

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Comparaison de sous-groupes de patients malades Alzheimer
jeunes en fonction du génotype de l'apolipoprotéine E**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 2021 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Mourtaza KARIMDJEE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck SEMAH

Monsieur le Docteur Thibaud LÉBOUVIER

Directeur de thèse :

Madame la Docteur Alice JAILLARD-DUBOIS

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

A.	INTRODUCTION	7
I)	GENERALITES	7
1)	<i>Maladie d'Alzheimer et démence</i>	7
2)	<i>Épidémiologie</i>	7
II)	NEUROPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	8
1)	<i>Généralités</i>	8
2)	<i>Les plaques β amyloïdes</i>	9
3)	<i>La protéine tau</i>	10
III)	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	11
1)	<i>La maladie d'Alzheimer est un continuum</i>	11
2)	<i>Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer</i>	12
3)	<i>Détection des plaques β amyloïdes</i>	14
a)	La cascade amyloïde	14
b)	A β 42 dans le LCS	14
c)	TEP amyloïde.....	15
4)	<i>Détection de la phosphorylation anormale de tau</i>	17
a)	P-tau dans le LCS.....	18
b)	TEP-tau.....	19
5)	<i>Détection de la neurodégénérescence</i>	20
a)	T-tau dans le LCS	20
b)	IRM.....	21
c)	TEP ¹⁸ F-FDG	23
6)	<i>Le système AT(N)(C)</i>	27
IV)	PARTICULARITES DE LA MALADIE ALZHEIMER CHEZ LES SUJETS JEUNES.....	29
1)	<i>Limite d'âge</i>	29
2)	<i>Caractéristiques cliniques</i>	29
3)	<i>Caractéristiques métaboliques</i>	30
V)	L'APOLIPOPROTEINE E.....	31
1)	<i>Épidémiologie</i>	31
2)	<i>Les isoformes</i>	32
3)	<i>Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer et l'ApoE</i>	33
a)	Généralités.....	33
b)	Influence de l'ApoE ϵ 4 sur les cellules cérébrales	33
c)	ApoE et plaques amyloïdes.....	34
d)	ApoE et Tau.....	35
4)	<i>Influence clinique de l'ApoE ϵ4</i>	35
5)	<i>Influence de l'allèle ϵ4 sur la neuroimagerie</i>	36
VI)	HYPOTHESES ET OBJECTIF DE L'ETUDE.....	37
B.	MATERIEL ET METHODES	38
I)	POPULATION DE L'ETUDE.....	38
1)	<i>Cohorte COMAJ</i>	38
2)	<i>Population d'intérêt</i>	42
3)	<i>Recueil des données d'intérêt</i>	42
II)	PROCEDURES D'IMAGERIE	44
1)	<i>TEP au ¹⁸F-FDG</i>	44
2)	<i>IRM cérébrale</i>	45
3)	<i>Traitement et analyse des images</i>	46
a)	Correction de l'effet de volume partiel de la TEP.....	46
b)	Reconstruction corticale surfacique de l'IRM en utilisant le logiciel Freesurfer®.....	48
III)	ANALYSES STATISTIQUES.....	50
1)	<i>Analyse des données cliniques</i>	50
2)	<i>Analyse longitudinale des données neuropsychologiques</i>	50
3)	<i>Analyse des données d'imagerie</i>	50

C.	RESULTATS	51
I)	POPULATION	51
1)	<i>Patients inclus</i>	51
2)	<i>Caractéristiques des patients de l'étude</i>	52
II)	DONNÉES LONGITUDINALES	55
1)	<i>Les données TEP ¹⁸F-FDG longitudinales</i>	55
2)	<i>Les données longitudinales MMSE et CDR SOB</i>	56
III)	COMPARAISONS DES TEP-FDG A L'INCLUSION ENTRE LES 2 GROUPES	57
1)	<i>Métabolisme groupe E4 > groupe E3</i>	57
2)	<i>Métabolisme groupe E3 > groupe E4</i>	58
3)	<i>Métabolisme E3 versus E4 chez les amnésiques</i>	58
IV)	COMPARAISONS LONGITUDINALES DES TEP ¹⁸ F-FDG ET DES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES DANS LES 2 GROUPES.....	59
1)	<i>Évolution de l'hypométabolisme dans le groupe E3 par rapport au groupe E4</i>	59
2)	<i>Évolution de l'hypométabolisme dans le groupe E4 par rapport au groupe E3</i>	60
3)	<i>Évaluation du déclin cognitif sur une période de 2 ans</i>	60
D.	DISCUSSION	61
I)	POPULATION D'INTERET.....	61
1)	<i>Âge</i>	61
2)	<i>Niveau éducatif</i>	62
3)	<i>Profil clinique</i>	63
II)	DECLIN COGNITIF.....	64
III)	ANALYSE TRANSVERSALE	65
IV)	ANALYSE LONGITUDINALE.....	70
V)	FORCES ET LIMITES	74
1)	<i>Forces</i>	74
2)	<i>Limites</i>	75
VI)	PERSPECTIVES.....	75
E.	CONCLUSION	77

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADAS-Cog : Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive
- ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
- APP : Protéine Précurseur Amyloïde
- APOE : Apolipoprotéine E
- CDR : Clinical Dementia Rating
- CDR-SOB : Clinical Demantia Rating, Sum Of Boxes
- CMRR : Centre de la Mémoire de Ressources et de la Recherche
- CN : cognitivement normal
- COMAJ : cohorte malades Alzheimer jeunes
- DNF : dégénérescence neurofibrillaire
- EOAD : Early Onset Alzheimer Disease
- FAQ : Functional Activities Questionnaire
- FDG : Fluorodésoxyglucose.
- GLUT : Glucose transporter protein
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- IWG : International Working Group
- LCS : Liquide Cérébro-Spinal
- LOAD : Late Onset Alzheimer Disease
- MA : Maladie d'Alzheimer
- MCI : Mild Cognitive Impairment
- MMSE : Mini Mental State Evaluation
- NIA-AA : National Institute on Aging and Alzheimer's Association
- NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Alzheimer Disease and Related Disorders Association
- PiB : Pittsburgh Compound B
- PL : ponction lombaire
- PSEN : Préséniline
- SB : Substance Blanche
- SG : Substance Grise
- TEP : Tomographie par émission de positons.

A. INTRODUCTION

I) GENERALITES

1) Maladie d'Alzheimer et démence

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative entraînant une démence.

La démence est un syndrome défini par la présence simultanée des deux critères suivants (1) :

- Altération durable d'une ou plusieurs fonctions cognitives (ou fonctions intellectuelles : mémoire, attention, langage, gnosies, praxies, raisonnement, jugement, etc.) et/ou comportementales (personnalité, affects, régulation des conduites sociales, etc.) ;
- Les troubles ci-dessus sont suffisamment sévères pour entraîner, indépendamment des autres atteintes (de la motricité, par exemple), une altération de l'autonomie dans la vie quotidienne.

2) Épidémiologie

En 2019, 40 millions de personnes de plus de 60 ans, vivent avec une démence dans le monde, dont l'étiologie la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer (2). Les projections épidémiologiques estiment un doublement des cas dans 20 ans (3). La prévalence de la maladie d'Alzheimer est estimée en Europe à 5 %, avec une augmentation des cas avec l'âge (4). Avant l'âge de 50 ans, la démence concerne moins de 1 cas pour 4000 habitants, dont 30 % sont attribués à la maladie d'Alzheimer (2). La prévalence est estimée à 4,4% chez les patients de plus de 65 ans et croît avec l'âge, augmentant progressivement de 0.6% dans la tranche d'âge 65-69

ans à 22.2% après 90 ans (5). En France, la démence touche un million de personnes selon Santé Publique France et la Haute Autorité de Santé dont 35 000 personnes ayant moins de 65 ans (6) (7).

Les formes jeunes de la maladie d'Alzheimer peuvent être le résultat d'une forme familiale autosomique dominante par l'altération des gènes APP, PSEN 1 et 2. Cependant moins de 1% des cas de maladie d'Alzheimer sont causés par une forme autosomique dominante. Ainsi, la majorité des cas sont sporadiques dont les deux principaux facteurs de risques sont l'âge et l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E. (8).

II) NEUROPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

1) Généralités

Le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer repose sur plusieurs critères clinico-biologiques afin d'obtenir un diagnostic de haute probabilité. Le diagnostic définitif est quant à lui anatomopathologique.

En effet, la maladie d'Alzheimer est un trouble neurodégénératif caractérisé par l'apparition de plaques séniles extracellulaires (plaques amyloïdes) et d'enchevêtrements de neurofibrilles intracellulaires (dégénérescence neurofibrillaire: DNF).

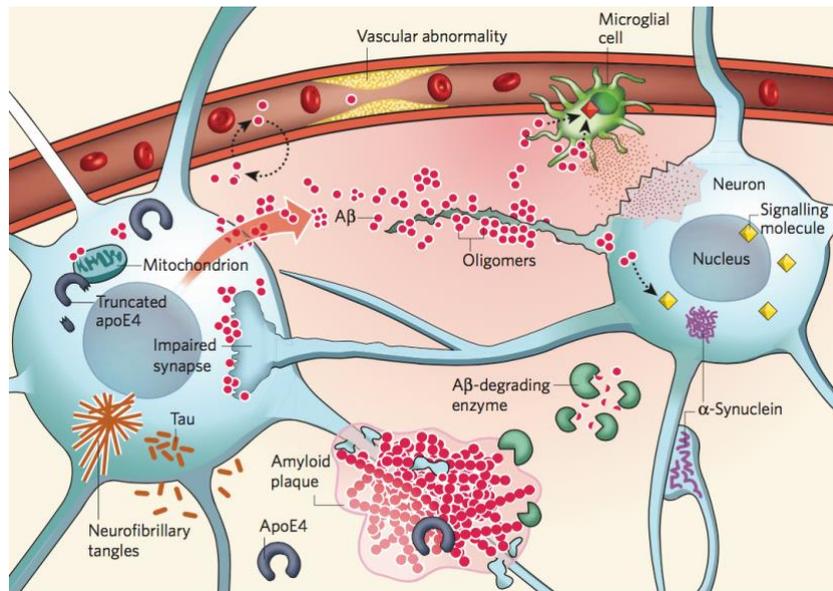


Figure 1 : Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer d'après L. Mucke (9)

Neurofibrillary tangles = enchevêtrements neurofibrillaires

Amyloid plaque = plaque amyloïde

2) Les plaques β amyloïdes

Les plaques β amyloïdes sont composées principalement par la protéine β amyloïde. Cette protéine résulte du clivage de la protéine précurseur amyloïde transmembranaire (APP) (10) . Un déséquilibre entre la production des peptides β amyloïdes et la clairance entraîne une accumulation de ces peptides qui s'agrègent entre eux. Il existe plusieurs isoformes de la protéine β amyloïde issue de la protéolyse de l'APP :

- $A\beta_{40}$ la plus répandue à l'état physiologique.
- $A\beta_{42}$ hydrophobe, la plus répandue dans les plaques β amyloïdes de la maladie d'Alzheimer.

À l'état physiologique, les peptides β amyloïdes et la protéine précurseur β amyloïde jouent probablement des rôles dans la régulation neuronale et synaptique dont les mécanismes sont encore à l'étude (10,11).

3) La protéine tau

La protéine tau à l'état physiologique est une protéine soluble qui permet la stabilité des microtubules dans les axones et participe au transport des vésicules axonales. L'hyperphosphorylation de tau conduit à une forme insoluble de tau entraînant une instabilité des microtubules axonaux. Les protéines tau hyperphosphorylées se détachent alors des microtubules et s'agrègent entre elles, ce qui aboutit à un enchevêtrement neurofibrillaire intracellulaire (DNF) (12).

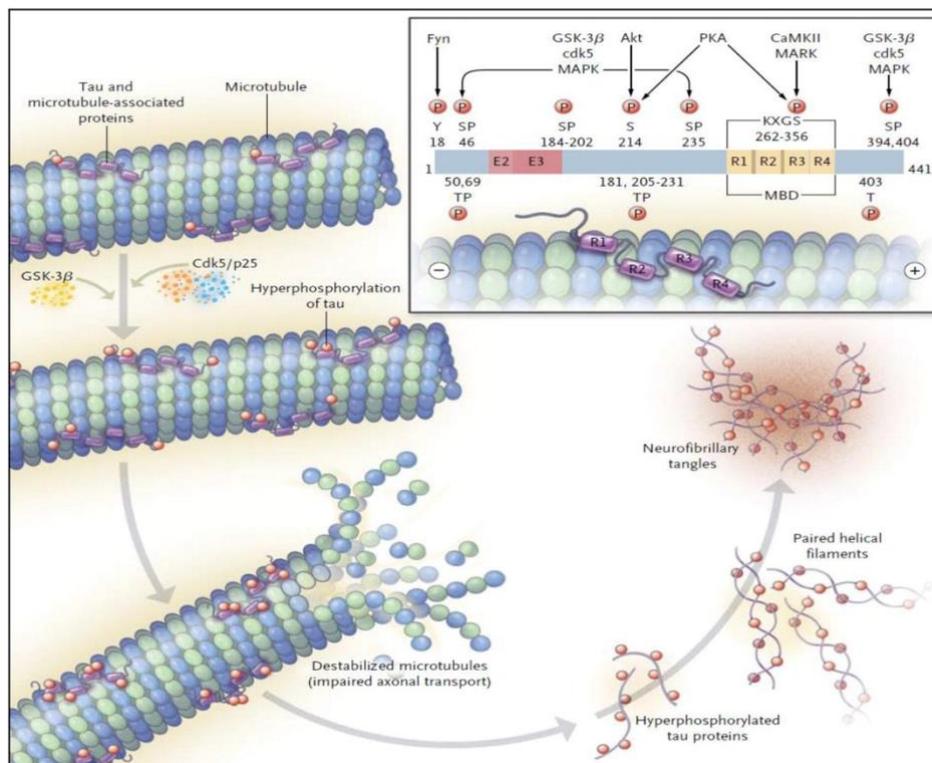


Figure 2 : Déstructuration des microtubules axonaux suite à l'hyperphosphorylation de tau d'après Querfurth et al (12).

III) DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1) La maladie d'Alzheimer est un continuum

Les avancées technologiques et des connaissances ont permis la révision des critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA de 1984 à l'aide des recommandations de 2011 du *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) (13).

La maladie d'Alzheimer est divisée en 3 stades selon le degré d'évolution des troubles neurocognitifs :

- Le stade pré-clinique
- Le mild cognitive impairment (MCI)
- La démence.

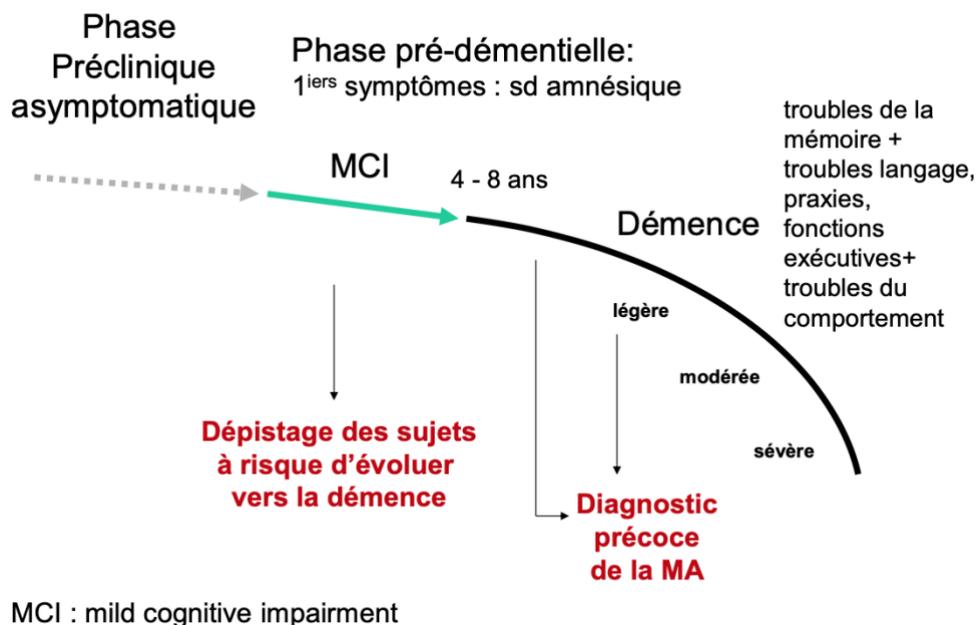


Figure 3 : Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer.

Le stade pré-clinique est uniquement réservé à la recherche car il repose sur l'utilisation des biomarqueurs.

La différence entre le stade MCI et de démence réside sur l'impact des plaintes cognitives sur les activités quotidiennes du patient, avec notamment une préservation relative des activités pour le MCI.

Les recommandations de la NIA AA de 2011 ont permis d'une part de visualiser la maladie d'Alzheimer comme un continuum et d'autre part de proposer différents degrés de certitude diagnostique (maladie possible, probable ou certaine) dont le dernier niveau est atteint à l'aide des biomarqueurs et est généralement réservé à la recherche. Le groupe de travail de l'International Working Group de 2014 prône également l'utilisation des biomarqueurs dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (14).

2) Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Sur la base des découvertes histologiques de la maladie d'Alzheimer, les chercheurs ont développé des biomarqueurs pour aboutir à un diagnostic biologique. Ces biomarqueurs peuvent être :

- Invasif : à l'aide de la ponction lombaire évaluant les taux d'A β 42, des protéines tau hyperphosphorylées et totales dans le liquide cérébro-spinal (LCS).
- Non invasif : à l'aide de l'imagerie conventionnelle avec l'IRM cérébrale et par la médecine nucléaire avec les TEP-scanner.

Le principe de la médecine nucléaire réside sur l'utilisation d'un vecteur plus ou moins spécifique de la pathologie recherchée marqué par un isotope radioactif. On peut rapprocher ce principe à celui de l'immunohistochimie en anatomopathologie.

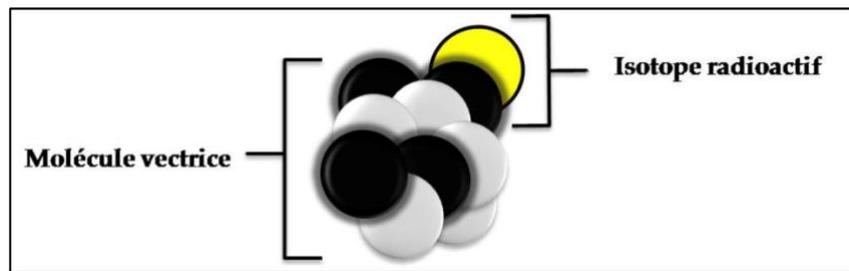


Figure 4 : Radiotracer. Source Wikipédia (15).

Le radioisotope le plus communément utilisé en TEP est le fluor 18 ou ^{18}F , en raison d'une demi-vie à 110 minutes et une désintégration β^+ à 97 %. Le positon s'annihile avec un électron dans la matière en émettant deux photons gamma de 511 KeV à 180° l'un de l'autre. Ce sont ces deux photons de 511 KeV qui sont détectés par la couronne de détecteurs de la caméra TEP.

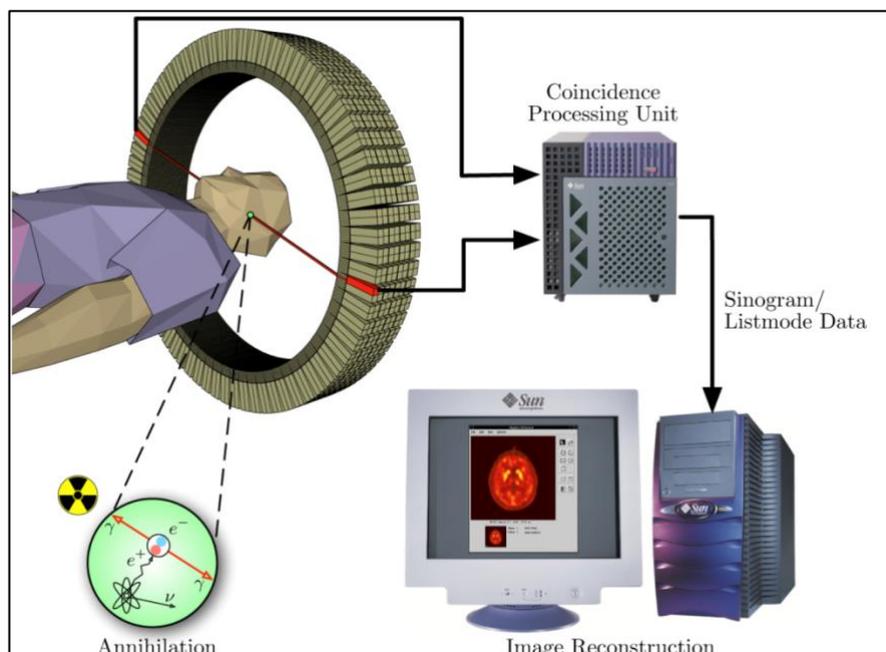


Figure 5 : Schéma du principe de la TEP. Source Wikipédia (16).

3) Détection des plaques β amyloïdes

a) La cascade amyloïde

Comme nous l'avons vu, la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer réside principalement sur les dépôts amyloïdes et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. L'une des hypothèses prédominante mais également très débattue est celle d'une cascade amyloïde. Selon cette hypothèse, les plaques amyloïdes de l'A β apparaissent de manière précoce, bien avant les signes cliniques, et déclencherait en aval les processus de neurodégénérescence (17).

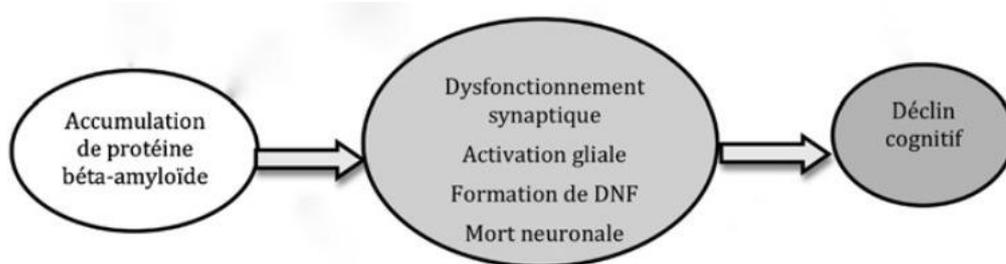


Figure 6 : Hypothèse de la cascade amyloïde adaptée de Croisile et al 2012 (13).

Ce postulat est soutenu par les études réalisées sur des sujets porteurs d'une mutation autosomique dominante connue pour conduire à une maladie d'Alzheimer. C'est en cela, que les dernières recommandations de la NIA AA de 2018 (18) en fait un marqueur majeur dans le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer.

b) A β 42 dans le LCS

Les propriétés hydrophobes de la protéine amyloïde A β 42 entraînent son agrégation en plaques amyloïdes dans le cerveau (19).

C'est en 2003 que Strozyk et al (20) démontrent le lien entre un faible taux dans le LCS de l' A β 42 et le nombre de plaques amyloïdes intracérébrale, à l'aide d'autopsies. Cette découverte a été par la suite confortée à l'aide de la TEP amyloïde (21).

c) TEP amyloïde

La visibilité en imagerie moléculaire des plaques amyloïdes a été initialement permise par le composé de Pittsburgh Compound B (PiB) ou ¹¹C-PiB. Le PiB est issu de l'association entre un dérivé d'un colorant histologique détectant les agrégats amyloïdes β , le benzothiazole fluorescent thioflavine T (ThT) et l'isotope radioactif carbone 11 (22).

L'avantage de ce traceur est sa forte affinité et sélectivité pour l'A β fibrillaire dans les plaques ainsi que sa faible affinité envers d'autres protéines mal repliées en feuillet β similaires comme l' α -synucléine (23).

L'inconvénient de ce radio-traceur vient de son radio-isotope dont la demi-vie est de 20 minutes, donc ne donnant l'accès qu'aux centres équipés d'un cyclotron, limitant son utilisation en routine.

C'est pourquoi, des marquages fluorés ont été proposés. Il en existe plusieurs à ce jour.

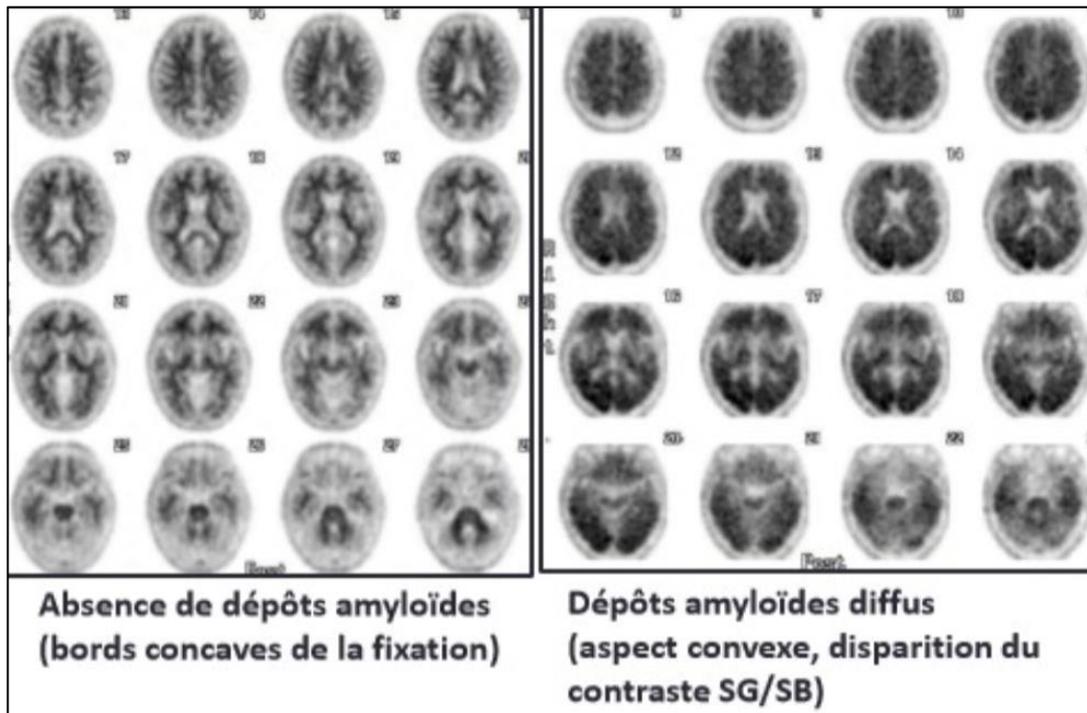


Figure 8 : TEP au ^{18}F -Florbetapir : Normal (à gauche) et pathologique (à droite).

Un examen négatif montre l'absence de plaque ou la présence de plaques éparses, infirmant ainsi le diagnostic de MA.

Un examen TEP amyloïde pathologique permet d'affirmer l'existence d'une densité corticale modérée à fréquente de plaques séniles mais ne permet pas à lui seul de confirmer le diagnostic de MA.

Contrairement à la détection de la diminution de la protéine A β 42 dans le LCS, qui représente le déséquilibre entre production et clairance par les cellules cérébrales à un instant donné, la TEP amyloïde montre l'accumulation au cours du temps des plaques amyloïdes β (18).

4) Détection de la phosphorylation anormale de tau

Le deuxième marqueur majeur de la nouvelle définition biologique de la maladie d'Alzheimer est celui de la protéine tau anormalement phosphorylée.

L'hyperphosphorylation de tau conduit à la dégénérescence neurofibrillaire et à la mort neuronale, est étroitement corrélée à l'évolution clinique de la maladie d'Alzheimer.

Cette corrélation a été montrée par les stades de Braak (25) avec :

- Le stade I et II : atteinte limitée au cortex entorhinal,
- Le stade III et IV : atteinte du cortex entorhinal et de l'hippocampe,
- Le stade V et VI : atteinte diffuse du cortex cérébral, notamment de l'isocortex.

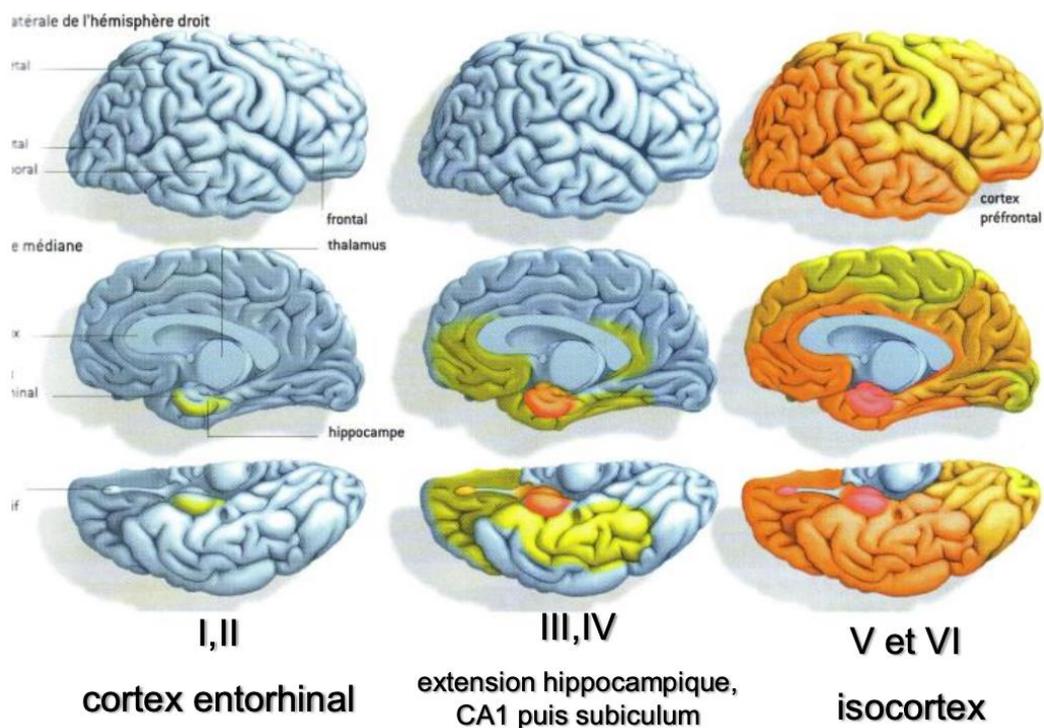


Figure 9 : Topographie de la dégénérescence neurofibrillaire selon les stades de Braak

a) P-tau dans le LCS

La dégénérescence neurofibrillaire est en lien étroit avec l'hyperphosphorylation de la protéine tau. La phosphorylation anormale peut se faire sur des épitopes différents. Le plus communément recherché dans le LCS est celui en position 181 (P-tau-181) (19).

Les autres sites de phosphorylation peuvent être recherchés dans le LCS avec la même valeur diagnostic (19).

Les études autopsiques montrent une corrélation entre la charge neurofibrillaire et le taux de P-tau dans le LCS (26).

b) TEP-tau

Les difficultés de l'imagerie fonctionnelle de tau résident dans les différentes structures de cette protéine ainsi que de ses concentrations plus faibles et de sa localisation intracellulaire. Devant ces contraintes, beaucoup de traceurs sont encore à l'étude et ne sont pas utilisés en routine (27).

Le ^{18}F -flortaucipir ou encore appelé le ^{18}F -AV1451 est un dérivé du benzimidazole pyrimidine. Il est le traceur de tau hyperphosphorylé le plus étudié actuellement.

Il a l'avantage de se lier uniquement à deux isoformes de la protéine tau (3R et 4R) et d'avoir une forte affinité pour les enchevêtrements fibrillaires.

Néanmoins, il existe une fixation encore non expliquée sur les plexus choroïdes pouvant gêner l'interprétation de l'atteinte hippocampique (28).

Les enchevêtrements neurofibrillaires semblent apparaître plus tardivement que les plaques amyloïdes. La TEP-tau montre une atteinte initiale des régions entorhinales s'étendant au fur et à mesure aux régions limbiques pour finir aux cortex associatifs telle que démontrée par Braak (27).

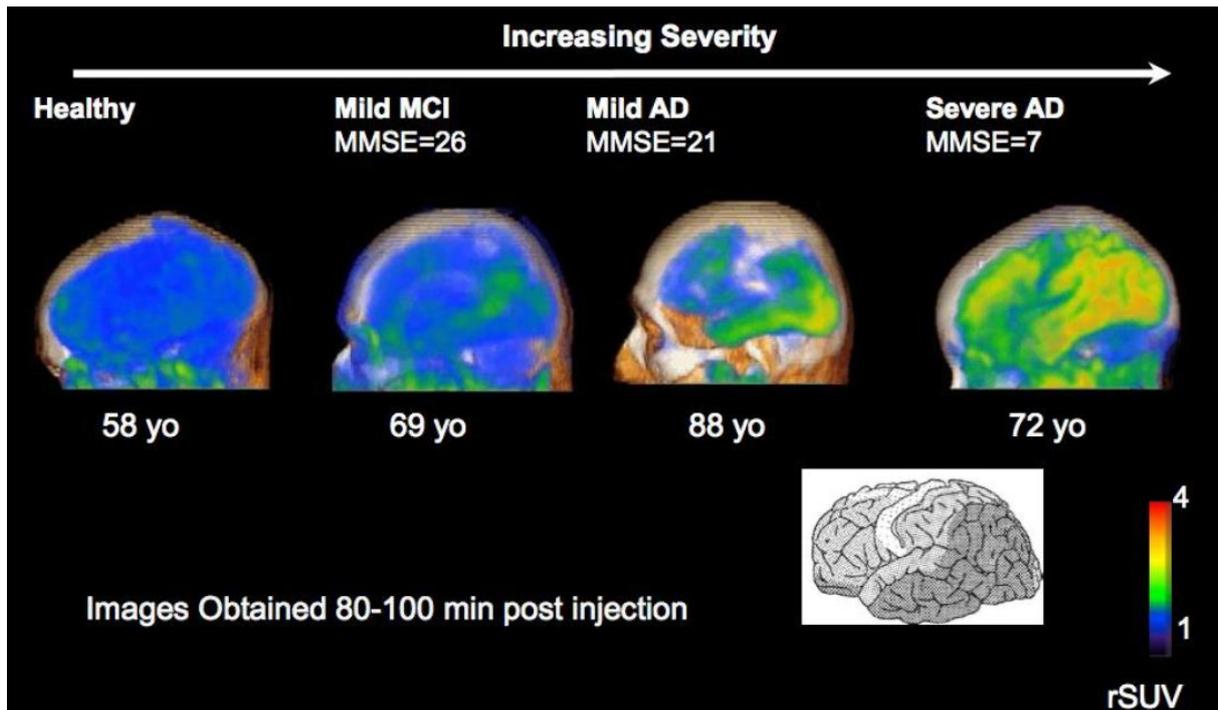


Figure 10 : Comparaison de l'activité métabolique du 18F-flortaucipir entre sujet sain et différents de stades de sévérité de la maladie d'Alzheimer.

La TEP tau permet donc de suivre l'accumulation de la protéine anormalement phosphorylée au cours du temps contrairement au taux de P-tau dans le liquide cérébro-spinal qui est le reflet d'un instant t (18).

5) Détection de la neurodégénérescence

a) T-tau dans le LCS

Tau assure la stabilité des microtubules des axones neuronaux, et est libérée dans le milieu extra cellulaire lors de la mort neuronale.

Elle existe sous plusieurs isoformes. Sa recherche dans le LCS en utilise 6 et ce quel que soit son état de phosphorylation. C'est pourquoi, il a obtenu le label de « tau total » (19).

Son augmentation dans le LCS est certes un marqueur de la maladie d'Alzheimer mais on le retrouve également dans d'autres pathologies neurodégénératives ou à la suite de lésions cérébrales aiguës (29). Il est donc utilisé comme marqueur d'intensité de la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer et non comme un marqueur spécifique de la maladie (18).

b) IRM

L'accumulation de protéines anormales, impliquées dans la maladie d'Alzheimer, au sein du parenchyme cérébral, conduit à une mort neuronale, qui se traduit en IRM par une atrophie corticale.

Les régions typiques d'atrophie sont l'hippocampe et le cortex entorhinal, dont l'atteinte est prédictive de la progression du stade MCI vers la démence.

C'est en ce sens que Scheltens et al (30), ont établi une échelle d'atrophie hippocampique pour distinguer les patients atteints de maladie d'Alzheimer de ceux sans déficience cognitive avec une sensibilité et une spécificité d'environ 80 à 85%.

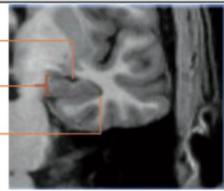
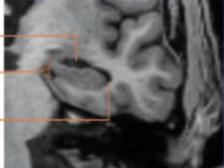
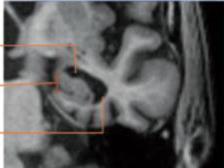
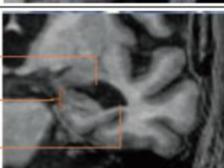
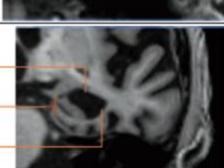
Score	Largeur des fissures choroïdiennes	Largeur de la corne temporale	Taille de la formation hippocampique	Evaluation visuelle
0	N	N	N	
1	↑	N	N	
2	↑↑	↑	↓	
3	↑↑↑	↑↑	↓↓	
4	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↓↓↓	

Figure 11 : Échelle visuelle de Scheltens pour l'atrophie hippocampique. Source :
Revue médical Suisse (31).

Légende : LCT : largeur de la corne temporale ; LFC : largeur des fissures choroïdiennes ; TFH : taille de la formation hippocampique.

D'autre part, cet examen permet de différencier la maladie d'Alzheimer d'autres pathologies, telles que la neurodégénérescence vasculaire ou non-Alzheimer (32).

c) TEP ^{18}F -FDG

Le ^{18}F -FDG est un analogue du glucose avec un remplacement du groupe hydroxyle OH en position 2 par le fluor 18.

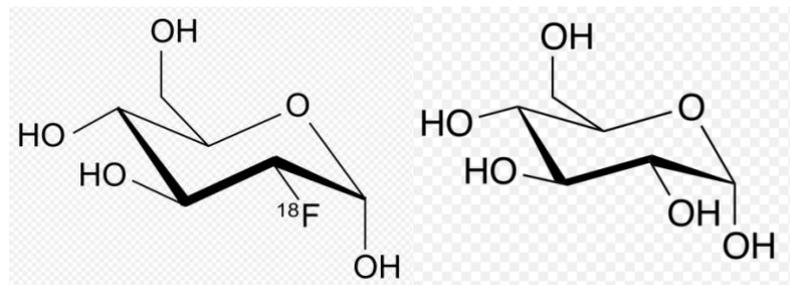


Figure 12 : ^{18}F -FDG (a) et le glucose (b). Source : Wikipédia (33).

Tout comme le glucose, le ^{18}F -FDG est transporté au sein des cellules à l'aide des transporteurs GLUT, notamment GLUT 1 et 3 (34). Ces transporteurs permettent au ^{18}F -FDG de passer la barrière hémato-encéphalique pour être utilisé comme substrat énergétique par les cellules. Dans les cellules, il est phosphorylé en position 6 par une hexokinase mais ne poursuit pas le cycle métabolique comme le glucose et ne peut ressortir de la cellule.

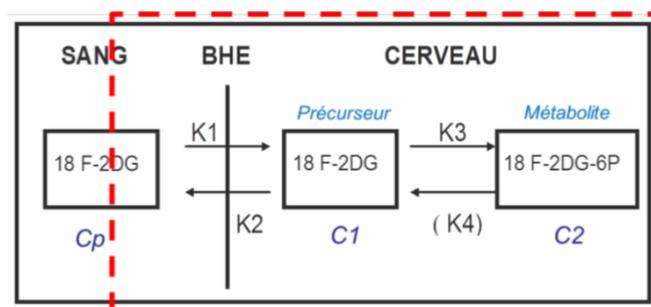


Figure 13 : Modèle compartimental du ^{18}F -FDG appliqué au cerveau.

Le cerveau est l'organe qui consomme le plus de glucose avec plus de 25% du glucose total circulant qui lui est dédié. Il a été démontré que le métabolisme énergétique augmente presque linéairement avec le degré d'activation fonctionnelle cérébrale (35). Il existe en effet un couplage neuro-vasculaire : relation directe entre la fonction synaptique, les besoins énergétiques du neurone et la perfusion. Ainsi, en étant un analogue du glucose, le ^{18}F -FDG est également le reflet de l'activité synaptique (36).

La maladie d'Alzheimer se distingue en TEP au ^{18}F -FDG par un hypométabolisme des aires associatives postérieures avec une préservation des aires primaires. Les individus au stade MCI, ont des activités métaboliques réduites dans le cortex pariétal inférieur, le précunéus et le gyrus cingulaire postérieur (35). Ces atteintes prédisent avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 85 % la conversion d'un MCI vers une démence de type Alzheimer. Ces performances sont supérieures à l'IRM et au SPECT-CT.

L'évolution de l'hypométabolisme s'aggrave parallèlement à l'évolution de la maladie et est corrélé à la cognition (37) (38).

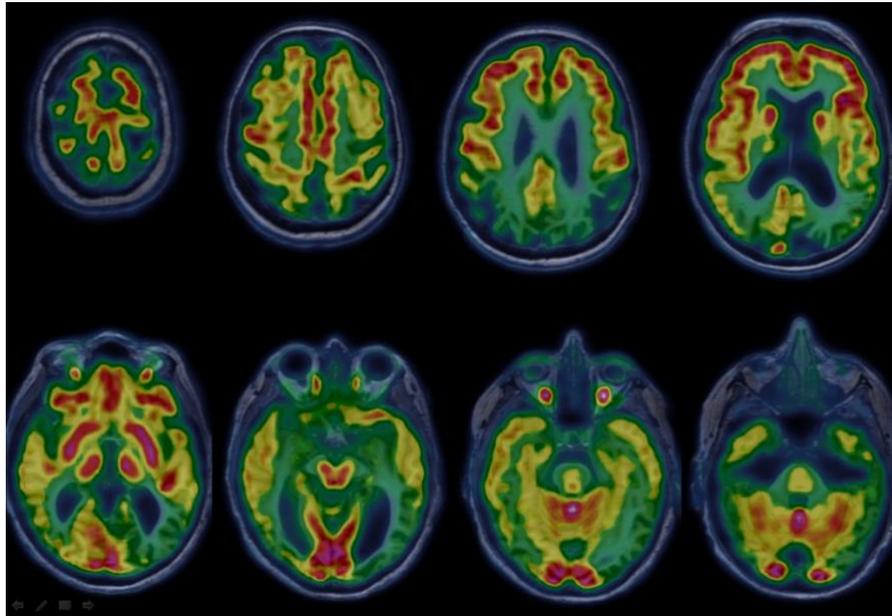
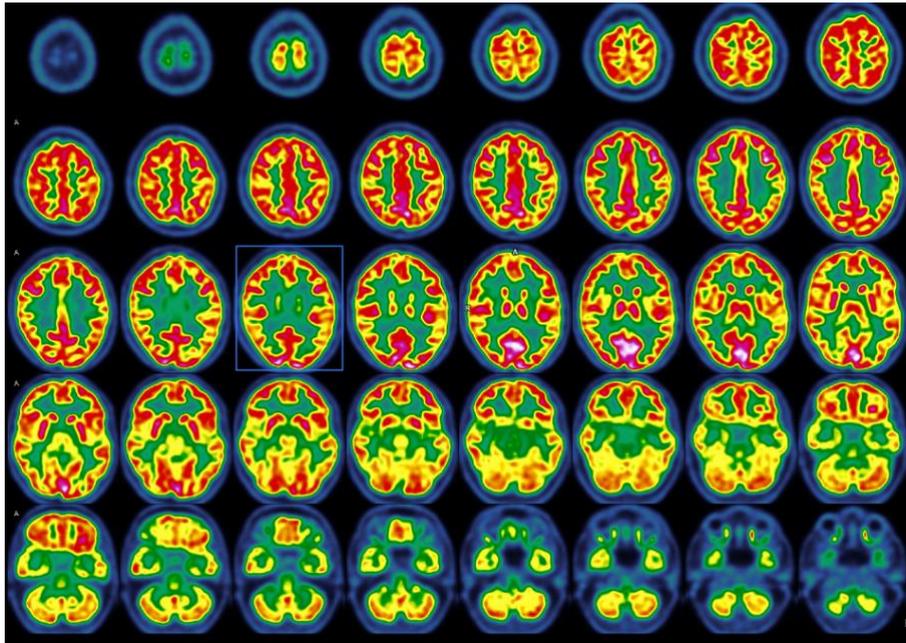


Figure 14: TEP- ^{18}F -FDG normal (en haut) et Maladie d'Alzheimer (en bas sur une fusion TEP IRM) avec un hypométabolisme sévère des aires associatives postérieures temporo-pariéto-occipitales s'étendant au précunéus et au cortex cingulaire postérieur.

Les études ont permis de montrer des "patterns" d'hypométabolisme selon les démences. La TEP ¹⁸F-FDG est donc un outil de choix lorsque le diagnostic étiologique de démence est incertain. La figure 15 résume les sensibilités et spécificités de la TEP ¹⁸F-FDG pour le diagnostic de démence lié à la maladie d'Alzheimer par rapport aux autres causes de démences (36).

	Sensitivity [%]	Specificity [%]	Accuracy [%]
AD dementia vs. HC	86–100	73–100	88–100
AD dementia vs. bvFTLD	87–99	65–86	93–97
AD dementia vs. DLB	90–99	71–80	97

AD Alzheimer's disease, *HC* healthy control, *bvFTLD* behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration, *DLB* dementia with Lewy bodies

Figure 15 : Sensibilité, spécificité et précision de la TEP ¹⁸F-FDG pour différencier la démence liée à la maladie d'Alzheimer et les autres types de démences, d'après M.Ortner (36).

Ainsi, la Haute Autorité de Santé recommande l'utilisation de la TEP-¹⁸F-FDG pour :

- Le diagnostic précoce de la MA au stade prodromal de la maladie,
- La présentation clinique atypique,
- Doute sur une démence frontotemporale ou une autre atrophie lobaire.

6) Le système AT(N)(C)

Toujours dans une volonté d'harmoniser les populations d'étude en recherche clinique, le groupe d'expert de la NIA AA propose une mise à jour de ses recommandations en 2018 (18).

Cette mise à jour a pour but de donner une définition biologique, plutôt que syndromique, de la maladie d'Alzheimer pour une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à son expression clinique. Cette définition biologique repose sur une classification des biomarqueurs en 3 groupes dénommés A, T et (N) :

- A : pour les biomarqueurs des plaques amyloïdes à l'aide d'un faible taux d'A β 42 dans le LCS et /ou du ligand TEP amyloïde
- T : pour les biomarqueurs du tau à l'aide d'un taux élevé de la protéine tau hyperphosphorylée (P-tau) dans le LCS et/ou du ligand TEP tau.
- (N) : Les biomarqueurs de la neurodégénérescence ou des lésions neuronales à l'aide du taux total de la protéine tau dans le LCS (T-tau), de l'hypométabolisme au TEP FDG et de l'atrophie corticale à l'IRM cérébrale.

Ainsi, les biomarqueurs A β déterminent si un individu se trouve ou non dans le continuum d'Alzheimer. Les biomarqueurs de tau hyperphosphorylée déterminent si une personne qui est dans le continuum de la maladie d'Alzheimer est atteinte de la maladie d'Alzheimer. Les biomarqueurs des lésions neuronales ne sont utilisés que pour déterminer la gravité et non pour définir la présence de la maladie d'Alzheimer, c'est pourquoi N est mis entre parenthèse (N).

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Figure 16 : Profil des biomarqueurs corrélé à la définition biologique de la Maladie d'Alzheimer d'après Jack et al (18).

Ce système de classification permet de ne pas donner d'ordre à l'apparition des biomarqueurs. Il reste ouvert à l'ajout de biomarqueurs dans les différents groupes et en la création de nouveaux au gré des avancées.

Les troubles neurocognitifs sont classés dans un groupe nommé (C). Ils sont plus vus comme un symptôme ou un signe clinique de la maladie que comme faisant partie de sa définition. Le système ATN peut être corrélé au degré du trouble cognitif comme illustré dans la figure 17 issue de l'article de R. Jack Jr et al de 2018 :

		Cognitive stage		
		Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
Biomarker Profile	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI(Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
A ⁺ T ⁺ (N) ⁺				

Figure 17 : Syndrome clinique corrélé au profil des biomarqueurs (18).

IV) PARTICULARITES DE LA MALADIE ALZHEIMER CHEZ LES SUJETS JEUNES

1) Limite d'âge

La maladie d'Alzheimer a été divisé en deux entités selon l'âge avec un début dit précoce (Early Onset Alzheimer Disease : EOAD) et un début dit tardif (Late onset Alzheimer Disease : LOAD) dont le seuil arbitraire et communément admis est de 65 ans (39,40).

2) Caractéristiques cliniques

La neuropathologie de la maladie d'Alzheimer du sujet jeune ne diffère pas de celle du sujet âgé. Mais, elle est plus sévère avec une charge amyloïde et une pathologie neurofibrillaire plus importantes (41).

L'amnésie notamment antérograde constitue le phénotype clinique le plus connu et donc le plus typique de la maladie d'Alzheimer.

Mais, certains patients peuvent avoir des processus mnésiques conservés avec une altération des troubles cognitifs dans d'autres

domaines notamment langagiers, dysexécutifs, et visuo-spatiaux. Ces formes sont alors appelés atypiques ou non amnésiques.

Ces formes atypiques sont plus fréquentes dans la maladie d'Alzheimer du sujet jeune représentant un tiers de cette population contre seulement 6% chez les sujets âgés (41).

La prévalence faible de la maladie d'Alzheimer chez le sujet jeune, et les présentations cliniques non typiques, conduisent à une errance diagnostique, en moyenne de 3 ans (39).

Cette errance diagnostique engendre bien souvent une dépression et un risque suicidaire accrue chez ces patients jeunes. Si bien que lorsque l'on prend en compte le facteur « âge », la mortalité est deux fois plus élevée chez les malades Alzheimer jeunes que chez les malades Alzheimer âgés (42).

Le pronostic de la maladie d'Alzheimer du sujet jeune semble donc plus sévère, avec notamment un déclin cognitif plus rapide que dans les formes tardives (43). Au sein de cette population de sujets malades Alzheimer jeunes, 35 à 60 % ont un antécédent familial chez leur parent, et dans 10 à 15 % des cas il s'agit de formes familiales autosomiques dominantes (44).

3) Caractéristiques métaboliques

Les études comparant les différences de métabolisme cérébral en TEP ¹⁸F-FDG entre les sujets jeunes et âgés atteints de maladie d'Alzheimer sont nombreuses (45,46).

Les patterns d'hypométabolismes classiques de la maladie d'Alzheimer sont les mêmes, mais les anomalies sont plus marquées chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés et ce pour un même niveau de démence (41).

V) L'APOLIPOPROTEINE E

1) Épidémiologie

La grande majorité des cas de maladie d'Alzheimer correspond à des patients pour lesquels il existe un déterminisme multifactoriel, y compris parmi les formes précoces. La part génétique de ce déterminisme est importante et est représentée par différents facteurs de risque.

Le premier et principal de ces facteurs est l'allèle $\epsilon 4$ du gène APOE (APOE $\epsilon 4$) codant pour l'apolipoprotéine E. Le gène APOE existe en effet sous trois isoformes ; les allèles $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ (le plus fréquent) et $\epsilon 4$. Alors que les porteurs de l'allèle $\epsilon 2$ ont moins de risque de développer une MA, les porteurs d'au moins un allèle $\epsilon 4$ ont un risque plus élevé. L'importance de ce facteur de risque est majeure, à la fois de par la force du risque associé et par la fréquence importante. En effet, près de 10 % des porteurs d'un allèle APOE $\epsilon 4$ ayant atteint l'âge de 75 ans auront développé une MA et 33% des porteurs homozygotes APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ ayant atteint l'âge de 75 ans auront développé une MA. À l'âge de 85 ans, ces chiffres s'élèvent à près de 30% pour les hétérozygotes APOE $\epsilon 3/\epsilon 4$, et de 50 à 70% pour les homozygotes APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ (47). Dans la population générale caucasienne de plus de 54 ans, la proportion de porteur d'un allèle APOE $\epsilon 4$ est de 24 %, et la proportion d'homozygotes APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ est de 2% (moyenne des méta-analyses sur alzgene).

D'autre part, une réduction de l'âge du début des symptômes a été démontrée chez les porteurs de cet allèle, notamment chez les porteurs homozygotes chez qui une réduction de 10 ans a été observée (8).

2) Les isoformes

L'ApoE est une glycoprotéine de 35 kDa permettant le transport lipidique dans le corps humain. Les cellules exprimant en grande majorité l'ApoE dans le cerveau sont les astrocytes. Les neurones et la microglie sont également capables de sa production dans certaines conditions d'activation.

Le polymorphisme du gène de l'ApoE résulte d'une différence entre deux nucléotides aboutissant à un changement de deux acides aminés en position 112 et 158 de cette glycoprotéine :

ApoE	Position 112	Position 158
$\epsilon 2$	Cystéine	Cystéine
$\epsilon 3$	Cystéine	Arginine
$\epsilon 4$	Arginine	Arginine

Tableau 1 : Différences des acides aminés entre les isoformes de l'ApoE

Cette différence d'acides aminés aboutit à une conformation protéique différente et donc des fonctions plus ou moins différentes.

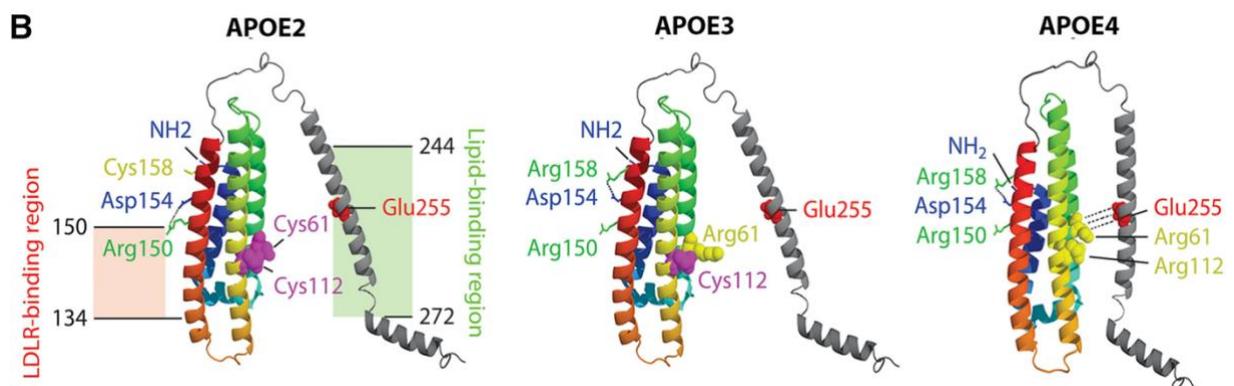


Figure 18 : Structures protéiques des isoformes de l'apolipoprotéine E d'après Belloy et al (48).

3) Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer et l'ApoE

a) Généralités

Alois Alzheimer a montré des inclusions lipidiques en plus des plaques amyloïdes et de l'enchevêtrement fibrillaire dans les cerveaux des malades Alzheimer, conduisant à l'hypothèse d'un métabolisme lipidique aberrant dans le processus de neurodégénérescence. Cette hypothèse est d'autant plus intéressante que le cerveau est l'organe le plus riche en lipides avec 25 % des stérols du corps humain. Ainsi, une modification du métabolisme lipidique pourrait conduire à des maladies neurodégénératives. Face à cette découverte, il a fallu attendre 1994 pour qu'un premier lien entre l'apolipoprotéine E et la maladie d'Alzheimer soit établi.

La physiopathologie entre l'ApoE et la MA est encore incomplètement comprise, mais il existe des hypothèses liant les caractéristiques neuropathologiques de la MA et l'ApoE. Nous vous présentons ci-dessous quelques-unes.

b) Influence de l'ApoE ϵ 4 sur les cellules cérébrales

L'étude de Lin et al de 2018 permet d'apporter des pistes sur l'effet de l'allèle ϵ 4 au sein de chacune des cellules qui composent notre parenchyme cérébral. Leur recherche repose sur des cellules cérébrales in vitro dérivées de cellules souches humaines d'individus en bonne santé. Ainsi, les auteurs démontrent que les neurones APOE ϵ 4 présentent un nombre accru de synapses et une sécrétion élevée d'A β 42 par rapport aux cellules APOE ϵ 3, tandis que les astrocytes APOE ϵ 4 ont une capacité de clairance réduite de l' A β 42 et une accumulation de cholestérol instable par rapport aux astrocytes APOE ϵ 3. De la même façon, des cellules microgliales in vitro ont une

activité inflammatoire plus importante et une capacité de phagocytose des peptides amyloïdes réduite pour les cellules porteuses de l'allèle $\epsilon 4$ par rapport à l'allèle $\epsilon 3$ (49).

c) ApoE et plaques amyloïdes

Les peptides amyloïdes sont les principaux composants des plaques amyloïdes. Ces peptides sont produits par les neurones selon leur activité alors que la dégradation des plaques amyloïdes semble être le rôle des astrocytes et de la microglie (50,51).

Les modèles animaux exprimant l'ApoE $\epsilon 4$ et l'APP humaine montrent un nombre de plaques amyloïdes plus important par rapport aux animaux n'exprimant que l'APP humaine (52).

Reiman et al en 2009 (53) mettent en évidence à l'aide de la TEP ^{11}C -PiB une charge en plaques amyloïdes plus importante chez des sujets âgés cognitivement sains porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE par rapport aux sujets n'ayant pas cet isoforme. Cette charge est d'autant plus grande pour les sujets homozygotes par rapport aux hétérozygotes de l'allèle $\epsilon 4$.

La différence de conformation protéique de l'apolipoprotéine E en fonction de ses isoformes influence également sa stabilité dans l'organisme avec par ordre décroissant : l'ApoE $\epsilon 2 > \text{ApoE } \epsilon 3 > \text{ApoE } \epsilon 4$.

Or, de cet état de stabilité dépend une bonne ou mauvaise lipidation de la lipoprotéine ApoE. Les apolipoprotéines formées permettent la création d'un complexe lipoprotéine-peptide amyloïde favorisant son endocytose par les astrocytes et les cellules microgliales.

Ainsi, il semblerait que l'ApoE $\epsilon 4$ favorise l'apparition des plaques amyloïdes tout en diminuant leur clairance.

d) ApoE et Tau

Les études sur la corrélation entre la protéine tau pathologique et le génotype ApoE sont moins nombreuses.

Cependant, l'utilisation de modèles animaux ou encore de neurones in vitro dérivés de cellules souches humaines, s'accordent sur un rôle de l'allèle $\epsilon 4$ dans l'hyperphosphorylation de tau par l'intermédiaire des kinases ERK (54,55).

Il existe donc probablement un lien direct ou indirect entre l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE et les enchevêtrements neurofibrillaires dont le mécanisme repose principalement sur une hyperphosphorylation de tau.

4) Influence clinique de l'ApoE $\epsilon 4$

L'étude de Jesse Mez et al de 2013 (56) repose sur les données de 29 centres de la mémoire aux États Unis, ce qui a permis d'inclure 2224 patients. La population a été séparée en deux groupes MCI et démence par maladie d'Alzheimer, eux même divisés en deux clusters : amnésique et non amnésique. Leur étude révèle que l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE est associé au type amnésique de la maladie d'Alzheimer et ce quel que soit son stade.

Cette relation entre l'allèle $\epsilon 4$ et le profil amnésique a été également observée par M. Lehtovirta et al en 1996 (57).

La revue de la littérature de Sheina Emrani et al de 2020 (58) vient conforter ce rapprochement avec une majorité d'études qui vont dans ce sens.

Ainsi, il semblerait que l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E influence le phénotype clinique de la maladie d'Alzheimer vers une forme plus amnésique des troubles neurocognitifs.

Le génotype de l'ApoE semble également influencer la rapidité de l'évolution de la maladie (59).

5) Influence de l'allèle $\epsilon 4$ sur la neuroimagerie

Comme nous l'avons vu, l'IRM à l'aide de l'échelle de Scheltens évalue l'atrophie hippocampique chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, région cérébrale connue pour être impliquée dans les processus mémoriels. Or, les études émettent l'hypothèse d'un profil clinique amnésique chez les patients porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. Ainsi, ces patients seraient plus à même de développer une atrophie hippocampique. Cette hypothèse est d'autant plus intéressante que l'étude de Moffat et al en 2000 (60), met en évidence chez des sujets cognitivement sains, une atrophie hippocampique trois fois plus importante chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ par rapport aux non porteurs.

La revue de la littérature de Sheina Emrani et al de 2020 (58), regroupant les études ayant comparé les patients malades d'Alzheimer selon leur génotype ApoE, montre que la plupart des auteurs attestent d'une atrophie du lobe temporal mésial et particulièrement de la région hippocampique chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$.

Joseph Therriault et al en 2020 (61), viennent renforcer ces découvertes, à l'aide de la TEP tau, en montrant une association entre l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE et l'accumulation de la protéine tau pathologique dans le cortex entorhinal et l'hippocampe indépendamment de l'âge, de l'état clinique, du sexe et des plaques amyloïdes- β .

Reiman et al en 2004 (62), étudient sur une population de sujets jeunes âgés de 20 à 39 ans, cognitivement sains, l'activité métabolique en fonction du polymorphisme de

l'apolipoprotéine E. Ils montrent des hypométabolismes dans les aires impliquées dans la maladie d'Alzheimer chez les sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE.

Au total, l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine semble influencer l'ensemble du continuum de la maladie d'Alzheimer avec une expression caractéristique dans le système AT(N)(C)

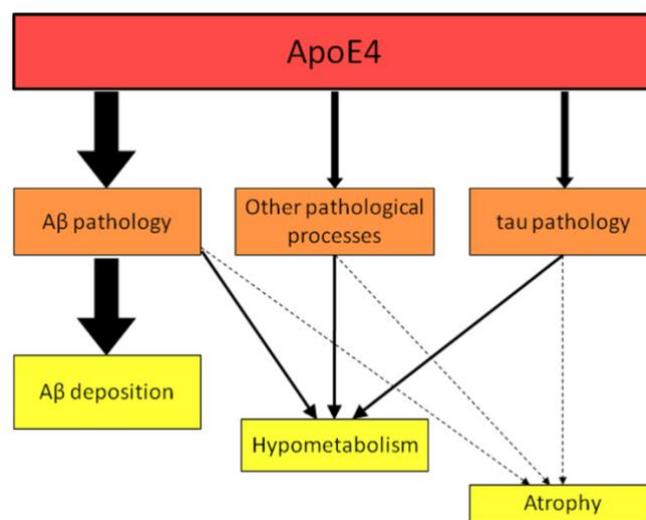


Figure 19 : Schéma simplifié des interactions de l'ApoE $\epsilon 4$ dans le continuum de la maladie d'Alzheimer d'après G.Chételat et al (63).

VI) HYPOTHESES ET OBJECTIF DE L'ETUDE

Les données de la littérature sont riches pour supposer qu'il existe des "profils caractéristiques de MA" en fonction du génotype ApoE mais elles reposent essentiellement sur des populations de malades Alzheimer âgés ou hétéroclites en âge.

Nous émettons donc l'hypothèse que l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E est liée au sous-type clinique amnésique y compris dans la MA du sujet jeune et qu'elle influence la

présentation métabolique (TEP ^{18}F -FDG) ainsi que l'évolution de la maladie d'Alzheimer du sujet jeune.

L'objectif de notre étude est donc, au sein d'une population de patients malades Alzheimer jeunes, de comparer les caractéristiques neuropsychologiques, la topographie et l'évolution de l'hypométabolisme cérébral entre différents sous-groupes de patients déterminés en fonction de leur génotype ApoE.

B. MATERIEL ET METHODES

Ce chapitre est en partie issu du mémoire de master recherche en biologie et santé de Alice Jaillard, directrice de cette thèse, dont la reproduction m'a été autorisée (64). Il est également adapté des articles de Matthieu Vanhoutte et al (65,66) ainsi que celui de Alice Jaillard et al (67).

I) POPULATION DE L'ETUDE

1) Cohorte COMAJ

La cohorte malades Alzheimer jeunes 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 de 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 Centre de la Mémoire de Ressources et de la Recherche (CMRR) de Lille ont débuté en septembre 2009. Les critères diagnostiques utilisés pour l'inclusion des patients sont basés sur les recommandations de la National Institute on Aging and

the Alzheimer's Association (13) incluant des critères cliniques neurologiques, neuropsychologiques, et paracliniques (biomarqueurs du LCS, données de l'IRM cérébrale et de la TEP au ¹⁸F-FDG). Les patients sont classés en MA de diagnostic possible, probable, probable à haut niveau de preuve ou certain (lorsque l'on dispose de l'examen anatomopathologique post-mortem). Après l'inclusion dans COMAJ, les patients sont réévalués régulièrement lors de réunions de concertation entre les neurologues et les neuropsychologues du CMRR de CHRU de Lille, et ils sont reclassés en fonction du niveau de certitude diagnostique.

Le principal critère d'inclusion dans la cohorte COMAJ est un diagnostic de MA possible ou probable, ayant débuté avant l'âge de 60 ans. 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 par 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 bénéficient au moment de l'inclusion :

- d'une évaluation médico-sociale
- d'un examen clinique neurologique
- d'une évaluation neuropsychologique standardisée adaptée au stade de la pathologie
- d'une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs de la MA
- d'un prélèvement sanguin à visée génétique
- d'une TEP cérébrale au ¹⁸F-FDG
- d'une IRM cérébrale

Les explorations paracliniques ne sont réalisées qu'avec l'accord préalable du patient pour chacune d'elle.

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 ^{18}F -FDG) et médico-social. La figure 20 nous montre un exemple d'un patient COMAJ inclus dans notre étude et des résultats de sa TEP à l'inclusion, à 1 an et à 2 ans. 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 Huriot-Sérusclat du 22 décembre 1988 de Protection des Personnes et à ses modifications, 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 ».

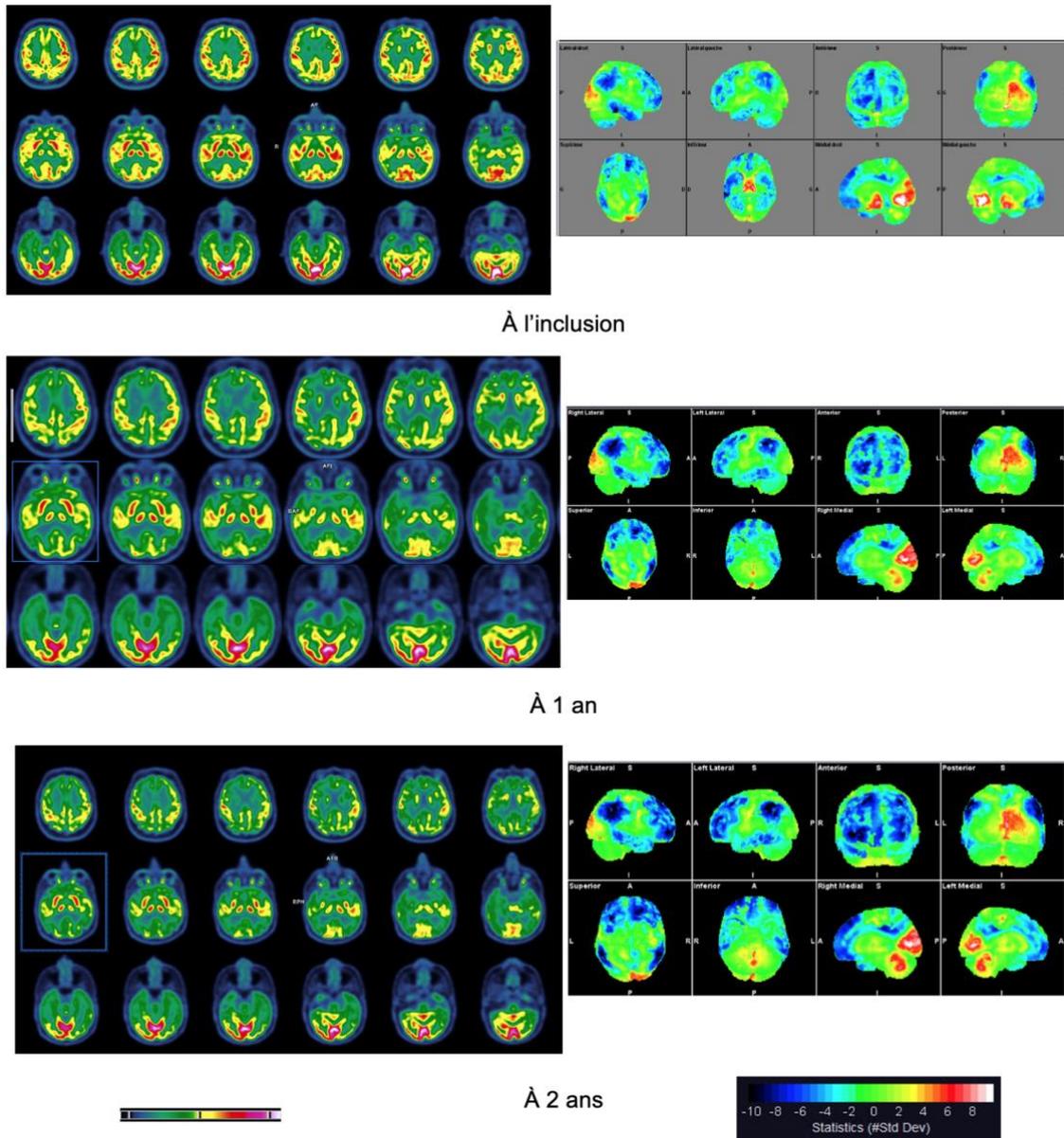


Figure 20 : Exemple d'un patient COMAJ inclus dans notre étude et des résultats de sa TEP à l'inclusion, à 1 an et à 2 ans

Légende : à gauche TEP ^{18}F -FDG en coupes axiales et à droite comparaison à une base de données de sujets sains appareillées en âge par le logiciel Scenium®.

On note que l'hypométabolisme cortical est déjà diffus, intéressant les aires associatives à la fois antérieures et postérieures dès l'inclusion. L'hypométabolisme s'aggrave au cours du temps.

2) Population d'intérêt

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

- Diagnostic de MA probable, à haut niveau de preuve ou certain.
Les patients avec diagnostic de MA possible ont été exclus.
- Résultats du génotypage de l'apolipoprotéine E :
Les patients ayant au moins un allèle $\epsilon 4$ sont regroupés dans un groupe nommé E4
Les patients homozygotes pour l'allèle $\epsilon 3$ sont regroupés dans un groupe nommé E3.
- Examens d'imagerie cérébrale : TEP au ^{18}F -FDG et IRM cérébrale réalisées au moment de l'inclusion.

Seuls les patients de la cohorte lilloise étaient éligibles en raison de l'hétérogénéité des examens entre les centres (protocoles d'imagerie différents).

3) Recueil des données d'intérêt

Chez ces patients il a été recueilli de façon standardisée :

1. Des données démographiques :

- sexe
- date de naissance
- date du début des signes cliniques
- date de l'inclusion dans COMAJ
- nombre d'années d'études (à partir de la classe primaire)

2. Existence d'une mutation génétique et génotypage ApoE.

Les patients avec mutation génétique identifiée sont exclus car ils peuvent présenter des phénotypes particuliers et des évolutions différentes des autres patients MA jeunes.

3. La forme clinique (basée sur l'évaluation clinique et neuropsychologique), à savoir : forme amnésique typique, forme exécutive, forme visuelle, forme langagière et forme diffuse.

4. Le niveau de certitude diagnostique (MA possible, probable, à haut niveau de preuve ou certaine).

5. Les résultats aux échelles neuropsychologiques à l'inclusion, à 1 an et 2 ans du suivi :

- MMSE (mini mental state evaluation) : échelle d'évaluation globale des troubles cognitifs, score de 0 à 30.

- CDR (clinical dementia rating) : échelle utilisée pour quantifier la sévérité des symptômes de démence : il existe 5 différents niveaux (0 : Normal, 0,5 : démence très légère, 1 : légère, 2 : modérée, 3 : sévère).

- CDR-SOB (clinical dementia rating, sum of boxes) : score plus précis, cote de 0 à 3 (normal à sévère) : la mémoire, l'orientation, la résolution de problèmes, les activités sociales et domestiques et les soins personnels. On obtient un score sur 18.

6. Ponction lombaire : date de réalisation et concentrations des biomarqueurs A β 42, T-Tau et P-Tau exprimées en pg/ml.

II) PROCEDURES D'IMAGERIE

1) TEP au ^{18}F -FDG

Les examens TEP/TDM étaient réalisés 30 minutes après injection de 185 MBq de ^{18}F -FDG par voie intraveineuse, chez des patients à jeun depuis au moins 6h, avec une glycémie contrôlée inférieure à 1,8 g/mL. L'acquisition des images incluait une acquisition TDM afin de procéder à la correction de l'atténuation, suivie d'une acquisition TEP en mode 3D.

Avant décembre 2015, les explorations ont été réalisées sur une caméra TEP-TDM GEMS® RX Discovery, du département de médecine nucléaire de Lille, de largeur à mi-hauteur 5.7mm (full width at half maximum : FWHM), avec un champ de vue de 30 cm. Après une acquisition TEP de 15 minutes, la reconstruction des images était effectuée par méthode de reconstruction itérative (OSEM TOF, 2 itérations et 35 sous-ensembles). Les images étaient lissées avec un filtre gaussien de 2 mm. 47 coupes axiales étaient reconstruites avec les paramètres suivants : champs de vue = 300 x 300 x 154 mm³, matrice = 256 x 256 x 47, taille des voxels = 1,17 x 1,17 x 3,27 mm³.

A partir de décembre 2015, les examens ont été réalisés sur une caméra TEP Siemens®Biograph mCT Flow. Une procédure d'harmonisation a été réalisée afin de pouvoir utiliser des images en provenance de deux machines d'acquisition différentes. Il a fallu dégrader la résolution des images de la TEP Siemens, plus récente et plus performante. Premièrement, le protocole de reconstruction utilisé sur la Siemens a été adapté afin de se rapprocher grossièrement de celui utilisé sur la GE (nombre itérations proches : OSEM TOF, 3 itérations et 21 sous-ensembles). Dans un second

temps, afin d'harmoniser les protocoles de reconstructions nous avons utilisé une routine du logiciel AFNI (<https://afni.nih.gov/>) permettant de calculer la résolution spatiale 3D. L'alignement entre les images GE et Siemens a pu être validé en rapprochant au maximum les résolutions spatiales d'images patients provenant des deux machines. La réduction de la variabilité entre les deux machines a été évaluée sur des examens de 14 patients inclus dans notre étude en prenant comme critère la somme des différences au carré (SSD) pour quantifier les différences entre les paires d'images correspondantes. Les SSD de trois types de données ont été calculées et comparées: (1) résolution spatiale 3D utilisant le logiciel AFNI (<https://afni.nih.gov/>), (2) SUV régionaux moyens, et (3) intensités des voxels de TEP natives au sein d'un masque cérébral. Pour la mesure (2), les calculs ont été effectués dans 116 régions d'intérêt de l'atlas « Automated Anatomical Labeling » dans l'espace du MNI avec le logiciel Scenium (Siemens Healthineers). La taille de filtre optimale résultant de ces expériences et à appliquer en sortie de reconstruction Siemens afin d'obtenir la meilleure harmonisation est de 1,5 mm FWHM.

2) IRM cérébrale

Les examens ont été réalisés sur une IRM 3Tesla Philips Achieva Scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands), avec un protocole standardisé.

Le protocole incluait des coupes sagittales en séquence Spin Echo pondérée en T1 puis acquisition tridimensionnelle pondérée en T1 (séquence T1 3D). Cette séquence dite anatomique permet de bien différencier la substance grise, la substance blanche et le LCS.

La séquence a été acquise avec une série de 160 coupes sagittales, voxels isotropiques de 1mm^3 , champs de vue de 256mm, matrice de 256 x 256, TR=9,9ms, TE=4,6ms.

3) Traitement et analyse des images

L'analyse quantitative combinée des données de la TEP au ^{18}F -FDG et de l'IRM cérébrale a été réalisée à l'aide de logiciels utilisés pour la recherche en imagerie, notamment les logiciels PVElab® et Freesurfer® (v5.3.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). La stratégie utilisée est celle d'une analyse corticale surfacique (échelle vertex-wise) plutôt qu'une analyse volumique (échelle voxel-wise).

Plusieurs étapes de prétraitement des imageries IRM (T1 3D) et TEP ont été nécessaires pour la normalisation des données métaboliques dans un espace commun surfacique, permettant d'initier des comparaisons statistiques de groupes.:

a) Correction de l'effet de volume partiel de la TEP

L'effet de volume partiel se traduit en TEP par le fait qu'un objet plus petit que deux fois la résolution spatiale du système d'acquisition aura une activité sous-estimée par rapport à la réalité. Les petites structures, comme le cortex cérébral atrophié, sont donc celles qui vont subir cet effet (compte tenu du mélange des types de tissu au sein d'un même voxel). Ceci explique l'importance d'une correction de l'effet de volume partiel pour une quantification précise du métabolisme du cortex cérébral de patients malades Alzheimer.

La TEP est d'abord recalée rigidement sur l'IRM cérébrale par le biais d'une méthode robuste et précise se basant sur les surfaces corticales extraites par Freesurfer (figure

21). Une vérification visuelle de ce recalage automatique a été effectuée pour tous les patients, et des corrections des erreurs ont été réalisées.

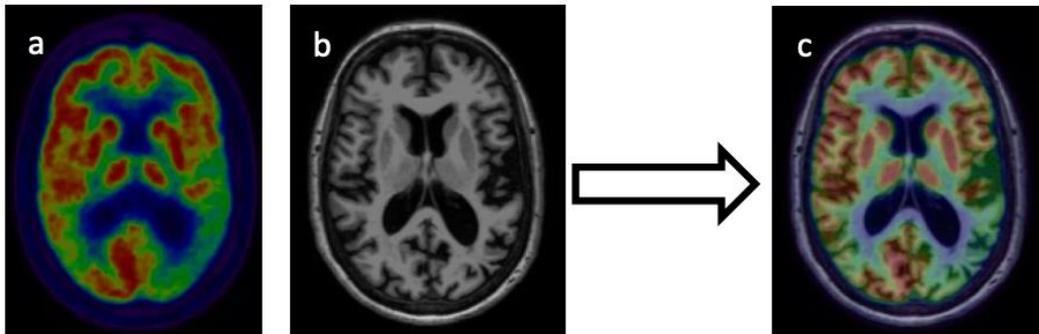


Figure 21 : Recalage TEP et IRM

Légende :

- a) TEP au ^{18}F -FDG
- b) IRM cérébrale
- c) Image de fusion TEP-IRM

La TEP est corrigée de l'effet de volume partiel grâce à l'outil PVElab® (PVE : partial volume effect) (68) utilisant les cartes de probabilités de tissus (tpm : tissu probability map) obtenus grâce à l'IRM: probabilité pour chaque voxel d'être de la substance blanche (SB), grise (SG) ou du LCS. Les cartes de probabilité de tissus ont été vérifiées et les erreurs ont été corrigées manuellement (exemple : dure-mère considérée à tort comme de la substance grise ou blanche). Le logiciel PVElab® intègre dans son analyse la réponse impulsionnelle de la caméra TEP (Full Width at Half Maximum = 5,7mm).

b) Reconstruction corticale surfacique de l'IRM en utilisant le logiciel Freesurfer®

La procédure suit 5 étapes successives:

- (1) Correction de l'inhomogénéité de champs magnétique de l'IRM et normalisation de l'intensité du signal.
- (2) Segmentation de la SG, de la SB et du LCS grâce à une méthode de « region growing » (croissance de régions), et délimitation des surfaces « white » (entre la SB et la SG) et piaie (entre la SG et le LCS) (figure 22).

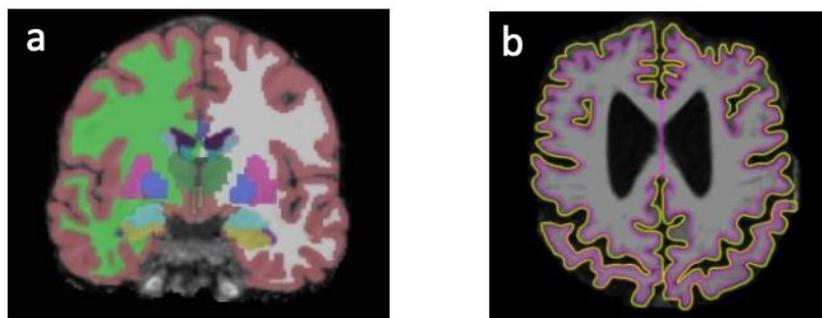


Figure 22 : Segmentation et surfaces

- a) Segmentation. Labelling des différentes régions : SG, SB et noyaux gris centraux
- b) Surfaces. Ligne rose = surface white ; Ligne jaune = surface piaie

Toutes les segmentations et surfaces ont été vérifiées. Les segmentations comportant des erreurs ont été optimisées grâce à des corrections manuelles en suivant les procédures décrites dans les tutoriels Freesurfer (ajouts de points contrôles et modification du masque de SB lorsqu'un gyrus était incomplètement segmenté,

modification du brainmask lorsque la segmentation débordait sur la dure-mère et la voûte du crâne...). Les patients pour lesquels la segmentation correcte était impossible (IRM floue en raison d'artéfacts de mouvements) ont été exclus.

(3) Synthèse d'un maillage de la SG du cortex.

Le cortex est délimité entre les surfaces « piale » et « white ».

(4) Inflation du maillage de la surface corticale.

Au sein de chaque hémisphère cérébral, le cortex est comme « déroulé », « aplati » et reconstruit de façon sphérique dans le référentiel cortical surfacique (figure 23). Ceci permet une normalisation spatiale de chaque examen individuel, dans un espace commun. On ne s'intéresse qu'au cortex cérébral (épaisseur et métabolisme) : dans ce référentiel surfacique chaque coordonnée polaire (comme sur une mappemonde) correspond à une région corticale précise (gyrus ou sillon).

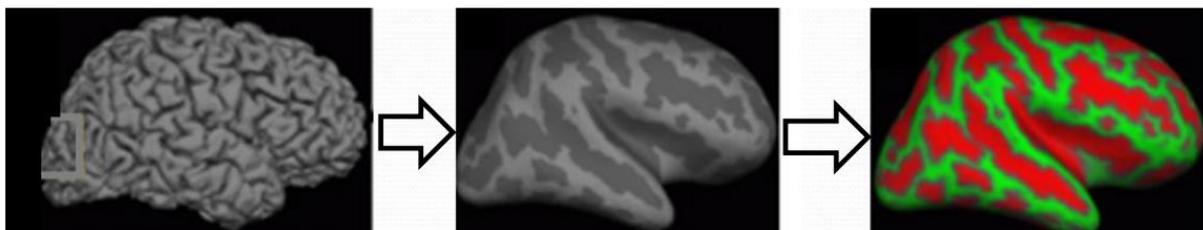


Figure 23 : Inflation du maillage de la surface corticale

Vert : cortex cérébral à la surface, le long des gyrus

Rouge : cortex cérébral le long des sillons

Il s'ensuit une projection du métabolisme cérébral (TEP) sur la surface corticale ainsi reconstruite, après normalisation à l'activité cérébrale globale.

Chaque élément dans le référentiel surfacique est appelé vertex. Pour chaque vertex on obtient une valeur de métabolisme cérébral et une épaisseur corticale.

III) ANALYSES STATISTIQUES

1) Analyse des données cliniques

Les paramètres quantitatifs ont été comparés entre les clusters par une analyse de variance ou un test de Kruskal-Wallis (en cas d'écart à la normalité). Les paramètres qualitatifs ont été analysés par un test du Chi-2 ou de Fisher Exact (en cas d'effectif théorique < 5).

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

2) Analyse longitudinale des données neuropsychologiques

Le déclin cognitif (MMSE et CDR SOB) pendant 2 ans a été comparé entre les 2 groupes par une analyse de covariance ajustée sur les valeurs à la baseline.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

3) Analyse des données d'imagerie

Deux types d'analyses statistiques ont été réalisées :

- (1) Comparaison de l'hypométabolisme cérébral à l'inclusion entre les groupes de patients grâce à une analyse de la variance (ANOVA) avec un test F (F-test). Si le test F est significatif (existence d'une différence significative entre les groupes de sujets), des post-hoc t-test (test t de student) sont réalisés entre les

groupes. La significativité est retenue pour un risque alpha inférieur à 0,05 après correction des comparaisons multiples (par une méthode de clusters).

(2) Comparaison du déclin métabolique cérébral entre les groupes de patients grâce au modèle linéaire généralisé qui permet de gérer les données manquantes et de comparer les « pentes évolutives » entre les patients.

La significativité est retenue pour un risque alpha inférieur à 0,05.

C. RESULTATS

I) POPULATION

1) Patients inclus

219 patients ont été inclus dans la cohorte COMAJ entre septembre 2009 et décembre 2019 au CMRR de Lille.

Parmi ceux-ci, 137 patients répondaient aux critères d'inclusion, c'est à dire qu'ils présentaient une maladie d'Alzheimer de diagnostic au moins probable, qu'ils avaient bénéficié à la fois d'une TEP au ¹⁸F-FDG et d'une IRM cérébrale au moment de l'inclusion et que le résultat du génotypage de l'ApoE était disponible.

Une mutation génétique a été identifiée chez 11 de ces patients qui ont été exclus.

Après une première analyse logicielle, 16 patients ont été exclus car leurs IRM cérébrales étaient inexploitables (IRM floue en raison d'artéfacts de mouvements).

7 patients ont été exclus car leurs TEP ont été réalisées sur la caméra Siemens®Biograph mCT Flow (après décembre 2015) mais les données brutes n'ont pas été sauvegardées ; l'harmonisation des données avec les TEP plus anciennes

était donc impossible. Enfin 4 patients ont été exclus car ils étaient porteurs de l'allèle $\epsilon 2$ de l'ApoE.

Ainsi 99 patients ont été inclus dans notre étude et répartis en deux groupes en fonction de leur génotype ApoE : le groupe E3 pour les patients homozygotes $\epsilon 3/\epsilon 3$ et le groupe E4 regroupant les patients hétérozygotes $\epsilon 3/\epsilon 4$ et homozygotes $\epsilon 4/\epsilon 4$.

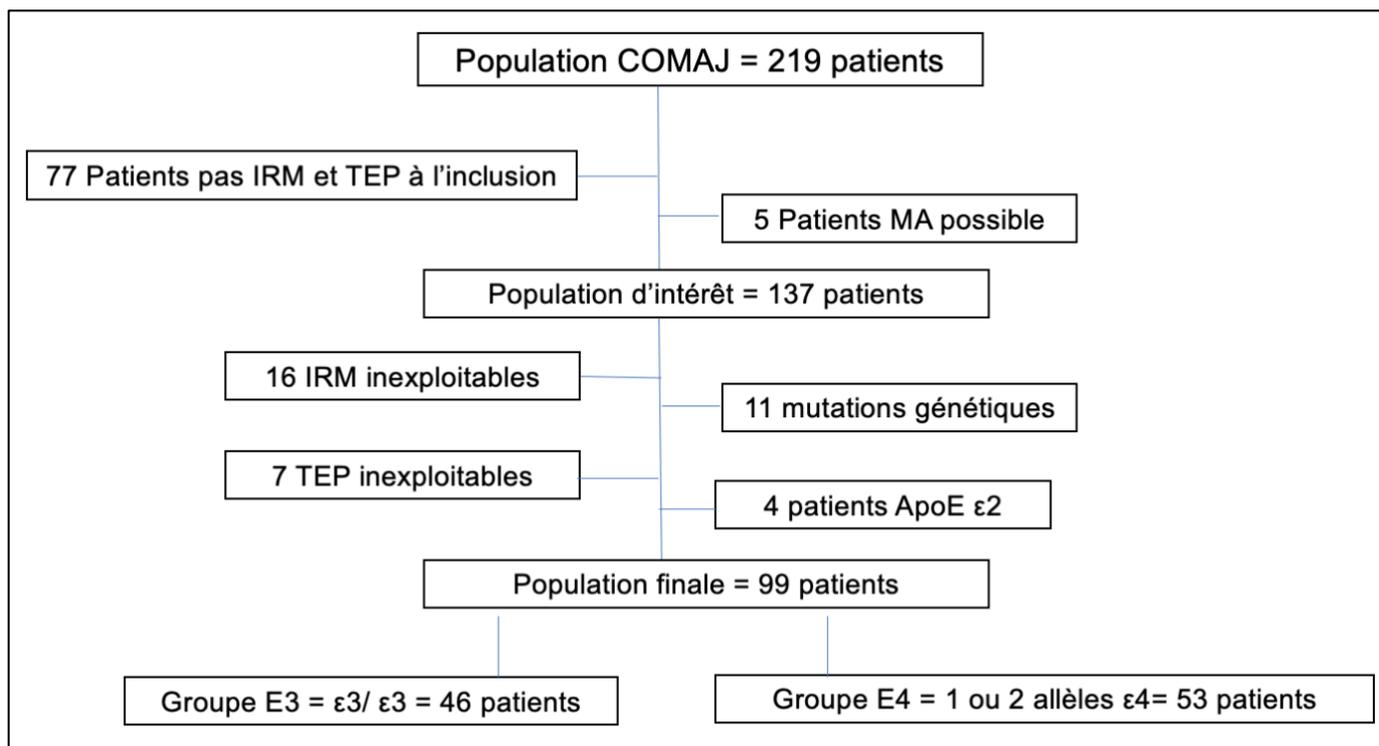


Figure 24 : Diagramme de flux : Population d'intérêt et groupes.

2) Caractéristiques des patients de l'étude

L'âge moyen au moment de l'inclusion est de 58,7 ans. L'ensemble des caractéristiques des patients est présenté dans le tableau 2.

Les 2 groupes de patients ne sont statistiquement pas différents pour l'âge au début de la maladie, environ 58,9 ans ($p=0,064$) ou la durée d'évolution de la maladie au moment de l'inclusion, environ 4,6 ans, calculée entre le début des signes cliniques et

l'inclusion dans la cohorte COMAJ ($p=0,1$). Ils ne sont pas non plus différents pour le MMSE à l'inclusion, qui est en moyenne de 17,8, ni pour le CDR-SOB. 2 patients dans le groupe E3 ont un MMSE < 10 (démence sévère) contre 6 dans le groupe E4.

Le nombre d'années d'études, calculé à partir de la classe primaire, est en moyenne de 9,87 ans, soit un niveau CAP, ce nombre n'est pas statistiquement différent entre les groupes ($p=0,064$).

Les deux groupes ne diffèrent pas selon les niveaux de biomarqueurs du LCS.

Il y a un pourcentage plus important de formes cliniques amnésiques, de façon significative ($p=0,001$) dans le groupe E4 (76%) comparativement au groupe E3 (40%).

Dans le groupe E3, les formes atypiques les plus fréquentes sont des formes dysexécutives (31%), visuelles (18%) et langagières (9%). Dans le groupe E4, la forme atypique la plus fréquente est la forme visuelle (13%).

Dans le groupe E4, si on ne regarde que les homozygotes pour l'allèle 4, soit 13 patients, alors nous retrouvons 93 % d'amnésiques.

	Groupe E3	Groupe E4	p
n	46	53	
Age d'inclusion (années)	58.11 +/-3.65	59.64 +/- 4.41	0,064
A β 42 (pg/mL)	556.33 +/- 159.90	541.00 +/- 194.15	0,672
Tau (pg/mL) [IQR]	630.50 [414.75, 915.50]	774.00 [444.00, 1107.00]	0,38
Tau phosphorylé (pg/mL) [IQR]	87.50 [70.50, 120.00]	99.00 [75.00, 135.00]	0,302
MMS à l'inclusion [IQR]	18.00 [14.25, 22.00]	19.00 [16.00, 22.00]	0,792
CDR-SOB à l'inclusion [IQR]	5.5 [3.5, 17.00]	6 [3.5, 17.00]	0,78
Sous-type clinique (%)			0,001
amnésique	18 (40.0)	40 (75.5)	
diffus	1 (2.2)	1 (1.9)	
dysexécutif	14 (31.1)	2 (3.8)	
langagier	4 (8.9)	3 (5.7)	
visuel	8 (17.8)	7 (13.2)	
Âge début de la maladie (années)	53.72 +/- 3.32	54.97 +/- 4.13	0,106
Délai inclusion après signes cliniques (années)	4.20 +/-2.11	4.90 +/- 2.23)	0,113
Nombre d'études en années [IQR]	10.00 [8.00, 12.00]	8.00 [8.00, 11.00]	0,064

Tableau 2 : Caractéristiques des patients.

II) DONNÉES LONGITUDINALES

1) Les données TEP ¹⁸F-FDG longitudinales

Les patients inclus ont chacun une IRM et une TEP ¹⁸F-FDG cérébrales exploitables à l'inclusion. Lors du suivi annuel, certains patients sont perdus de vue. Les examens disponibles des trois premières années après l'inclusion sont résumés dans le tableau 3 :

	Groupe E3	Groupe E4	Total
T0	46	53	99
1 an	27	35	62
2 ans	15	16	31
3 ans	11	10	21

Tableau 3 : Examens TEP ¹⁸F-FDG + IRM disponibles et exploitables lors du suivi annuel.

2) Les données longitudinales MMSE et CDR SOB

Le nombre de patients dont les tests neuropsychologiques sont disponibles sur une période de 2 ans sont présentés dans le tableau suivant :

	MMSE			CDR SOB		
	Groupe E3	Groupe E4	TOTAL	Groupe E3	Groupe E4	TOTAL
T0	46	53	99	45	53	98
1 an	43	51	94	37	48	85
2 ans	35	43	77	29	43	72

Tableau 4 : Données du suivi neuropsychologiques

III) COMPARAISONS DES TEP-FDG À L'INCLUSION ENTRE LES 2 GROUPES

1) Métabolisme groupe E4 > groupe E3

Cette comparaison met en évidence les régions plus hypométaboliques dans le groupe E3 par rapport au groupe E4.

Il existe un hypométabolisme significativement plus marqué dans le groupe E3 au sein du cortex associatif temporo-pariéto-occipital (incluant le carrefour temporo-pariéto-occipital, le gyrus supramarginal, le gyrus angulaire, les gyrus temporal supérieur, moyen et inférieur, l'aire visuelle tertiaire) de façon bilatérale (après correction des comparaisons multiples).

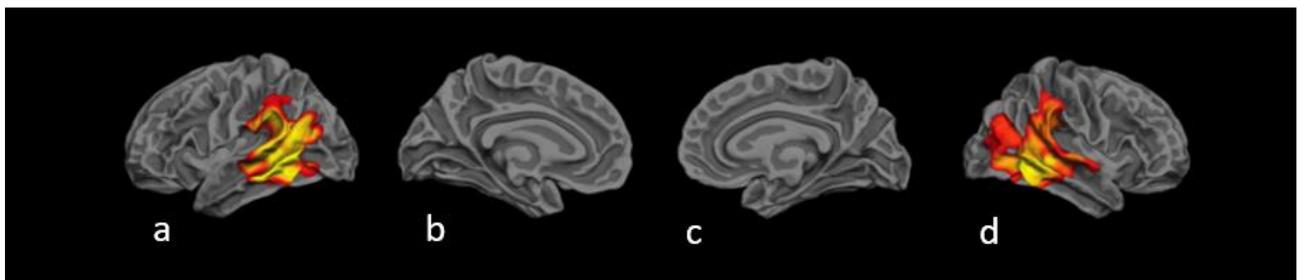


Figure 25 : Comparaison transversale à l'inclusion métabolisme E4 > E3

a : vue latérale gauche ; b : vue médiale gauche ; c : vue médiale droite ; d : vue latérale droite

2) Métabolisme groupe E3 > groupe E4

Cette comparaison met en évidence les régions plus hypométaboliques dans le groupe E4 par rapport au groupe E3.

Il existe un hypométabolisme significativement plus marqué dans le groupe E4, dans les régions fronto-pariétales internes (cortex associatif préfrontal mésial : face interne des gyrus frontaux supérieurs et moyens; petite partie de l'aire motrice supplémentaire; aire associative pariétale postérieure : face interne du gyrus pariétal supérieur) ainsi que temporale mésiale gauche (après correction des comparaisons multiples).

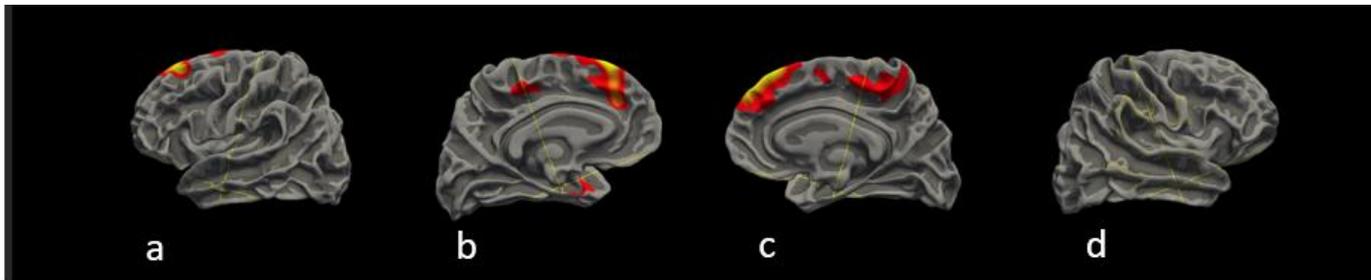


Figure 26 : Comparaison transversale à l'inclusion métabolisme E3 > E4

a : vue latérale gauche ; b : vue médiale gauche ; c : vue médiale droite ; d : vue latérale droite

3) Métabolisme E3 versus E4 chez les amnésiques

Si on ne conserve que les patients amnésiques (18 patients dans le groupe E3, 40 patients dans le groupe E4) aucune différence significative n'est mise en évidence entre ces 2 nouveaux groupes de patients.

IV) COMPARAISONS LONGITUDINALES DES TEP ¹⁸F-FDG ET DES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES DANS LES 2 GROUPES

1) Évolution de l'hypométabolisme dans le groupe E3 par rapport au groupe E4

Cette comparaison met en évidence les régions où la progression de l'hypométabolisme est plus marquée dans le groupe E3 par rapport au groupe E4.

La progression de l'hypométabolisme est plus marquée dans le groupe E3 que dans le groupe E4 (sans correction des comparaisons multiples, pour $p < 0,05$) dans de multiples régions corticales droites, notamment : gyrus fusiforme, cortex orbito-frontal, pôle frontal, cortex occipital latéral, cortex temporal supérieur et moyen et de toutes petites zones frontale supérieure, pariétale supérieure et post-centrale.

Du côté gauche la progression de l'hypométabolisme est plus marquée dans une petite portion du gyrus cingulaire antérieur.

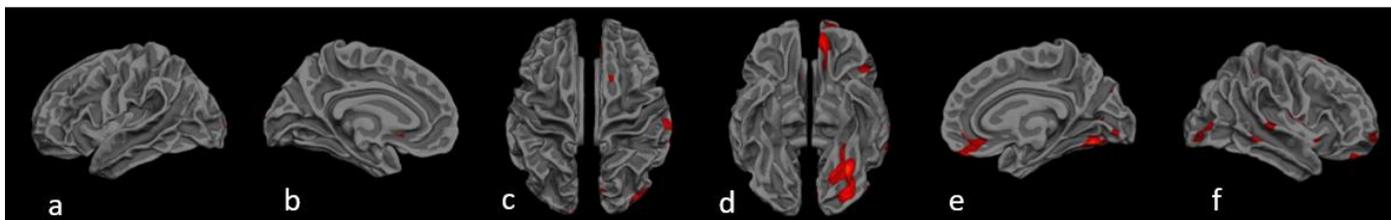


Figure 27 : Comparaison longitudinale : Progression de l'hypométabolisme plus marquée dans le groupe E3 que dans le groupe E4

a : vue latérale gauche ; b : vue médiale gauche ; c : supérieure ; d : vue inférieure ;
e : vue médiale droite ; f : vue latérale droite

2) Évolution de l'hypométabolisme dans le groupe E4 par rapport au groupe E3

Absence de régions où la progression de l'hypométabolisme est significativement supérieure dans le groupe E4.

3) Évaluation du déclin cognitif sur une période de 2 ans

Il n'y a pas de différence significative du déclin cognitif entre nos deux groupes tant par l'évaluation à l'aide du MMSE que du CDR SOB.

	Groupe E3	Groupe E4	p
Déclin évalué par MMSE (DS)	-6,66 (+/- 4,45)	-5,77 (+/-4,88)	0,4135
Déclin évalué par CDR SOB (DS)	-3,88 (+/- 2,84)	- 4,94 (+/-3,57)	0,1667

Tableau 5 : Comparaison du déclin cognitif évaluée par le MMSE et CDR SOB
durant 2 ans.

D. DISCUSSION

Notre étude compare les caractéristiques neuropsychologiques, la topographie et l'évolution de l'hypométabolisme cérébral chez une population de 99 patients malades Alzheimer jeunes de la cohorte COMAJ du CMRR de Lille, en fonction du génotypage de l'apolipoprotéine E.

Deux groupes ont ainsi été construits avec un premier groupe homozygotes pour l'allèle $\epsilon 3$ de l'apolipoprotéine E et un deuxième groupe porteur homozygote ou hétérozygote de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant comparé, tant en transversal qu'en longitudinal en TEP cérébrale, des groupes de patients Alzheimer jeunes selon leur génotype ApoE. Nous avons pu mettre en évidence chez ces patients une topographie et une évolution du métabolisme cérébral différentes malgré un déclin cognitif clinique équivalent.

I) POPULATION D'INTERET

1) Âge

Notre population a un âge compris entre 55 et 65 ans. Si l'on compare notre population d'étude à celle de la littérature sur les patients MA jeunes, on objective un âge d'inclusion similaire (69).

Les patients E4 sont légèrement plus âgés que les patients du groupe E3 (59,6 versus 58,1 ans) même si cela n'atteint pas la significativité ($p=0,064$). Par contre, les deux groupes ne diffèrent pas en terme de durée d'évolution de la maladie avec un délai moyen entre le début des signes cliniques et l'inclusion dans l'étude de 4,6 ans. Il existe très souvent une errance diagnostique chez les malades d'Alzheimer jeunes, expliquant ce délai d'inclusion dans notre population (39).

D'autre part, l'interrogatoire des patients et de leur entourage révèle un âge moyen au début des symptômes de la maladie, de 53,72 ans pour les E3 et 54,97 ans pour les E4. Les patients homozygotes pour l'allèle $\epsilon 3$ de l'ApoE semble donc avoir une maladie ayant débutée plus tôt que les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$.

Vincenzo De Luca et al en 2015 (40), ont étudié l'effet de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E sur l'âge de début de la maladie. Pour cela, ils ont constitué une cohorte de 474 patients de malades d'Alzheimer pour lesquels 231 sont porteurs d'au moins un allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. Leur population est âgée de 49 à 91 ans et est séparée en deux groupes : EOAD et LOAD. Ils mettent en évidence un âge d'apparition plus tardif chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ au sein du groupe EOAD.

Ainsi, il semblerait que les patients malades Alzheimer jeunes non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE, ont un début de la maladie plus précoce par rapport aux sujets jeunes ayant au moins un allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. L'allèle $\epsilon 4$ aurait un effet protecteur au début de la maladie.

2) Niveau éducatif

Le niveau éducatif est majoritairement représenté par un niveau inférieur au baccalauréat, ce qui est cohérent avec les données de la littérature (70).

Le groupe E4 est moins diplômé que le groupe E3 sans qu'il n'y ait de différence significative ($p=0,064$). Les patients du groupe E4 ont donc théoriquement une réserve cognitive légèrement inférieure aux patients du groupe E3. Hors, la maladie d'Alzheimer s'exprime en général plus rapidement chez des patients avec une réserve cognitive moindre, même si bien sûr, le nombre d'années d'études n'est pas le seul déterminant de la réserve cognitive (71). Malgré cela la maladie survient plus

tardivement chez les patients du groupe E4, venant renforcer l'hypothèse d'un effet protecteur de l'ApoE ϵ 4 au début de la maladie (72).

3) Profil clinique

Nous observons une répartition des profils neuropsychologiques significativement différente selon le génotypage de l'apolipoprotéine E. Les sujets porteurs de l'allèle ϵ 4 ont un profil plus « typique », avec 76 % des sujets ayant un sous type clinique amnésique, cette proportion étant encore plus importante chez les patients homozygotes pour l'allèle ϵ 4 (93%). Les patients E3, ont des profils majoritairement plus « atypique » et donc non amnésique avec seulement 40 % des sujets au sein du sous type amnésique.

Marra et al en 2004 (73), étudient 141 patients malades Alzheimer, classés en deux groupes selon l'âge d'apparition de la maladie, eux-mêmes divisés en deux groupes selon le portage de l'allèle ϵ 4 de l'ApoE. Les sujets porteurs de l'allèle ϵ 4 ont des performances cognitives significativement inférieures dans les domaines de la mémoire.

L'étude de Van der Fliers et al en 2006 (74), s'appuie sur une population de 100 patients âgés de 53 à 65 ans, classée selon un jugement clinique en deux groupes : amnésique ou non. En prenant comme point de départ le profil clinique, les auteurs montrent que l'allèle ϵ 4 de l'ApoE est 3 fois plus fréquent dans le groupe amnésique. C'est en ce sens, que la revue de la littérature de Van der Fliers et al en 2011 (8), évoque l'hypothèse d'un profil clinique amnésique chez les sujets jeunes malades d'Alzheimer porteur de l'allèle ϵ 4 de l'ApoE.

Ainsi, notre étude est parfaitement en accord avec la littérature, avec un profil amnésique chez les porteurs de l'allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E.

Au total, nos deux groupes de patients : E3 et E4 diffèrent par leurs génotypages de l'apolipoprotéine E, mais également par leurs profils cliniques, où les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ sont majoritairement amnésiques et les homozygotes $\epsilon 3$ sont majoritairement non amnésiques.

Au regard des données de la littérature, notre population d'intérêt semble relativement représentative des patients Alzheimer jeunes.

II) DECLIN COGNITIF

Les troubles neurocognitifs sont évalués de manière globale chez nos patients à l'aide des tests neuropsychologiques ; MMSE, et CDR-SOB.

La sévérité des troubles cognitifs n'est significativement pas différente dans nos deux groupes tant à l'inclusion que lors du suivi.

Malheureusement, ces résultats ne sont pas concordants avec les données de la littérature.

L'étude de Van der Viel et al de 2009 (59), compare à l'aide du MMSE, 291 patients atteints de maladie d'Alzheimer séparés en deux groupes selon l'âge du diagnostic. Premièrement, les auteurs montrent un déclin cognitif plus agressif chez les sujets jeunes par rapport aux patients âgés, avec des MMSE comparables à l'inclusion.

Deuxièmement, ils observent un déclin cognitif deux fois plus sévère chez les sujets jeunes malades d'Alzheimer $\epsilon 4$ négatif par rapport aux patients $\epsilon 4$ positifs. Les 2 groupes porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE ont une progression des troubles cognitifs similaire que les patients soient jeunes (EOAD) ou âgés (LOAD). Cependant chez ses patients porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE, les MMSE moyen à l'inclusion sont de 21,3 pour les EOAD et 23 pour les LOAD. Il semblerait donc que l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine a un effet accélérateur de la maladie dès les premiers signes chez

les sujets jeunes. Mais une fois que la maladie est installée le déclin cognitif est moins rapide que chez les patients non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$. L'isoforme de l' ApoE $\epsilon 4$ n'aurait donc pas d'effet sur la durée globale de la maladie (72).

Il est à noter que les MMSE moyens à l'inclusion dans cette étude sont de 21.1 pour les EOAD et 22 pour les LOAD. Or, notre cohorte a un MMSE moyen de 17.8. Nos patients sont donc à un stade plus avancé de la maladie, ce qui pourrait expliquer l'absence de différence significative en terme d'évolution dans nos deux groupes. D'autre part, Van der Viels et al (59) ont utilisé les critères de la NINCDS-ADRDA de 1984 pour attribuer le statut de maladie d'Alzheimer probable à leur population. Notre population répond à une maladie d'Alzheimer au moins probable selon les critères de la NIA AA de 2011. Ainsi, il peut exister un biais de sélection dans l'étude de Van der Viels et al, en raison de l'absence de biomarqueurs venant conforter le diagnostic de MA probable comme préconisé par l'ensemble des dernières recommandations.

La population de notre étude a une démence de stade modérée à sévère. P.J Vissier (75) signale un effet plancher des tests neuropsychologiques à un certain stade de la maladie.

Cet effet seuil peut avoir conduit à l'absence de différence de déclin cognitif évalué par les tests neuropsychologiques dans nos deux groupes.

III) ANALYSE TRANSVERSALE

A l'inclusion, le groupe E3 a un hypométabolisme plus sévère au sein des aires associatives postérieures temporo-pariéto-occipitales par rapport au groupe E4.

De la même façon, la comparaison du groupe E4 par rapport au groupe E3, montre un hypométabolisme plus sévère dans les régions fronto-pariétales internes ainsi que temporale mésiale gauche.

Par contre, lorsqu'on ne s'intéresse plus qu'aux sujets ayant un profil amnésique dans chaque groupe, aucune région plus hypométabolique entre nos deux clusters n'est mise en évidence.

Matthieu Vanhoutte et al en 2017 (66), montrent des "patterns" hypométaboliques distincts pour les différentes variantes cliniques de sujets malades Alzheimer jeunes. Leur population d'intérêt est également issue de la cohorte COMAJ du CMRR de Lille. 59 patients sont inclus dans leur étude, dont 29 ont un profil typique et 25 un profil atypique. Ils montrent un hypométabolisme plus sévère dans les régions paralimbiques pour le groupe typique, tandis que le groupe atypique a un hypométabolisme plus sévère dans le néocortex associatif postérieur. Leur étude montre également des modèles hypométaboliques pour chaque sous type atypique (langagier, dysexécutif, et visuo-spatial) avec une corrélation à la clinique évaluée par des tests neuropsychologiques spécifiques. Les régions plus hypométaboliques dans le groupe E3 de notre étude sont très similaires à celles retrouvées dans le groupe "atypique" de l'étude de Vanhoutte et al, c'est à dire les aires associatives postérieures, et on peut se demander si les différences entre les groupes sont liées au génotype ApoE ou au sous-type clinique.

Mendez et al en 2012 (76), comparent des sujets jeunes malades d'Alzheimer selon leur profil clinique à des sujets âgés. Les investigateurs montrent une atrophie et un hypométabolisme plus sévère chez les sujets jeunes non amnésiques par rapport aux LOAD, notamment dans le néocortex postérieur.

Hirono et al en 2002 (77), étudient l'effet du génotypage de l'ApoE sur l'activité métabolique cérébrale selon l'âge du début des symptômes. Pour se faire, deux groupes sont créés l'un incluant des sujets jeunes et l'autre des sujets âgés, malades d'Alzheimer. Ils sont ensuite divisés selon l'homozygotie ϵ_4/ϵ_4 ou ϵ_3/ϵ_3 de

l'apolipoprotéine E. Les auteurs montrent des profils métaboliques différents uniquement chez les sujets jeunes. Les homozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ ont un hypométabolisme plus sévère dans le lobe temporal mésial par rapport aux sujets $\epsilon 3/\epsilon 3$ (comme dans notre étude, où l'on retrouve un hypométabolisme plus marqué en temporo mésial gauche dans le groupe E4), mais ils ne retrouvent pas de différence significative en fronto-pariétal interne. Le profil métabolique présenté par Hirono et al, diffère un peu de celui que nous avons retrouvé. Cette différence peut s'expliquer, par les limites de leur étude avec un diagnostic de MA posé sur les critères de la NINCDS-ADRDA de 1984, un nombre plus limité de sujets, des stades moins évolués de la maladie, ou encore l'absence de prise en compte de l'effet de volume partiel.

Mais, cette différence peut être également le fait de profils cliniques distincts, non évalué dans leur étude. En effet, nous avons montré que notre population d'intérêt diffère non seulement par son génotypage de l'ApoE mais également par des profils cliniques différents avec une majorité de sujets amnésiques chez les E4 et de sujets non amnésiques chez les E3. Or, Vanhoutte et al (66) ainsi que Mendez et al (76) , montrent des topographies métaboliques différentes selon le sous type clinique chez les sujets jeunes malades d'Alzheimer. De plus, nous n'avons pas réussi à montrer de différence significative de topographie de l'hypométabolisme en ne gardant que les sujets amnésiques dans nos deux groupes.

Ainsi, les clusters d'hypométabolismes révélés par notre analyse transversale, seraient probablement liés aux profils cliniques eux même liés au génotypage de l'ApoE.

Reiman et al en 1996 (78), étudient les différences de patterns d'hypométabolismes entre des sujets homozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE et des sujets témoins n'ayant

pas cet allèle. L'ensemble de leur population est cognitivement saine avec un MMSE moyen de 29,4 chez les homozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ et 29,8 pour les témoins.

Ils montrent chez les patients homozygotes ApoE4, un hypométabolisme plus marqué dans les régions typiques de la maladie d'Alzheimer mais aussi dans les régions pré-frontales. Les auteurs soulignent que la région pré-frontale a une activité métabolique réduite avec l'âge, mais cet effet semble peu probable en raison d'un âge moyen de 55 ans chez les homozygotes $\epsilon 4$ de l'ApoE et de 56,3 ans pour les témoins. Ainsi, ils supposent que l'allèle $\epsilon 4$ accélère les processus physiologiques de la neurodégénérescence.

Cette hypothèse est étayée par Mosconi et al (79) en 2004. Pour se faire, ils recrutent une population de malades d'Alzheimer divisée en deux groupes porteurs ou non l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. Ils montrent une activité métabolique réduite dans le lobe frontal pour les sujets $\epsilon 4$; ainsi qu'une corrélation entre le métabolisme de la région frontale et l'âge.

Les auteurs suggèrent tout comme Reiman et al (78), que les sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ subissent une accélération de la dégénérescence liée à l'âge, rendant les processus de compensation de la maladie d'Alzheimer plus difficile.

Eun Hyun Seo et al en 2016 (80), étudient l'effet sur l'activité métabolique de l'allèle $\epsilon 4$ dans le continuum de la maladie d'Alzheimer, indépendamment de la charge amyloïde. Ils constituent 3 groupes : CN (cognitivement sain), MCI et MA. Chaque participant a une TEP au ^{18}F -FDG et une TEP au Florbétapir (TEP amyloïde). Les investigateurs comparent l'activité métabolique entre les sujets porteurs ou non de l'allèle $\epsilon 4$ dans chaque groupe. Puis, un ajustement de cette comparaison est réalisé en tenant compte de la charge amyloïde révélée par la TEP au Florbétapir.

Dans les groupes CN et MCI, les sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ ont un hypométabolisme plus marqué par rapport aux $\epsilon 4$ négatif, dans les régions frontales, pariétales et temporales. Seules les régions frontales et pariétales sont plus hypométaboliques par rapport aux non $\epsilon 4$, après ajustement de la charge amyloïde.

Dans le groupe MA, les individus $\epsilon 4$ positifs ont un hypométabolisme réduit par rapport au non $\epsilon 4$, dans les lobes temporaux. Mais ces hypométabolismes ne sont pas significativement différents après ajustement de la charge amyloïde.

Eun Hyun Seo et al (80) concluent que l'allèle $\epsilon 4$ influence la neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer soit par un mécanisme dépendant des plaques amyloïdes soit de manière indépendante. L'atteinte du lobe temporal serait médiée par la charge amyloïde alors que celle des régions frontales et pariétales serait le résultat d'un effet direct de l'allèle $\epsilon 4$ sur les neurones de cette région.

Nos résultats sont cohérents avec l'ensemble de ces données. Notre groupe $\epsilon 4$ est un plus âgé que le groupe $\epsilon 3$ à l'inclusion. Mais, compte tenu de la faible différence (59,64 vs 58,11), il semble peu probable qu'il s'agisse d'un effet lié à l'âge.

Ainsi, l'allèle $\epsilon 4$ semble accélérer les processus physiologiques de la dégénérescence liée au vieillissement.

De plus, il existe un postulat (81) entre une préservation du métabolisme cérébral des lobes frontaux et le nombre d'années d'études, et nos patients du groupe E4 ont un nombre d'années d'études légèrement inférieur, de façon non significative.

Les différences entre nos deux groupes E3 et E4 en TEP ^{18}F -FDG ne sont en théorie pas liées à l'âge, au nombre d'années d'études, à la durée d'évolution de la maladie, ni à sa sévérité à l'inclusion car les deux groupes ne sont pas statistiquement différents pour ses facteurs confondants.

Les différences retrouvées semblent donc liées au génotypage de l'ApoE ou au sous type clinique voir aux deux facteurs à la fois . L'absence de différence d'activité métabolique lors de la comparaison des sujets amnésiques entre les deux groupes, peut être liée à un nombre de sujet plus limité et donc à une plus faible puissance statistique.

Dans tous les cas, le polymorphisme de l'apolipoprotéine E influence la présentation clinique et métabolique de la maladie et ceci est sûrement sous tendu par des différences neuropathologiques. En effet, Mendez et al (76), émettent la possibilité d'un dépôt de plaques amyloïdes entraînant une dégénérescence neurofibrillaire dans les néocortex postérieurs chez les sujets jeunes ayant une forme atypique de maladie d'Alzheimer.

Mishra et al en 2018 (82) montrent une distribution différente des dépôts amyloïdes chez des sujets cognitivement sains porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE en fonction de l'âge. Leur étude montre qu'il existe une augmentation de la charge amyloïde dans le précunéus à partir de 49 ans chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ par rapport au non porteurs.

IV) ANALYSE LONGITUDINALE

Nous observons une progression de l'hypométabolisme significativement plus importante chez les E3 par rapport aux E4 dans de multiples régions corticales droites (gyrus fusiforme, cortex orbito-frontal, pôle frontal, cortex occipital latéral, cortex temporal supérieur et moyen et de toutes petites zones frontale supérieure, pariétale supérieure et post-centrale) ainsi que dans une petite portion du gyrus cingulaire antérieur gauche.

La comparaison de l'évolution de l'hypométabolisme chez les E4 rapport aux E3 ne met pas en évidence de région où le "déclin métabolique" est significativement supérieur.

L'étude de Manish D. Paranjpe et al (83), réalise un suivi longitudinal moyen de 72 mois en TEP ^{18}F -FDG chez des sujets MCI selon leur génotypage ApoE. La population est divisée en deux groupes de 24 patients : porteur ou non de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. Leur analyse transversale des images TEP, ne montre pas de différence significative entre les deux groupes.

Par contre, leur analyse longitudinale montre 23 clusters ayant une évolution métabolique décroissante par rapport aux images TEP initiale dans le groupe positif pour l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE. Seuls 4 clusters (temporal mésial, cortex temporal inférieur, précunéus et cingulaire postérieur) sont révélés lors de la comparaison de l'évolution métabolique dans le groupe $\epsilon 4$ négatif.

Contrairement à notre travail, leur étude montre donc une évolution métabolique plus rapide chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$.

En parallèle, les auteurs soulignent une conversion vers le stade de démence et un déclin cognitif global plus important chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$.

Le travail de Manish D. Paranjpe et al (83), diffère du notre par une population hétéroclite en âge (55 à 85 ans) et par un stade plus précoce de la maladie d'Alzheimer, (patients MCI versus démence modérée à sévère dans notre étude), expliquant probablement l'absence de rapprochement entre nos résultats. Cela ne reste néanmoins pas inintéressant car cela vient renforcer l'idée d'un effet accélérateur de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE sur la maladie d'Alzheimer au début de la maladie (72).

Dans notre étude, la population a un âge entre 55 et 65 ans et la maladie est déjà à un stade avancé. Or, Van der Viels et al (59), démontrent qu'il existe un déclin cognitif

plus rapide chez les non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE, dans une population de sujets jeunes malades d'Alzheimer au stade démence.

L'évolution métabolique ne semble donc pas linéaire dans le temps, plus rapide chez les sujets $\epsilon 4$ positif au stade MCI et plus rapide chez les sujets $\epsilon 4$ négatif au stade de démence modérée à sévère.

Matthieu Vanhoutte et al en 2020 (65), ont suivi sur 3 ans l'évolution métabolique et clinique de sujets jeunes malades Alzheimer, selon leur phénotype clinique. La population d'étude est également issue de la cohorte COMAJ du CMRR de Lille. 82 patients ayant une maladie d'Alzheimer jeune sporadique sont initialement inclus avec 47 individus ayant une forme amnésique et 35 ayant une forme non amnésique. Ces patients sont tous à un stade de démence modérément sévère avec un MMSE moyen à 17,7. L'analyse longitudinale intra-groupe montre de grandes similitudes dans l'évolution métabolique dans les deux groupes sauf dans les régions orbito-frontale latérale et temporale mésiale, et une petite portion du cortex temporal latéral pour les patients non amnésiques.

La comparaison longitudinale inter-groupe met en évidence un déclin métabolique plus sévère dans le cortex orbito-frontal latéral et temporal supérieur pour le groupe non amnésique.

Nous retrouvons une progression de l'évolution métabolique plus importante des E3 par rapport au E4. Les régions ayant une évolution plus rapide chez les E3 par rapport au E4 sont très similaires à celles retrouvées par Matthieu Vanhoutte et al (65) pour leur groupe atypique. Or, l'évolution clinique des sujets jeunes ayant une forme atypique de maladie d'Alzheimer est connue pour être plus défavorable. Nous pouvons encore une fois nous demander si le déclin métabolique plus rapide observé chez les E3, n'est pas juste lié au sous type clinique.

L'absence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE semble conduire à des formes plus diversifiées de la maladie d'Alzheimer chez le sujet jeune, pour lesquels un déclin cognitif et métabolique plus agressif est observé au cours du temps.

Même si nous n'avons pas su mettre en évidence de différence en terme de déclin cognitif clinique à l'aide des données neuropsychologiques, nous avons pu mettre en évidence une évolutivité de maladie plus importante chez les E3 à l'aide de la TEP ^{18}F -FDG. Ceci est concordant avec l'évolution clinique des sujets non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ selon les données de la littérature. La TEP est donc un outil permettant de comparer l'évolutivité de la maladie de groupes de patients à l'aide du déclin métabolique.

Cette idée est soutenue par Shokouhi et al (84) qui comparent les modifications métaboliques en TEP ^{18}F -FDG avec les changements cognitifs évalués par les test neuropsychologiques : ADAScog, FAQ et MMSE chez un même sujet. 51 sujets répartis en 27 sujets MCI et 24 témoins, ont été sélectionnés au hasard dans la cohorte ADNI. L'évolution métabolique est évaluée pour chaque individu, en établissant un coefficient entre la TEP initiale et la TEP de suivi lors de chaque contrôle. Premièrement, les auteurs montrent un déclin métabolique plus rapide chez les individus MCI par rapport aux témoins. Il est à noter que chez les témoins, le coefficient nommé rFTC est stable. Dans un second temps, ils démontrent une corrélation entre l'évolution métabolique et la diminution des scores neuropsychologiques chez les individus MCI. De par le parallèle avec l'évolution clinique, cette étude permet d'apporter de la crédibilité à un suivi longitudinal de patients souffrant de MCI ou de démence en TEP ^{18}F -FDG

L'ensemble de ces données convergent vers un intérêt majeur de la TEP ^{18}F -FDG dans le suivi des malades d'Alzheimer, quel que soit l'âge et quel que soit le stade de la maladie, afin d'objectiver la progression de maladie grâce au déclin métabolique.

V) FORCES ET LIMITES

1) Forces

La force de notre étude est la méthodologie TEP utilisée (64–67).

Elle consiste en une analyse corticale surfacique réalisée grâce au logiciel Freesurfer®. L'avantage majeur de cette méthode, comparativement à une analyse volumique par des logiciels tels que SPM, est un lissage spatial moindre des examens d'imagerie exploités (85). Lorsque l'on utilise SPM, pour l'étape de normalisation spatiale il faut "lisser" les images pour que les gyrus des différents patients se superposent deux à deux dans l'espace volumique avant d'être comparés. Avec Freesurfer, la normalisation spatiale consiste à effectuer chez tous les patients une segmentation du cortex puis une mise de chaque cortex dans le même référentiel surfacique pour que le métabolisme puisse être comparé entre les patients.

L'analyse quantitative de l'ensemble du cortex cérébral est une méthode objective et robuste comparativement à la sélection de régions d'intérêts tracées manuellement. Elle permet des comparaisons transversales et longitudinales, réalisables à tous les stades de la maladie, et évalue de façon indépendante l'évolution de la maladie, alors que les tests neuropsychologiques ne sont plus réalisables à un certain stade.

Deuxièmement, nous avons effectué une correction de l'effet de volume partiel des TEP cérébrales afin de nous soustraire de l'effet de l'épaisseur corticale.

Enfin, nous nous sommes intéressés exclusivement à des patients MA jeunes selon le génotype de l'ApoE, tant en analyse transversale que longitudinale, ce qui n'a pas été étudié dans les études précédentes.

2) Limites

Les deux principales limites de notre étude sont une inclusion des patients à un stade déjà sévère de la maladie, et un nombre important de patients perdus de vues à 3 ans. 99 TEP sont disponibles à l'inclusion contre 21 à 3 ans. Ces pertes de données ont été prises en compte par l'utilisation d'un modèle linéaire généralisé.

Les patients avançant dans leur maladie, deviennent dans l'incapacité de réaliser ces examens. Il en est de même pour les tests neuropsychologiques avec 99 MMSE initiaux contre 78 à 2 ans et 98 CDR-SOB à t0 contre 72 à 2 ans.

VI) PERSPECTIVES

La maladie d'Alzheimer est un véritable fléau chez les sujets âgés et est d'autant plus dramatique lorsqu'elle affecte des sujets jeunes. Les impacts socio-économiques en font un problème de santé publique majeur avec des perspectives épidémiologiques désastreuses dans les 10 prochaines années.

À ce jour, aucun traitement n'a su modifier la trajectoire naturelle de la maladie d'Alzheimer. Malgré les innombrables recherches, ceci semble bien plus complexe à trouver qu'un vaccin contre un nouveau virus pour les plus grandes entreprises pharmaceutiques.

Nos découvertes montrent l'intérêt de mieux comprendre l'hétérogénéité de la maladie d'Alzheimer et d'en dégager des trajectoires caractéristiques des différents sous-groupes de patients objectivés par la clinique, les biomarqueurs biologiques, la

généétique et la neuroimagerie. Ceci a un intérêt majeur notamment dans les essais cliniques afin de constituer des cohortes homogènes de patients et d'en suivre l'évolution à l'aide de profils cliniques et métaboliques validés. La TEP et les différents radioisotopes qui l'accompagnent, sont des outils de choix pour améliorer la compréhension de la maladie.

Au fur et à mesure que la cohorte COMAJ s'étoffe, nous pourrons utiliser uniquement les données d'imageries de la dernière TEP installée dont les acquisitions sont nettement plus résolues. En effet, nous avons dû lisser les images acquises par cette caméra afin d'harmoniser les données avec celles acquises sur la TEP plus ancienne pour nos comparatifs, en raison d'un changement après Décembre 2015.

La résolution en ultra haute définition permise par la nouvelle caméra permettrait de visualiser avec plus de précision les changements métaboliques.

Il serait également intéressant d'utiliser l'éventail des biomarqueurs du système ATNC de la NIA AA 2018 (18) sur une population jeune malades d'Alzheimer dès les premiers stades de maladie, et d'en suivre l'évolution, afin d'en dégager toutes les subtilités.

E. CONCLUSION

Notre étude montre que le génotypage de l'apolipoprotéine E influence le profil clinique des patients malades Alzheimer dans une population de sujets jeunes. Le phénotype clinique amnésique est majoritairement représenté dans le groupe porteur de l'allèle $\epsilon 4$. Les non porteurs de cet allèle ont des formes plus hétérogènes et plus atypiques de maladie.

Les différences d'activité métabolique entre les porteurs et non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ semblent être liées à la différence de profil clinique entre nos deux groupes, lui-même influencé par le génotypage de l'apolipoprotéine E.

La démonstration d'un déclin métabolique plus important dans le groupe non porteur de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine, malgré l'absence de différence de déclin cognitif clinique entre les deux groupes, montre l'intérêt majeur de la TEP ^{18}F -FDG comme outil de suivi de l'évolutivité de la maladie.

BIBLIOGRAPHIES

1. Troubles cognitifs du sujet âgé [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/troubles-cognitifs-du-sujet-age>
2. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. The Lancet [Internet]. 30 juill 2016 [cité 21 mars 2021];388(10043):505-17. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615011241>
3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. The Lancet [Internet]. 19 mars 2011 [cité 21 mars 2021];377(9770):1019-31. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610613499>
4. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. Neurologia. oct 2017;32(8):523-32.
5. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
6. Maladie d'Alzheimer et autres démences [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences>
7. Isabelle L-P. Haute Autorité de santé. 2018;35.
8. 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. The Lancet Neurology [Internet]. 1 mars 2011 [cité 21 mars 2021];10(3):280-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442210703069>
9. Mucke L. Alzheimer's disease. Nature [Internet]. oct 2009 [cité 21 mars 2021];461(7266):895-7. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/461895a>
10. Müller UC, Zheng H. Physiological functions of APP family proteins. Cold Spring Harb Perspect Med. févr 2012;2(2):a006288.
11. Müller UC, Deller T, Korte M. Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. Nat Rev Neurosci. mai 2017;18(5):281-98.
12. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 28 janv 2010;362(4):329-44.
13. Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, Vercelletto M, National Institute on Aging (u.s.), Alzheimer Association. [The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia]. Rev Neurol (Paris). juin 2012;168(6-7):471-82.
14. Molin P, Rockwood K. Les nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer – Perspective gériatrique*. Can Geriatr J [Internet]. 29 juin 2016 [cité 21 mars

2021];19(2):74-82. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4922371/>

15. Radiotraceur. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Radiotraceur&oldid=178799485>
16. Tomographie par émission de positons. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tomographie_par_%C3%A9mission_de_positons&oldid=179390625
17. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. août 2015;52:1-18.
18. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. avr 2018;14(4):535-62.
19. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. déc 2018;284(6):643-63.
20. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Aβ42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 25 févr 2003;60(4):652-6.
21. Landau SM, Lu M, Joshi AD, Pontecorvo M, Mintun MA, Trojanowski JQ, et al. Comparing positron emission tomography imaging and cerebrospinal fluid measurements of β-amyloid. *Ann Neurol*. déc 2013;74(6):826-36.
22. Yamin G, Teplow DB. Pittsburgh Compound-B (PiB) binds amyloid β-protein protofibrils. *J Neurochem*. janv 2017;140(2):210-5.
23. Villemagne VL. Amyloid imaging: Past, present and future perspectives. *Ageing Res Rev*. sept 2016;30:95-106.
24. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 22 nov 2017;11:CD012216.
25. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. juin 1995;16(3):271-8; discussion 278-284.
26. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. nov 2006;129(Pt 11):3035-41.
27. Valotassiou V, Malamitsi J, Papatriantafyllou J, Dardiotis E, Tsougos I, Psimadas D, et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. nov 2018;32(9):583-93.
28. Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET. *Jpn J Radiol*. nov 2019;37(11):735-49.
29. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. oct 2003;2(10):605-13.

30. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 1992;55(10):967-72.
31. Aliaa Ahmed Ibnidris Elsiddig et al. L'atrophie du lobe temporal mésial détectée par IRM en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-620/L-atrophie-du-lobe-temporal-mesial-detectee-par-IRM-en-tant-que-biomarqueur-de-la-maladie-d-Alzheimer>
32. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. févr 2010;6(2):67-77.
33. Fluorodésoxyglucose (¹⁸F). In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fluorod%C3%A9soxyglucose_\(18F\)&oldid=148547925](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fluorod%C3%A9soxyglucose_(18F)&oldid=148547925)
34. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*. sept 2013;108:21-43.
35. Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Res Rev*. sept 2016;30:73-84.
36. Ortner MM. The Use of 18F-FDG PET in the Diagnostic Workup of Alzheimer's Dementia. *Methods Mol Biol*. 2018;1750:213-9.
37. Habeck C, Risacher S, Lee GJ, Glymour MM, Mormino E, Mukherjee S, et al. Relationship between baseline brain metabolism measured using [¹⁸F]FDG PET and memory and executive function in prodromal and early Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*. déc 2012;6(4):568-83.
38. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Koeppe RA, Reiman EM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*. 13 oct 2009;73(15):1193-9.
39. Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 17 mai 2011;76(20):1720-5.
40. De Luca V, Orfei MD, Gaudenzi S, Caltagirone C, Spalletta G. Inverse effect of the APOE epsilon4 allele in late- and early-onset Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2016;266(7):599-606.
41. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurologia*. mai 2018;33(4):244-53.
42. Chang KJ, Hong CH, Lee KS, Kang DR, Lee JD, Choi SH, et al. Mortality Risk after Diagnosis of Early-Onset Alzheimer's Disease versus Late-Onset Alzheimer's Disease: A Propensity Score Matching Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(4):1341-8.

43. Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* sept 2012;27(6):413-20.
44. Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement.* juin 2016;12(6):733-48.
45. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain.* août 2005;128(Pt 8):1790-801.
46. Ossenkoppele R, Zwan MD, Tolboom N, van Assema DME, Adriaanse SF, Kloet RW, et al. Amyloid burden and metabolic function in early-onset Alzheimer's disease: parietal lobe involvement. *Brain.* juill 2012;135(Pt 7):2115-25.
47. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Slegers K, Hiltunen M, Combarros O, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry.* sept 2011;16(9):903-7.
48. Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD. A Quarter Century of APOE and Alzheimer's Disease: Progress to Date and the Path Forward. *Neuron.* 6 mars 2019;101(5):820-38.
49. Lin Y-T, Seo J, Gao F, Feldman HM, Wen H-L, Penney J, et al. APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer's Disease Phenotypes in Human iPSC-Derived Brain Cell Types. *Neuron.* 27 juin 2018;98(6):1141-1154.e7.
50. Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci.* juin 2011;14(6):750-6.
51. Karran E, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure? *J Neurochem.* oct 2016;139 Suppl 2:237-52.
52. Suidan GL, Ramaswamy G. Targeting Apolipoprotein E for Alzheimer's Disease: An Industry Perspective. *Int J Mol Sci.* 1 mai 2019;20(9).
53. Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 avr 2009;106(16):6820-5.
54. Muñoz SS, Garner B, Ooi L. Understanding the Role of ApoE Fragments in Alzheimer's Disease. *Neurochem Res.* juin 2019;44(6):1297-305.
55. Wadhvani AR, Affaneh A, Van Gulden S, Kessler JA. Neuronal apolipoprotein E4 increases cell death and phosphorylated tau release in alzheimer disease. *Ann Neurol.* mai 2019;85(5):726-39.
56. Mez J, Cosentino S, Brickman AM, Huey ED, Manly JJ, Mayeux R. Dysexecutive versus amnestic Alzheimer disease subgroups: analysis of demographic, genetic, and vascular factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* sept 2013;27(3):218-25.
57. Lehtovirta M, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala EL, Hartikainen P, et al. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic

Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism. *Neurology*. févr 1996;46(2):413-9.

58. Emrani S, Arain HA, DeMarshall C, Nuriel T. APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimers Res Ther*. 4 nov 2020;12(1):141.
59. van der Vlies AE, Koedam ELGE, Pijnenburg Y a. L, Twisk JWR, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*. nov 2009;39(11):1907-11.
60. Moffat SD, Szekely CA, Zonderman AB, Kabani NJ, Resnick SM. Longitudinal change in hippocampal volume as a function of apolipoprotein E genotype. *Neurology*. 12 juill 2000;55(1):134-6.
61. Therriault J, Benedet AL, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Chamoun M, Savard M, et al. Association of Apolipoprotein E ϵ 4 With Medial Temporal Tau Independent of Amyloid- β . *JAMA Neurol*. 1 avr 2020;77(4):470-9.
62. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 6 janv 2004;101(1):284-9.
63. Chételat G, Fouquet M. Neuroimaging biomarkers for Alzheimer's disease in asymptomatic APOE4 carriers. *Rev Neurol (Paris)*. oct 2013;169(10):729-36.
64. Les biomarqueurs du LCS influencent le métabolisme cérébral chez des patients malades Alzheimer jeunes- Mémoire de Recherche-Alice Jaillard.
65. Vanhoutte M, Semah F, Leclerc X, Sillaire AR, Jaillard A, Kuchcinski G, et al. Three-year changes of cortical 18F-FDG in amnesic vs. non-amnesic sporadic early-onset Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2020;47(2):304-18.
66. Vanhoutte M, Semah F, Rollin Sillaire A, Jaillard A, Petyt G, Kuchcinski G, et al. 18F-FDG PET hypometabolism patterns reflect clinical heterogeneity in sporadic forms of early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. nov 2017;59:184-96.
67. Jaillard A, Vanhoutte M, Maureille A, Schraen S, Skrobala E, Delbeuck X, et al. The relationship between CSF biomarkers and cerebral metabolism in early-onset Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2019;46(2):324-33.
68. Quarantelli M, Berkouk K, Prinster A, Landeau B, Svarer C, Balkay L, et al. Integrated software for the analysis of brain PET/SPECT studies with partial-volume-effect correction. *J Nucl Med*. févr 2004;45(2):192-201.
69. Smits LL, Pijnenburg YAL, van der Vlies AE, Koedam ELGE, Bouwman FH, Reuling IEW, et al. Early onset APOE E4-negative Alzheimer's disease patients show faster cognitive decline on non-memory domains. *Eur Neuropsychopharmacol*. juill 2015;25(7):1010-7.
70. 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.

71. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* nov 2012;11(11):1006-12.
72. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* juin 2016;160:134-47.
73. Marra C, Bizzarro A, Daniele A, De Luca L, Ferraccioli M, Valenza A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele differently affects the patterns of neuropsychological presentation in early- and late-onset Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18(2):125-31.
74. van der Flier WM, Schoonenboom SNM, Pijnenburg Y a. L, Fox NC, Scheltens P. The effect of APOE genotype on clinical phenotype in Alzheimer disease. *Neurology.* 8 août 2006;67(3):526-7.
75. Visser PJ. Role of cognitive testing in disease modifying AD trials. *J Nutr Health Aging.* avr 2006;10(2):131-2; discussion 132-133.
76. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res.* nov 2012;43(8):677-85.
77. Hirono N, Hashimoto M, Yasuda M, Ishii K, Sakamoto S, Kazui H, et al. The effect of APOE epsilon4 allele on cerebral glucose metabolism in AD is a function of age at onset. *Neurology.* 12 mars 2002;58(5):743-50.
78. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med.* 21 mars 1996;334(12):752-8.
79. Mosconi L, Sorbi S, Nacmias B, De Cristofaro MTR, Fayyaz M, Bracco L, et al. Age and ApoE genotype interaction in Alzheimer's disease: an FDG-PET study. *Psychiatry Res.* 15 févr 2004;130(2):141-51.
80. Seo EH, Kim SH, Park SH, Kang S-H, Choo IH, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Topographical APOE ε4 Genotype Influence on Cerebral Metabolism in the Continuum of Alzheimer's Disease: Amyloid Burden Adjusted Analysis. *J Alzheimers Dis.* 6 sept 2016;54(2):559-68.
81. Yoshizawa H, Gazes Y, Stern Y, Miyata Y, Uchiyama S. Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: sex difference, aging effect, and cognitive reserve. *Psychiatry Res.* 30 janv 2014;221(1):78-85.
82. Mishra S, Blazey TM, Holtzman DM, Cruchaga C, Su Y, Morris JC, et al. Longitudinal brain imaging in preclinical Alzheimer disease: impact of APOE ε4 genotype. *Brain.* 1 juin 2018;141(6):1828-39.
83. Paranjpe MD, Chen X, Liu M, Paranjpe I, Leal JP, Wang R, et al. The effect of ApoE ε4 on longitudinal brain region-specific glucose metabolism in patients with mild cognitive impairment: a FDG-PET study. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101795.
84. Shokouhi S, Claassen D, Kang H, Ding Z, Rogers B, Mishra A, et al. Longitudinal progression of cognitive decline correlates with changes in the spatial pattern of brain 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* sept 2013;54(9):1564-9.
85. Hagler DJ, Saygin AP, Sereno MI. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage.* déc 2006;33(4):1093-103.

AUTEUR : Nom : Karimdjee

Prénom : Mourtaza

Date de soutenance : 21 Avril 2021

Titre de la thèse : Comparaison de sous-groupes de malades d'Alzheimer jeunes en fonction du génotypage de l'apolipoprotéine E

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Thèse pour le diplôme d'état de médecine

DES + spécialité : Médecine Nucléaire

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, sujet jeune, apolipoprotéine E, TEP ¹⁸F-FDG

Résumé :

Introduction :

L'apolipoprotéine E (ApoE) existe sous plusieurs isoformes. L'allèle ε4 de ApoE est un facteur de risque bien connu de la maladie d'Alzheimer (MA). L'impact de son génotypage sur la clinique et la neuroimagerie, a été de nombreuses fois étudié chez les sujets âgés malades Alzheimer, et ce majoritairement en transversal.

L'objectif de notre étude est au sein d'une population de patients malades Alzheimer jeunes, de comparer les caractéristiques neuropsychologiques, la topographie et l'évolution de l'hypométabolisme cérébral entre différents sous-groupes de patients déterminés en fonction de leur génotype ApoE.

Matériel et méthodes : Au sein de la cohorte COMAJ, nous avons sélectionné les patients malades Alzheimer sporadiques ayant à la fois une TEP au ¹⁸F-FDG, une IRM cérébrale et le résultat du génotypage de l'ApoE au moment de l'inclusion. Deux groupes ont été constitués : le groupe E3 regroupant les homozygotes pour l'allèle ε3 et le groupe E4 ayant au moins un allèle ε4 de l'ApoE. L'effet de volume partiel des TEP cérébrales a été corrigé grâce au logiciel PVElab, en utilisant l'IRM cérébrale. Les acquisitions TEP corrigées ont été comparées entre les 2 groupes dans le référentiel cortical surfacique à l'aide du logiciel d'analyse statistique paramétrique Freesurfer®. Une première comparaison à l'inclusion, des données neuropsychologiques et des TEP, a été réalisée. Une deuxième analyse longitudinale des mêmes données sur une période de 3 ans a été effectuée, entre nos deux groupes.

Résultats : 99 patients ont été inclus dont 46 dans le groupe E3 et 53 dans le groupe E4. Nos deux groupes diffèrent par des profils cliniques différents. Le groupe E4 est majoritairement représenté par un profil typique amnésique de la maladie d'Alzheimer. Le groupe E3 est représenté essentiellement par des formes atypiques de la MA. Les différences observées en TEP à l'inclusion semblent être liées aux phénotypes cliniques différents.

Nous n'avons pas su mettre en évidence de différence de déclin cognitif entre nos deux groupes. Cependant, la progression de l'hypométabolisme cérébral est plus marquée dans le groupe E3 que dans le groupe E4.

Conclusion : Notre étude montre que le génotypage de l'apolipoprotéine E influence le profil clinique des patients malades Alzheimer jeunes : les patients porteurs de l'allèle ε4 ont un phénotype clinique typique amnésique alors que les non porteurs de cet allèle ont des formes plus hétérogènes et atypiques de la maladie.

Les différences d'activité métabolique entre les deux groupes semblent liées à la différence de sous type clinique. La démonstration d'un déclin métabolique plus important dans le groupe non porteur de l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine, malgré l'absence de différence de déclin cognitif clinique entre les deux groupes, montre l'intérêt majeur de la TEP comme outil de suivi de l'évolutivité de la maladie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Assesseurs : Monsieur le Professeur Franck SEMAH - Monsieur le Docteur Thibaud LÉBOUVIER

Directrice de thèse : Docteur Alice JAILLARD-DUBOIS