18(4):218–23.
84. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1942–7.
85. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Sep;20(3 Suppl 2):S69–74.
86. Velayudhan L, Ryu S-H, Raczek M, Philpot M, Lindsay J, Critchfield M, et al. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int Psychogeriatr IPA*. 2014 Mar 31;1–16.
87. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1143–53.
88. Oksengard AR, Cavallin L, Axelsson R, Andersson C, Nägga K, Winblad B, et al. Lack of accuracy for the proposed “Dubois criteria” in Alzheimer's disease: a validation study from the Swedish brain power initiative. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(4):374–80.
89. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):139–47.
90. Olarte L, Schupf N, Lee JH, Tang M-X, Santana V, Williamson J, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and age at onset of sporadic and familial Alzheimer disease in Caribbean Hispanics. *Arch Neurol*. 2006 Nov;63(11):1586–90.
91. Chang Y-L, Fennema-Notestine C, Holland D, McEvoy LK, Stricker NH, Salmon DP, et al. APOE interacts with age to modify rate of decline in cognitive and brain changes in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2014 May;10(3):336–48.
92. Van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet Neurol*. 2011 Mar;10(3):280–8.
93. Möller C, Vrenken H, Jiskoot L, Versteeg A, Barkhof F, Scheltens P, et al. Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013 Aug;34(8):2014–22.

AUTEUR : Chouraki

Armelle

Date de Soutenance : 5 Juin 2014

Titre de la Thèse :

Biomarqueurs du LCS et déclin cognitif chez les patients Alzheimer jeunes

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES de Neurologie

Mots-clés : Alzheimer, démence, biomarqueurs, liquide céphalo-spinal, jeune, déclin cognitif

Le profil des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal (LCS) associant des concentrations diminuées d'A β -42 et élevées de T-tau et P-tau est reconnu pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer du sujet âgé. Chez les patients jeunes (<60 ans) ce profil est identique et les valeurs pathologiques des biomarqueurs sont exacerbées. Notre objectif était de déterminer si les biomarqueurs du LCS des patients Alzheimer jeunes sont associés à la cognition.

Les patients Alzheimer jeunes de la cohorte COMAJ du CMRR de Lille, avec une évaluation neuropsychologique complète et une ponction lombaire à l'inclusion, ont été répartis en clusters selon les concentrations des 3 biomarqueurs du LCS grâce à la méthode de classification ascendante hiérarchique. Les scores moyens à la Dementia Rating Scale (DRS), Mini Mental State Examination (MMSE), Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF), Clinical Dementia Rating Sum-of-Boxes (CDR SoB), Visual Association Test et la Visual Object and Space Perception Battery à l'inclusion et à un an ont été comparés entre les clusters.

Parmi les 116 patients de la cohorte COMAJ, 57 ont été inclus et répartis dans 4 clusters. Le cluster 1 (n=9) était caractérisé par des concentrations moyennes normales des 3 biomarqueurs, le 2 (n=29) par la concentration moyenne d'A β 42 la plus basse, le 3 (n= 10) par des concentrations intermédiaires des 3 biomarqueurs et le 4 par les concentrations moyennes de T-tau et de P-tau les plus élevées. A l'inclusion, il existait des différences statistiquement significatives entre les 4 clusters pour le MMSE (p=0,03) et la BREF (p=0,002). Le score moyen au MMSE était significativement plus bas dans le cluster 2 que dans le 1 (p=0,04). Le score moyen à la BREF était statistiquement plus bas dans le cluster 4 que dans le 1 (p=0,02) et dans le 3 (p=0,01) et dans le cluster 2 par rapport au cluster 3 (p=0,045). Après un an de suivi, malgré un déclin moyen plus sévère dans le cluster 4 pour les échelles MMSE, DRS et CDR SoB que dans les autres clusters, il n'existait pas de différence significative entre les clusters. Le cluster 2 partageait avec le cluster 4 les scores moyens les plus altérés aux tests.

Les patients Alzheimer jeunes avec des niveaux extrêmes de biomarqueurs du LCS avaient des scores cognitifs plus sévères à l'inclusion. Le déclin à un an n'était pas significativement différent entre les clusters.

Composition du Jury :

Présidente : Madame le Professeur PASQUIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Franck SEMAH

Madame le Docteur Susanna SCHRAEN

Madame le Docteur Christine DELMAIRE

Madame le Docteur Stéphanie BOMBOIS