

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

QUERBES Olivier

Le 5 Octobre 2021

**Place des biomarqueurs dans le diagnostic précoce individuel de la maladie
d'Alzheimer : une étude multicentrique**

Directeur de thèse : Pr Jérémie PARIENTE

JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE

Président

Madame le Professeur Maria-Eugénia SOTO-MARTIN

Assesseur

Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE

Assesseur

Monsieur le Professeur Pierre PAYOUX

Assesseur

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Généraliste
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. PERRRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphanie (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies Infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Mariène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENG Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugènia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CURROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marlon	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOUCAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marlon	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marlon	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VUJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Lella

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Pierre MESTHE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Maria-Eugénia SOTO-MARTIN,

Nous vous remercions de nous faire l'honneur d'accepter de participer à notre jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à notre travail. Veuillez trouver ici nos sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Pierre PAYOUX,

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail. Nous vous prions d'accepter notre sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE,

Je te remercie du fond du cœur de m'avoir accordé ta confiance et d'avoir accepté de diriger cette thèse. C'est un grand honneur d'avoir pu travailler avec toi sur ce sujet qui me (nous) tient à cœur.

Ton implication, ta patience et tes précieux conseils méritent bien plus que toute ma reconnaissance !

REMERCIEMENTS LIBRES

A ma femme, Véronique, l'amour de ma vie,

Avec toi, je l'ai compris : ce n'est pas la destination ni le voyage qui sont importants, mais bien la compagnie. Puisseons-nous marcher ensemble aussi loin que possible, cœurs aimants et sincères, main dans la main, et rien ne nous sera impossible.

A ma fille, Lucy,

Rien ne pouvait me préparer à la montagne d'amour qui naîtrait avec toi. 5 ans déjà, et j'en ai pas encore fait le tour. Quel que soit l'écueil, quelle que soit la difficulté, je sais que quand je verrai ton sourire, tout sera oublié. Du plus profond de mon cœur : je t'aime.

A ma famille, qui a toujours cru en moi, dont l'amour et le soutien n'a jamais manqué, et sans qui je ne serais pas qui je suis. J'écris ici ce que trop peu je dis, je vous aime ... et merci.

A mes amis, Tarnais de naissance ou du cœur, je lève haut le verre et salue bien bas. « Qui l'eut cru, pas eux en tout cas ».

A tous les médecins que j'ai pu croiser au cours de mon internat, je vous remercie du fond du cœur pour votre patience et pour la passion que vous avez su m'insuffler pour ce beau métier.

Un remerciement tout spécial pour Mr le Professeur François Chollet, Mr le Professeur Jérémie Pariente, Mr le Docteur Pierre Celsis et Mr Florent Aubry. Sans votre soutien et votre appui, ma (longue) aventure médicale n'aurait jamais vu le jour, et je vous en suis infiniment reconnaissant !

GLOSSAIRE

ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

AUC : Area Under the Curve

AVLT : Auditory Verbal Learning Test

CDR : Clinical Dementia Rating

CN: Control Normal

FDG : FluoroDeoxyGlucose

HR : Hazard Ratio

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide CéphaloRachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : Mini Mental State Examination

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

PET : Positron Emission Tomography

pMCI : progressive MCI

ROC : Receiver Operating characteristic Curve

sMCI : stable MCI

VPN : Valeur Prédicative Négative

VPP : Valeur Prédicative Positive

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	10
A.	Maladie d'Alzheimer : un enjeu de Santé publique	10
B.	Le diagnostic en pratique clinique.....	11
1.	Les recommandations actuelles	11
2.	Un pas vers le diagnostic précoce : la classe des MCI	12
3.	Les appels à une modification des recommandations.....	13
C.	Etat de l'Art sur les biomarqueurs	15
1.	Changements moléculaires, métaboliques et morphologiques de la maladie.....	15
2.	Les outils de mesure de ces changements.....	16
3.	Performances respectives des biomarqueurs dans le diagnostic de la MA.....	17
D.	Objectifs de la présente étude.....	19
II.	Matériel et Méthodes.....	21
A.	Participants	21
B.	Etude statistique descriptive	22
C.	Etude prédictive	23
1.	Hazard ratio.....	23
2.	Prédiction individuelle.....	23
III.	Résultats	24
A.	Population d'étude.....	24
B.	Etude descriptive	25
IV.	Discussion	30
V.	Conclusion.....	36
VI.	Bibliographie.....	37
VII.	ANNEXES	41
Annexe 1 :	modèle prédictif sur le continuum CN → MA	41

Annexe 2 : Courbes de survie 43

I. Introduction

A. Maladie d'Alzheimer : un enjeu de Santé publique

La maladie d'Alzheimer (MA) est un enjeu majeur de Santé Publique. En 2015, 900000 personnes étaient atteintes par cette maladie neurodégénérative en France, 35 millions dans le monde. En France l'incidence est de 225 000 nouveaux cas par an (1). Selon les prévisions, la maladie concernera 82 millions de personnes dans le monde en 2030, 152 millions en 2050 (2).

La MA est une maladie d'évolution progressive, dont les impacts cliniques ne se manifestent que tard, comme l'illustre la Figure 1. Lors de la première phase dite préclinique, les modifications neurobiologiques (plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire) se mettent en place progressivement sans qu'aucun retentissement clinique ne se manifeste. Cette phase peut durer jusqu'à 20 ans avant de basculer vers la phase dite prodromique, à partir du moment où apparaissent progressivement les premiers symptômes cognitifs, avec un retentissement fonctionnel encore limité. Lorsque ce retentissement fonctionnel devient trop important, la phase prodromique laisse la place à la phase démentielle, et ce n'est qu'à ce moment-là que le diagnostic actuel de MA est posé, comme nous le verrons au chapitre I.B.1.

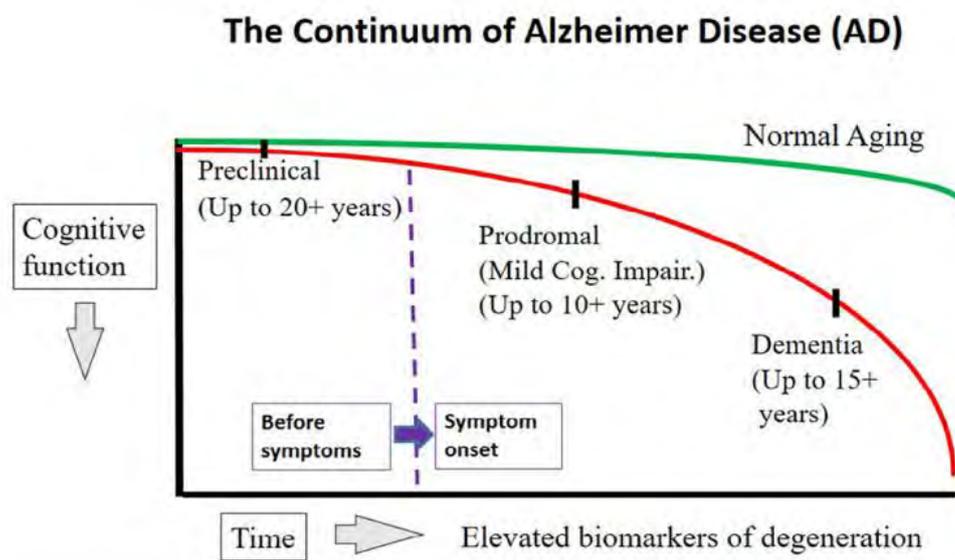


Figure 1 Continuum de la MA (d'après (3))

Lors d'une longue phase préclinique, les désordres neurobiologiques sous-jacents de la MA se mettent en place sans se manifester par aucun symptôme. Le diagnostic actuel est posé au stade de démence (trait vertical noir le plus à droite sur la courbe rouge), alors que la maladie sous-jacente a déjà beaucoup évolué.

Malgré l'absence actuelle de thérapeutique efficace capable d'infléchir de manière significative le continuum pathologique, l'un des enjeux dans la lutte contre la MA réside donc à revoir la phase diagnostique, encore trop tardive. Un diagnostic plus précoce aurait en effet plusieurs intérêts, notamment :

- Pour le patient et son entourage : pour prendre le temps d'accepter la pathologie, pour planifier une prise en charge pluridisciplinaire (médicale, psychosociale), ainsi que pour favoriser autant que possible le maintien de l'autonomie
- Dans le cadre de la recherche : cela faciliterait le développement de traitements agissant à un stade précoce de la maladie et d'agir ainsi en prévention secondaire de la maladie.

De nombreux appels ont été émis au niveau des politiques de Santé pour travailler sur le diagnostic, dont le groupe Alcove (4). Celui-ci introduit le concept de diagnostic au moment opportun (« timely diagnosis »), i.e. un diagnostic réalisé plus tôt que ce qui peut être actuellement fait en pratique générale, sans être posé trop tôt, à un moment qui n'apporterait aucun bénéfice direct pour le patient et les aidants. Ce concept borde la temporalité diagnostique :

- En aval : ne pas diagnostiquer trop tard afin de ne pas détériorer la prise en charge et entraîner une perte de chance pour le patient et les aidants,
- En amont : ne pas diagnostiquer trop tôt, à un moment où l'annonce diagnostique serait sans conséquence bénéfique du fait de l'absence (à ce jour) de thérapeutique jugée efficace.

L'objectif du diagnostic au moment opportun étant fixé, nous allons voir dans le prochain chapitre que les critères proposés en pratique ambulatoire ne permettent pas de répondre à ce besoin, et nous analyserons les pistes avancées pour améliorer ce diagnostic.

B. Le diagnostic en pratique clinique

1. Les recommandations actuelles

Le diagnostic certain de la MA ne peut s'effectuer que par examen histologique (en dehors des très rares cas de maladie génétique autosomique dominante). Cet examen histologique, pour des raisons éthiques, ne peut évidemment pas être effectué du vivant du patient.

Le seul diagnostic possible en pratique clinique est un diagnostic probable. Selon la dernière recommandation de la Haute Autorité de Santé en date (2011) (5), il doit se baser sur les critères du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (6). Les examens paracliniques occupent une place secondaire, plutôt pour le diagnostic différentiel ou pour conforter un doute clinique.

Il est recommandé au praticien d’engager une démarche diagnostique chez les patients pour qui des modifications récentes de leur cognition (notamment sur le plan mnésique) ont été relevées, soit par le patient lui-même, soit par son entourage. Le praticien est alors encouragé à pratiquer une évaluation cognitive avec au moins le Mini Mental State Examination (MMSE) (7). D’autres outils peuvent également être utiles (5 mots (8), horloge (9), etc), mais aucun consensus sur leur utilisation n’est établi. Une évaluation fonctionnelle (via l’Instrumental Activities of Daily Living (10) par exemple) et comportementale (via la Geriatric Depression Scale (11)) seront aussi conduites, afin d’évaluer le retentissement de la pathologie.

Les examens complémentaires ont pour but principal d’éliminer d’autres causes que la MA lorsque cette dernière est suspectée. Ceux-ci peuvent comprendre :

- un bilan biologique, pour le diagnostic différentiel. Il comprendra : TSH, NFS, CRP, glycémie, ionogramme sanguin, calcémie, albuminémie, urémie, créatininémie, vitamine B9 et B12, sérologie VIH, syphilis et Lyme, bilan hépatique.
- Une IRM T1, dont le but (outre le diagnostic différentiel) sera d’étayer le diagnostic positif de MA en objectivant une atrophie cérébrale de topographie évocatrice lorsqu’elle prédomine au niveau temporal et surtout de l’hippocampe.

L’étude génétique, la ponction lombaire, l’imagerie PET ne sont quant à elles réservées qu’aux cas atypiques.

Ces critères n’objectivent la MA qu’à la phase démentielle. Malheureusement, à ce stade, cela entraîne une perte de chance pour certains patients, pour qui un diagnostic plus précoce aurait permis une prise en charge adaptée et peut-être un ralentissement de la progression vers cette démence.

2. Un pas vers le diagnostic précoce : la classe des MCI

Nous l’avons vu dans la Figure 1 : la phase démentielle est précédée par une phase prodromique, lors de laquelle les premiers symptômes cognitifs se manifestent. Afin de poser

le diagnostic avant le stade démentiel, une première tentative a donc été proposée en créant une nouvelle classe clinique, appelée Mild Cognitive Impairment (MCI) (12), ciblant précisément cette phase prodromique. Cette classe est définie comme un stade transitionnel entre vieillissement normal et démence, et regroupe les sujets souffrants de troubles cognitifs rapportés par le patient ou son entourage, objectivés, mais suffisamment légers pour ne pas entraver leurs activités quotidiennes. Ces sujets présentent un risque plus élevé de développer par la suite une MA. Certains évolueront de fait vers une MA, d'autres vers une autre pathologie apparentée (maladie à corps de Lewy, trouble cognitif vasculaire, dégénérescence fronto-temporale, dépression, trouble de l'usage de substance, maladie inflammatoire, maladie métabolique, maladie infectieuse...), et d'autres enfin présenteront ces troubles aspécifiques de manière stable sans évoluer vers une pathologie bien définie. Au sein de cette classe hétérogène, aucun marqueur cognitif ne présage d'une évolution future vers la MA de manière certaine. En d'autres termes, la classe MCI inclut bien les patients atteints de MA au stade prodromique, mais aussi des patients atteints d'une toute autre maladie. Le concept de MCI n'est donc pas suffisant à lui seul pour caractériser les patients au stade pré-démentiel de la MA, et il faudra recourir à d'autres indicateurs pour distinguer, au sein de cette classe, ceux qui évolueront effectivement vers une MA des autres. Nous allons voir ci-dessous que l'imagerie cérébrale et l'analyse biochimique du Liquide CéphaloRachidien (LCR) sont de bons candidats pour cette distinction.

3. Les appels à une modification des recommandations

Convaincus que l'analyse cognitive ne suffirait pas seule à poser le diagnostic de MA au stade pré-démentiel, plusieurs consortiums ont remodelé les critères diagnostiques de la MA en incluant les biomarqueurs (dans la suite du document, le terme « biomarqueur » désignera indifféremment l'imagerie cérébrale et l'analyse biochimique du LCR). L'hypothèse sous-jacente est que les changements cognitifs apparaissent trop tardivement dans le continuum de la pathologie, alors que d'autres changements seraient mesurables plus précocement, soit par l'imagerie, soit par les marqueurs biochimiques du LCR (comme illustré par la Figure 2).

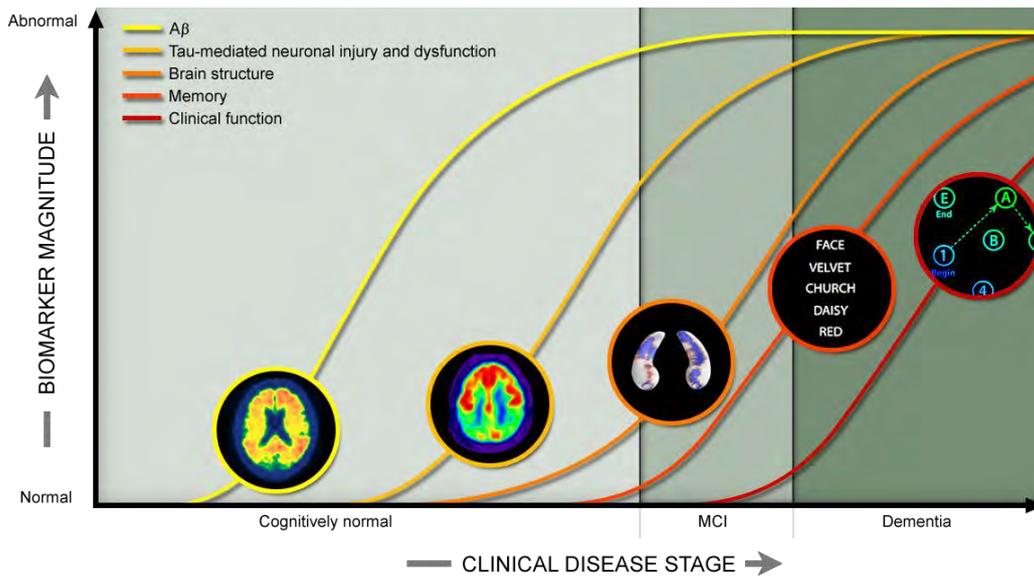


Figure 2 Cinétique des différents biomarqueurs au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer (d'après (13))
 Les troubles neurobiologiques (dégénérescence neurofibrillaire, plaques amyloïdes) se mettent progressivement en place sans qu'aucun retentissement cognitif n'ait lieu (partie gauche du graphique). L'atrophie cérébrale suit ces troubles, et les premières manifestations cognitives apparaissent progressivement (stade MCI), sans que l'on puisse encore parler de démence.

En 2007 (14) puis en 2009 (15), l'IWG a effectué une proposition afin de redéfinir les critères diagnostiques de la MA. Les auteurs proposent d'intégrer désormais les biomarqueurs (IRM, PET scan, analyse du LCR) à part entière dans le diagnostic, plutôt que de baser ce dernier principalement sur les tests cognitifs.

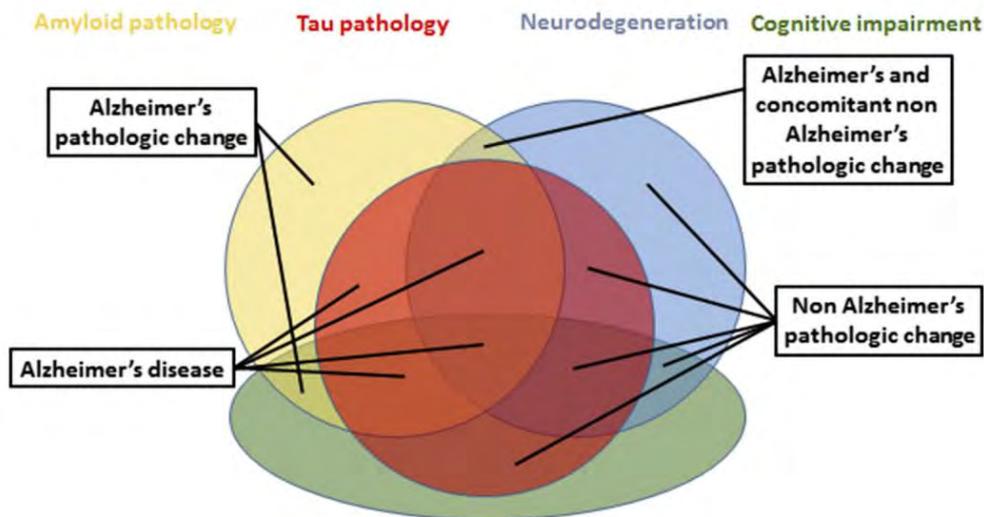
De manière similaire, le NIA-AA a proposé en 2011 (16) (17) puis en 2018 (18) des critères diagnostiques modifiés incluant les biomarqueurs. Ils proposent d'utiliser les marqueurs A β (noté A) et/ou Tau (noté T) pour le diagnostic spécifique de la MA. Les marqueurs (N), cognitifs et de neurodégénération (IRM t1, PET au FluoroDeoxyGlucose ou FDG), sont considérés par les auteurs comme non spécifiques et ne peuvent donc servir qu'en support, plutôt pour apprécier le stade de la maladie. Une nouvelle nomenclature de la pathologie est introduite, en fonction du profil de positivité aux tests A, T et N (cf Figure 3).

Ces critères très novateurs ne sont pas, selon les propos mêmes des auteurs, encore prêts à être applicables en routine clinique, l'objectif de cette étude étant avant tout de fournir à la communauté de la Recherche un lexique commun pour l'inclusion et la classification de patients.

A ce stade, nous entrevoyons ce que pourrait être un diagnostic effectif au stade pré-déméntiel de la MA : il consisterait d'abord à déterminer si le patient est un patient MCI par les tests

neuropsychologiques, puis à estimer si son évolution clinique future sera véritablement vers une MA grâce à l'imagerie cérébrale et/ou à l'analyse du LCR.

Dans le chapitre suivant, nous ferons un bref tour d'horizon de l'Etat de l'Art afin de quantifier la capacité de chaque biomarqueur à estimer l'évolution future vers une véritable MA au sein de la classe MCI, afin d'apprécier ce qui sépare encore les résultats de la recherche d'une utilisation fiable en routine clinique.



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 3 Spectre pathologique de la maladie d'Alzheimer en fonction des profils A, T, N et du déficit cognitif (tiré de (18))

C. Etat de l'Art sur les biomarqueurs

1. Changements moléculaires, métaboliques et morphologiques de la maladie

Rappelons tout d'abord que la maladie d'Alzheimer se caractérise au niveau histologique par une accumulation de peptides bêta-amyloïdes, ainsi que par la transformation au niveau cérébral

de la protéine de structure Tau sous une forme anormale. A terme, ces transformations microstructurelles vont entraîner un hypométabolisme et une atrophie corticale focalisés.

Les biomarqueurs visent à fournir des mesures quantitatives de ces changements morphologiques, métaboliques ou moléculaires. Notons que les modifications microstructurelles (beta amyloïdes et protéines Tau) sont bien plus spécifiques de la maladie d'Alzheimer que ne le sont les modifications morphologiques et métaboliques, qui se retrouvent dans d'autres pathologies neurodégénératives (même si la répartition spatiale des anomalies diffère d'une pathologie à l'autre).

En dehors de leur spécificité, ces biomarqueurs diffèrent aussi par leur précocité d'apparition au décours de la maladie. Les marqueurs A β et Tau, outre leur spécificité, présentent l'avantage d'être plus précoces, bien avant toute modification métabolique, structurelle, et bien évidemment clinique.

2. Les outils de mesure de ces changements

Pour apprécier ces indicateurs indirects de la maladie d'Alzheimer, plusieurs outils sont à disposition :

- Tomographie par Emission de Positons (TEP) amyloïde : cette technique d'imagerie quantifie le dépôt de plaque amyloïde au niveau cérébral. La Figure 4, ligne du bas, illustre bien l'hyperfixation croissante due aux dépôts amyloïdes au décours temporel de la pathologie.
- LCR : L'analyse du LCR prélevé par ponction lombaire permet de quantifier la concentration en peptide bêta-amyloïde A β 40 et A β 42 et en la protéine Tau, ces concentrations étant respectivement plus basses et plus élevées chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.
- TEP FDG : Cette modalité de TEP permet de cartographier l'hypométabolisme cérébral dû à la perte neuronale pathologique. (cf Figure 4 qui montre bien l'hypométabolisme qui s'installe au cours de la maladie).
- IRM : Cette technique d'imagerie structurale vise à mesurer l'atrophie cérébrale focalisée, due à la perte neuronale pathologique. La Figure 5 illustre l'atrophie corticale telle qu'on peut la voir sur IRM T1, notamment dans la région hippocampique.

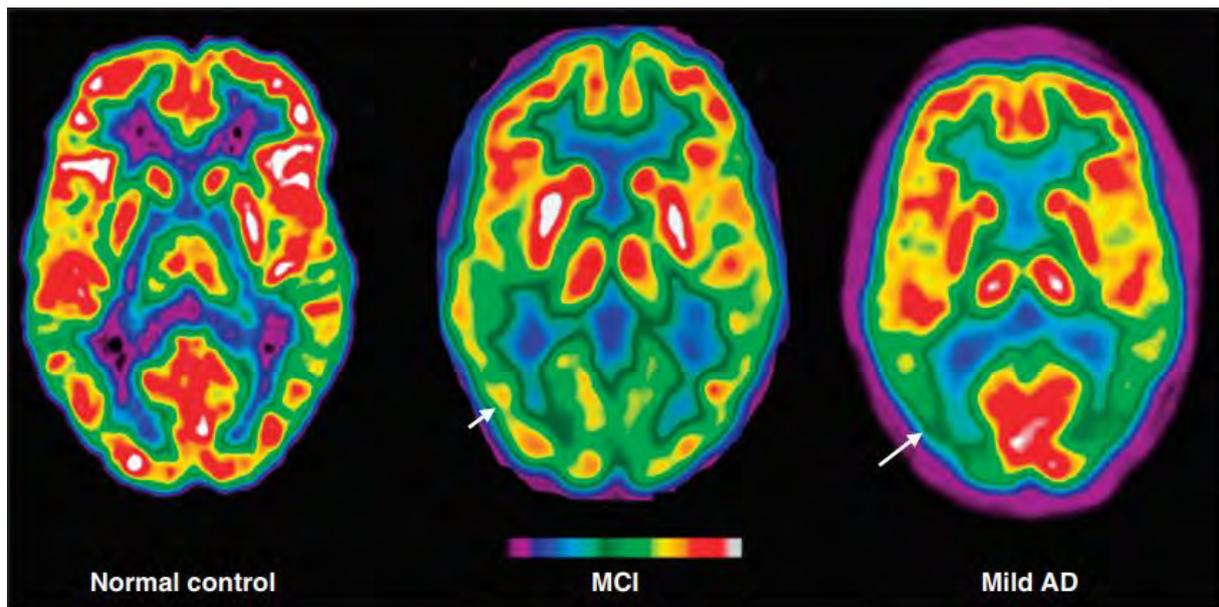


Figure 4 Profils spatiaux de l'imagerie PET FDG chez les patients sains (gauche), MCI (centre) et atteints de MA légère (droite) (d'après (19))
 La flèche montre l'hypométabolisme qui s'installe progressivement au niveau du cortex temporo-pariétal

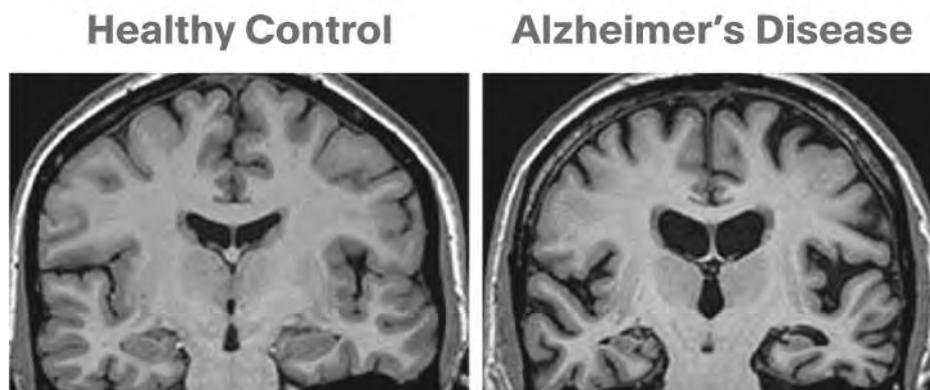


Figure 5 Atrophie corticale mesurée sur IRM T1 au décours de la MA (d'après (20))
 On remarque une atrophie diffuse du ruban cortical, mais plus marquée au niveau du cortex temporal et hippocampique

3. Performances respectives des biomarqueurs dans le diagnostic de la MA

Nous présentons ci-dessous les principaux résultats selon l'Etat de l'Art pour les biomarqueurs évoqués plus haut.

Le critère d'évaluation principal que nous avons préféré retenir est celui de la capacité du test à discriminer entre les MCI qui développeront une MA (notés par la suite pMCI pour progressive MCI) de ceux qui resteront stables (notés par la suite sMCI pour stable MCI).

Les critères quantitatifs pour mesurer la capacité prédictive varient d'une publication à l'autre. D'une manière générale, on distingue 2 façons de mesurer : soit le hazard ratio (HR) par régression de Cox, soit la précision par une analyse par courbe de ROC (exprimée en AUC, qui est un pourcentage).

Nous ne pouvons rapporter ci-dessous l'ensemble des résultats disponibles dans la littérature, tant le sujet est vaste et actif. Nous citerons quelques publications qui, selon nous, fournissent des résultats représentatifs.

a) L'imagerie PET amyloïde

De nombreuses études ont montré les différences significatives en termes de dépôt amyloïde mesuré par PET au cours de la progression de la MA ((21), (22)). Certains auteurs montrent un risque plus élevé de conversion vers la MA chez les patients ayant un PET amyloïde au 18F-florbetapir considéré comme pathologique (Hazard Ratio (HR) = 3.8 sur une période de suivi d'environ 30 mois) (23). Dans une autre étude (24), le HR de conversion sur 2 ans pour des patients ayant un 18F-florbetapir PET-scan positif était de 2.18, un chiffre cohérent avec (25), bien que le radiotracteur de cette dernière étude soit différent (AV45). Hatashita et al (26) ont étudié les valeurs prédictives positives et négatives du [11C]-PIB PET dans la prédiction de conversion de MCI vers la MA sur une période de 19 mois. La sensibilité était de 96.6% et la spécificité de 42.1%, pour une Valeur Prédictive Positive (VPP) de 56.8%.

b) L'imagerie PET FDG

Les résultats sont très variables d'une publication à l'autre ; une méta-analyse récente (27) sur 36 publications a montré la grande variabilité de résultats dans la littérature quant à la capacité prédictive du PET FDG ; la sensibilité variait de 56% à 100%, et la spécificité de 24% à 100%.

c) Les biomarqueurs du LCR

Ben Bouallègue et al. ont retrouvé un HR respectivement de 1.2 et 1.8 pour des mesures considérées comme pathologiques de la protéine A β 42 et la protéine Tau, soit un HR moins élevé que celui du PET FDG (3.8) évalué en parallèle dans cette étude. Dans (25), un HR de 3.9 a été retrouvé pour les biomarqueurs du LCR, en utilisant comme prédicteur non pas les valeurs isolées pour chaque molécule, mais le rapport A β 42/A β 40. Blennow et al (15) ont, eux, rapporté un HR de 4.76 en utilisant un autre rapport (pTau/A β 42).

d) *L'IRM T1*

Dans (28), les auteurs ont rapporté une précision de prédiction de conversion de 81% sur un horizon de 6 mois, et 73% sur un horizon de 1 an. Une précision similaire à 75% a été mesurée par Basaia et al (29).

e) *Combinaison de biomarqueurs et de tests neuropsychologiques*

De plus en plus d'études s'intéressent à la combinaison multimodale de plusieurs tests, afin de robustifier la prédiction de conversion.

Dans (30), les auteurs ont combiné biomarqueurs du LCR, IRM et l'Auditory Verbal Learning Test (AVLT) pour prédire une conversion à 3 ans. La combinaison de l'IRM et de l'AVLT était celle avec la plus forte valeur prédictive. 85% des patients positifs à chacun de ces 2 tests développaient une MA sous 3 ans, alors que seulement 5% des patients négatifs à chacun de ces 2 tests en développaient une. Notons que 50% des patients avaient des résultats discordants sur les 2 tests, et la précision de prédiction était alors bien plus faible (50%).

Khatri et al (31) ont combiné l'IRM T1, les biomarqueurs du LCR et le MMSE ; leur précision de prédiction à 3 ans était de 83%.

D. Objectifs de la présente étude

Nous avons vu dans l'analyse de la littérature que les résultats quantifiant la capacité des biomarqueurs à prédire une évolution vers la MA chez les sujets MCI sont assez disparates, aussi bien entre les différentes modalités qu'à l'intérieur même des études ciblant une modalité particulière.

D'autre part, le domaine de l'étude étant encore jeune, l'accent est principalement mis sur l'aspect technique de discrimination, mais on ne retrouve souvent que des critères d'évaluation plutôt théoriques (précision, HR, sensibilité, spécificité) qui ne rendent que partiellement compte de ce que serait la performance de chaque prédicteur au niveau individuel. Certaines interrogations licites n'y trouvent pas forcément réponse : où en est-on d'une intégration des biomarqueurs dans la pratique clinique quotidienne ? Si nous établissions aujourd'hui des recommandations basées sur les biomarqueurs, quelles fiabilités pourrait-on leur accorder dans le cadre du diagnostic au moment opportun pour un patient donné ?

Voici les questions auxquelles nous tenterons de répondre. Pour cela, nous allons présenter nos résultats obtenus sur une large cohorte multicentrique de patients MCI, stade clinique qui

représente à notre avis l'enjeu actuel du praticien dans le cadre du diagnostic au moment opportun (i.e. des troubles cognitifs au stade débutant).

L'objectif principal sera de prédire au niveau individuel, grâce aux scores neuropsychologiques et aux biomarqueurs mesurés au temps de l'inclusion, le devenir clinique des patients MCI, plus précisément de distinguer parmi eux ceux qui resteront stables (sMCI) de ce qui développeront effectivement une MA (pMCI).

L'accent sera mis sur des critères objectifs plus appropriés pour la pratique clinique que sont la Valeur Prédictive Positive (VPP) et la Valeur Prédictive Négative (VPN) de biomarqueurs pris isolément ou en combinaison.

II. Matériel et Méthodes

A. Participants

Les données utilisées dans cette thèse sont toutes tirées du projet Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ADNI (32). Cette étude longitudinale multicentrique, qui a débuté en 2003 aux Etats-Unis, avait pour but de tester si les biomarqueurs étaient capables de mesurer la progression vers une MA. Les patients inclus dans cette étude avaient tous une évaluation diagnostique à l'inclusion et à chaque visite de suivi.

Les critères diagnostiques étaient les suivants :

- *Participants normaux* (désignés CN par la suite, pour Control-Normal) : MMSE entre 24 et 30, pas de plainte mnésique, échelle Clinical Dementia Rating (CDR) (33) à 0.
- *Patients présentant une MA* (désignés MA par la suite) : MMSE entre 20 et 26, CDR à 0.5 ou 1, démence objectivée selon les critères NINCDS-ADRDA.
- *Patients MCI* (désignés MCI par la suite) : MMSE entre 24 et 30, plainte mnésique, déficit mnésique objectivé par la Wechsler Memory Scale Logical Memory II.

Le suivi de chaque patient était planifié tous les 6 mois, et le diagnostic initial était révisé à chaque visite de suivi. A la fin du suivi, la classe des patients MCI pouvait alors être scindée en 2 sous-groupes : les MCI dont le diagnostic change vers celui de MA au cours du suivi (désignés par la suite par **pMCI** pour progressive MCI), et ceux dont le diagnostic reste au stade MCI tout le long du suivi (désignés par la suite **sMCI** pour stable MCI).

Nous avons interrogé la base de données ADNI et recueilli les données de l'ensemble des patients CN, MA et MCI dont l'âge était compris entre 60 et 85 ans, dont le suivi était supérieur à 18 mois, et pour lesquels, à l'inclusion, nous avons à disposition au moins un des biomarqueurs suivants : IRM T1, ou PET FDG, ou marqueurs du LCR. Pour l'ensemble de ces biomarqueurs (IRM, PET, FDG), nous avons considéré les valeurs acquises au moment de l'inclusion dans l'étude, ainsi que leurs données neuropsychologiques à l'inclusion (MMSE, ADAS-COG, AVLT).

En ce qui concerne les marqueurs du LCR, la base ADNI fournissait les 3 mesures suivantes : A β 42, Tau, pTau.

En ce qui concerne les données d'imagerie (IRM et PET FDG), la base ADNI fournissait, en plus des données brutes, des données numériques calculées automatiquement sur les images.

Nous avons choisi d'isoler les données numériques suivantes :

- Pour l'IRM, 3 valeurs : volume de l'hippocampe (VHip), du cortex temporal mésial (VTemp), du cortex fusiforme (VFus)
- Pour le PET FDG, 1 valeur : la moyenne (μ PET) du signal au niveau des gyri angulaire, temporal et cingulaire postérieur

Nous avons préféré utiliser les données précalculées plutôt que les données brutes pour 2 raisons :

- la fiabilité des résultats : de nombreuses études ont utilisé ces données numériques dans le cadre du diagnostic précoce de la MA (par exemple (34), (35), (36))
- La reproductibilité des résultats : en travaillant sur ces données numériques disponibles à toute la communauté, et dont les modèles de calcul sont reconnus par tous, nous offrons la possibilité à la communauté de pouvoir vérifier nos résultats, et de limiter le biais d'interprétation des résultats

Dans la suite, le terme « prédicteur » désignera toute valeur quantitative mesurée à l'inclusion et à même de prédire l'évolution clinique future d'un sujet MCI. Il peut donc désigner indifféremment les scores neuropsychologiques, les données d'imagerie ou les mesures sur le LCR.

L'objectif de l'étude est donc de prédire l'évolution clinique des sujets MCI (classes MCI ou pMCI connue a posteriori en fin d'étude pour chacun des patients MCI) en n'utilisant que les prédicteurs à l'inclusion (MMSE, ADAS-Cog, AVLT, A β 42, Tau, pTau, VHip, VTemp, VFus, μ PET).

B. Etude statistique descriptive

Les quatre groupes diagnostiques (CN, sMCI, pMCI, MA) ont été comparés quant à leurs variables socio-démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation), pour vérifier que ces dernières variables ne puissent constituer des biais de l'étude. La comparaison a été menée par ANOVA avec une p-value de seuil à 0.05.

Les quatre groupes ont ensuite été comparés sur leurs données prédictives, par ANOVA corrigée pour l'âge et le sexe.

C. Etude prédictive

1. Hazard ratio

Au sein du groupe des MCI, nous avons calculé le Hazard ratio pour chacune des variables prédictives prises isolément, puis prises dans leur ensemble.

L'étude a été faite par analyse de survie selon un modèle de régression de Cox.

2. Prédiction individuelle

Pour aboutir à une prédiction de qualité au niveau individuel du statut sMCI / pMCI, nous avons recouru à une procédure algorithmique classique, dont le principe est détaillé dans l'annexe 0.

Cette procédure algorithmique prend en entrée un prédicteur étudié, et le transforme en une valeur numérique unique comprise entre 0 et 1, qui positionne le sujet sur le continuum CN (valeur 0) → MA (valeur 1). Nous avons appelé cette valeur numérique CI pour Continuum Index. Notons que nous pouvons créer, pour un sujet donné, autant de CI que nous le voulons en fonction des prédicteurs étudiés. Ainsi, CI_{IRM} désigne le CI calculé à partir de l'IRM seule, $CI_{IRM,PET}$ le CI calculé à partir de l'IRM combinée avec le PET, $CI_{psy,IRM,PET}$ le CI calculé à partir de l'IRM combinée avec le PET et les données neuropsychologiques, et ainsi de suite.

Cette procédure a 3 avantages :

- Elle augmente le pouvoir discriminatif du prédicteur (ou des prédicteurs combinés)
- Elle permet de combiner plusieurs prédicteurs entre eux si besoin, et de les agréger ainsi en une seule valeur de sortie
- Elle peut être utilisée comme une valeur continue pour positionner le sujet sur le continuum pathologique, mais on peut la simplifier en un indicateur binaire : si la valeur continue est supérieure à 0.5, on considère le sujet comme pMCI, et si elle est inférieure à 0.5, on considère le sujet comme sMCI.

Nous avons évalué avec ce modèle la capacité prédictive de chacun des prédicteurs pris à part, puis de l'ensemble des prédicteurs pris conjointement. La capacité prédictive a été quantifiée par les valeurs suivantes : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, précision et Area Under the Curve (AUC) telle que mesurée par analyse ROC.

III. Résultats

A. Population d'étude

Au total, 1999 sujets ont été inclus dans l'étude, dont 642 CN, 979 MCI et 378 MA.

Les données démographiques de la population d'étude sont regroupées dans le Tableau 1. Aucune différence significative n'a été observée entre les 3 groupes diagnostiques, que ce soit en termes d'âge, de sexe, ou de niveau d'éducation.

	CN	MCI	MA	ANOVA (pValue)
Age (années)	73,9 +/- 5,2	73,8 +/- 5,7	74,4 +/- 6,0	0,62
Sexe (F/H)	327/315	561/418	162/216	0,06
Niveau d'éducation (années)	16,4 +/- 2,6	16,2 +/- 2,5	16,1 +/- 2,0	0,64

*Tableau 1 Données démographiques des 3 groupes diagnostiques à l'inclusion
Aucune différence significative n'a été relevée entre les 3 groupes, que ce soit au niveau de l'âge, du sexe ou du niveau d'éducation*

Parmi les patients MCI :

- 537 avaient eu une IRM à l'inclusion (331 sMCI, 206 pMCI)
- 561 avaient eu un PET FDG à l'inclusion (375 sMCI, 186 pMCI)
- 385 avaient eu une ponction lombaire à l'inclusion (228 sMCI, 157 pMCI).
- 230 avaient eu les 3 biomarqueurs à l'inclusion (145 sMCI, 85 pMCI).

Le suivi moyen des patients MCI était de 35 mois (+/-23).

Au cours des visites de suivi, parmi les 979 MCI, 321 patients (33%) avaient vu leur diagnostic réévalué en celui de MA, alors que pour 658 d'entre eux (67%), le diagnostic initial n'avait pas été modifié. L'étude regroupe donc 321 pMCI et 658 sMCI.

Les données démographiques des deux sous classes de patients MCI sont regroupées dans le Tableau 2. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes diagnostiques, que ce soit en termes d'âge, de sexe, ou de niveau d'éducation.

	sMCI	pMCI	ANOVA (pValue)
Age (années)	73,6 +/- 5,9	74,4 +/- 5,3	0,13
Sexe (F/H)	381/277	180/141	0,58
Niveau d'éducation (années)	16,0 +/- 2,9	15,7 +/- 2,8	0,22

*Tableau 2 Données démographiques des sous-groupes sMCI et pMCI
Aucune différence significative n'a été relevée entre les sMCI et les pMCI, que ce soit au niveau de l'âge, du sexe ou du
niveau d'éducation*

B. Etude descriptive

En ce qui concerne la comparaison sMCI versus pMCI, une différence significative a été observée pour l'ensemble des scores neuropsychologiques et des biomarqueurs à l'inclusion, ainsi que de leur combinaison (cf

Tableau 3).

Ce fait était attendu pour les données d'imagerie et de LCR, comme l'illustre la Figure 2 : les atteintes biologiques précèdent en moyenne les troubles cognitifs et leurs répercussions fonctionnelles, il est donc logique que l'on trouve une atteinte organique plus marquée chez les pMCI. Le fait que les scores neuropsychologiques soient eux aussi significativement différents à l'inclusion est plus surprenant de prime abord, car cela suggère que l'on aurait pu prédire dès le départ si les sujets MCI allaient développer une MA ou non, en se basant simplement sur ces scores. Ce résultat ne reflète toutefois qu'un effet de groupe, et non un effet au niveau individuel.

	sMCI	pMCI	ANOVA (pValue)
MMSE	28,1 +/- 1,6	26,9 +/- 1,7	10 ⁻¹⁵
ADAS	4,8 +/- 2,6	3,0 +/- 2,3	6.10 ⁻¹⁵
AVLT	8,3 +/- 3,4	12,9 +/- 4,3	10 ⁻³⁶
CI _{IRM}	0,29 +/- 0,33	0,65 +/- 0,34	10 ⁻³⁰
CI _{PET}	0,29 +/- 0,25	0,56 +/- 0,29	10 ⁻²⁷
CI _{LCR}	0,43 +/- 0,37	0,72 +/- 0,24	10 ⁻¹⁶
CI _{combiné}	0,19 +/- 0,21	0,71 +/- 0,28	10 ⁻³¹

Tableau 3 Comparaison statistique des valeurs des scores neuropsychologiques et des Continuum Index des biomarqueurs, entre sMCI et pMCI.

Pour rappel, CI = Continuum Index, valant 0 pour un sujet considéré comme normal, et 1 pour un sujet considéré comme atteint de MA.

CI_{IRM} désigne le CI calculé à partir des données de l'IRM, CI_{PET} à partir du PET FDG, CI_{LCR} à partir du LCR, et CI_{combiné} à partir des données combinées des biomarqueurs et des scores neuropsychologiques.

La dernière colonne présente la pValue de comparaison selon un modèle ANOVA. Pour tous les prédicteurs, une différence significative a été observée entre sMCI et pMCI (pValue < 0,05)

La Figure 6 montre à titre indicatif les histogrammes du MMSE et du CI combiné en fonction des sous-classes sMCI et pMCI. Le recouvrement des scores du MMSE est assez important entre sMCI et pMCI, et beaucoup moins marqué en ce qui concerne le CI combiné.

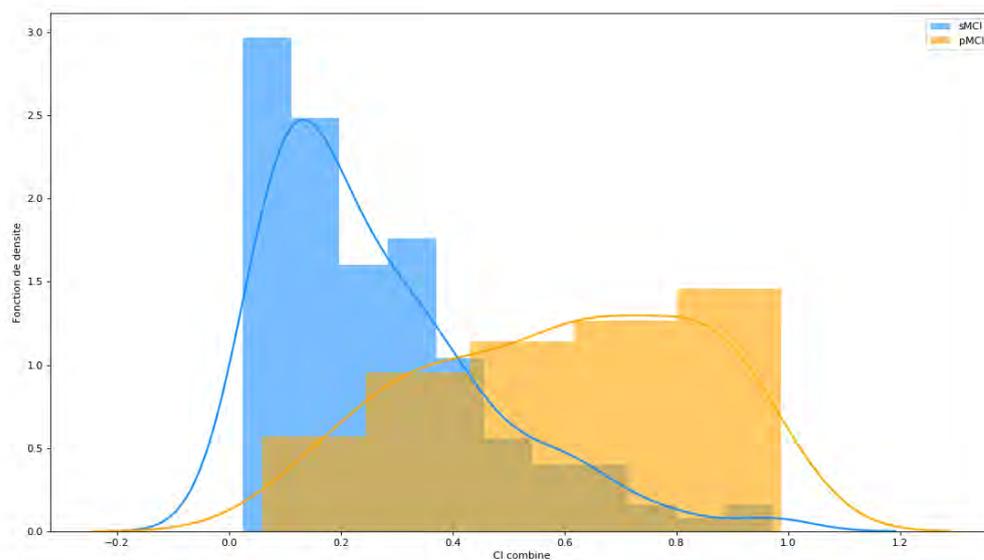
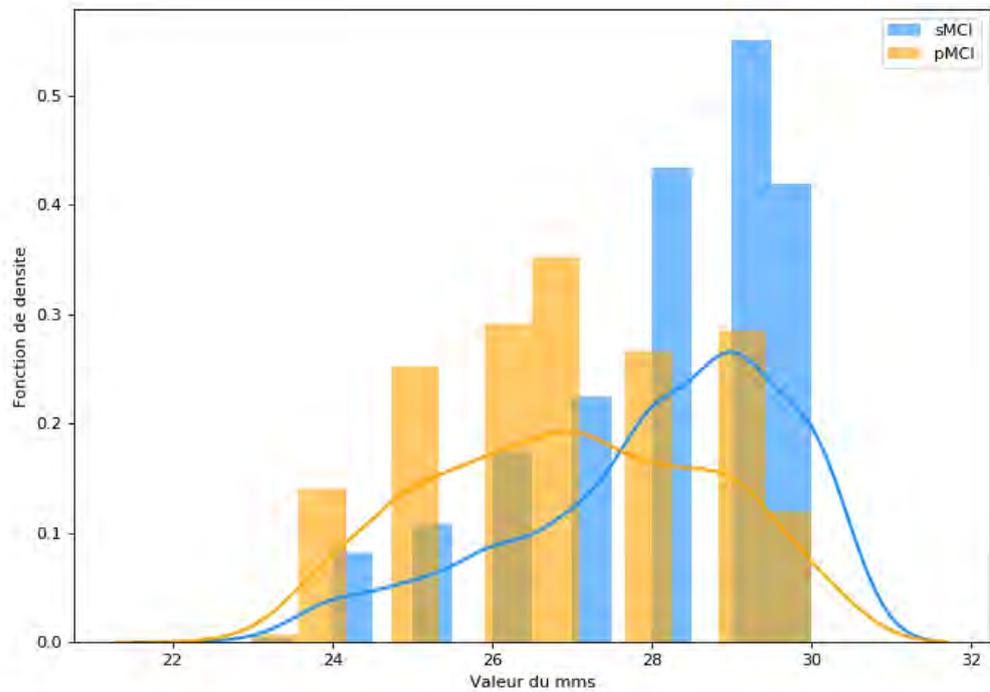


Figure 6 Histogramme et fonction de densité pour le MMSE (en haut) et pour le $CI_{\text{combiné}}$ (en bas), en fonction des sous classes de MCI (sMCI et pMCI).

Les histogrammes des sMCI et des pMCI se chevauchent de manière importante au niveau du MMSE (figure du haut), présageant d'une difficulté à discriminer entre les 2 groupes en se basant sur cette valeur unique.

Les histogrammes du score combiné (figure du bas) illustrent une différence bien plus marquée entre les 2 groupes.

L'annexe 2 présente quelques résultats de l'analyse de survie : pour le prédicteur avec le plus haut HR (i.e. le prédicteur combiné), celui avec le plus faible HR (i.e. le MMSE). Les HR correspondants sont consultables dans le Tableau 4. Pour tous les prédicteurs, le HR était supérieur à 1 : ainsi, pour chaque prédicteur, un score péjoratif est un facteur de risque de développer une MA. Les HR des scores neuropsychologiques sont tous plus faibles que ceux des biomarqueurs, suggérant que ce sont de moins bons prédicteurs de conversion.

Prédicteur	Hazard Ratio
MMSE	2.52
ADAS	3.61
AVLT	3.14
IRM	4.61
PET	4.45
LCR	5.0
Combiné	6.72

Tableau 4 Hazard ratios des scores neuropsychologiques, des biomarqueurs et de la combinaison de tous ces prédicteurs, selon le modèle de Cox

Le Tableau 5 regroupe les valeurs de sensibilité, spécificité, VPN, VPP et précision pour les tests neuropsychologiques et les biomarqueurs.

Le biomarqueur du LCR seul se distingue assez nettement de par sa sensibilité et sa VPN plus élevées que les autres. Toutefois, sa spécificité et sa précision sont les plus faibles.

La meilleure spécificité est attribuée au MMSE, mais celle du PET et de l'IRM sont très proches. La meilleure VPP est celle de l'IRM, mais tous les prédicteurs se valent sensiblement sur ce critère de fiabilité.

Si aucun biomarqueur ne se distingue vraiment des autres sur l'ensemble des critères de fiabilité, ce n'est pas le cas du CI combiné, qui présente à la fois les meilleures spécificité, VPN et précision.

Prédicteur	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Précision
MMSE	0.4	0.81	0.57	0.68	0.65
ADAS	0.64	0.73	0.6	0.76	0.7
AVLT	0.67	0.67	0.56	0.76	0.67
IRM	0.66	0.77	0.64	0.78	0.73
PET	0.64	0.79	0.58	0.8	0.73
LCR	0.87	0.5	0.55	0.85	0.65
Combiné	0.63	0.85	0.75	0.8	0.79

Tableau 5 Performances comparées des tests neuropsychologiques et des biomarqueurs

La Figure 7 illustre l'analyse ROC ; la légende associée à chaque courbe indique l'AUC.

Là encore, on constate que les prédicteurs pris isolément ont des performances équivalentes (hormis l'AVLT et le MMSE, plus faibles), alors que le prédicteur combiné se distingue nettement avec une AUC de 0,85.

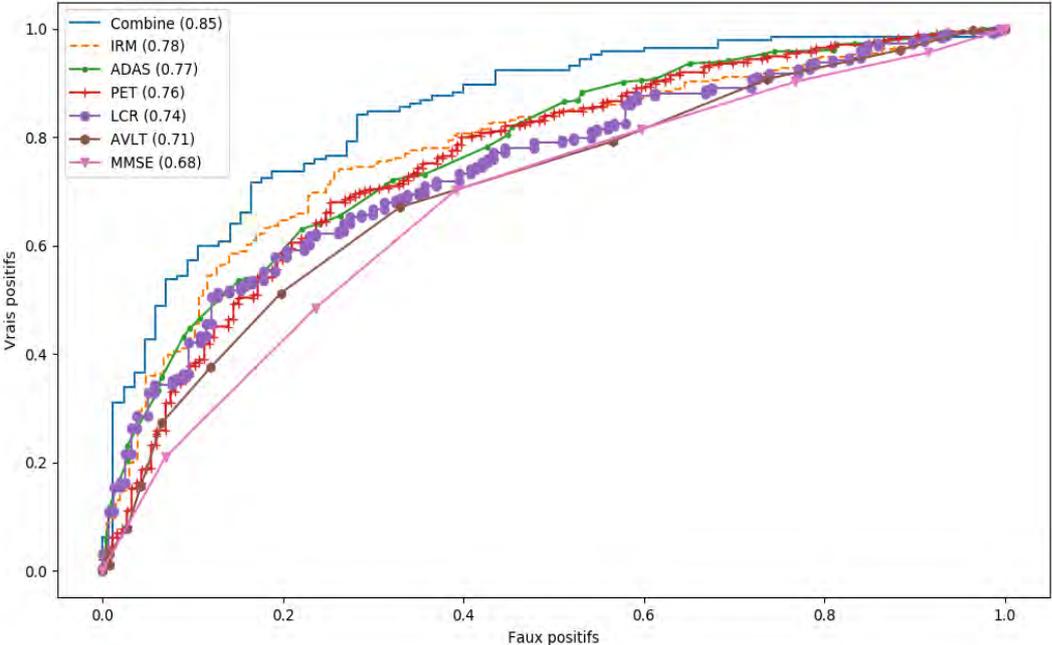


Figure 7 Courbes ROC des différents prédicteurs. Pour chacun d'eux, la légende en haut à gauche indique l'AUC.

IV. Discussion

Notre étude, basée sur le suivi multicentrique de 979 MCI sur une période moyenne de 35 mois, a étudié l'évolution clinique de ces patients, à savoir si leurs troubles cognitifs restaient stables sur cette période ou s'ils s'aggravaient suffisamment pour que leur diagnostic soit révisé et qu'une véritable MA soit objectivée. Nous avons alors comparé la capacité de différents scores neuropsychologiques et des biomarqueurs, tels que mesurés à l'inclusion, à prédire l'évolution clinique de ces patients MCI au cours de la période d'étude.

Le tableau 3 suggère que, dès la phase d'inclusion, il y avait une différence significative entre les groupes sMCI et pMCI pour l'ensemble des prédicteurs. Ceci était attendu pour les données d'imagerie et de LCR, si l'on s'en réfère à la Figure 2. Les atteintes biochimiques, morphologiques et métaboliques précèdent leur répercussion cognitive, et il paraît logique que les individus qui vont évoluer vers une MA aient des atteintes organiques avant même qu'elles ne se traduisent en une démence avérée par les scores neuropsychologiques.

Il est plus surprenant de constater que, dès l'inclusion, les données neuropsychologiques étaient significativement différentes entre les 2 groupes. Dès lors, pourquoi ne pourrait-on donc pas prédire l'évolution clinique à l'aide de ces simples tests neuropsychologiques, plus simples et moins coûteux que les examens paracliniques ? Un élément de réponse est illustré par les histogrammes (cf Figure 6), où l'on remarque qu'il y a un important recouvrement des scores neuropsychologiques entre les 2 groupes. Cette différence au niveau des groupes devient alors plus difficilement exploitable lorsque l'on passe à l'échelle de l'individu. Par exemple, pour un patient MCI donné dont on cote le MMSE à 27, on s'aperçoit qu'il peut autant être affecté au groupe des sMCI ou des pMCI. Doit-on présager qu'il va évoluer vers une MA et anticiper une prise en charge adaptée, ou estimer qu'il devrait rester stable et en rester à une simple surveillance ?

Par contre, si l'on examine les histogrammes du score combiné où les examens paracliniques ont été intégrés, on voit que le recouvrement inter-groupes est moins important ; pour un individu donné, on peut espérer une prédiction plus fiable. Nous en reparlerons plus loin, lorsque nous analyserons les performances de chaque score en termes de valeurs prédictives positives et négatives.

La différence significative inter groupes nous a emmené à penser que les scores neuropsychologiques et les biomarqueurs auraient tous une certaine capacité à prédire l'évolution clinique ; ceci est quantitativement confirmé par l'étude de survie (cf Tableau 4). Les hazard ratio sont en effet tous plus grands que 1 ; en d'autres termes, pour chaque prédicteur, avoir un score péjoratif expose à un risque plus élevé d'évoluer effectivement vers une MA. Les hazard ratio sont systématiquement plus faibles pour les scores neuropsychologiques que pour les biomarqueurs ; encore une fois, ceci semble logique si l'on s'en réfère à la Figure 2.

Remarquons que la combinaison des prédicteurs entre eux mène au hazard ratio le plus élevé ; cette supériorité sera étayée ci-dessous, dans l'analyse prédictive au niveau individuel.

Le tableau 5 présente divers indicateurs de fiabilité pour la prédiction individuelle. Analysons dans un premier temps les résultats des prédicteurs en les considérant indépendamment.

Le biomarqueur du LCR seul se distingue assez nettement de par sa sensibilité et sa VPN plus élevées que les autres. Autrement dit, un test négatif sur LCR suggère mieux que les autres prédicteurs que le sujet MCI est un sMCI, et donc qu'il devrait rester stable sur le plan cognitif pendant au moins les 3 ans à venir. Par contre, un test positif a beaucoup moins de valeur informative.

La meilleure spécificité est attribuée au MMSE, mais celle du PET et de l'IRM sont très proches. La meilleure VPP est celle de l'IRM, mais tous les prédicteurs se valent sensiblement sur ce critère de fiabilité.

La Figure 7 étudie de manière plus globale les performances respectives de chaque prédicteur via l'AUC, qui constitue un indice de pouvoir discriminatif. On constate que l'ADAS, l'IRM, le PET et le LCR ont une AUC du même ordre, alors que l'AVLT et le MMSE sont inférieurs.

En résumé, on constate qu'**aucun biomarqueur ne se distingue vraiment des autres sur l'ensemble des critères de fiabilité** pour prétendre à lui seul être un candidat fiable à la prédiction individuelle de conversion vers la MA.

Si l'on considère désormais la combinaison de tous les prédicteurs ensemble, on obtient alors un prédicteur combiné qui paraît supérieur à chacun pris isolément. La courbe ROC est nettement au-dessus avec une meilleure AUC, la précision est meilleure, la spécificité et le VPP sont meilleures, et la VPN reste compétitive avec celle du LCR pris seul. En combinant les 3 tests neuropsychologiques avec les 3 biomarqueurs, nous obtenons un marqueur combiné qui **prédit correctement au niveau individuel dans environ 80% des cas** une stabilisation des troubles cognitifs ou une évolution vers une démence de type MA, et ce dans les 3 ans à venir.

Cette précision peut paraître modeste, dans le sens où le résultat, erroné une fois sur 5, n'est probablement pas suffisamment fiable pour envisager une utilisation à grande échelle. Elle est toutefois cohérente avec les résultats actuels de la littérature, notamment la plus haute retrouvée à 83% par Khatri et al (31) sur une même période moyenne de suivi de 3 ans, bien que les effectifs de leur étude soient moindres que la nôtre (35 sMCI contre 42 pMCI).

Plusieurs études ont comparé la capacité prédictive de l'analyse visuelle posée par un radiologue à une analyse numérique automatique : pour l'IRM (37), pour l'imagerie PET amyloïde (38), pour l'imagerie PET FDG (39) et pour la combinaison de biomarqueurs (40). Dans tous les cas, les valeurs prédictives automatiques, légèrement inférieures à celles trouvées dans notre étude, étaient comparables voire supérieures à l'analyse visuelle. Ces résultats sont cruciaux dans le sens où ils ouvrent la voie à une automatisation et une standardisation des analyses des biomarqueurs, à tout le moins pour la maladie d'Alzheimer. Les méthodes automatiques, qui présentent l'avantage de ne pas varier d'un opérateur à l'autre, sont aussi plus adaptées au domaine de la recherche, où il peut être coûteux en temps de devoir analyser visuellement des centaines voire des milliers d'images au sein d'une même étude. Parmi ces méthodes automatiques, nous considérons que la nôtre emmène un avantage dans l'analyse et la présentation des résultats. La procédure que nous avons promue donne un résultat numérique unique compris entre 0 (sujet contrôle) et 1 (patient MA), et peut ainsi placer simplement n'importe quel sujet sur le continuum de la pathologie. Nous espérons que ce genre de procédure pourrait simplifier l'utilisation et l'interprétation des examens complémentaires dans le cadre de la MA, que ce soit l'IRM, le PET FDG ou le LCR, isolés ou combinés.

Nous avons voulu aller plus loin dans la réflexion en nous replaçant du point de vue de la pratique quotidienne de médecine générale. Nous nous sommes posés la question : en l'état

actuel de la performance des différents tests, quelle serait la meilleure stratégie d'utilisation de ces tests pour le médecin généraliste, lorsqu'il est confronté à un patient présentant des troubles cognitifs légers ? Même si la combinaison des tests neuropsychologiques avec l'IRM, le PET FDG et le LCR montre la meilleure précision, il nous paraît démesuré de devoir prescrire l'ensemble de ces tests à la population de patients avec des troubles cognitifs légers, tant sur le plan déontologique que pragmatique et économique. Nous avons opté pour l'idée qu'il fallait mettre en place une stratégie simple, sans modifier l'attitude recommandée par la HAS pour le médecin généraliste, i.e. utiliser en première intention le MMSE et l'IRM. La Figure 8 présente ce que nous avons dénommé la séquence ambulatoire. Dans celle-ci, le médecin généraliste, face à un sujet présentant des troubles cognitifs légers objectivés par le MMSE, peut prescrire une IRM, sur laquelle le continuum index sera calculé. Si ce test est négatif, le sujet est classé comme sMCI, et nous considérons alors qu'il restera cognitivement stable pendant au moins 3 ans ; les investigations peuvent s'arrêter là, et le médecin peut rassurer son patient quant à une éventuelle progression vers une MA et se contenter d'un suivi rapproché sur le plan cognitif. Si par contre le test est positif, cela va demander une confirmation. Le patient va être adressé à une consultation spécialisée, où la batterie de tests complète sera menée afin de calculer le continuum index combiné. Le statut sMCI ou pMCI sera évalué en fonction de cet indice combiné, et si le sujet est considéré comme pMCI, une prise en charge adaptée sera planifiée. Les performances prédictives de cette séquence ont été estimées : précision = 0,79, VPP = 0,8, VPN = 0,78. Étonnamment, ces performances restent très proches du cas où nous aurions d'emblée utilisé l'ensemble des prédicteurs, tout en étant plus adapté en termes de pratique clinique et de coût de Santé Publique.

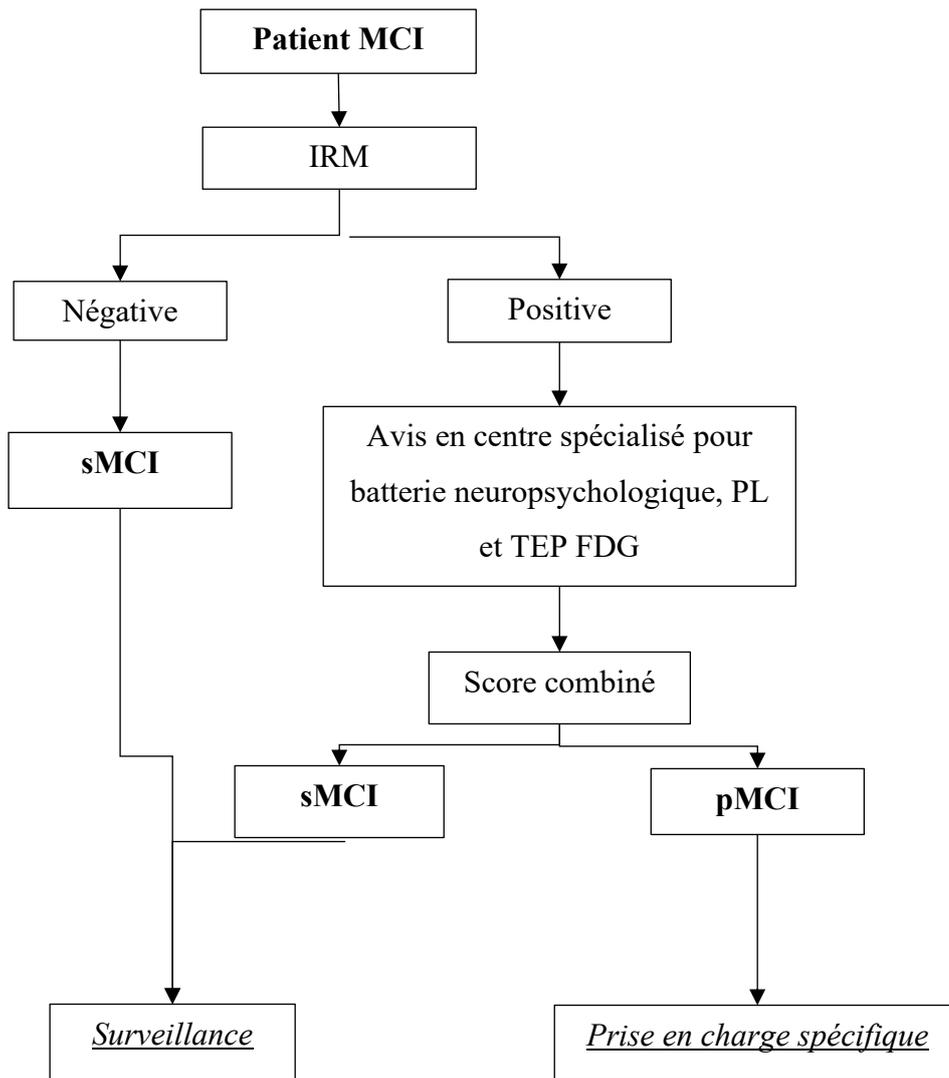


Figure 8 Séquence ambulatoire

Notre étude présente quelques limites, notamment sur la population d'étude. En effet, nous avons ciblé les sujets MCI, qui est connue comme une classe hétérogène sur le plan pathologique. Même si, pour 33% d'entre eux (les pMCI), l'évolution s'est faite vers une MA avérée, la majeure proportion de cette population a un statut pathologique inconnu. Les 67% restants vont-ils eux aussi évoluer vers une MA, mais au-delà de la période d'étude ? Ou bien leurs troubles cognitifs sont-ils dus à d'autres pathologies (autres démences apparentées, dépression, etc) ? Malheureusement, l'information n'est pas disponible dans la base ADNI. Si cela avait été le cas, nous aurions pu scinder la population initiale des MCI en différentes sous-classes diagnostiques (en fonction de la pathologie finale vers laquelle chaque patient va évoluer), et étudier la capacité des tests neuropsychologiques et des biomarqueurs à classer les patients à l'inclusion dans chacune de ces sous-classes. Nous aurions été dans ce cas plus proche de la pratique clinique, et non d'une vision binaire.

Plusieurs questions importantes n'ont pas été abordées dans l'étude.

Nous avons en effet parlé de prise en charge adaptée au cas où le patient serait considéré comme un pMCI. En pratique, qu'en est-il de cette prise en charge, tant au plan médicamenteux que non médicamenteux ? Quelles sont les mesures ayant prouvé leur efficacité dans le ralentissement de la progression du statut MCI au statut de MA pour ces patients ?

Une autre problématique est éthique. Si l'on dépasse le cadre de la recherche, et que l'on se replace dans le contexte de la relation médecin-malade, quel est l'intérêt de diagnostiquer plus tôt une maladie pour laquelle nous n'avons pas à ce jour de thérapeutique réellement efficace ? Y a-t-il un intérêt direct pour le patient à connaître ce diagnostic ? Cette problématique éthique sera développée dans mon mémoire de DES.

V. Conclusion

Nous nous sommes intéressés dans ce travail au diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, plus précisément à essayer de savoir si, pour un patient donné présentant des déficits cognitifs encore légers, nous pouvions prédire au niveau individuel une évolution vers une maladie d'Alzheimer avérée dans les 3 ans à venir.

Nous avons vu que les biomarqueurs (IRM, PET FDG, analyse du LCR) prédisaient mieux le devenir clinique que les scores neuropsychologiques. Parmi ces 3 modalités, aucune ne s'est révélée comme significativement plus performante que les autres. Par contre, la combinaison de ces biomarqueurs avec les scores neuropsychologiques était un bien meilleur prédicteur, avec une précision aux alentours de 80%.

Nous avons aussi essayé de définir une conduite à tenir diagnostique à la fois adaptée à la pratique ambulatoire et en étroite collaboration avec des équipes spécialisées. Cette conduite à tenir offre une précision qui reste juste en dessous de 80%. Ce chiffre reste modeste, mais il a le mérite de montrer ce qu'il reste à accomplir si nous voulons transposer les avancées scientifiques dans le domaine vers la pratique quotidienne.

De futures études pourraient approfondir cet aspect de la pratique à grande échelle, notamment en revoyant les critères d'inclusion (par exemple les patients se présentant spontanément en consultation de médecine générale pour un trouble mnésique), et ceux de classification (par exemple en ne se limitant pas à la distinction sMCI/pMCI mais en essayant de prédire vers quel type de démence le sujet va évoluer, si jamais il évolue réellement vers une démence).

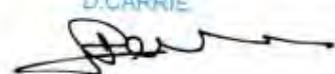
Vu
Toulouse le 14/09/2021



Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

Toulouse, le 14/09/2021

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D. CARRIE



VI. Bibliographie

1. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
2. Dementia [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med.* oct 2018;131(10):1161-9.
4. Brooker D, La Fontaine J, Evans S, Bray J, Saad K. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: Alzheimer's COoperative Valuation in Europe recommendations. *Int J Geriatr Psychiatry.* juill 2014;29(7):682-93.
5. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1148883/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* juill 1984;34(7):939-44.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* nov 1975;12(3):189-98.
8. Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 9 nov 2002;31(36):1696-9.
9. Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman KI, Delis DC. Clock drawing: A neuropsychological analysis. New York, NY, US: Oxford University Press; 1994. vi, 182 p. (Clock drawing: A neuropsychological analysis).
10. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
11. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983 1982;17(1):37-49.
12. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* mars 1999;56(3):303-8.
13. ADNI | Study Design [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <http://adni.loni.usc.edu/study-design/>

14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* août 2007;6(8):734-46.
15. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* juin 2014;13(6):614-29.
16. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):270-9.
17. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):263-9.
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 J Alzheimers Assoc.* avr 2018;14(4):535-62.
19. Wu L, Rosa-Neto P, Gauthier S. Use of biomarkers in clinical trials of Alzheimer disease: from concept to application. *Mol Diagn Ther.* 1 déc 2011;15(6):313-25.
20. MRI Can Help Diagnose Alzheimer's Disease [Internet]. Omega PDS. 2019 [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.omegapds.com/mri-can-help-diagnose-alzheimers-disease/>
21. Visser PJ, Knopman DS. Amyloid imaging in the prediction of Alzheimer-type dementia in subjects with amnesic MCI. *Neurology.* 8 sept 2009;73(10):744-5.
22. Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, Aalto S, Vahlberg T, Någren K, et al. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Neurology.* 22 mars 2011;76(12):1085-90.
23. Ben Bouallègue F, Mariano-Goulart D, Payoux P. Comparison of CSF markers and semi-quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease diagnosis and in cognitive impairment prognosis using the ADNI-2 database. *Alzheimers Res Ther.* 26 avr 2017;9:32.
24. Sørensen A, Blazhenets G, Schiller F, Meyer PT, Frings L, for the Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid biomarkers as predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia: a comparison of methods. *Alzheimers Res Ther.* 19 nov 2020;12(1):155.
25. Sorensen A, Blazhenets G, Schiller F, Meyer P, Frings L. Prediction of conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia: a comparison of different PET and CSF amyloid markers. *J Nucl Med.* 1 mai 2020;61(supplement 1):282-282.
26. Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease with PET Biomarkers of Beta Amyloid and Neuronal Dysfunction. *PLOS ONE.* 14 juin 2013;8(6):e66877.

27. Smailagic N, Lafortune L, Kelly S, Hyde C, Brayne C. 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *J Alzheimers Dis.* 64(4):1175-94.
28. Popuri K, Ma D, Wang L, Beg MF. Using machine learning to quantify structural MRI neurodegeneration patterns of Alzheimer's disease into dementia score: Independent validation on 8,834 images from ADNI, AIBL, OASIS, and MIRIAD databases. *Hum Brain Mapp.* 2 juill 2020;41(14):4127-47.
29. Basaia S, Agosta F, Wagner L, Canu E, Magnani G, Santangelo R, et al. Automated classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using a single MRI and deep neural networks. *NeuroImage Clin.* 18 déc 2018;21:101645.
30. Heister D, Brewer JB, Magda S, Blennow K, McEvoy LK. Predicting MCI outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers. *Neurology.* 25 oct 2011;77(17):1619-28.
31. Khatri U, Kwon G-R. An Efficient Combination among sMRI, CSF, Cognitive Score, and APOE ϵ 4 Biomarkers for Classification of AD and MCI Using Extreme Learning Machine. *Comput Intell Neurosci.* 2020;2020:8015156.
32. ADNI | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <http://adni.loni.usc.edu/>
33. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* juin 1982;140:566-72.
34. Zandifar A, Fonov V, Coupé P, Pruessner J, Collins DL, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A comparison of accurate automatic hippocampal segmentation methods. *NeuroImage.* 15 juill 2017;155:383-93.
35. Mueller SG, Yushkevich PA, Das S, Wang L, Van Leemput K, Iglesias JE, et al. Systematic comparison of different techniques to measure hippocampal subfield volumes in ADNI2. *NeuroImage Clin.* 27 déc 2017;17:1006-18.
36. Li K, Chan W, Doody RS, Quinn J, Luo S. Prediction of conversion to Alzheimer's disease with longitudinal measures and time-to-event data. *J Alzheimers Dis JAD.* 2017;58(2):361-71.
37. Westman E, Cavallin L, Muehlboeck J-S, Zhang Y, Mecocci P, Vellas B, et al. Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PloS One.* 2011;6(7):e22506.
38. Schreiber S, Landau SM, Fero A, Schreiber F, Jagust WJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison of Visual and Quantitative Florbetapir F 18 Positron Emission Tomography Analysis in Predicting Mild Cognitive Impairment Outcomes. *JAMA Neurol.* oct 2015;72(10):1183-90.
39. Kang JM, Lee J-Y, Kim YK, Sohn BK, Byun MS, Choi JE, et al. Visual Rating and Computer-Assisted Analysis of FDG PET in the Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment. *Mol Diagn Ther.* août 2018;22(4):475-83.

40. Liu Y, Mattila J, Ruiz MÁM, Paajanen T, Koikkalainen J, van Gils M, et al. Predicting AD conversion: comparison between prodromal AD guidelines and computer assisted PredictAD tool. PloS One. 2013;8(2):e55246.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : modèle prédictif sur le continuum CN → MA

Nous proposons dans ce modèle est qu'un individu MCI se situe quelque part sur le continuum CN → MA. Si on modélise chacun des groupes CN et MA, on peut en déduire les probabilités pour un sujet MCI donné d'appartenir à chacun de ces groupes. On peut ensuite combiner ces 2 probabilités dans un modèle statistique d'agrégation, dont la valeur en sortie sera représentative de la position du sujet dans le continuum (cf Figure 10).

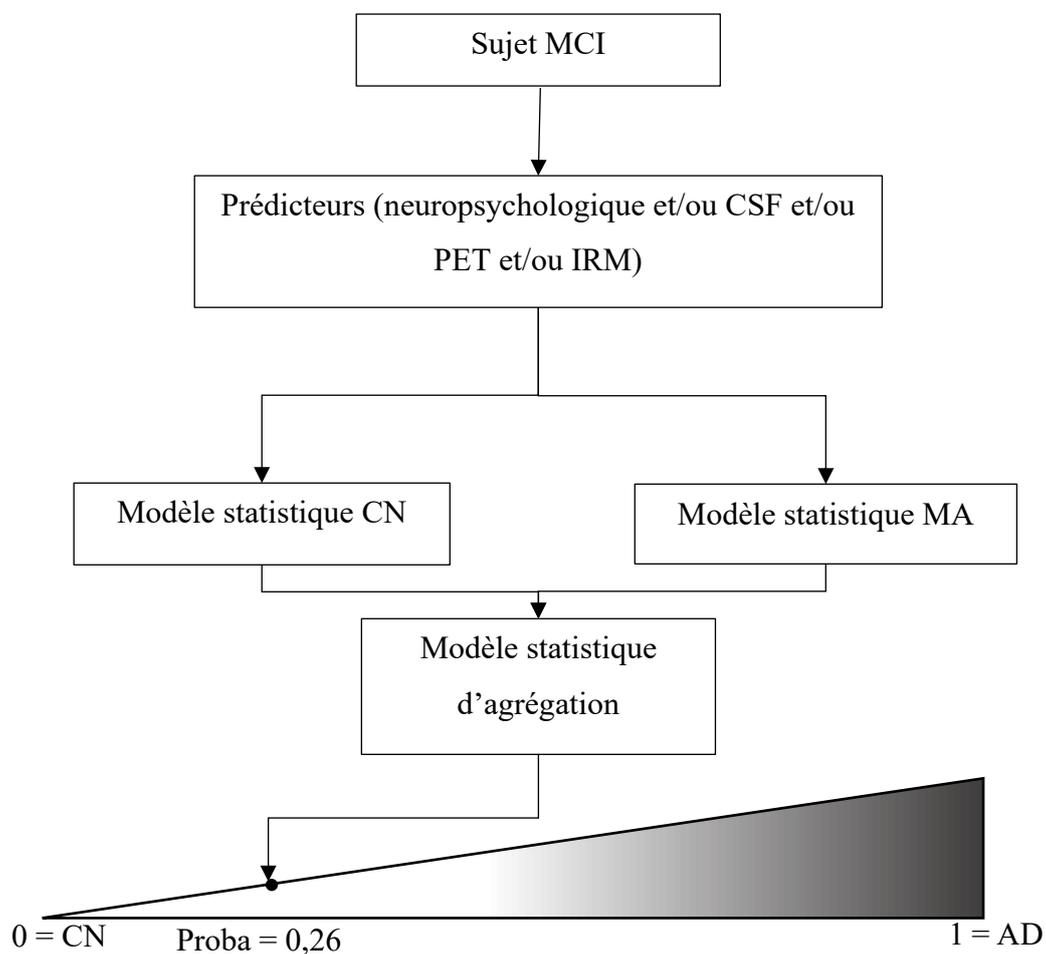


Figure 10 Illustration du modèle de prédiction de la position d'un sujet sur le continuum CN → MA

Le modèle statistique est simplement un modèle gaussien multivarié. Pour un sujet donné, dont les prédicteurs sont regroupés dans un vecteur X, La probabilité d'appartenir respectivement au groupe CN ou au groupe MA sera :

$$p(X \in CN) = \frac{1}{(2\pi)^{N/2} * |\Sigma_{CN}|^{1/2}} * \exp \left[-\frac{1}{2} * (X - \mu_{CN})^T * \Sigma_{CN}^{-1} * (X - \mu_{CN}) \right]$$

$$p(X \in MA) = \frac{1}{(2\pi)^{N/2} * |\Sigma_{MA}|^{1/2}} * \exp \left[-\frac{1}{2} * (X - \mu_{MA})^T * \Sigma_{MA}^{-1} * (X - \mu_{MA}) \right]$$

, où N est le nombre de prédicteurs utilisés.

Le modèle d'agrégation utilisé a été réduit au plus simple : si 0 désigne la position d'un CN classique sur le continuum, et 1 désigne la position d'un MA, alors la position d'un sujet donné sera simplement :

$$position(sujet X) = \frac{p(X \in MA)}{p(X \in CN) + p(X \in MA)}$$

Annexe 2 : Courbes de survie

La Figure 11 présente, en fonction du temps de suivi, le pourcentage de sujets MCI dont le diagnostic reste inchangé au cours du suivi. La courbe bleue représente ce pourcentage pour les sujets dont le test MMSE affirme qu'ils devraient rester stables, et la courbe rouge pour les sujets dont le test MMSE affirme qu'ils devraient développer une MA. Ces modèles ont été obtenus selon un modèle de régression de Cox.

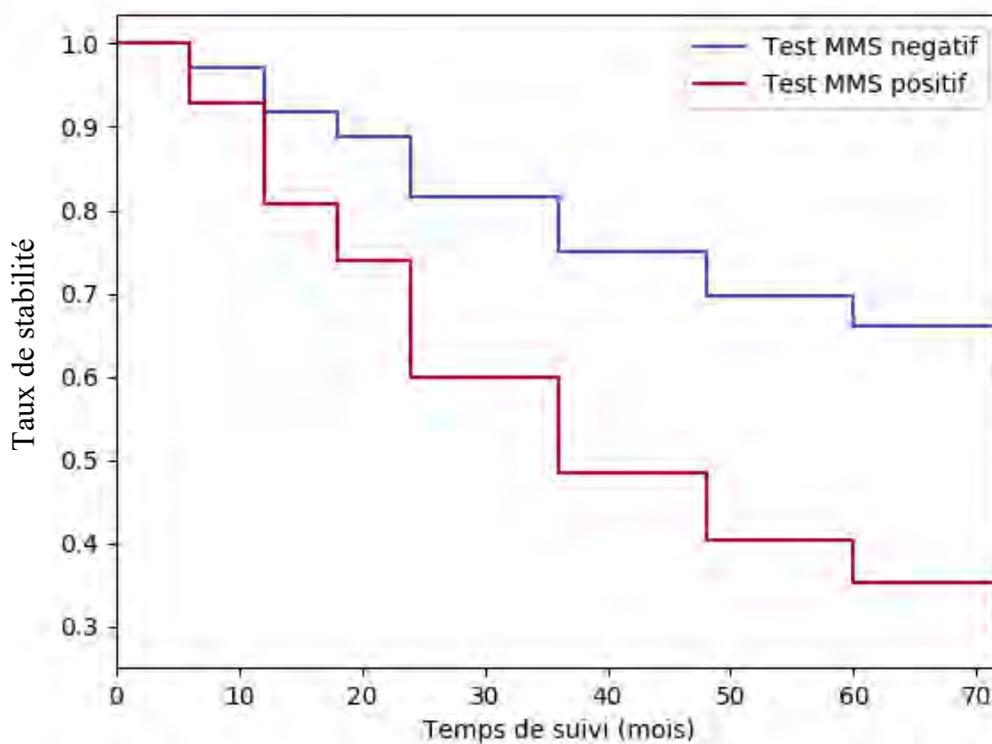


Figure 11 Courbes de survie en fonction du test MMSE

La Figure 12 a été construite avec les mêmes conventions, mais cette fois pour le prédicteur combiné (scores neuropsychologiques + biomarqueurs).

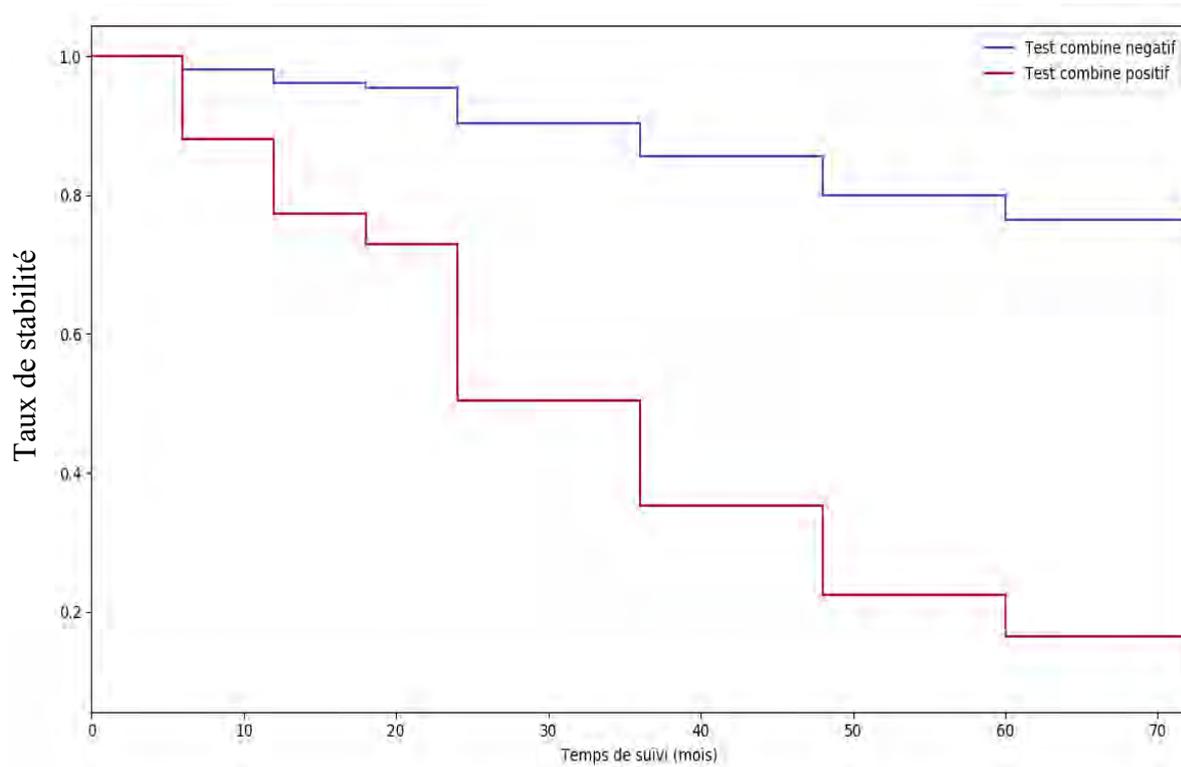


Figure 12 Courbes de survie en fonction du test combiné

On constate que pour le prédicteur combiné, le test est beaucoup plus en accord avec l'évolution clinique que le test basé simplement sur le MMSE.

AUTEUR : QUERBES Olivier

TITRE : Place des biomarqueurs dans le diagnostic précoce individuel de la maladie d'Alzheimer : une étude multicentrique

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Pr PARIENTE Jérémie

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 5 Octobre 2021

Résumé :

Introduction : Le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) n'est actuellement posé que tard, au stade démentiel. Un premier pas vers un diagnostic précoce se base sur la classe diagnostique Mild Cognitive Impairment (MCI), regroupant les sujets atteints de troubles cognitifs évocateurs de MA mais encore trop légers pour affirmer une MA. L'objectif de cette étude est d'évaluer la capacité des biomarqueurs (Imagerie par Résonance Magnétique ou IRM, Tomographie par Emission de Positons ou TEP, analyse du Liquide CéphaloRachidien ou LCR) à prédire au niveau individuel l'évolution clinique des sujets MCI. **Matériel et méthode :** L'étude, basée sur une cohorte multicentrique, incluait les sujets MCI âgés de 60 à 85 ans dont le suivi était supérieur à 18 mois. Cette population fut scindée en 2 sous-classes en fonction du diagnostic final : stable MCI (sMCI) pour les sujets qui étaient restés MCI, et progressive MCI (pMCI) pour ceux qui avaient évolué vers une MA. Nous avons évalué la capacité des scores neuropsychologiques (MMSE, ADAS-COG, AVLT) et des biomarqueurs, mesurés à l'inclusion, à prédire le statut final (sMCI ou pMCI). L'évaluation a été menée au niveau populationnel (Hazard Ratio ou HR) et au niveau individuel (précision de prédiction). **Résultats :** 979 sujets MCI ont été inclus, leur suivi moyen était de 35 mois. En fin d'étude, 321 avaient développé une MA, 658 étaient restés stables. Les HR des biomarqueurs (4,45 pour le PET FDG, 4,61 pour l'IRM, 5,0 pour le LCR) étaient tous supérieurs à ceux des scores neuropsychologiques. Au niveau individuel, l'IRM et le TEP FDG montraient la plus haute précision (73%). La meilleure précision était atteinte par combinaison de l'ensemble des biomarqueurs et scores neuropsychologiques (80%). **Conclusion :** Les biomarqueurs, en conjonction avec les scores neuropsychologiques, prédisent à 80% l'évolution clinique future vers une MA dans les 35 mois chez les sujets MCI.

Biomarkers in the early individual diagnosis of Alzheimer's disease: a multicenter study

Abstract :

Introduction: Diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is currently not made until late, in the dementia stage. A first step towards an early diagnosis is based on the diagnostic class Mild Cognitive Impairment (MCI), grouping together the subjects suffering from cognitive disorders suggestive of AD but still too mild to affirm an AD. The objective of this study is to assess the ability of biomarkers (Magnetic Resonance Imaging or MRI, Positron Emission Tomography or PET, Cerebrospinal Fluid Analysis or CSF) to predict the clinical course of MCI subjects at the individual level. **Material and method:** The study, based on a multicenter cohort, included MCI subjects aged 60 to 85 years whose follow-up exceeded 18 months. This population was split into 2 subclasses according to the final diagnosis: stable MCI (sMCI) for subjects who remained MCI, and progressive MCI (pMCI) for those who had progressed to AD. We assessed the ability of neuropsychological scores (MMSE, ADAS-COG, AVLT) and biomarkers, measured at baseline, to predict final status (sMCI or pMCI). The assessment was carried out at the population level (Hazard Ratio or HR) and at the individual level (prediction accuracy). **Results:** 979 MCI subjects were included; their mean follow-up was 35 months. By the end of the study, 321 had developed AD, 658 had remained stable. The HRs of the biomarkers (4.45 for PET FDG, 4.61 for MRI, 5.0 for CSF) were all higher than those of the neuropsychological scores. At the individual level, MRI and PET FDG showed highest accuracy (73%). The best precision was achieved by combining all biomarkers and neuropsychological scores (80%). **Conclusion:** Biomarkers, in conjunction with neuropsychological scores, successfully predict up to 80% future clinical course to AD within 35 months in subjects with MCI.

Key-words: Alzheimer's Disease, Early Diagnosis, Biomarkers

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, diagnostic précoce, biomarqueurs

Discipline administrative : MÉDECINE GÉNÉRALE

Faculté de Médecine Ranguel – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France