

ANNEE 2016

N°

THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Par Kévin Decaestecker

Né le 04 mars 1988 à Armentières

Présentée et soutenue publiquement le 09 septembre 2016

Phénotypes de la maladie d'Alzheimer associée aux variants du gène *SORL1*.

Président du jury :

M. le Professeur Didier HANNEQUIN

Directeur de thèse :

M. le Docteur David WALLON

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie
---------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
-----------------------------	-----	-------------------

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
---------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Didier Hannequin,

Pour votre investissement, votre rigueur scientifique ainsi que la formation reçue dans votre service,

Pour avoir éveillé ma curiosité dans le domaine de la démence,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse,

Je tiens à vous exprimer mon profond respect ainsi que toute ma reconnaissance.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur David Wallon,

Je te suis reconnaissant pour ta confiance, ton investissement ainsi que tes conseils, dans ce travail de thèse et au cours de mon internat,

Tu m'as permis de progresser dans ma compréhension de la maladie d'Alzheimer,

Je tiens à t'exprimer mes remerciements et ma sympathie.

Aux autres membres du jury,

A mon maître et membre du jury,

A Monsieur le Professeur David Maltête,

Je vous remercie pour votre enseignement à la fois théorique et pratique qui m'ont beaucoup apporté,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail,

Je tiens à vous exprimer mon profond respect ainsi que toute ma reconnaissance.

A mon maître et membre du jury,

Monsieur le Professeur Jacques Weber,

Pour votre accessibilité, votre bonne humeur ainsi que votre enseignement,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Je tiens à vous exprimer mon profond respect ainsi que toute ma reconnaissance.

A mon maître et membre du jury,

Monsieur le Docteur Gaël Nicolas

Tu m'as accueilli avec enthousiasme au sein du laboratoire INSERM U1079,

Tu m'as aidé à mieux appréhender la génétique,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Je tiens à t'exprimer toute ma gratitude.

Au service de Neurologie du CHU de Rouen :

Au Docteur Patrick Ahtoy pour ton sens clinique, ton aide, ton humour et surtout ta tolérance vis-à-vis de nos doutes, je tiens à t'exprimer ma gratitude.

Aux Docteurs Romain Lefaucœur, Bertrand Bourre, Yannick Onnient, Thierry Delangre, Evelynne Guegan-Massardier, Aude Bagan-Triquenot, Ozlem Ozkul, Olivier Martinaud. Merci de votre accueil et de vos enseignements.

A mes aînés et anciens co-internes, les Docteurs Jean-Paul Bouwryn, Gregory Folliot (et à ce semestre elbeuvien !), Floriane Le Goff, Anne Vandendriessche, Aline Zarea, Bruno Salomon, Alexis Demas, Omar Bennani, Audrey Rouille.

A mes co-internes et amis : Gülden (et à nos pots !), Clémence, Constance, Laura, Lou, Elodie, Benjamin, Adèle, Said, Morgane, Aude.

A toute l'équipe paramédicale du service de Neurologie.

Au service de Neurophysiologie du CHU de Rouen :

Aux Docteurs Lucie Guyant-Maréchal, Axel Lebas, Anne-Laure Bédard-Millet, Corinne Blondeau. Merci de votre accueil et de vos enseignements.

A Patrick Magnier, pour ton enseignement, et ta bonne humeur. Sans toi, l'ENMG n'aura plus la même saveur

A toute l'équipe de Neurophysiologie.

Au service de Neurochirurgie du CHU de Rouen :

Au Professeur Fréger, aux Docteurs Olivier Langlois, Stéphane Derrey, Sophie Currey (à ta curiosité et ta bonne humeur), Damien Petit, Anne-Claire Tobenas Dujardin (merci encore pour les chats !), Charles Rabehenoïna,

Aux Docteurs Hélène Braud, Marie Gilles Baray, David Bernstein, Olivier Lavabre,

A mes co-internes l'espace d'un semestre, Pierre, FX, Vianney, Laura,

Ce fut un réel plaisir et vous avez su rendre ce semestre inoubliable.

Aux membres de l'unité INSERM U1079

A Camille Charbonnier :

Pour avoir eu la patience de m'aider
Je tiens à t'exprimer ma gratitude

Aux autres services qui m'ont accueilli :

Aux Docteurs Laurent Bouchaud, Fabien Louillet et Pierre Verdure. Merci pour ce semestre à vos côtés.

Au Pr. Levesque, aux Docteurs Ygal Benhamou, François Heron, Nicole Cailleux Talbot, Sandrine Menon, Stéphanie Ngo, Gaetan Sauvestre, Nicolas Gyrzin. Merci pour votre accueil et votre enseignement.

Au Professeur Rheims, au Professeur Mauguier, aux Docteurs Jean Isnard, Nathalie André-Obadia, Hélène Catenoix, Hélène Bastuji, Sébastien Boulogne, Perrine Devic. Merci pour votre accueil et votre enseignement.

A tous ceux rencontrés :

Aux amis : Gregory, Gauthier, Guy, Pilou, Fabien, Remy, Guillaume, Nicolas, Baptiste, Annelise. Merci à vous tous.

A Bous, qui est parti bien trop tôt.

Aux patients et leur famille.

A ma famille,

A mes parents, pour votre amour et votre soutien sans faille. A tout ce que vous avez fait pour moi.

A mon frère Julien et à ma sœur Célia, pour tous ces souvenirs et tous ces moments à venir.

A ma tante Christelle dont le courage est exceptionnel.

A ma belle-famille,

A Bruno et Sophie, vous avez le cœur sur la main. J'ai de la chance de vous avoir pour beaux-parents.

A Hélène, en espérant que ton excursion lyonnaise t'ait ravie.

A Marie,

Tu as transformé ma vie,

Merci pour ton amour inconditionnelle et tout ce que tu m'apportes,

Sans parler de tes corrections,

J'ai une chance inouïe d'être à tes côtés et de bientôt devenir ton époux.

Table des matières

Liste des abréviations :	20
I. Introduction :	21
II. La maladie d'Alzheimer :	22
A. Définition et épidémiologie :	22
B. Histologie :	22
1. Lésions par accumulations :	23
2. Perte neuronale et synaptique :	24
3. Inflammation :	25
4. Distribution et séquence chronologique des lésions :	25
C. Physiopathologie :	28
1. Amyloïdogénèse :	28
2. Taupathie :	29
3. Cascade amyloïde :	30
D. Phénotypes cliniques :	32
1. Phénotypes cognitifs :	32
2. Phénotypes non cognitifs :	36
E. Evolution naturelle	36
1. Phase pré-déméntielle :	37
2. Phase démentielle :	37
F. Paraclinique :	38
1. Examens topographiques :	38
2. Biomarqueurs :	40
G. Critères diagnostiques :	43
H. Génétique :	46
1. Formes autosomiques dominantes :	46
2. Formes autosomiques dominantes et physiopathologie :	49
3. Facteurs de risques génétiques et environnementaux :	50
4. Indication au diagnostic moléculaire :	53
I. Thérapeutique :	54
III. Objectifs :	55
IV. Matériels et méthode :	57
A. Population :	57
B. Généalogie :	58

C.	<i>Anamnèse et clinique :</i>	59
D.	<i>Paraclinique :</i>	60
1.	Imagerie morphologique :	60
2.	Imagerie métabolique :	60
3.	Biomarqueurs du LCS :	61
4.	Anatomopathologie :	61
E.	<i>Génétique :</i>	61
F.	<i>Analyses statistiques :</i>	63
V.	Résultats :	64
A.	<i>Population de l'étude :</i>	64
B.	<i>Analyse de l'histoire familiale :</i>	65
C.	<i>Phénotypes cliniques :</i>	66
1.	Phénotypes cognitifs :	66
2.	Phénotypes non cognitifs :	67
3.	Examens paracliniques :	68
VI.	Discussion :	72
A.	<i>Histoire familiale et effet biologique des variants de SORL1 :</i>	72
B.	<i>Phénotypes cliniques :</i>	74
C.	<i>Examens paracliniques :</i>	77
D.	<i>Forces et faiblesses :</i>	79
VII.	Conclusion :	81
VIII.	Annexes:	83
IX.	Bibliographie:	89
X.	Résumé:	100

Liste des abréviations :

AA : Acide Aminé

A β : peptide Amyloïde β

ABCA7 : *ATP-binding cassette transporter*

ACP : Atrophie Corticale Postérieure

APP : *Amyloid Protein Precursor*

Aphasie PP : Aphasie primaire progressive

APOE : *Apolipoprotéine E*

BIN1 : *Bridging Integrator 1*

CLU : *Clusterin*

CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherches

CNR-MAJ : Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes

CR1 : *Complement component Receptor 1*

DFT : Démence fronto-temporale

DIAN : Dominantly Inherited Alzheimer Network

DNF : Dégénérescence NeuroFibrillaire

EOAD : *Early Onset Alzheimer Disease*

IATI : *Innogenetics Amyloid-Tau Index*

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IWG-2 : *International Working Group-2*

LCS : Liquide cérébro-spinal

LOAD : *Late Onset Alzheimer Disease*

MA : Maladie d'Alzheimer

MAP : Microtubule Associated Protein

NIA-AA : *National Institute of Aging Alzheimer's Association*

Phospho-tau : protéine Tau anormalement phosphorylée

PIB : Pittsburgh Compound B

PICALM : *Phosphatidylinositol binding Clathrin Assembly Protein*

PIR : Protéolyse Intra-membranaire Régulée

PSEN1 : *Preseniline 1*

PSEN2 : *Preseniline 2*

RL-RI 16 : Rappel Libre – Rappel Indiqué de Grober et Buschke

SCB : Syndrome Cortico-Basal

SORL1 : *sortilin-related receptor, L(DLR class A*

Tau 3R : protéine Tau à 3 segments répétitifs

Tau 4R : protéine Tau à 4 segments répétitifs

TDM : Tomodensitométrie

TCL : Trouble Cognitif Léger

TEP-FDG : Tomographie par Emission Positons au FluoroDéoxyGlucose

TREM2 : *triggering receptors expressed on myeloid cells 2*

WES : Whole Exome Sequencing

I. Introduction :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative progressive responsable le plus souvent d'un trouble mnésique auquel s'associe divers troubles cognitifs qui retentissent à terme sur les capacités et l'autonomie du patient. La première description scientifique de cette pathologie a été réalisée par Aloïs Alzheimer en 1906 (Démence, aux éditions doin., 2015). Il est classique de distinguer les MA de survenue précoce (*early onset Alzheimer disease, EOAD*) des MA tardives (*late onset alzheimer disease, LOAD*) sans pour autant qu'il n'y ait de différence nette sur le plan des lésions cérébrales. Arbitrairement la distinction est faite à un âge de début des signes à 65 ans. Parmi les formes à début précoce, on distingue celles avec une transmission autosomique dominante de la maladie, liées à des mutations génétiques dont la proportion varie de 1,5% à 77% selon l'existence d'antécédents familiaux et selon les études (Wallon et al., 2012a ; Nicolas et al., 2016a ; Cacace et al., 2016). Les formes tardives seraient plus généralement le fait d'interactions entre facteurs de susceptibilités génétiques et facteurs environnementaux. D'importants efforts de recherche ont été réalisés depuis plus de 20 ans afin de caractériser non seulement les gènes responsables de forme autosomique dominante mais également les facteurs de risques génétiques. Une meilleure identification ainsi qu'une meilleure compréhension de l'ensemble des facteurs génétiques permettent à terme de mieux comprendre la cascade d'évènement amenant au développement de la maladie et ouvrent la voie à des essais thérapeutiques ciblés à même de limiter le développement de la pathologie.

II. La maladie d'Alzheimer :

A. Définition et épidémiologie :

La MA représente la plus fréquente des démences dégénératives. On estime qu'à l'heure actuelle en France, près de 800 000 patients souffrent de cette maladie, avec une incidence de plus de 160 000 nouveaux cas par an (Démence, aux éditions Doin., 2015). Cette pathologie reste néanmoins sous-diagnostiquée. Le diagnostic ne serait porté que pour un cas sur deux avec une proportion de cas sous-diagnostiqués d'autant plus important que l'âge est avancé (Gallez., 2005).

L'âge est le principal facteur de risque de cette pathologie. Avant 65 ans, elle ne représente que 34% des démences (Harvey et al., 2003) et sa prévalence varie considérablement avec l'âge : 0-6/100.000 avant 50 ans, 10-16/100.000 entre 50 et 54 ans, 28-51/100.000 entre 55 et 59 ans et 50-87/100.000 entre 60 et 64 ans (Lambert MA et al., 2014). Dans une autre étude, Garre-Olmo et collaborateurs, estimaient que l'incidence de la MA, pour la tranche d'âge de 30 à 64 ans, se situait entre 4.3 et 7.3 pour 100 000 habitants par an (Garre-Olmo et al., 2010) alors qu'elle est de 200 pour 100 000 habitants par an entre 65 et 74 ans, 1300 pour 100 000 habitants par an entre 75 et 84 ans, 3900 pour 100 000 habitants par an pour les plus de 85 ans (Alzheimer's Disease Facts and figures., 2015). Par comparaison, l'incidence de la démence à début précoce, quelle qu'en soit l'étiologie, était estimée à 13,4 pour 100 000 habitants par an, IC_{95%} [11,3-15,8]. Son taux d'incidence doublant tous les 5 ans entre 50 et 64 ans (Garre-Olmo et al., 2010), puis au-delà (Hirtz et al., 2007).

B. Histologie :

L'anatomopathologie de la MA se caractérise par l'association de trois types de lésions. En premier lieu on décrira les lésions par accumulations comprenant la pathologie neurofibrillaire et les dépôts de peptide A β . En second lieu les lésions par manque

correspondant aux pertes synaptiques et neuronales et pour finir les modifications réactionnelles correspondant au processus inflammatoire associé.

1. Lésions par accumulations :

Pathologie neurofibrillaire : Elle correspond à des dépôts intra-cellulaires de protéine Tau anormalement phosphorylée. La pathologie neurofibrillaire comprend les dégénérescences neuro-fibrillaire (DNF) et les fibres tortueuses. Ces dépôts sont également retrouvés dans la couronne des plaques séniles. Les fibres tortueuses correspondent essentiellement à des dendrites. Ces trois types de lésions correspondent en microscopie électronique à l'accumulation de paires de filaments disposées en hélice (Perry et al., 1991). Des DNF persistantes après la mort du neurone et non éliminées forment les DNF fantômes (ou *ghost tangles*). Leur nombre augmente lors du cours évolutif de la maladie (cf. Distribution et séquence chronologique des lésions p. 25) (Duyckaerts et al., 2009).

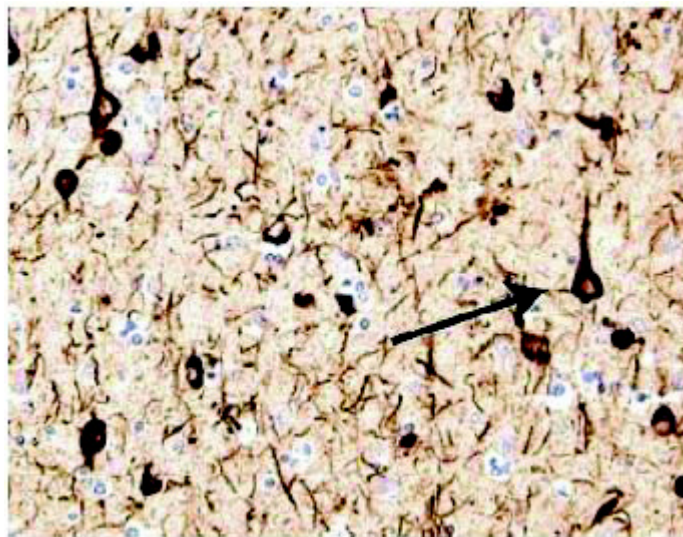


Figure 1 : Dégénérescences neurofibrillaires (flèche).

Marquage anti-Tau AT8 sur une coupe histologique de cerveau d'un patient avec maladie d'Alzheimer (Montine et al., 2012).

Dépôts extracellulaires de peptide A β : Le centre de la plaque sénile comporte un dépôt, dit dépôt amyloïde en raison de sa coloration par le rouge Congo attestant qu'il s'agit bien de

l'accumulation d'une protéine anormalement riche en feuillets β -plissés. Le peptide constituant ce dépôt est appelé peptide A β . Son extrémité C-terminale est de longueur variable, les formes les plus toxiques étant constituées de 40 à 42 acides aminés (Güntert et al., 2006 ; Glenner et Wong., 2012 ; Bloom., 2014). Ce peptide provient du clivage successif d'un précurseur, l'amyloid proteine precursor (APP) (cf. Physiopathologie p. 28). Les dépôts amyloïdes se produisent également dans la paroi des artères, veines, capillaires qu'ils soient méningés ou parenchymateux. Cette atteinte correspond à l'angiopathie amyloïde qui est fréquente lors de la MA (Duyckaerts et al., 2009). La répartition des isoformes 40 et 42 répond à une topographie bien décrite. En effet l'A β 1-42 est retrouvé dans les dépôts focaux comme diffus alors que l'A β 1-40 est retrouvé au pourtour du cœur de la plaque sénile ainsi que dans les dépôts vasculaires (Güntert et al., 2006).

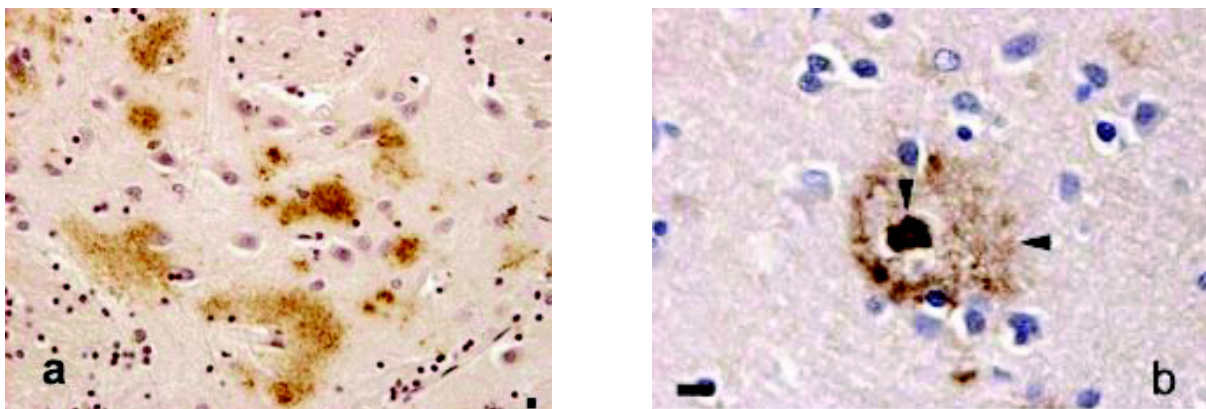


Figure 2 : Dépôts amyloïdes (Duyckaerts et al., 2009).

a : Dépôts diffus de peptide A β dans le striatum ; b : Immunomarquage avec un anticorps anti-A β marquant un dépôt focal correspondant au cœur de plaque amyloïde entouré d'un halo libre de marquage puis à nouveau une couronne marquée par cet anticorps.

2. Perte neuronale et synaptique :

La perte neuronale est difficile à quantifier et ne fait pas partie des critères diagnostiques compte tenu de son caractère aspécifique (Montine et al., 2012). Le mécanisme exact induisant la mort neuronale est imparfaitement compris, la présence de DNF fantôme indique que la mort neuronale y est possiblement associée (Duyckaerts et al., 2009). En ce qui concerne la perte synaptique, il existe une diminution de leur nombre avec cependant un

maintien de la surface d'apposition (contact synaptique) en microscopie électronique (DeKosky et Scheff., 1990 ; Scheff et Price., 1993 ; Scheff et Price., 2006). D'autres travaux ont montré que les composants membranaires étaient peu diminués au contraire des composants vésiculaires (Masliah et al., 2001). La baisse de la densité synaptique a été montrée comme associée à la détérioration intellectuelle (Terry et al., 1991).

3. Inflammation :

Il a été objectivé plusieurs marqueurs d'inflammation au sein de la plaque sénile dont des cellules microgliales activées, des produits du complément. Son rôle reste actuellement méconnu (Eikelenboom et al., 2008 ; Boche et Nicoll., 2008). Il semblerait que les cellules microgliales réagissent à la présence de peptide A β mais que leur capacité de phagocytose de cet élément ainsi que des plaques amyloïdes soit limitée. (Dá Mesquita et al., 2016).

4. Distribution et séquence chronologique des lésions :

Les dépôts extracellulaires de peptide A β et l'accumulation intraneuronale de protéine tau hyperphosphorylée ne débutent pas dans la même zone anatomique et ne suivent pas le même cours évolutif. L'accumulation de peptide A β affecte successivement des régions qui constituent des stades évolutifs classés en 5 phases selon la classification de Thal (cf. figure 3). Il est intéressant de noter que les symptômes cliniques ne sont corrélés ni à la topographie ni à la sévérité de la charge amyloïde (Thal et al., 2002).

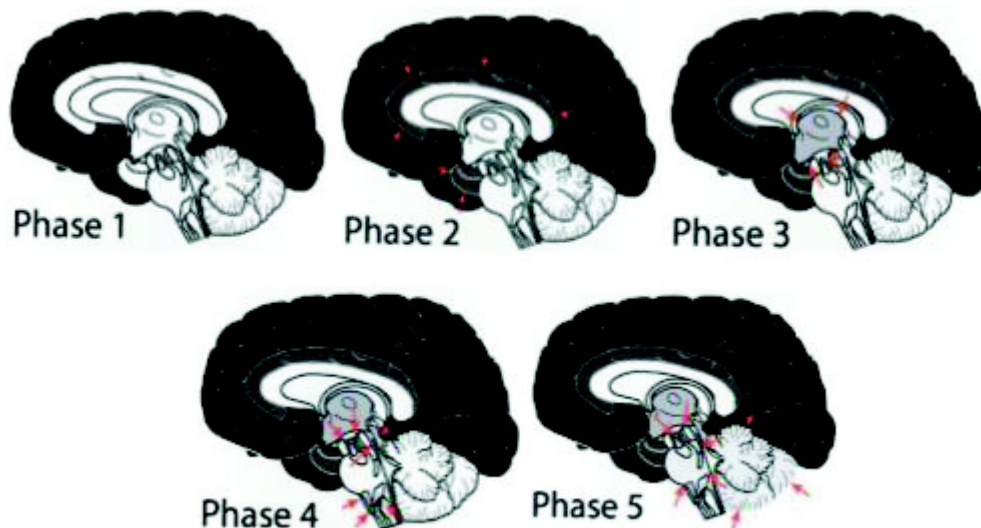


Figure 3 : Phases de progression des plaques amyloïdes (Thal et al. 2002).

Phase 1 : dépôt néocortical exclusif ; phase 2 : dépôt allocortical ; phase 3 : dépôt dans les noyaux du diencéphale ainsi que dans le striatum ; phase 4 : dépôt dans certains noyaux du tronc cérébral (substance noire, noyaux rouges, substance grise périaqueducale, colliculi supérieurs et inférieurs, noyaux olivaires inférieurs, zone réticulaire intermédiaire ; phase 5 : dépôt dans le cervelet et d'autres noyaux du tronc cérébral (noyaux pontins, locus coeruleus, noyau parabranchial, noyau réticulo-tégmental, noyau tégmental dorsal, noyaux du raphe nuclei)

L'accumulation de protéine Tau anormalement phosphorylée se fait selon une autre séquence topographique, en débutant par les aires transentorhinales puis entorhinales, hippocampiques et pour finir l'isocortex. L'isocortex est également affecté dans un ordre précis, initialement les aires associatives multimodales puis unimodales puis pour finir primaires. A l'inverse des dépôts amyloïdes, la topographie de ces lésions accompagne les stades évolutifs de la maladie en corrélation avec la symptomatologie clinique. Ils correspondent à la classification de Braak répartie en 6 stades, de I à VI, groupés par deux (cf. figure 4) (Braak and Braak., 1991).

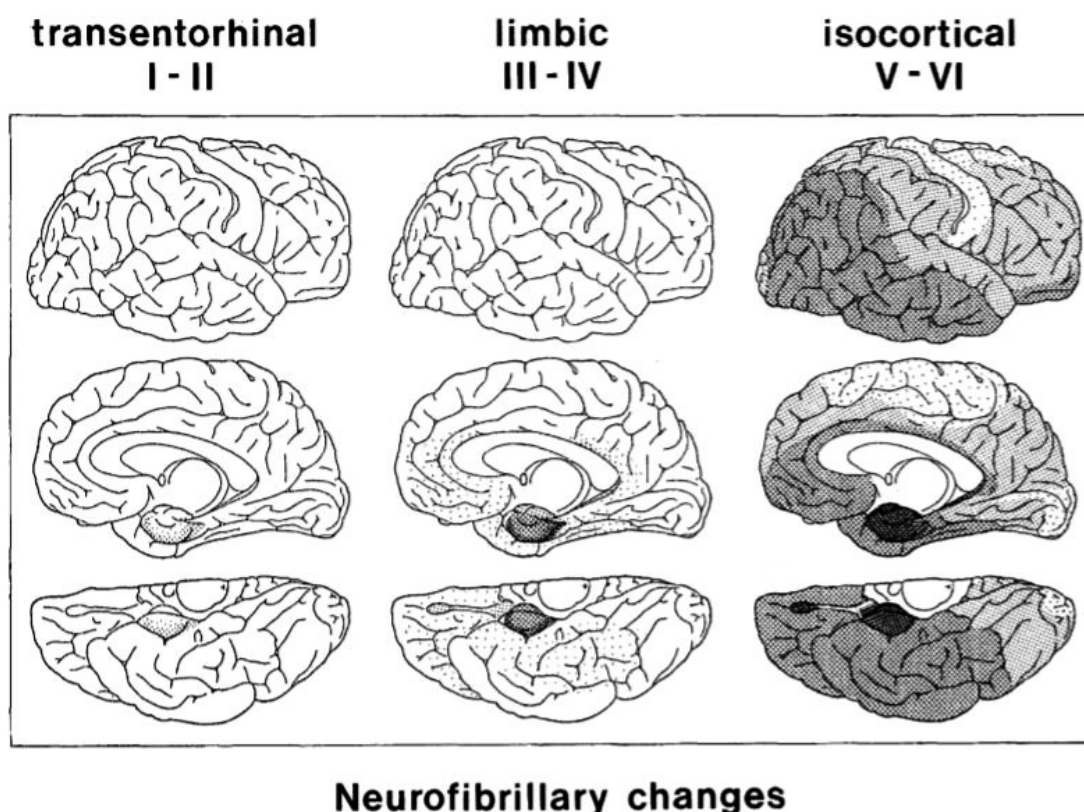


Figure 4 : Phases de la pathologie neurofibrillaire (Braak and Braak 1991).

Stade I et II : atteinte de l'aire transentorhinal ; stade III et IV : atteinte sévère de l'aire entorhinal et transentorhinal ; stade V et VI : atteinte isocorticale. La sévérité de l'atteinte est illustrée par la gamme de gris du plus clair vers le plus foncé.

Les DNF sont également présentes dans certains noyaux sous-corticaux dont les projections se font directement sur le cortex cérébral. Il s'agit entre autre du noyau basal de Meynert qui constitue l'origine de l'innervation cholinergique (Sassin et al., 2000) ; le *locus coeruleus*, impliqué dans les circuits noradrénergiques (Grudzien., 2007 ; Attems et al., 2007) ; les noyaux du raphé, impliqués dans les circuits sérotoninergiques ; la *substantia nigra* impliquée dans les circuits dopaminergiques (Burns et al., 2005 ; Attems et al., 2007). Cette taupathie semble suivre les voies de connexion inter-neurales comme l'indique ces stades évolutifs (Šimić et al., 2016). En somme la séquence supposée des lésions dans les aires isocorticales constitue en premier un dépôt diffus puis focal en peptide A β , réaction microgliale, fibres tortueuses, plaque neuritique et DNF. Dans l'hippocampe la chronologie est différente, débutant par l'apparition de DNF.

C. Physiopathologie :

1. Amyloïdogénèse :

Les peptides amyloïdes β ($A\beta$) sont issus du métabolisme physiologique et sont composés de 36 à 43 acides aminés (AA) (Selkoe., 1994). Ils proviennent de la protéolyse de l'Amyloid Precursor Protein (APP), protéine glycosylée transmembranaire, dont il existe deux voies métaboliques : l'une produisant le peptide amyloïde appelée : « amyloïdogène » et l'autre n'en produisant pas (cf. figure 5) (Haass et al., 1992 ; Busciglio et al., 1993 ; Selkoe., 1994). Le métabolisme de l'APP est soumis à un mécanisme physiologique général nommé protéolyse intramembranaire régulée (PIR). Cette dernière correspond à l'action successive d'une protéase ancrée à la membrane (sécrétase) relargant le domaine extra-cellulaire, suivi du clivage de la partie intra-membranaire, hydrophobe, relargant ainsi de petits peptides hydrophobes dans la matrice extracellulaire ainsi que les domaines intracellulaires dans le cytoplasme. Dans le cas de l'APP la première étape de la PIR peut être médiée par deux sécrétases, la α -sécrétase initiant alors la voie non amyloïdogène ou la β -sécrétase qui correspond à la voie amyloïdogène. Quel que soit la voie du métabolisme d'APP, la dernière étape de clivage se fait au niveau du site γ par la γ -sécrétase. Cette dernière est un complexe protéique comprenant entre autre presenilin 1 et presenilin 2 (cf. figure 5) (Haass and Selkoe., 2007). Il y a une production bien plus importante de monomère d' $A\beta_{40}$ que d' $A\beta_{42}$. Les monomères d' $A\beta_{42}$ ont une forte tendance à s'agréger en oligomères puis en polymères formant ainsi à terme les plaques amyloïdes. Ces oligomères, encore solubles, font partis des éléments les plus neurotoxiques. (Haass and Selkoe., 2007)

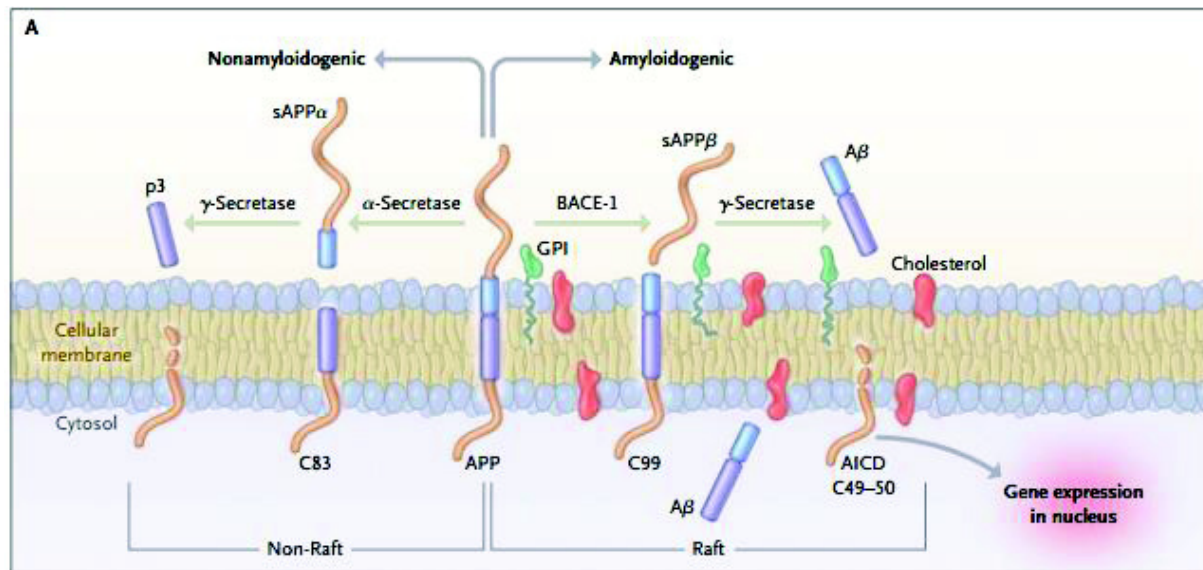


Figure 5 : Métabolisme de l'APP (D'après Querfurth et LaFerla, 2010).

Voie non amyloïdogène via l'action de l' α -sécrétase produisant le fragment sAPP- α et du peptide p3 après action du complexe γ -sécrétase. Voie amyloïdogène après intervention de la β -sécrétase puis de la γ -sécrétase responsable de la production du peptide A β de longueur variable.

Un déséquilibre entre la production, la clairance et l'agrégation de ces peptides conduiraient à l'accumulation de peptides A β dont l'excès pourrait être l'élément initial de la MA (Haass and Selkoe., 2007).

2. Taupathie :

La protéine Tau est le constituant des DNF. Cette protéine est une protéine intraneuronale associée aux microtubules du cytosquelette. Elle appartient à la famille des MAP (*microtubule associated protein*). Ses rôles sont multiples : stabilisation des microtubules, maintien de l'architecture, croissance axonale et transport vésiculaire. Sa fonction est contrôlée par des phénomènes de phosphorylation et déphosphorylation. Dans la MA, cette protéine est anormalement phosphorylée conduisant à une perte de fonction et à son agrégation. Il existe six isoformes de la protéine Tau, chacun composé d'un nombre précis de segments répétés permettant la liaison aux microtubules; les formes à trois et à quatre segments répétitifs (Tau 3R et 4R) sont particulièrement rencontrées dans la MA (Querfurth et Laferla., 2011).

3. Cascade amyloïde :

Actuellement, la théorie dominante est celle de la cascade amyloïde. Cette théorie est supportée par le fait que les formes familiales de MA sont liées aux mutations touchants un des gènes codant pour l'une des protéines impliquées dans le métabolisme de l'APP. La cascade amyloïde suppose que l'évènement initial serait l'accumulation du peptide A β , essentiellement de types 40 et 42, menant à son agrégation en dépôts diffus et focaux. Parallèlement, l'accumulation intraneuronale de protéine tau est responsable de la dégénérescence neurofibrillaire. Il s'en suivrait la dysfonction neuronale ainsi que la neurodégénérescence, entraînant l'atrophie cérébrale (cf. figure 6). Les signes cliniques et le syndrome démentiel n'apparaissent qu'à un stade avancé de ce long processus physiopathologique.

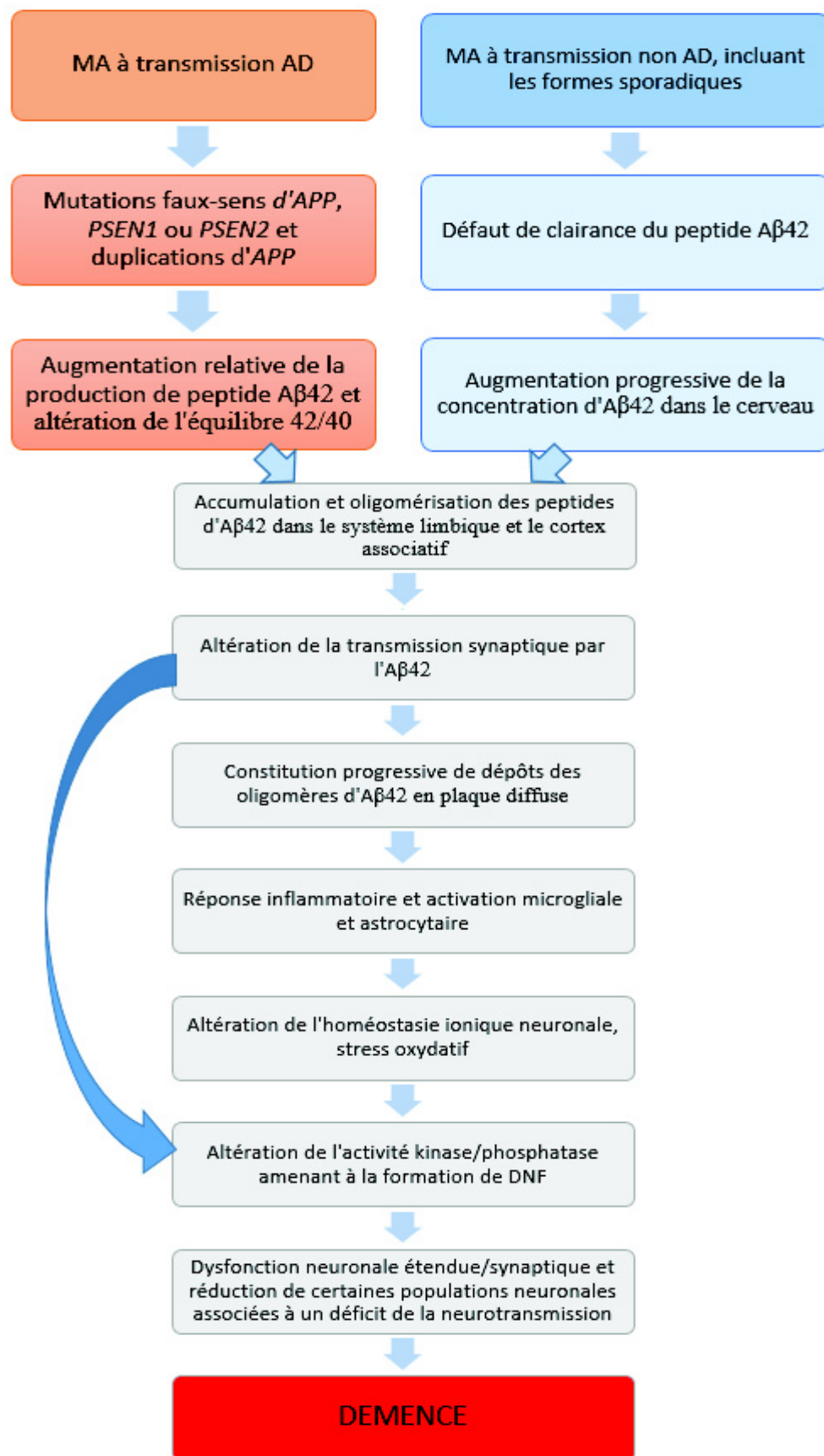


Figure 6 : Cascade amyloïde. (D'après Selkoe et Hardy, 2016). La flèche bleue indique que les oligomères Aβ peuvent endommager directement les synapses ainsi qu'activés la microglie et les astrocytes. AD : autosomique dominant ; MA : maladie d'Alzheimer ; DNF : dégénérescence neurofibrillaire.

D. *Phénotypes cliniques :*

1. Phénotypes cognitifs :

a) Phénotype classique :

La forme classique correspond à une pathologie débutant par un trouble en mémoire épisodique secondaire à une atteinte des structures temporales internes, notamment les hippocampes (de Toledo-Morrell et al., 2000). L'atteinte de la mémoire épisodique se caractérise par un déficit concernant la capacité d'apprentissage et de rétention d'informations nouvelles. Cela peut être objectivé par des épreuves consistant à donner une information que le patient devra restituer ultérieurement. Si spontanément l'information est incomplète, un indice, par exemple sémantique, est donné au patient. Cela amène à deux situations, soit l'indication est efficace, le déficit concerne dans ce cas la récupération d'information via les réseaux sous-cortico-frontaux, soit l'indication est inefficace, le déficit concerne alors l'encodage via les structures méso-temporal. L'atteinte de la mémoire épisodique se caractérise par son insensibilité à l'indication ainsi que la possibilité de survenue d'intrusion (production d'item(s) n'appartenant pas aux informations initialement données au patient) objectivée par des tests normés. Ces tests comprennent pour exemple, le test des 5 mots de Dubois réalisable au lit du patient (Dubois et al, 1983) et le RL/RI-16 (rappel libre–rappel indicé de Grober et Buschke) dispensé par une neuropsychologue (Grober et Buschke., et al 1988). Cette atteinte amnésique est précoce lors de la MA, ses caractéristiques diffèrent des atteintes amnésiques secondaires aux autres pathologies neuro-dégénératives. L'atteinte amnésique épisodique signe l'atteinte hippocampique. (Bastin et Salmon., 2014) Le RL/RI-16 permet également de mieux repérer les patients qui présentent une plainte mnésique et qui évolueront vers une MA (Derby et al., 2013). L'évolution se fait vers une atteinte des autres composants de la mémoire (sémantique, de travail puis procédurale) ainsi que des autres sphères cognitives (langage, praxies, fonction visuospatiale, fonctions exécutives et modifications du comportement). L'ordre de l'atteinte suit l'extension de la pathologie neuro-fibrillaire avec une extension initialement localisée au cortex associatif postérieur. Cette évolution interfèrera progressivement avec les actes de la

vie quotidienne causant un état de dépendance, critère nécessaire pour parler de syndrome démentiel.

De nombreuses études de corrélation phénotype clinique-anatomopathologie ou phénotype clinique-biomarqueurs de la maladie ont permis de mettre en évidence qu'outre la forme dite classique, il existait des formes atypiques de MA correspondant à des atteintes focales corticales progressives non amnésiques. Ces atteintes corticales focales, quel que soit leur présentation, sont liées aux lésions neuropathologiques élémentaires de maladie d'Alzheimer. On distingue parmi ces formes atypiques : l'atrophie corticale postérieure (ACP) (Renner et al., 2004 ; Tang-Wai et al., 2004 ; Alladi et al., 2007), l'aphasie primaire progressive (aphasie PP) (Gorno-Tempini et al., 2004 ; Deramecourt et al., 2010) et le variant frontal (Johnson et al., 1999 ; Ossenkoppele et al., 2015a). La dernière forme atypique est représentée par le syndrome cortico-basal (SCB). Pour 30% de ces syndromes le substratum physiopathologique est celui d'une MA (Borroni et al., 2011 ; Di Stefano et al., 2016).

b) Atrophie corticale postérieure :

Le syndrome de Benson ou ACP se caractérise par une atteinte des traitements neurovisuels prépondérante en début de maladie et évoluant de manière progressive (Crutch et al., 2012). Le traitement neurovisuel comprend deux grandes voies, l'une dite « dorsale » concernant l'axe occipito-pariétal, l'autre dite « ventrale » concernant l'axe occipito-temporal. La voie dorsale correspond à la voie dite du « où » permettant la localisation spatiale. Son atteinte correspond au maximum au syndrome de Balint associant une ataxie optique, une apraxie optique et une simultanagnosie. Cette voie serait la plus fréquemment atteinte dans ce variant. A l'opposé, la voie ventrale moins fréquemment atteinte, correspond à la voie du « quoi ». Son atteinte empêche l'identification visuelle (agnosie visuelle). L'ACP peut également se caractériser par l'atteinte d'autres fonctions dévolues aux lobes occipitaux, pariétaux, aux régions occipito-temporales (McMonagle et al., 2006 ; Borruat., 2013). L'âge de début est typiquement situé entre 50 et 65 ans ce qui correspond à un âge de début plus précoce par rapport à la forme classique de MA (Crutch et al., 2012). Les symptômes cliniques les plus fréquents de l'ACP sont la symptomatologie bipariétale avec prédominance de l'atteinte pariétale inférieure gauche, incluant trouble de la mémoire

de travail, apraxie gestuelle, syndrome de Gerstmann (agnosie digitale, indistinction droite gauche, acalculie, dysgraphie, parfois apraxie constructive), aphasie et la symptomatologie occipitopariétale bilatérale regroupant parfois le syndrome de Balint. Cependant ces tableaux cliniques sont rarement purs et font probablement parti d'un même continuum. Le caractère complexe de ces troubles neuropsychologiques et la plainte aspécifique des patients, à type de « gènes visuelles » rend souvent leur identification difficile menant à une certaine errance diagnostique (multiples consultations ophtalmologiques) (Crutch et al., 2012).

c) Aphasie progressive primaire :

L'aphasie primaire progressive (aphasie PP) se caractérise par une atteinte initiale et prédominante du langage (Gorno-Tempini et al., 2011). Elle existe sous forme de trois variants : l'aphasie PP agrammatique, l'aphasie PP sémantique, l'aphasie PP logopénique. Ces trois variants expriment une atteinte langagière spécifique. L'aphasie PP logopénique comprend un manque du mot dans le discours spontané et en dénomination ainsi que des paraphasies phonémiques et un trouble de la répétition de phrases avec un effet de longueur. En revanche la compréhension est préservée, il n'y a pas de troubles arthriques et il n'y a pas d'agrammatisme (Bonner et al., 2010). Le variant agrammatique comprend un agrammatisme, un discours haché, une perte de compréhension des phrases syntaxiquement complexes, mais une préservation de la compréhension du sens des mots. Quant au variant sémantique, il se caractérise par un discours fluent ponctué de paraphasies sémantiques ainsi qu'une compréhension altérée (Gorno-Tempini et al., 2011). C'est le variant logopénique qui correspond le plus fréquemment sur le plan histologique à des lésions de MA, les deux autres correspondent, en majorité, à des lésions de dégénérescence lobaire fronto-temporal (Ikeda et al., 2014 ; Mesulam et al., 2014 ; Matias-Guiu et al., 2015). La prévalence des lésions de MA se répartit comme suit : 56% pour l'APP logopénique, 33% pour l'APP sémantique, 12% pour l'APP agrammatique (Mesulam et al., 2014).

d) Variant frontal :

Le variant frontal ou variant antérieur peut correspondre soit à une symptomatologie comportementale prédominante soit à une symptomatologie dyséxécutive prédominante. L'atteinte comportementale peut se faire sur un mode apathique ou sur le mode d'une desinhibition comportementale. Ces patients présentent une pathologie neurofibrillaire plus importante dans le lobe frontal pour une charge lésionnelle identique dans le cortex entorhinal (Johnson et al., 1999). La symptomatologie comportementale est moins marquée que lors d'une démence fronto-temporale (DFT). L'atteinte comportementale se fait plus souvent sur un mode apathique plutôt qu'une désinhibition, une perte d'empathie, une hyperoralité, des persévérations, ou un comportement désinhibé. Il est intéressant de noter qu'en cas d'atteinte comportementale les scores aux tests de mémoires étaient similaires aux tests des MA classiques (Ossenkoppele et al., 2015a).

e) Syndrome cortico-basal :

Pour finir le syndrome cortico-basal est également une présentation possible de MA. Ce syndrome se définit par l'association de signes cognitifs liés à une atteinte corticale focale unilatérale, frontal ou fronto-pariétale et d'un syndrome extra-pyramidal dopa-résistant avec une nette prédominance unilatérale (Hassan et al., 2011). A l'heure actuelle il n'existe pas de critères permettant de distinguer les SCB liés à une MA sous-jacente. Les seuls critères existant visent à identifier une dégénérescence cortico-basale correspondant à un autre processus neurodégénératif (Armstrong et al., 2013).

Une étude de corrélation clinico-pathologique montrait qu'un tiers des atrophies corticales focales étaient liées à une MA. Dans leur série, les ACP, les SCB et les aphasie PP non fluentes étaient les plus fortement associées des lésions neuropathologiques de maladie d'Alzheimer. A l'opposé et de façon conforme à la littérature, il n'était retrouvé que peu de lésions histologiques de MA pour les variants comportementaux de démence fronto-temporale et les démences sémantiques (Alladi et al., 2007).

2. Phénotypes non cognitifs :

L'examen somatique est classiquement normal en début de maladie. Au fil de l'évolution peut apparaître un syndrome extra-pyramidal plutôt de type akinétorigide, peu tremblant (Tsolaki et al., 2001). Les crises d'épilepsies généralisées sont également possibles mais restent rares sauf dans les formes liées à des mutations causales où elles sont nettement plus fréquentes mais variables en fonction de l'anomalie génétique en cause (Zaréa et al., 2016). Classiquement, elles apparaissent plutôt au stade évolué ainsi que chez les malades jeunes (Friedman et al., 2012). La MA et les pathologies neurodégénératives représentent 10% des épilepsies débutant après 65 ans (Pandis et Scarmeas., 2012). L'incidence des crises non provoquées ou d'une épilepsie est d'environ 1 pour 200 patients-années (Scarmeas et al., 2009 ; Irizarry et al., 2012). Toutefois le diagnostic de crise notamment partielle peut s'avérer particulièrement difficile dans cette population. L'épilepsie qu'elle soit partielle ou généralisée est en général peu sévère, avec une fréquence de crise peu élevée et un contrôle facilement obtenu par les thérapeutiques (Scarmeas et al., 2009 ; Pandis et Scarmeas., 2012). Au stade avancé de la maladie, on peut également retrouver des signes psycho-comportementaux tels que des hallucinations visuelles, des propos délirants, une agitation ou des gestes d'agressivité. Ils sont inconstants et sont des éléments de mauvais pronostic, augmentant le risque d'institutionnalisation. A l'opposé, les signes neuropsychiatriques tels que la dépression, l'anxiété et l'apathie sont fréquents (Scarmeas et al., 2005). On peut par ailleurs retrouver d'autres anomalies qui sont davantage liées aux mutations génétiques (cf. partie génétique p. 46).

E. Evolution naturelle

Le cours évolutif de la MA est insidieux, débutant par l'apparition progressive, sur une longue période, de lésions anatomopathologiques sans aucun retentissement clinique. L'évolution et l'apparition des premiers signes cliniques sont dues à une accumulation de ces lésions et notamment la perte neuronale. Initialement, les premiers signes cliniques sont limités et ne retentissent pas sur l'autonomie. L'accumulation inexorable de ces lésions aggravent les déficits observés jusqu'à entraîner une perte d'autonomie caractérisant alors

l'entrée dans la phase démentielle. On peut donc classiquement définir deux phases symptomatologiques au cours de l'évolution de la maladie : la phase pré-démentielle et la phase démentielle.

1. Phase pré-démentielle :

Elle se décompose en deux périodes, la première correspondant à une plainte cognitive subjective, la deuxième aux troubles cognitifs légers. La plainte cognitive subjective (*Subjective Cognitive Impairment ou SCI*) correspond à une gêne exprimée sans que l'on puisse objectiver d'anomalie lors du bilan neuropsychologique (Visser et al., 2009). L'évolution se fait ensuite vers l'apparition de trouble cognitif léger (TCL ; *Mild Cognitive Impairment ou MCI*). Le TCL correspond à une période pendant laquelle le patient présente une plainte cognitive et une perturbation de ses capacités cognitives initiales qui est objectivée par le bilan neuro-psychologique sans toutefois de retentissement sur l'autonomie. Les troubles peuvent être essentiellement mnésiques, on parle alors de TCL amnésique, mais peuvent aussi correspondre à un ou plusieurs autres domaines cognitifs. Il s'agit de TCL unidomaine si un seul domaine est concerné. Lorsqu'il s'associe une atteinte cognitive dans plusieurs domaines on parle alors de TCL multidomaines (Albert et al., 2011). Un déclin cognitif survient environ 8 ans avant le diagnostic de TCL dû à une MA (Mistridis et al., 2015). Le syndrome amnésique de type hippocampique objectivé par le RL/RI-16 permet de distinguer les TCL stables des TCL qui évolueront vers une MA (Sarazin et al., 2007).

2. Phase démentielle :

Selon le DSM-V, le syndrome démentiel se définit par la présence d'un déclin cognitif significatif à partir du niveau antérieur dans un ou plusieurs domaines cognitifs et entraînant un retentissement sur l'autonomie au quotidien en dehors d'un épisode confusionnel et en l'absence de facteurs explicatifs autres (comme par exemple un syndrome dépressif). Cette définition ne préjuge en rien de l'étiologie qui peut être dégénérative, vasculaire, toxique, métabolique etc... La phase démentielle se décompose en trois périodes : stade léger,

modéré et sévère en fonction de la gravité du tableau cognitif et du retentissement sur l'autonomie. L'évolution au fil de ces stades n'est pas linéaire. En effet, celle-ci est plus lente aux stades légers et sévères alors qu'elle est plus rapide au stade modéré. La durée de celle-ci est variable d'un individu à l'autre, dépendant de multiples facteurs (niveau socio-culturel, comorbidité..) (Spackman et al., 2012 ; Stern., 2012). La durée d'évolution moyenne de la phase démentielle est de 8,5 ans avec des extrêmes pouvant aller de 2 à 20 ans marquant bien la variabilité inter-individuelle (Jost et Grossberg., 1995).

F. Paraclinique :

Les examens complémentaires permettent de renforcer la certitude diagnostique sans pouvoir l'affirmer puisque le diagnostic formel repose sur l'analyse histologique du cerveau. Il existe deux types d'examens complémentaires. Le premier permet d'évaluer les conséquences anatomiques ou fonctionnelles de la pathologie avec l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) objectivant principalement l'atrophie cérébrale et la tomographie par émission de positons au fluorodesoxyglucose (TEP-FDG) révélant les régions hypofonctionnelle. Le second type de biomarqueur permet d'obtenir des arguments biologiques sur les processus neuropathologiques sous-jacents *in vivo* et regroupent le dosage des biomarqueurs dans le liquide céphalo-spinal (LCS) (A β 42 et phospho-tau) ou l'imagerie des plaques amyloïdes en TEP.

1. Examens topographiques :

a) IRM cérébrale

Elle peut permettre d'objectiver l'atrophie cérébrale notamment au niveau des structures temporales internes (hippocampes) dont la sévérité est évaluée visuellement par l'échelle de Scheltens (figure 7). L'importance du déficit en mémoire épisodique évaluée par le RL/RI-16 est corrélée au degré d'atrophie hippocampique (Sarazin et al., 2010).

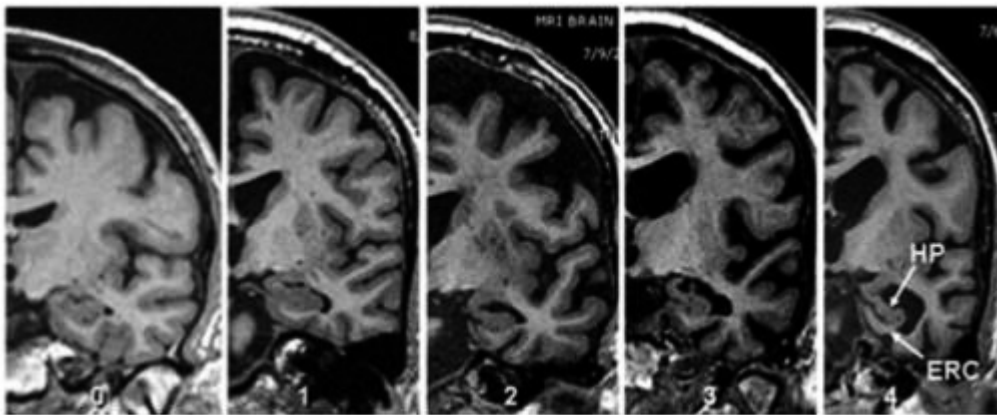


Figure 7 : Echelle visuelle de Scheltens (Duara et al., 2013). 0 : absence d'atrophie ; 1 : atrophie minimale ; 2 : atrophie légère ; 3 : atrophie modérée ; 4 : atrophie sévère ; HP : hippocampe ; ERC : cortex entorhinal

Par ailleurs, il est également classique de retrouver une atrophie pariétale réalisant un pattern d'atrophie pariéto-temporale. Cette atrophie est à prédominance corticale et se retrouve dans les phénotypes typiques. En cas de phénotype atypique, le profil d'atrophie est corrélé à la symptomatologie (Ossenkoppele et al., 2015b). En effet, dans le cas de l'ACP il est retrouvé une atrophie classiquement postérieure, avec une atteinte occipitale comprenant les aires visuelles primaires et associatives et le lobe pariétal, avec une prédominance droite (Whitwell et al., 2007 ; Alves et al., 2013). En ce qui concerne l'aphasie PP logopénique, l'atrophie se situe au niveau de la jonction temporo-pariétale gauche (Teichmann et al., 2013) et dans le variant frontal on retrouve souvent une atrophie frontale à laquelle se surajoute une atrophie temporo-pariétale (Ossenkoppele et al., 2015b). Enfin, il est retrouvé une atrophie asymétrique, cortico-sous-corticale fronto-pariétale dans le cadre du syndrome cortico-basal (Hassan et al., 2011).

Il est possible de détecter d'autres anomalies cérébrales que l'atrophie. En effet l'angiopathie amyloïde cérébrale étant fréquemment associée à la MA (cf. Histologie p. 22), il est possible de retrouver des stigmates de saignements, des micro-hémorragies ou *microbleeds* volontiers lobaires et superficiels, une leucopathie vasculaire et des lacunes (Cordonnier et al., 2006).

Pour finir cet examen est aussi important afin d'écarter un certain nombre de diagnostic différentiel (tumeur, hydrocéphalie, vasculaire...).

b) TEP-FDG :

Dans certains cas, l'exploration paraclinique est complétée par une imagerie métabolique au FDG, qui peut objectiver un hypométabolisme à prédominance postérieure. Son principe repose sur le fait que le glucose est la principale source énergétique du neurone, du fait de l'absence de glycogène, la consommation de glucose peut donc être considérée comme le témoin de l'activité métabolique neuronale et reflète l'activité synaptique. Dans le phénotype classique de la MA il est retrouvé un hypométabolisme temporo-pariétal et du cortex associatif postérieur comprenant le précunéus et le cortex cingulaire postérieur. A contrario, il existe une préservation des aires primaires et du cervelet (Mosconi., 2005). La TEP-FDG permet de différencier les patients souffrant d'une MA confirmée à l'autopsie, de sujets témoins, avec une sensibilité de 94% [IC_{95%} : 89-99%] et une spécificité de 73% [IC_{95%} : 60-87%] (Silverman et al., 2001). La TEP-FDG retrouve dans le cas de l'ACP un hypométabolisme entreprenant le cortex visuel primaire, la voie visuelle dorsale jusqu'au lobe pariétal, ainsi que le *frontal eye field* probablement par un mécanisme de déconnexion (Nestor et al., 2003). Le *frontal eye field* est une aire corticale frontale impliquée dans les saccades oculaires dont le but est de placer un objet d'intérêt au centre du champ visuel. En ce qui concerne les aphasies PP logopénique il est retrouvé classiquement un hypométabolisme de la jonction pariéto-temporale gauche (Teichmann et al., 2013) et dans le cadre du syndrome cortico-basal l'hypométabolisme est préférentiellement asymétrique et pariétale (Hu et al., 2009).

2. Biomarqueurs :

a) Imagerie amyloïde :

L'imagerie amyloïde par PET utilise un ligand sélectif se fixant aux agrégats de peptides A β sous une forme amyloïde quel que ce soit le lieu de dépôt (plaques amyloïdes, dépôts diffus et dépôts vasculaires). Les ligands utilisés sont des dérivés de la thioflavine T, marqueur utilisé historiquement pour révéler la présence des dépôts amyloïdes. Il existe différents types de ligands dont le plus étudié est le PIB (composé B Pittsburgh marqué au ¹¹C). Klunk et collaborateurs rapportaient dans une revue de la littérature que sur 341 patients présentant

une MA cliniquement probable, 96% avait un examen PIB positif, tout en sachant qu'il y a une association entre la positivité du PIB et la présence d'une pathologie amyloïde à l'autopsie. Parmi les patients TCL présentant un examen PIB positif, 70% ont évolué vers une MA. Cependant sur 651 volontaires sains, 24% avaient une imagerie amyloïde positive. Ce constat soulève donc la question de la spécificité de ce marqueur dans une optique diagnostique. (Klunk., 2011). D'autres études ont retrouvé une imagerie amyloïde positive chez 30% des sujets âgés sains sans qu'une fixation anormale soit retrouvée chez des volontaires sains plus jeunes. Il est à l'heure actuelle difficile d'affirmer que ces patients évolueront vers une MA cliniquement défini ou s'ils resteront indemnes d'atteinte cognitive (Quigley et al., 2011). Toutefois, une méta-analyse indiquait qu'un examen PIB positif augmentait le risque de déclin cognitif chez les sujets sains et les sujets TCL (Chen et al., 2014). Il n'y a par ailleurs que peu de corrélation entre la topographie de la rétention du PIB et l'atteinte cognitive (De Souza et al., 2011a). De plus, il semble exister une stabilité du degré de rétention du PIB dans le cours évolutif, ce dernier n'est donc pas lié à la sévérité du syndrome démentiel (Engler et al., 2006). Par conséquent cet outil n'apparaît pas adapté pour le suivi dynamique des lésions cérébrales.

b) Biomarqueurs du LCS :

En ce qui concerne les biomarqueurs du LCS, en pratique courante l'A β 42, l'A β 40, la protéine Tau et phospho-tau sont dosés, correspondant respectivement au processus amyloïde, à la mort cellulaire et aux dégénérescences neurofibrillaires. Les taux de ces biomarqueurs sont altérés en cas de démence par rapport aux sujets sains. Le profil typique dans la MA associe une diminution de l'A β 42, ainsi qu'une augmentation de Tau et de phospho-tau. Ces dosages ont une valeur diagnostique ajoutée essentiellement en cas de doute diagnostic (Engelborghs et al., 2008). Ils peuvent également être utilisés à titre pronostic. En effet, on retrouve un profil de type MA chez les TCL de moins de 65 ans qui évolueront vers une démence de type MA (Balasa et al., 2014). Des valeurs anormales d'A β 42 et de Tau permettent de dépister les TCL qui évolueront vers une MA avec une sensibilité de 95%, une spécificité de 83%, une valeur prédictive positive de 81% et une valeur prédictive négative

de 96% (Hansson et al., 2006). Le score au rappel indicé du RL/RI-16 est associé à un profil de biomarqueurs type MA chez les patients MCI (Wagner et al., 2012).

Aβ42 : Il s'agit d'un peptide très hydrophobe ayant une forte propension à s'agréger en dépôt amyloïde. Il existe une corrélation inverse entre son taux dans le LCS et la charge amyloïde en anatomopathologie (Tapiola et al., 2009 ; Seppälä et al., 2012). Il est attendu dans le cadre de la MA une baisse de ce peptide. Cependant, il est à noter que le dosage de l'Aβ42 peut être retrouvé abaissé dans d'autres pathologies neurodégénératives n'en faisant pas un marqueur optimal s'il est utilisé de façon isolé.

Tau et phospho-tau : Le dosage de Tau totale est avant tout un marqueur de mort neuronale sans orientation étiologique tandis que phospho-tau est un marqueur associé aux DNF (Seppälä et al., 2012). Il existe plusieurs sites de phosphorylations identifiés de Tau en immunochimie mais c'est celui qui est phosphorylé sur la thréonine 181 (phospho-tau181) qui est utilisé pour le marqueur phospho-tau. Les études neuropathologiques montrent que la concentration de la protéine Tau totale et de phospho-tau est associée aux DNF ainsi qu'à l'atrophie hippocampique (Tapiola et al., 2009 ; Seppälä et al., 2012 ; De Souza et al., 2012). Chacun des biomarqueurs peut être retrouvé pathologique dans l'un des diagnostics différentiels de la MA, cependant il semble que phospho-tau soit le plus spécifique de ces trois biomarqueurs (Skillbäck et al., 2015)

Ratio : Les biomarqueurs pris isolément ont une valeur ajoutée lorsque l'on oppose MA et sujet sain, à l'opposé dans le diagnostic différentiel de maladie neuro-dégénérative leur intérêt est plus limité. En effet, il existe clairement un chevauchement des valeurs entre les étiologies de syndrome démentiel réduisant leur intérêt en pratique courante (Le Bastard et al., 2010 ; Brunnström et al., 2010). Afin d'accroître la valeur diagnostique de ces dosages, différents ratios sont utilisés. En effet, l'association de l'Aβ42 et de Tau augmente la sensibilité et la spécificité par rapport à l'utilisation seule de l'Aβ42 ou de Tau (Duits et al., 2014). Le IATI (*Innotest Amyloid Tau Index*) défini par le ratio $A\beta42/(240+1,18 \times \text{Tau})$, le ratio phospho-tau/Aβ42 et le ratio Tau/Aβ42 sont parmi les plus utilisés. Ce dernier, pour un cut-off à 0,52, est plus performant que chacun des biomarqueurs pris individuellement pour le diagnostic de MA (Duits et al., 2014). Le ratio phospho-tau/Aβ42 est plus sensible et plus spécifique pour distinguer une MA d'une autre démence corticale par rapport à Aβ42, Tau, phospho-tau et Tau/Aβ42. Il permet pour un seuil à 0,211 de distinguer une MA d'une DFT

avec une sensibilité de 91,7% et une spécificité de 92,6% (De Souza et al., 2011b). Le ratio phospho-tau/A β 42 est à la fois plus sensible et plus spécifique pour prédire la présence de plaque sénile ainsi que le stade selon la classification de Braak comparé au dosage de phospho-tau seul ou de l'A β 42 seul (Balasa et al., 2014). Enfin, le ratio A β 42/A β 40 permet de confirmer la présence d'un processus amyloïdogène en cas de concentration d'A β 42 normale (Tabaraud et al., 2012) avec une valeur normale supérieure à 0,05.

Il reste qu'en pratique courante l'ensemble de ces biomarqueurs et ratio ne sont pas forcément tous pathologiques chez un patient et induisent donc une incertitude. La question d'un diagnostic différentiel est bien entendu une première hypothèse à envisager. Il est actuellement décrit des patients répondant parfaitement aux critères cliniques alors que ce n'est pas le cas sur le plan des biomarqueurs ou de la neuropathologie (Jack et al., 2016 ; Chételat et al., 2016). Une échelle, *PLM scale*, a été récemment créée ; elle attribue une probabilité diagnostique en fonction du nombre de biomarqueurs positifs. L'association de deux ou trois biomarqueurs positifs est associée à une haute probabilité de MA avec les limites toutefois d'une population sélectionnée consultant dans un centre de référence sans confirmation neuropathologique (Lehmann et al., 2014a).

G. Critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques actualisés de la MA prennent désormais en compte le continuum clinicopathologique, les différents phénotypes cliniques (typique et atypiques) ainsi que les biomarqueurs du LCS, reflets des processus physiopathologiques en cause.

La **NIA-AA** (National Institute of Aging Alzheimer's Association, McKahn et al.2011) (Tableau 1) a proposé de nouveaux critères diagnostiques pour les formes typiques et atypiques. Le diagnostic de démence d'Alzheimer probable peut être posé lorsque les troubles cognitifs apparaissent progressivement, marquant une rupture avec l'état antérieur et entraînent une perte d'autonomie. Les troubles cognitifs correspondent à l'un des tableaux précédemment décrit, amnésique ou atypique comprenant les présentations aphasiques, visuo-spatiales, frontales. La notion de perte d'autonomie est indispensable pour retenir le diagnostic de

syndrome démentiel. En son absence, le diagnostic à évoquer est celui de trouble cognitif léger dû à la MA (Albert et al., 2011)

L'International Working Group 2 (IWG-2) a récemment proposé de nouveaux critères diagnostic de MA pour le phénotype typique et les phénotypes atypiques destinés davantage à un usage au titre de la recherche (Dubois et al., 2014).

En ce qui concerne le phénotype typique, quel que soit le stade évolutif, ces critères reposent sur l'association d'une atteinte précoce de la mémoire épisodique de façon isolée ou associée à l'atteinte d'une autre sphère cognitive, de façon progressive, sur plus de 6 mois et de marqueurs in vivo en faveur de lésions histologiques de MA. Ce dernier critère peut correspondre soit à un profil typique des biomarqueurs du LCS, soit à une imagerie amyloïde positive soit à la présence d'une mutation autosomique dominante de MA. Les phénotypes atypiques incluent l'une des présentations précédemment décrite associée à la présence de marqueurs in vivo en faveur de lésions histologiques de MA (cf. ci-dessus).

Il est important de notifier que les phénotypes atypiques décrits dans les critères de Mc Khann 2011 et de l'IWG-2 comprennent l'ACP, l'aphasie PP, le variant frontal mais pas le syndrome cortico-basal. A l'heure actuelle, il n'existe pas de critères diagnostics cliniques reliant le SCB à la MA.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de démence liée à une maladie d'Alzheimer probable (Mc Khann et al. 2011).

Critères généraux de démence précédemment décrits avec présence des caractéristiques suivantes :

1. Début insidieux. Les symptômes apparaissent sur plusieurs mois ou années, et non de manière brutale.
2. Aggravation établie de la cognition par rapport à l'état initial, rapportée par l'entourage ou observée.
3. Les troubles cognitifs initiaux ou prédominants sont évidents à l'interrogatoire et concernent une des catégories suivantes :

a. Présentation amnésique, la plus fréquente. Les troubles peuvent inclure une impossibilité dans l'apprentissage et le rappel d'informations nouvelles. Il doit exister une dysfonction cognitive dans au moins un des autres domaines.

b. Présentations non amnésiques :

Présentation aphasique : le trouble principal est le manque du mot. Des difficultés dans les autres domaines doivent être présentes.

Présentation visuo-spatiale : les troubles principaux touchent la cognition spatiale, l'agnosie des objets, les troubles de reconnaissance des visages, la simultagnosie et l'alexie. Des difficultés dans les autres domaines doivent être présentes.

Présentation dysexécutive : les troubles principaux concernent les capacités de raisonnement, de jugement ou de résolution de problèmes. Des difficultés dans les autres domaines doivent être présentes.

4. Le diagnostic de MA probable ne doit pas être appliqué s'il existe : **a. Une maladie cérébrovasculaire** concomitante, définie par la présence d'un AVC temporellement lié à l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs ou la présence d'infarctus multiples ou étendus ou d'une leucopathie diffuse, **b. Des signes évocateurs d'une démence à corps de Lewy** autre que la démence elle-même, **c. Les symptômes caractéristiques du variant comportemental** de la démence frontotemporale, **d. Des signes évocateurs d'aphasie primaire progressive variant sémantique** (démence sémantique) ou variant non fluent/agrammatique, **e. Une autre pathologie neurologique active** ou non neurologique ou l'utilisation d'un traitement ayant un effet significatif sur la cognition.

La probabilité de MA est accrue en cas de positivité des biomarqueurs du dépôt amyloïde (diminution du taux de la protéine Aβ42 dans le LCS ou imagerie amyloïde en PET-scan positive) ou de la dégénérescence neuronale (augmentation du taux de la protéine tau totale et tau phosphorylée dans le LCS ; atrophie temporale interne, médiane ou latérale ou pariétale médiane en IRM ; ou hypométabolisme pariétal en imagerie métabolique par PET FDG). Elle est certaine si une mutation sur un gène de la *preseniline 1* ou 2 ou de l'*APP* est mise en évidence.

H. Génétique :

L'étude de la génétique de la MA est à l'origine de l'identification des formes autosomiques dominantes ainsi que dans les cas à début tardif de plusieurs facteurs de risques génétiques. L'identification des formes autosomiques dominantes a permis, via l'étude des conséquences de ces mutations, de mieux comprendre la cascade amyloïde qui est placée au centre de la physiopathologie de la MA. En effet, ces mutations et variants pathogènes concernent tous le métabolisme d'APP aboutissant à la production anormale de peptide A β . Il existe à l'heure actuelle trois gènes connus dont certaines mutations sont responsables de formes à transmission autosomique dominante. Il s'agit des mutations d'APP, duplications d'APP, mutations des gènes *PSEN1* et *PSEN2*. Elles sont chacune responsables d'une augmentation de la production d'A β 42 (Campion et al., 1999 ; Rosenberg et al., 2016). Elles sont responsables de moins de 1% des maladies d'Alzheimer (2015 Alzheimer's Disease Facts and figures) et représentent 70 à 80% des MA à transmission autosomique dominante. Parallèlement à ces formes, il existe de nombreux variants constituant des facteurs de risques de MA dont l'allèle ϵ 4 du gène *APOE* (Rosenberg et al., 2016).

1. Formes autosomiques dominantes :

a) Mutations d'APP et duplications d'APP :

Le gène codant l'APP, précurseur du peptide A β , est situé sur le chromosome 21 et comprend 18 exons (Campion et al., 1999). Il fut identifié en 1991. Il est impliqué dans les formes autosomiques dominantes de MA du sujet jeune via l'augmentation de production de peptide A β et du ratio A β 42 par rapport au peptide A β 40. Ceci peut se faire via trois mécanismes, soit par une augmentation de production de peptide A β induit par une duplication du gène (augmentant l'expression d'APP) ou une mutation proche du site de clivage de la β -sécrétase, soit en favorisant l'agrégation du peptide pour les mutations en milieu de séquence soit enfin en perturbant le ratio A β 42/A β 40. Actuellement 27 mutations auxquelles s'ajoutent les duplications du gène *APP* sont décrites (<http://www.alzforum.org/mutation>). Les mutations ponctuelles surviennent exclusivement

dans 2 régions distinctes (exon 16 et 17) correspondant à la séquence codante du peptide A β (Hardy et al., 1997 ; Wolfe et al., 2007 ; Rosenberg et al., 2016). Le variant Suédois (p.LysMet670/671AsnLeu) est un exemple du mécanisme de surproduction via le site Beta. Il consiste en une mutation impliquant le site de clivage d'APP par la β -sécrétase, le rendant plus accessible à cette dernière. Ceci entraîne une augmentation de production de peptide A β par une sur-utilisation de la voie amyloïdogène. La mutation artique (p.Glu693Gly), la mutation allemande (p.Glu693Gln), et la mutation italienne (p.Glu693Lys), augmentent, quant à elles, l'agrégabilité du peptide A β et la formation de fibrilles. Il existe d'autres mutations comme p.Val717Phe, p.Val717Ile, p.Val717Leu, chacune augmente le ratio A β 42/A β 40 (Rosenberg et al., 2016). Les duplications rendraient compte de 7% des formes autosomiques dominantes et 9% pour les mutations ponctuelles dans les formes familiales autosomiques dominantes (Wallon et al., 2012a). Elles sont responsables d'un mécanisme de surproduction de protéine APP par effet-dose du gène dupliqué (Pottier et al. 2012a)

Mutations d'APP :

L'âge moyen de début de la maladie se situe à 50,8 ans (35-61) (Wallon et al., 2012a). Le phénotype le plus fréquent est celui d'une atteinte mnésique épisodique. Cependant, il existe des phénotypes atypiques comprenant un tableau psychiatrique avec délire paranoïde (p.LysMet670/671AsnLeu) ou une angiopathie amyloïde cérébrale (mutations p.Ala692Gly, p.Glu693Gly, p.Glu693Lys, p.Asp694Asn). Outre le mode de transmission dominant, un mode de transmission récessif a également été décrit (mutation p.Ala673Val) (Di Fede et al., 2012). A l'opposé de ces mutations pathogènes, il a été retrouvé un variant rare (p.Ala673Thr) ayant un effet protecteur (Jonsson et al., 2012).

Duplications d'APP :

L'âge moyen de début de la maladie se situe à 51,3 ans (41-65). Hormis le phénotype classique amnésique, des atypies peuvent être retrouvées. En effet, il existe une proportion non négligeable de patients présentant des hémorragies cérébrales et une épilepsie précoce parfois inaugurale (Wallon et al., 2012a). Le phénotype peut également dans certains cas être celui d'une démence à corps de Lewy (Guyant Marechal et al., 2008). Sur le plan histologique ces patients présentent une angiopathie amyloïde cérébrale avec dépôts de peptide A β 40 dans la paroi des vaisseaux (Wallon et al., 2012a).

b) PSEN1 :

Le gène codant la préséniline 1, nommé *PSEN1*, est situé sur le chromosome 14. Il fut identifié en 1995. Il s'agit de la mutation la plus fréquente responsable de MA précoce à transmission autosomique dominante. Actuellement 238 mutations sont décrites, essentiellement de type faux-sens (<http://www.alzforum.org/mutation>) ; bien que rare, des mutations de novo peuvent survenir (Dumanchin et al., 1998 ; Golan et al., 2007 ; Rovelet-Lecrux et al., 2015). L'âge moyen de début de la maladie se situe à 43,6 ans (24-63), la pénétrance est considérée comme complète avant 65 ans. Bien que la présentation mnésique soit la plus fréquente, selon la mutation retrouvée des atypies peuvent exister. Ces atypies comprennent une présentation comportementale, une paraparésie spastique pouvant précéder de plusieurs années le début des troubles cognitifs, une épilepsie, des myoclonies, une ataxie cérébelleuse et pour finir un syndrome extra-pyramidal précoce (débutant dans les 5 ans suivant l'apparition de trouble cognitif). Une angiopathie amyloïde cérébrale peut également être retrouvée (Golan et al., 2007 ; Karlstrom et al., 2007 ; Larner and Doran., 2009 ; Wallon et al., 2012a ; Larner, 2013). Dans les cas de paraparésies spastiques des anomalies de la substance blanche à l'IRM ont pu être objectivées (Karlstrom et al., 2008).

Sur le plan histologique il peut être retrouvé des *cotton wool plaques* ainsi que des corps de Lewy en particulier dans l'amygdale. Ces cotton wool plaques sont des dépôts amyloïdes de peptide A β 42 sans cœur amyloïde ni pathologie neurofibrillaire (Larner and Doran., 2009 ; Wallon et al., 2012a).

c) PSEN 2 :

Le gène codant la préséniline 2, nommé *PSEN2*, est situé sur le chromosome 1. Actuellement 45 mutations sont décrites (<http://www.alzforum.org/mutation>). Il fut identifié en 1995, c'est une cause plus rare de MA autosomique dominante (6%). L'âge de début est beaucoup plus variable, en moyenne 55,9 ans (53-69), pouvant même être tardif avec un âge de début décrit jusqu'à 88 ans (Sherrington et al., 1996).

2. Formes autosomiques dominantes et physiopathologie :

Grâce à la forte implication des familles concernées par ces mutations et notamment des porteurs asymptomatiques au sein d'un large registre international recensant les formes familiales à transmission autosomique dominante de MA (registre DIAN pour *Dominantly inherited Alzheimer Network* ; Bateman et al., 2012), il a été possible de déterminer la chronologie des perturbations des biomarqueurs et donc des lésions qu'ils mettent en évidence. Ceci a permis de confirmer le modèle de la cascade amyloïde avec une modification initiale des processus impliquant l'amyloïde (figure 7).

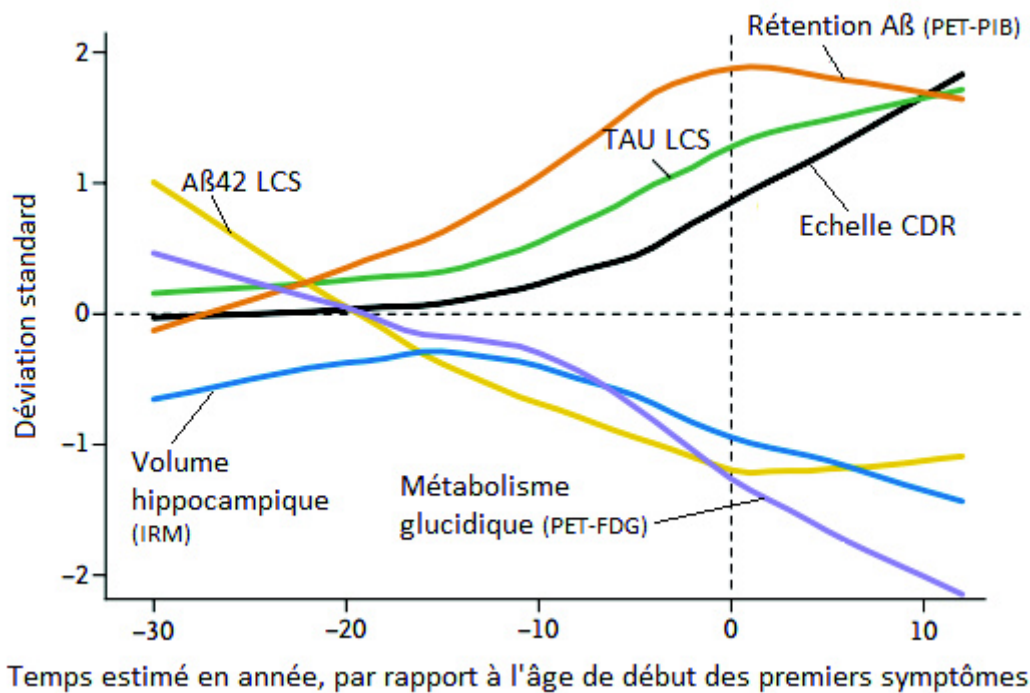


Figure 7 : Evolution clinique, cognitives, structurales, métaboliques et biologiques au cours des années précédant l'apparition des premiers signes cliniques (d'après Bateman et al., 2012).

PET-FDG : tomographie par émission de positon au fluorodésoxyglucose ; PET-PIB : tomographie par émission de positon au composé B Pittsburgh marqué au ^{11}C ; Echelle CDR : *clinical dementia rating* ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; LCS : liquide cérébro-spinal.

Ainsi, les anomalies des biomarqueurs physiopathologiques sont présentes plusieurs années avant le début estimé des symptômes : 15 à 20 ans pour la protéine Aβ42 dans le LCS, 15 ans pour l'imagerie amyloïde, entre 5 et 10 ans pour la protéine Tau dans le LCS et le PET-FDG et

5 ans pour l'IRM (Benzinger et al., 2013 ; Thordardottir et al., 2015). Une étude longitudinale récente, suggérerait qu'outre une modification précoce du marqueur amyloïde authentifiée à l'imagerie, ce dernier atteindrait un plateau avant l'apparition d'un déclin cognitif. Cette donnée sous-entendrait que l'accumulation du peptide A β serait complète avant l'apparition des symptômes (Yau et al., 2015).

3. Facteurs de risques génétiques et environnementaux :

a) *APOE* :

Le gène *APOE* est situé sur le chromosome 19. Il existe trois allèles $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$ de sorte qu'on peut être porteur de six génotypes différents ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ ou $\epsilon 4/\epsilon 4$). La fréquence de ces allèles est inégale, $\epsilon 3$ étant le plus fréquent suivi par $\epsilon 4$ puis $\epsilon 2$. Le génotype $\epsilon 3/\epsilon 4$ (*APOE4*) confère un risque environ 3,2 fois supérieur de développer une MA comparativement au génotype $\epsilon 3/\epsilon 3$ qui est le plus fréquent. Dans le cas d'une homozygotie $\epsilon 4$ (*APOE4/E4*), le risque est plus de dix fois supérieur. A noter que ce risque varie selon le sexe de l'individu, au dépend des femmes. A l'opposé l'allèle $\epsilon 2$ aurait un effet protecteur mais modeste (Farrer et al., 1997). Afin d'appliquer à ce risque une signification clinique, une étude a déterminé le risque cumulé au cours de la vie (*LifeTime Risk, LTR*) de développer une MA jusqu'à un âge donné. Ainsi, à l'âge de 85 ans le risque d'une MA, chez les homozygotes *APOE4* est de 51 % IC_{95%} [41-70] pour les hommes, 60% IC_{95%} [47-84] pour les femmes. Il est de 23% IC_{95%} [22-25] pour les hommes et de 30% IC_{95%} [28-32] pour les femmes en cas d'hétérozygotie $\epsilon 3/\epsilon 4$. Ce risque est bien plus important qu'en population générale à l'âge de 85 ans, tout génotype *APOE* confondu, puisqu'il est de 11% pour les hommes, 14% pour les femmes (Genin et al., 2011). La fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ en population générale est estimée à 14-15% (Schipper., 2011). D'un point de vue physiopathologique, l'allèle $\epsilon 4$ serait associé à une moins bonne clairance des peptides A β par rapport à l'allèle $\epsilon 3$ et $\epsilon 2$ (Castellano et al., 2011) mais d'autres hypothèses physiopathologiques sont également avancées via les voies du cholestérol ou l'agrégabilité du peptide A β . On note sur le plan histologique, outre les lésions de MA, des dépôts amyloïdes plus fréquents dans les capillaires (Duyckaerts et al, 2009).

b) SORL1 :

SORL1 (sortilin-related receptor, L(DLR class A) est un gène situé sur le bras long du chromosome 11. Il code pour une protéine membranaire de 250 kDa exprimée dans les neurones du système nerveux périphérique et central. Il avait déjà été noté une réduction de son expression dans les neurones mais pas dans la glie des cerveaux de patients souffrant d'une MA sans que cela puisse être interprété comme une conséquence de la pathologie puisque son expression n'était pas modifiée dans les cas liés à une mutation de *PSEN1*. (Reitz et al., 2011). *SORL1* joue un rôle clé dans le métabolisme de l'APP en le redirigeant de la membrane cellulaire (où a lieu la voie amyloïdogène) vers l'appareil de Golgi permettant ainsi son recyclage. Ainsi l'utilisation de cette voie métabolique permet une réduction de l'amyloïdogénèse. Surajouté à cette voie, il a été montré que *SORL1* permettait de rediriger les peptides A β vers le compartiment lysosomal et permettrait ainsi de réduire l'accumulation de peptide A β . En somme, via deux mécanismes, *SORL1* aurait un rôle protecteur en permettant de réduire la production de peptides A β , évènement central dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer (Andersen et al., 2005 ; Rogaeva et al., 2007 ; Dodson et al., 2008). De récentes études ont montré que certains variants, entraînant une perte de fonction de ce gène, étaient un facteur de risque de survenue d'une MA (Rogaeva et al., 2007 ; Reitz et al., 2011). Ceux-ci a également été retrouvé dans les cas de MA précoce, d'autant plus s'il existait des antécédents familiaux au premier degré avec respectivement un OR à 5,03, IC_{95%} [2,02-14,99] et 8,86, IC_{95%} [3,35-27,31] pour une fréquence cumulée dans une population contrôle de 0,6%. (Nicolas et al., 2016).

c) Autres facteurs de risques génétiques :

Il existe de nombreux facteurs de risques génétiques de MA de survenue tardive, tous ont un impact bien plus modeste qu'*APOE4*, comme *BIN1*, *ABCA7*, *PICALM*, *CD2AP*, *CD33*, *EPHA1*, *MS4A4E/MS4A6A*, *CLU*, et *CR1*. *CLU* codant pour la clusterin impliqué dans l'élimination du peptide A β . *CR1* codant pour le complément receptor 1 impliqué dans la réponse inflammatoire aux agrégats d'A β (Rosenberg et al., 2016). *TREM2* (*triggering receptors expressed on myeloid cells 2*), est impliqué dans des mécanismes de réponses inflammatoires et dans la régulation du gène *CD33*, lui-même impliqué dans la clairance du

peptide A β . Un variant spécifique de *TREM2* (p.Arg47His) triple le risque de survenu d'une MA, ce qui lui confère un risque équivalent à *APOE*. Il est en revanche beaucoup plus rare puisque sa fréquence en population générale est de 0,63% (Guerreiro et al., 2013 ; Jonsson et al., 2013). *ABCA7* (*ATP-binding cassette transporter*), *PICALM* (*Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein*) sont également impliqués dans le métabolisme d'APP. En somme les gènes *SORL1*, *PICALM*, et *CD2AP* sont impliqués dans l'internalisation d'APP pour le clivage par la β et γ sécrétase. *APOE*, *CLU*, *TREM2*, *ABCA7*, *PICALM*, *CD33*, *CD2AP*, et *CR1* sont impliqués dans la clairance du peptide A β via différents mécanismes (cf. figure 8) (Rosenberg et al., 2016).

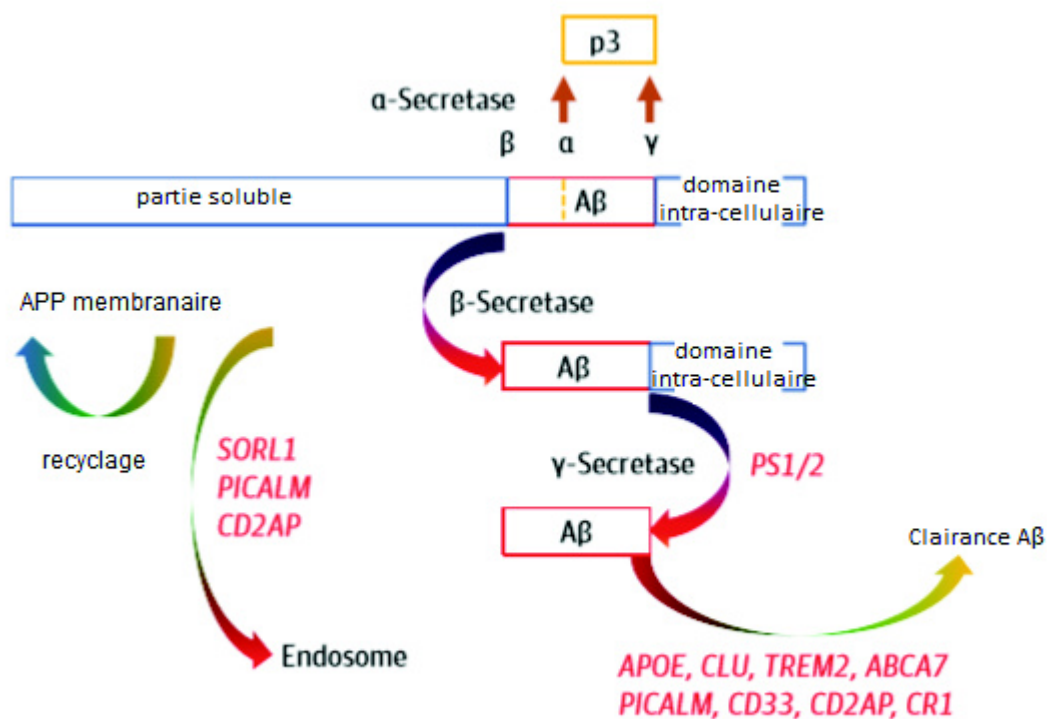


Figure 8 : Génération du peptide A β via le métabolisme d'APP par la β et γ sécrétase (d'après Rosenberg et al., 2016). Lorsque le métabolisme de l'APP passe par la voie non amyloïdogène, la protéolyse par l' α puis la γ sécrétase libère le peptide p3 au lieu du peptide A β . Une petite partie des molécules APP empruntent la voie amyloïdogène médiée par la β -sécrétase et générant une partie soluble (Partie N-terminale de l'APP) et la partie C-terminale de l'APP. L'extrémité C-terminale est ensuite clivée par la γ -sécrétase produisant ainsi le peptide A β et le domaine amyloïde intra-cellulaire. Les gènes *PSEN1* et *PSEN2* produisent une protéine faisant partie d'un complexe protéique constituant la γ -sécrétase. Les protéines codées par de multiples facteurs de risques génétiques associés avec la maladie d'Alzheimer de survenue tardive sont impliquées dans la clairance de l'A β . Les gènes *SORL1*, *PICALM*, *CD2AP* régulent l'endocytose d'APP et la production d'A β dans l'endosome-lysosomes.

La MA reste une pathologie majoritairement sporadique. En effet, plusieurs facteurs de risques environnementaux ont été incriminés. L'âge est le principal d'entre eux avec une incidence doublant tous les 5 ans à partir de 65 ans (Hirtz et al., 2007). D'autres facteurs sont accessibles à une prévention comprenant essentiellement des facteurs de risques vasculaires (l'hypertension artérielle, le tabac et le diabète). Une maladie cérébro-vasculaire est également associée à un risque augmenté de MA (Whitmer et al., 2005 ; Cataldo et al., 2010 ; Cheng et al., 2011; Etherton-Beer, 2014). A contrario, plusieurs facteurs protecteurs ont été identifiés comme un haut niveau d'étude, une consommation modérée d'alcool ainsi qu'une consommation régulière de fruits et légumes (Forbes and Hill., 1998).

4. Indication au diagnostic moléculaire :

Le centre national de référence pour les Malades Alzheimer Jeunes (CNR-MAJ) a établi les recommandations nationales vis-à-vis du diagnostic moléculaire des formes autosomiques dominantes de MA. Le prélèvement au titre diagnostic est recommandé dans les cas suivants :

- Si au moins deux apparentés présentent ou ont présenté une MA avec un âge de début inférieur ou égal à 65 ans.
- Si un cas isolé présente un âge de début inférieur ou égal à 50 ans.

Quel que soit la situation amenant au diagnostic moléculaire, il est recommandé de documenter au moins l'un des cas à l'aide des biomarqueurs du LCS (McKhann et al., 2011).

I. Thérapeutique :

A l'heure actuelle, la prise en charge thérapeutique de la MA reste modeste se restreignant à un traitement symptomatique par inhibiteur de l'acétylcholinestérase (3 molécules commercialisées en France), avec un rationnel similaire au traitement par dopamine pour la maladie de Parkinson mais avec un résultat beaucoup plus limité, ou l'antagoniste partiel des récepteurs NMDA (1 molécule commercialisée en France). L'objectif général de ces thérapeutiques est de rétablir la connectivité interneuronale à partir de la population résiduelle. Il est donc malheureusement prévisible qu'au cours de l'évolution de la maladie neurodégénérative, l'efficacité s'amoindra. Cette prise en charge ne peut se restreindre aux traitements médicamenteux mais comprend comme le recommande la Haute Autorité de Santé le traitement des troubles du comportement, la stimulation et rééducation cognitive, la prise en charge des aidants, ainsi que la prise en charge médicosociale et juridique.

L'enjeu actuel concernant la recherche thérapeutique est d'identifier une thérapeutique permettant au minimum de ralentir l'évolution ou de mieux limiter les symptômes comparativement aux traitements actuels. Ceci passe par une compréhension fine des mécanismes physiopathologiques de la MA afin d'enrayer son évolution mais également par un dépistage précoce au stade pré-symptomatique, actuellement réservé aux situations de recherche.

III. Objectifs :

Ces dernières décennies, de nombreux travaux ont été réalisés permettant de mieux appréhender le substratum physiopathologique impliqué dans la MA, ceci via les études anatomopathologiques, biochimiques, génétiques permettant d'étudier les conséquences des différentes variations génétiques (Haass and Selkoe., 2007 ; Querfurth et LaFerla., 2010). Les gènes *PSEN1*, *PSEN2* et *APP* ne sont responsables que d'une minorité des MA tout âge confondu (moins de 1%) mais rendent compte de 70% à 80% des formes autosomiques dominantes. A l'opposé, les formes sporadiques notamment tardives semblent davantage en lien avec une interaction complexe entre l'environnement et des facteurs de susceptibilité génétique. Ces derniers ont été pendant de longues années exclusivement lié à *APOE4*. Depuis, les progrès en recherche génétique ont permis d'identifier de nombreux nouveaux gènes augmentant le risque de survenue d'une MA avec un impact plus ou moins fort (Rosenberg et al., 2016). *SORL1* fait partie de ces gènes récemment identifiés comme facteur de risque chez les sujets âgés comme chez les sujets jeunes (Rogaeva et al., 2007 ; Reitz et al., 2011 ; Nicolas et al., 2016b). Pour autant, les phénotypes associés à ce facteur de risque découvert récemment ne sont pas encore bien décrits, notamment en terme de structure généalogique et de phénotypes atypiques. Dans l'éventualité où l'identification de ceux-ci serait pertinente d'un point de vue clinique, il faut pouvoir identifier les individus les plus à risque d'être porteur de variation de *SORL1*. Pour cela nous nous proposons de caractériser, dans une population de sujets présentant une maladie d'Alzheimer à début précoce, les différents phénotypes notamment sur le plan généalogique associés aux variants pathogènes de *SORL1*. En effet, la présence d'une histoire familiale de maladie d'Alzheimer semble être préférentiellement associée, du moins dans les formes précoces, à la présence d'un variant pathogène de *SORL1*. La première étude à avoir identifié les variants de *SORL1* chez des sujets jeunes étaient une étude de cas familiaux autosomiques dominants négatifs pour les gènes validés (Pottier et al. 2012b). La seconde plus récente montrait un Odds ratio supérieur dans les formes familiales que dans les formes sporadiques, toutes à début précoces (Nicolas et al. 2016)

L'objectif principal de notre étude consiste donc à confirmer que l'histoire familiale se caractérisant par la présence d'antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer est différente entre les porteurs d'un variant de *SORL1* et les non porteurs.

Les objectifs secondaires ont pour but de déterminer s'il existe un profil phénotypique particulier associé à la présence d'un variant de *SORL1*, en terme de :

- Caractéristiques de l'histoire familiale (présence exclusivement de MA précoce ou association d'antécédents familiaux de MA précoce et tardive),
- Présentations cliniques particulières sur le plan cognitif et non cognitif,
- Données d'investigations paracliniques concernant le profil iconographique et les biomarqueurs du LCS.

IV. Matériels et méthode :

A. Population :

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique sur la période de mai 1991 à novembre 2015 incluant 27 Centres Mémoire de ressources et de Recherche (CMRR) français situé dans les centre hospitalo-universitaires (CHU) de Rouen, Lille, Paris Lariboisière, Paris la Pitié-Salpêtrière, Angers, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Rennes, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours ainsi que les centres hospitaliers (CH) de Fréjus-Saint Raphaël, Le Mans, Nîmes, Perpignan, Toulon et Colmar.

Cette étude a été établie à partir des protocoles de recherche COMAJ, 110-05 et RBM 02-59 ayant respectivement reçu l'accord des CPP Paris Pitié-Salpêtrière et Ile-de-France II. Tous les prélèvements génétiques réalisés dans chacun des CMRR étaient adressés directement au laboratoire de recherche INSERM U1079 à Rouen. Les renseignements cliniques et paracliniques étaient fournis par le neurologue référent de chaque CMRR et recueillies par l'équipe clinique du Centre National de Référence Malades Alzheimer Jeunes (CNR-MAJ) de Rouen. En cas d'information manquante concernant les critères d'inclusions, d'exclusions ou les données d'analyse de l'étude, le neurologue référent était recontacté.

Les critères d'inclusions comprenaient :

- Diagnostic de MA probable ou certaine dans une forme typique ou atypique regroupant la présentation amnésique, le variant visuel, le variant logopénique et le variant frontal selon les critères de l'IWG-2 (Dubois et al., 2014) lorsque les données paracliniques étaient disponibles ou à défaut les critères diagnostique du NIA-AA (Mc Khann et al., 2011). Pour le syndrome cortico-basal, les critères n'étant pas couvert par ces deux références, les patients pouvaient être inclus si les critères modifiés de Cambridge (Mathew et al., 2012 JNNP) étaient remplis et

les biomarqueurs du LCS étaient en faveur d'une maladie d'Alzheimer (cf. Biomarqueurs du LCS. p.41).

- Age de début des premiers signes cliniques inférieur ou égal à 65 ans.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Phénotype atypique sans dosage des biomarqueurs du LCS ou valeurs non compatible avec une maladie d'Alzheimer (cf. Biomarqueurs du LCS. p.41)
- Critère de démence liée à une maladie d'Alzheimer probable du NIA-AA non rempli
- Dosage des biomarqueurs du LCS normaux (c'est-à-dire A β 42, Tau et phospho-tau normaux)
- Présence d'une mutation causale de maladie d'Alzheimer sur un des gènes validés (*PSEN1*, *PSEN2* ou *APP*)
- Présence d'expansions hexanucléotidiques pathologiques du gène *C9ORF72*
- Age supérieur à 65 ans

Les prélèvements génétiques étaient réalisés sur tube EDTA et ont été réalisés pour chaque patient après obtention d'un consentement éclairé et signé par le patient ou par son représentant légal.

B. Généalogie :

Pour chacun des patients, une enquête généalogique exhaustive a été réalisée. Dans un premier temps, l'ensemble de l'arbre généalogique était déterminé comprenant l'identité complète, la date de naissance, le lieu de naissance, la date de décès, la cause du décès de chaque membre de la famille sur au minimum deux générations précédant celle du patient. Dans un second temps, il était recherché pour chaque apparenté, la présence d'un syndrome démentiel, de trouble neurologiques ou psychiatriques ou d'histoire de vie pouvant traduire un trouble de cette nature (suicide, perte de vue inexpliquée ou internement). Si un tel élément était présent, la symptomatologie était caractérisée afin de déterminer au mieux le phénotype présenté. A chaque fois que cela était possible, l'âge de début était déterminé. Au terme de cette évaluation généalogique, il était possible de déterminer si le cas inclus

était sporadique ou familial. S'il était familial, il y avait alors deux possibilités, soit l'ensemble des cas étaient précoces, soit l'histoire familiale comprenait également des cas de survenues tardives. Dans notre étude, l'histoire familiale était considérée comme positive lorsqu'au moins un apparenté souffrait ou avait souffert d'une MA quel que soit son âge de début, ensuite deux situations se présentaient selon l'âge de début des cas familiaux :

- Age de début exclusivement < 65 ans : forme familiale précoce
- Age de début de l'apparenté > 65 ans ou composition hétérogène d'âge de début : forme familiale précoce et tardive.

C. *Anamnèse et clinique :*

Chacun des patients a bénéficié d'un examen par un neurologue spécialisé dans la prise en charge des maladies neurodégénératives. Les données recueillies étaient ainsi :

- L'âge de début se caractérisant par l'apparition des premiers symptômes repérés par le patient lui-même et confirmé ou décrit directement par un proche.
- Caractérisation de la plainte cognitive : domaine cognitif impacté (mémoire, langage, visuo-spatial, exécutif..), durée et mode évolutif.
- Examen clinique neurologique : normal ou relevant des atypies cliniques. Ces dernières pouvant être paroxystiques et révélées par l'interrogatoire (myoclonies, crise d'épilepsie, fluctuations cognitives, hallucinations) ou plus constantes et identifiées à l'examen physique (syndrome pyramidal, syndrome extra-pyramidal, syndrome cérébelleux, atteinte sensitive etc.)
- Evaluation cognitive comportant au minimum un Mini-Mental State Examination (MMSE) (Cockrell et Folstein., 1988)
- Bilan neuro-psychologique lorsque ce dernier était disponible et/ou réalisable
- La date du dernier suivi afin de déterminer la durée d'évolution au moment de la réalisation de l'étude.

D. Paraclinique :

1. Imagerie morphologique :

Les données d'imagerie lorsqu'elles étaient disponibles ont été recueillies comme suit :

- Type d'imagerie, tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonnance magnétique (IRM),
- Présence ou absence d'une atrophie globale,
- Présence ou absence d'une atrophie typique (hippocampique ou parieto-temporale) ou d'atrophie atypique dans ce cas la localisation était précisée.
- Présence ou absence d'une leucopathie vasculaire,

Lorsque l'imagerie était indisponible, le centre était recontacté afin d'obtenir cet élément. A l'opposé, si plusieurs types d'imageries étaient disponibles, l'IRM prévalait sur la TDM et celle choisie était la plus précoce et disposant du maximum de séquence et des clichés de meilleurs qualités.

2. Imagerie métabolique :

Les données ont été recueillies comme suit :

- Examen réalisé (oui/non),
- Hypométabolisme (oui/non),
- Si hypométabolisme, diffus ou focal et dans ce cas : localisation.

Au final, une interprétation globale était donnée en terme de profil considéré comme typique d'une maladie d'Alzheimer lorsqu'il correspondait à un pattern attendu de MA (cf. section imagerie métabolique p. 40), soit comme atypique comme par exemple antérieur lorsqu'il correspondait à une atteinte frontale, fronto-temporale ou temporo-polaire ou asymétrique.

3. Biomarqueurs du LCS :

Lorsque le dosage des biomarqueurs du LCS avait été réalisée, le résultat concernant A β 42, A β 40, Tau, phospho-Tau, exprimés en pg/ml, étaient recueillis. Le ratio Tau/A β 42 était calculé à partir de ces données. Les valeurs retenues comme pathologique étaient : A β 42 < 550 pg/ml ou norme du laboratoire d'origine ; Tau > 350 pg/ml ; p-Tau > 60 pg/ml ; Tau/A β 42 > 0.52. Lorsque le dosage de l'A β 42 était normal, le dosage de l'A β 40 était recueilli afin de calculer le ratio A β 42/A β 40 (pathologique si <0.05) et confirmer un processus amyloïde pathologique. Le résultat de la ponction lombaire était considéré comme évocateur d'un processus physiopathologique de MA lorsque les 3 biomarqueurs étaient pathologiques ou lorsque 2 biomarqueurs étaient pathologiques associés à un ratio Tau/A β 42 pathologique.

4. Anatomopathologie :

Lorsqu'un examen neuropathologique était réalisé, la présence d'un ou plusieurs processus lésionnels était recueillis à partir du compte-rendu d'anatomopathologie. Ceci afin de distinguer la présence de lésions anatomopathologiques de MA isolée, lésions de MA et angiopathie amyloïde cérébrale, et pour finir lésions de MA et autres pathologies neuro-dégénératives co-existantes (corps de Lewy, grains argyrophiles...). En ce qui concerne les lésions anatomopathologiques de MA, le stade de Braak pour les DNF et le stade selon la classification de Thal pour les dépôts amyloïdes étaient notifiés.

E. Génétique :

Du point de vue génétique, chacun des patients a bénéficié d'un génotypage de l'APOE, ceci afin de distinguer les patients porteurs d'un allèle ϵ 4, deux allèles ϵ 4 ou non porteur de cet allèle. Chacun des patients a également bénéficié d'une analyse des gènes responsables de MA précoce à transmission autosomique dominante. Les mutations des gènes *PSEN1*, *PSEN2*, *APP* ont été recherchées par séquençage SANGER ou par *Whole Exome Sequencing*

(WES) ainsi que par QMPST pour identifier les duplications d'APP (Rovelet Lécru Nature Genet 2006) lorsque les patients présentaient une hérédité de type autosomique dominante. En l'absence d'hérédité familiale ou en présence d'une hérédité autre qu'autosomique dominante, la négativité de ces gènes était vérifiée lors du séquençage d'exome par WES. Une recherche d'expansions pathologiques du gène *C9ORF72* (via le protocole décrit par DeJesus-Hernandes et al., 2011) a été réalisée en raison d'une étude retrouvant la présence d'anomalie de ce gène chez des patients dont le diagnostic de MA avait été retenu sur des arguments cliniques et biomarqueurs (Wallon et al., 2012b). Lorsqu'une mutation sur un de ces gènes était retrouvée, sa pathogénicité était déterminée selon les critères de Guerreiro et al., 2010 et dans l'éventualité où celle-ci était retenue comme pathogène, le patient était exclu. Dans un second temps pour les familles autosomiques dominantes restées négatives ou dès le départ pour les sporadiques l'analyse génétique à haut débit permettait de connaître l'ensemble des variations présentes sur l'exome, c'est-à-dire la quasi-totalité des exons des gènes présents dans le génome humain (soit environ 1,5% de notre génome, 50-70 000Mb). Notre travail portant sur le gène *SORL1*, nous avons alors extrait des données de séquençage, l'ensemble des variants concernant spécifiquement ce gène. Nous avons constitué deux groupes de patients : *SORL1+* et *SORL1-*. Le groupe *SORL1+* comprenait les patients porteurs d'un variant *SORL1* classés parmi l'une des deux catégories suivantes : 1) les variants perte de fonction correspondant aux variants non-sens (apparition d'un codon stop précoce), aux variants entraînant un décalage du cadre de lecture par insertion ou délétion d'une ou plusieurs bases et les variants affectant les sites canoniques d'épissage et 2) les variants faux-sens (modifiant la séquence d'acides aminés de la protéine) strictement délétères correspondant aux variants faux-sens prédits comme affectant la fonction de la protéine par trois logiciels de prédiction de pathogénicité (Polyphen2 HumDiv, Mutation Taster et SIFT).

F. Analyses statistiques :

Afin de déterminer si les SORL1+ étaient préférentiellement rencontrés dans les formes familiales comparativement aux SORL1-, une régression logistique prenant en compte le statut *APOE4* comme covariable a été réalisée. Afin de comparer l'âge de début, la durée d'évolution et les valeurs moyennes de chaque biomarqueur ($A\beta 42$, Tau et phospho-tau), des SORL1+ comparativement aux SORL1-, un test t de Welch a été réalisé. Afin de comparer entre les SORL1+ et les SORL1-, l'histoire familiale (forme familiale précoce ou forme familiale précoce et tardive), la proportion de phénotype cognitif amnésique, la proportion de phénotype atypique, le sexe, la présence d'*APOE4*, la proportion de patient avec trois biomarqueurs positifs et la présence d'une atrophie (globale, pattern typique), l'analyse de profil d'atrophie (globale et pattern typique) pour la sous-catégorie IRM, un test exact de Fisher a été réalisé. Le logiciel R a été utilisé pour l'ensemble des analyses statistiques et une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. L'objectif principal de l'étude étant basé sur un test statistique unique et ciblé, aucune correction des valeurs de p n'a été appliquée.

V. Résultats :

A. Population de l'étude :

Au total 435 patients ont été inclus dans l'analyse. Il n'y avait aucune donnée manquante sur la présence ou l'absence d'antécédent familial, on retrouvait 209 (48%) cas avec histoire familiale et 226 (52%) cas sporadiques. Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2: Caractéristiques générales de la population d'étude

	Total n=	SORL1+	SORL1-	
Total n= (%) :	435 (100%)	25 (5,75%)	410 (94,25%)	
Age moyen (et)	-	55,08 (4,71)	55,06 (3,98)	P=0,98 ^a
Durée de suivi, an (et)	-	8,92 (4,7)	6,6(3,1)	P=0,08 ^a
Sexe féminin, n= (%)	261 (60%)	15 (60%)	246 (60%)	P=1 ^b
Histoire familiale positive, n= (%)	209 (48%)	20 (80%)	189 (46,1%)	P=0,001 ^b
<i>APOE</i> , n= (%)				
Hétérozygote ε4 :	200 (46%)	14 (56%)	186 (45,4%)	P=0,4 ^b
Homozygote ε4 :	61 (7,13%)	1 (4%)	30 (7,3%)	P=1 ^b

SORL1+ : patients porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; SORL1- : patients non porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; a : analyse comparative des moyennes par test t de Welch ; b : test exact de Fisher.

Les deux groupes étaient comparables pour le sexe (p=1), l'âge de début (p=0,98), la présence d'un allèle ε4 (p=0,4) ou de 2 allèles ε4 (p=1). La répartition des génotypes *APOE* est donnée dans le tableau 3.

Tableau 3: Distribution des génotypes *APOE*.

Génotype <i>APOE</i> :	Total (%) :	SORL1+	SORL1-
Total n= (%) :	435 (100%)	25 (5,75%)	410 (94,25%)
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1 (0,23)	0 (0%)	1 (0,24%)
$\epsilon 2/\epsilon 3$	18 (4,14)	2 (8%)	16 (3,9%)
$\epsilon 2/\epsilon 4$	10 (2,30)	2 (8%)	8 (1,95%)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	185 (42,53)	8 (32%)	177 (43,17%)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	190 (43,68)	12 (48%)	178 (43,41%)
$\epsilon 4/\epsilon 4$	31 (7,13)	1 (4%)	30 (7,32%)

SORL1+ : patients porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; SORL1- : patients non porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1*.

B. Analyse de l'histoire familiale :

Deux cent neuf patients (48%) présentaient une histoire familiale, dont 90 (43,1%) une forme familiale précoce et 107 (56,4%) une forme familiale précoce et tardive. L'âge de début de l'apparenté n'était pas déterminé pour 12 patients (5,7%). Sur l'ensemble de notre population, 25 patients (5,75%) étaient porteurs d'un variant de *SORL1* dont 9 variants perte de fonction différent (5 variants non-sens, 3 décalage du cadre de lecture et 1 variant du site d'épissage) et 16 variants faux-sens strictement délétères, dont l'un était commun à 5 patients. Parmi eux 20 SORL1+ (80%) présentaient une histoire familiale. Les données précises concernant les patients SORL1+ et SORL1- sont illustrées par le tableau 4.

Lorsque l'on compare la présence d'antécédents familiaux entre les SORL1+ et les SORL1-, il y a significativement plus de formes familiales chez les porteurs d'un variant pathogène de *SORL1*, $p = 0,0028$ (OR : 4,78, IC_{95%} [1,84-14,9]) et ceci de façon indépendante d'*APOE4* pris en compte dans le modèle.

On note que parmi les 20 variants *SORL1* présentant une forme familiale, 9 (45%) présentaient une forme familiale de survenue précoce, 9 (45%) une forme familiale associant les deux âges de début et 2 (10%) dont l'âge de début n'a pu être caractérisé. Au sein de ces formes familiales, il n'a pas été retrouvé de différence concernant les âges de

début des cas familiaux, $p=0,8$. Le détail de la répartition des formes familiales entre cas précoces exclusifs et associations de cas précoces et tardifs, en fonction du groupe SORL1+ ou SORL1- est indiqué dans la figure 9.

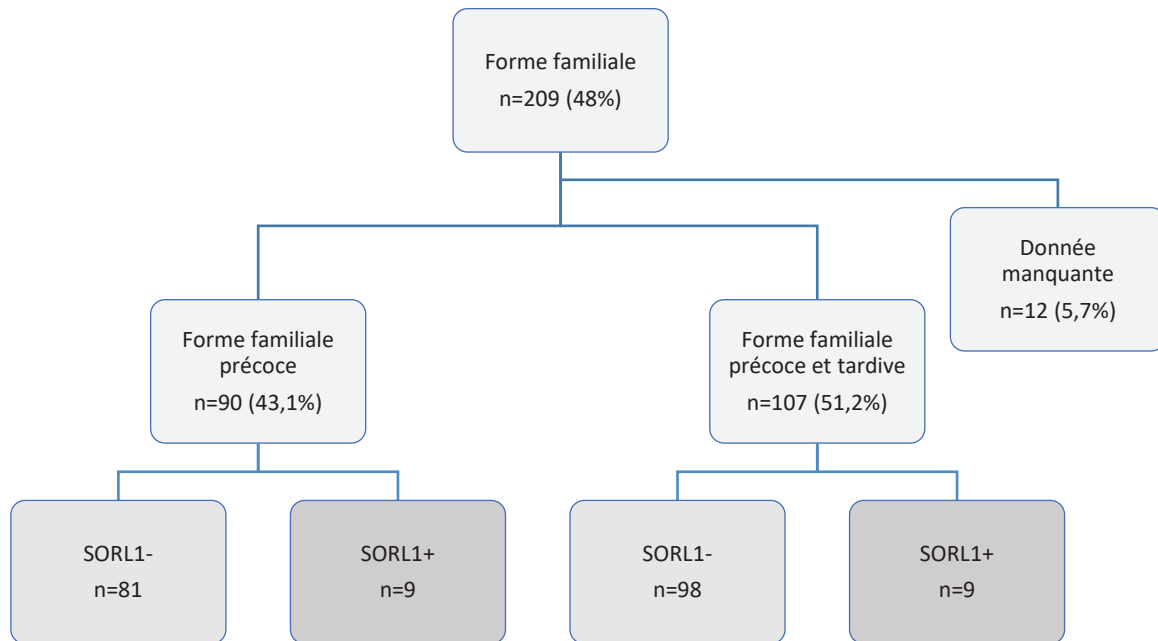


Figure 9 : Répartition de l'âge de début des cas familiaux.

SORL1+ : patients porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; SORL1- : patients non porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1*.

C. Phénotypes cliniques :

1. Phénotypes cognitifs :

Les caractéristiques phénotypiques précises sur le plan cognitif et sur le plan de l'examen somatique ont pu être recueilli pour 427 patients (données manquantes, $n=8$, dont 1 SORL1+). Sur le plan cognitif, le phénotype prédominant se caractérisait par une atteinte amnésique corticale prédominante, suivie par ordre de fréquence par le variant frontal, l'atrophie corticale postérieure et l'aphasie progressive primaire. La répartition de l'ensemble des profils est indiquée dans le tableau 5.

Tableau 5: Distribution des syndromes cognitifs.

	Total :	SORL1+	SORL1-
Total :	435	25	410
Amnésique :	326 (74,94%)	19 (76%)	307 (74,88%)
Variant frontal :	46 (10,57%)	3 (12%)	43 (10,49%)
ACP :	30 (6,90%)	0 (0%)	30 (7,32%)
Aphasie PP :	16 (3,68%)	0 (0%)	16 (3,9%)
SCB :	3 (0,69%)	0 (0%)	3 (0,73%)
Non classés :	6 (1,38%)	2 (8%)	4 (0,97%)
Données manquantes :	8 (1,84%)	1 (4%)	7 (1,71%)

Aphasie PP : aphasie progressive primaire ; ACP : atrophie corticale postérieure ; SCB : syndrome cortico-basal ; SORL1+ : patients porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; SORL1- : patients non porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1*.

Parmi le variant frontal (n=46), 17 présentaient une atteinte dyséxécutive prédominante, 19 une modification comportementale prédominante, pour 10 patients la donnée n'était pas spécifiée dans le compte-rendu. La proportion de patients présentant un phénotype amnésique est similaire dans le groupe SORL1+ et SORL1-, avec respectivement 76% et 74,88%, $p=0,94$.

2. Phénotypes non cognitifs :

En ce qui concerne les anomalies autres que cognitives, une vaste majorité des cas ne présentaient aucune atypie (91,72%). L'atypie clinique, la plus fréquente, objectivée par l'examen somatique était un syndrome extra-pyramidal (3,91%) (cf. tableau 6).

Tableau 6: Phénotype non cognitif.

	Total :	SORL1+	SORL1-
Total :	435 (100%)	25	410
Absence d'atypie :	399 (91,72%)	21 (84%)	378 (92,19%)
Syndrome extra-pyramidal :	17 (3,91%)	2 (8%)	15 (3,66%)
Epilepsie :	7 (1,61%)	1 (4%)	6 (1,46%)
Paraparésie spastique :	2 (0,46%)	0 (0%)	2 (0,49%)
Mouvements anormaux :	2 (0,46%)	0 (0%)	2 (0,49%)
Données manquantes :	8 (1,84%)	1 (4%)	7 (1,71%)

SORL1+ : patients porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; SORL1- : patients non porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1*.

Parmi les patients SORL1+, 21 ne présentaient pas d'atypie, 1 patient a développé une épilepsie précoce, 2 présentaient un syndrome extra-pyramidal, et 1 pour qui nous n'avions pas les données. La proportion de patients SORL1+ et non SORL1- ne présentant pas de phénotype atypique est respectivement de 84% et de 92,19%. Cette proportion est similaire, $p=0,14$.

3. Examens paracliniques :

a) *Imageries :*

Concernant l'imagerie, les résultats étaient disponibles pour 372 patients (85,5%), 309 (71%) ont bénéficié d'une IRM, 57 (13,1%) d'une tomodensitométrie. Parmi les patients ayant eu une imagerie cérébrale, 190 (43,7%) présentaient une atrophie globale, 118 (27,1%) avaient un profil d'atrophie évocateur d'une MA. La proportion de patients présentant une atrophie globale et/ou un pattern évocateur d'une MA n'est pas statistiquement différente entre les SORL1+ et les SORL1-, respectivement, $p=0,48$, $p=0,46$. Dans la mesure où l'IRM cérébrale

est nettement plus performante pour objectiver une atrophie et sa localisation comparativement à la TDM, nous avons réalisé la même analyse de façon restreinte aux patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale sans que cela n'ait modifié les résultats. La proportion d'atrophie globale et la proportion de pattern typique n'étaient pas statistiquement différentes entre les SORL1+ et les SORL1-, respectivement $p=1$ et $p=0,078$. 43 patients (9,9%) avaient un pattern d'atrophie atypique. Parmi ces derniers, le pattern le plus fréquent était celui d'un variant antérieur suivi par l'ACP, puis *autre* concernant respectivement 23 (5,3%), 14 (3,2%), 4 (0,9%) patients. Enfin 36 patients (8,3%) présentaient une leucopathie vasculaire, parmi eux 10 présentaient au moins un facteur de risque vasculaire. Cette anomalie concernait exclusivement les patients SORL1-.

Deux-cent quatre patients ont bénéficié d'une imagerie métabolique. 140 (68,6%) présentaient un profil évocateur d'une MA, 31 (15,2%) un profil atypique, 13 (6,4%) d'un variant antérieur, 11 (5,4%) un hypométabolisme diffus ; pour 9 patients (4,4%) l'examen était normal. 92 (45,1%) n'avaient pas d'asymétrie, contre 98 (48%) pour qui une asymétrie était relevée. Sept patients SORL1+ ont bénéficié d'une imagerie métabolique, pour 5 d'entre eux un pattern évocateur d'une MA était retrouvé, un patient avait une imagerie normale, un patient avait une imagerie atypique se caractérisant par un hypométabolisme temporo-occipital bilatéral et symétrique. La présentation clinique de ce patient se caractérisait principalement par une amnésie sous-corticale, les biomarqueurs étaient en faveur d'une maladie d'Alzheimer reposant sur 2 biomarqueurs et le ratio Tau/A β 42 pathologique. Pour finir, une asymétrie était relevée par le radiologue chez 5 de ces patients.

b) Biomarqueurs du LCS :

Parmi la totalité de la cohorte, 63,9% des patients ont bénéficié d'une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs. Parmi les 25 patients SORL1+, 15 (60%) ont bénéficié d'un dosage des biomarqueurs dont 11 (44%) présentaient 3 biomarqueurs pathologiques, et 4 (16%) avaient deux biomarqueurs pathologiques et le ratio Tau/A β 42 pathologique. En ce qui concerne les 263 patients SORL1- ayant bénéficiés d'une ponction lombaire, 215 (88%) avaient les 3 biomarqueurs pathologiques et donc 48 (18,2%) avaient deux biomarqueurs et le ratio Tau/A β 42 pathologique. Aucune différence significative n'était notable entre les

SORL1+ et les SORL1- concernant le sous-groupe 3 biomarqueurs pathologiques ($p=0,49$, test exact de Fisher). Enfin le dosage des trois biomarqueurs n'était pas statistiquement différent entre les SORL1+ et les SORL1- (cf. tableau 7).

Tableau 7: Valeurs moyennes des biomarqueurs.

	SORL1+	SORL1-	
A β 42 :	393,8	395,9	P=0,95 ^a
Tau :	717,1	715,1	P=0,98 ^a
Phospho-tau :	101,6	101,6	P=0,99 ^a

Valeurs moyennes exprimées en pg/ml ; SORL1+ : patients porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; SORL1- : patients non porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; a : analyse comparative des valeurs moyennes par test de Welch.

c) Neuropathologie :

Nous avons 16 analyses neuropathologiques réalisées dont 14 directement chez l'un des patients de la cohorte et 2 chez un apparenté. L'ensemble de ces analyses confirmaient le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Une description de la répartition des analyses histologiques ainsi que de leurs résultats est fournie dans la figure 10.

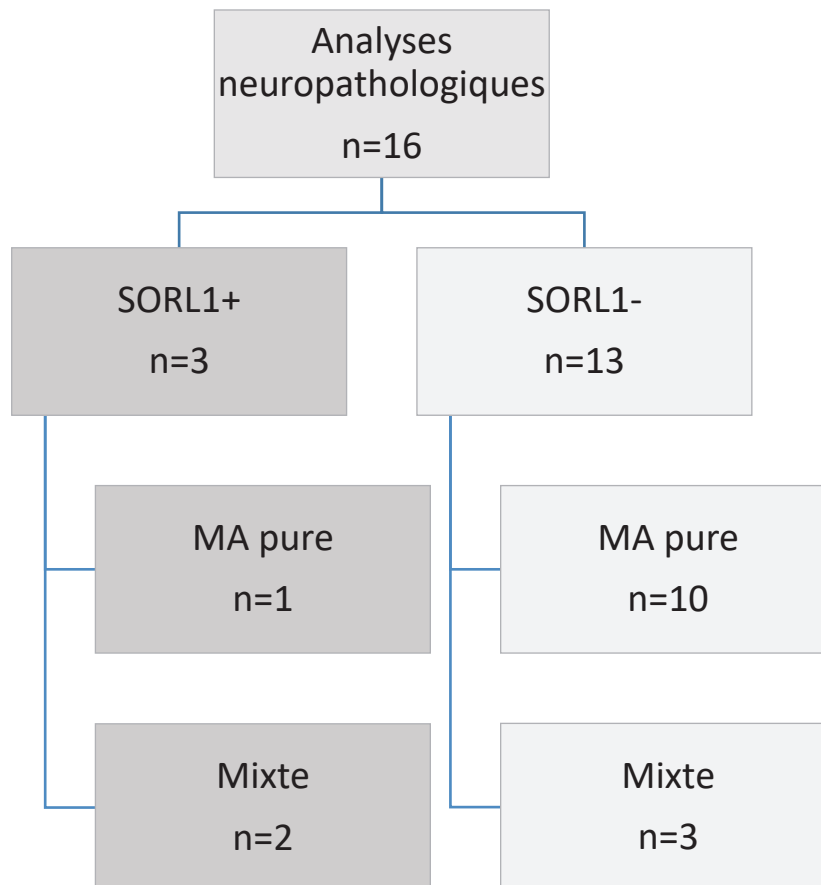


Figure 10 : Analyses neuropathologiques.

SORL1+ : patients porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; SORL1- : patients non porteurs d'un variant perte de fonction ou strictement délétère de *SORL1* ; MA pure : lésions histologiques typiques de maladie d'Alzheimer isolée ; Mixte : lésions histologiques associant des lésions typiques de maladie d'Alzheimer et au moins une autre pathologie.

Dans le groupe SORL1+ comprenant 3 analyses histologiques, 2 présentaient une pathologie mixte associant des lésions typiques de maladie d'Alzheimer et des lésions d'angiopathie amyloïde cérébrale. Dans le groupe SORL1- comprenant 13 analyses histologiques (2 apparentés), 3 présentaient une pathologie mixte dont 2 associant aux lésions de MA, une angiopathie amyloïde cérébrale et des lésions de maladie à grain argyrophile (1 apparenté), 1 associant lésions de MA et d'angiopathie amyloïde cérébrale. Quel que soit le groupe d'appartenance, les lésions les plus fréquemment associées en cas de pathologie mixte sont celles d'une angiopathie amyloïde cérébrale.

VI. Discussion :

L'objectif de notre travail était de fournir une description phénotypique des variants *SORL1* dans une population large de MA à début précoce, recrutée de façon multicentrique en France. L'objectif principal était de démontrer l'hypothèse que *SORL1* était préférentiellement associé à une histoire familiale par rapport aux non porteurs. Nous avons effectivement montré à partir de 25 patients porteurs d'un variant *a priori* pathogène de *SORL1* qu'il existait, dans ce groupe, un risque plus important d'antécédents familiaux (OR : 4,78 ; IC_{95%} [1,84-14,9]), $p = 0,0028$. En revanche notre étude rapporte qu'il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les porteurs d'un variant *SORL1* et les non porteurs vis-à-vis de la forme familiale (cas précoces exclusifs ou cas précoces et tardifs). Il en va de même pour la présentation cognitive faite majoritairement, dans les deux groupes, d'une forme amnésique, sans anomalie à l'examen neurologique. Enfin les investigations paracliniques ne retrouvaient également aucune différence statistiquement significative que ce soit sur les données d'imageries anatomiques retrouvant majoritairement une atrophie globale sans caractère spécifique ou un pattern typique, et sur les valeurs moyennes des biomarqueurs.

A. Histoire familiale et effet biologique des variants de *SORL1* :

Au total 435 patients ont été inclus dont 25 *SORL1*+ (5,74%). Cette fréquence est comparable à celle retrouvée dans une étude récente sur une large population européenne ($n=1255$) de MA précoce (8,8%), n'incluant pas les patients de notre étude (Verheijen et al., 2016). Parmi les 25 *SORL1*+ de notre étude, 18 présentaient une histoire familiale de MA pour lesquels l'âge de début des cas familiaux avait pu être déterminé. Les résultats montrent qu'il existe une proportion plus importante de cas familiaux chez les *SORL1*+ par rapport aux *SORL1*-, (OR : 4,78, IC_{95%} [1,84-14,9], $p = 0,0028$). A l'image d'*APOE4* qui a classiquement été décrit comme étant un facteur de risque de MA sporadique mais dont l'impact sur l'agrégation familiale est très clair au point d'avoir pu être décrit comme étant

un allèle a hérédité semi-dominante (Genin et al., 2011). *SORL1* serait lui aussi, non seulement un facteur de risque de MA quel que soit l'âge de début (Rogaeva et al., 2007 ; Reitz et al., 2011 ; Nicolas et al., 2016) mais également un facteur d'agrégabilité familiale. Un autre argument en ce sens consiste en l'identification initiale de *SORL1* lors d'une étude par séquençage d'exome, portant sur des familles de MA à début précoce et à transmission autosomique dominante (Pottier et al., 2012b). De plus, notre étude apporte l'information importante que l'effet de *SORL1* sur la caractéristique familiale persiste malgré la présence d'*APOE4*. En revanche, en ce qui concerne plus précisément l'âge de début des cas apparentés, il n'y avait pas de différence entre les *SORL1*⁺ et les *SORL1*⁻. Une première hypothèse pourrait être rattachée à un manque de puissance du fait du peu de cas *SORL1*⁺ avec une histoire familiale précisément déterminée (n=18) ou plus largement du manque de certitude quant à l'interrogatoire des antécédents familiaux. Cependant nous ne pensons pas que cela soit le facteur explicatif puisque la moitié de nos patients *SORL1*⁺, dont l'histoire familiale précise a pu être recueillie, présentait une forme familiale précoce, l'autre moitié présentant une forme familiale précoce et tardive. De façon indépendante de *SORL1*, une étude retrouvait que 25% des familles MA de survenue tardive comprenaient un membre avec une MA de survenue précoce (Brickell et al., 2006). Cela sous-tend qu'une part non négligeable de la survenue de maladie d'Alzheimer précoce dans nos familles devrait être explicable par d'autres facteurs. En d'autres termes, 51,2% de nos patients avec antécédents familiaux présentant chez leurs ascendants la survenue de MA précoce et tardive pourraient être concernés par d'autres facteurs amenant à un âge de début plus précoce. En ce qui concerne les patients issus d'une famille avec MA précoce (43,1%), l'hypothèse pourrait être celle d'une interaction entre *APOE4* connue pour provoquer une survenue plus précoce de la MA par rapport à ceux non porteur d'*APOE4* (Corder et al., 1993 ; Strittmater et al., 1993). Cependant, dans notre étude, cet effet ne peut être rattaché à l'allèle *APOE4*, dans la mesure où il n'a pas été observé, dans notre population, une répartition différente de cet allèle entre les *SORL1*⁺ et *SORL1*⁻. Le groupe *SORL1*⁺ contenait une majorité des variants faux-sens strictement délétères (n=16/25). L'impact biologique des variants perte de fonction est plus clair, les patients porteurs de ce type de variant à l'état hétérozygote n'ont qu'un seul allèle sauvage produisant une protéine fonctionnelle, ce qui conduit alors à une haploinsuffisance. Il est plus difficile de conclure à propos des variants de type faux-sens, même considérés comme strictement délétères. En effet, sans analyse

fonctionnelle, il n'est pas possible de déterminer si ce changement induit une perte de fonction de la protéine, une absence d'impact biologique réel ou un gain de fonction toxique. Afin de prédire si ce changement peut modifier la fonction de la protéine, il est possible d'utiliser des logiciels analysant *in silico* l'effet de ce changement d'acide aminé en fonction de plusieurs paramètres comme le caractère plus ou moins conservé d'une espèce à l'autre ou le changement des propriétés physico-chimiques entre l'acide aminé sauvage et l'acide aminé mutant. Plusieurs logiciels de prédiction de pathogénicité existent et rendent des conclusions parfois divergentes. Nous avons utilisé trois logiciels différents (Polyphen2 HumDiv, Mutation Taster et SIFT) pour homogénéiser et renforcer la certitude concernant l'impact des variants faux-sens et ainsi sélectionner le plus faible taux de variant *a priori* sans conséquence biologique sur la maladie. Cependant, malgré ces précautions il n'est pas exclu que certains de ces variants faux-sens n'aient en réalité aucun effet pathologique. En somme il pourrait être intéressant d'analyser exclusivement les variants du sous-groupe perte de fonction, dont les conséquences sont moins équivoques, ceci afin de renforcer les liens entre variants de *SORL1* et phénotype clinique, cependant cette analyse n'a pu être conduite dans notre étude, du fait du faible effectif et conduirait à restreindre la compréhension de la relation entre *SORL1* et la maladie d'Alzheimer ainsi que l'étude des phénotypes.

B. Phénotypes cliniques :

Notre étude avait pour but de fournir une description phénotypique des MA associées aux variants *SORL1* comparativement aux patients non porteurs de ce variant. Nos deux groupes de patients, *SORL1*⁺ et *SORL1*⁻ ne différaient finalement pas sur l'âge de début, la durée d'évolution et sur le sexe. En ce qui concerne la durée de survie, on notait une tendance à un allongement de la survie chez les *SORL1*⁺ par rapport aux *SORL1*⁻ avec respectivement une moyenne de survie de 8,92 ans et 6,6 ans, $p=0,08$. Il paraît difficile de rattacher cela à un manque de puissance ayant amené à méconnaître une différence entre ces deux groupes de patients dans la mesure où la survie des patients dépend majoritairement des soins de nursing réalisés et ceci *a priori* de façon indépendante du patrimoine génétique. Il pourrait être intéressant tout de même de savoir si une interaction existe avec le fait que les patients *SORL1*⁺ sont plus associés à des formes familiales. En effet, cela pourrait rendre compte

d'une prise en charge des soins de nursing différente lorsqu'il existe des antécédents familiaux. Cependant à notre connaissance il n'y a pas de donnée dans la littérature ayant explorée spécifiquement l'influence d'une histoire familiale sur la survie des patients souffrants d'une MA. Les facteurs connus influençant la survie de ces patients comprenant le sexe féminin, l'âge de début, la sévérité de la maladie au diagnostic, le syndrome extrapyramidal (Xie et al., 2008 ; Villarejo et al., 2011 ; Rountree et al., 2012). Dans tous les cas, notre étude ne dispose pas de la puissance suffisante pour tester ce type d'interaction. Concernant le phénotype cognitif, 326 (74.94%) de nos patients présentaient un phénotype amnésique avec une répartition similaire entre le groupe *SORL1*+ et *SORL1*-, respectivement 76% et 74,88%. Cette donnée est concordante avec la littérature, retrouvant une majorité de présentation amnésique chez les patients à début précoce (entre 70% et 78%) (Stopford et al., 2008 ; Koedam et al., 2010), on retrouve une répartition de même ordre (82% de présentation classique) dans les cas précoces à transmission autosomique dominante (Wallon et al., 2012a). Pour intégrer cette proportion, il faut toutefois tenir compte de nos critères d'inclusion, nécessitant la présence de biomarqueurs dans le LCS positif afin d'inclure les phénotypes atypiques. Ces derniers n'étant disponibles en pratique courante que depuis une dizaine d'année selon les centres, cela a conduit à exclure tous les cas atypique ne disposant pas des biomarqueurs précédant cette période, au profit des cas typiques. Il existe donc un biais de sélection qui limite la portée de cette fréquence générale des formes typiques par rapport aux formes atypiques dans notre population. Néanmoins, aucune différence statistiquement significative n'était identifiée entre les porteurs d'un variant de *SORL1* et les non porteurs. Il est à noter que dans notre population, aucun des patients *SORL1*+ ne présentait un phénotype d'aphasie PP ou d'ACP. La fréquence faible des atrophies corticales progressives, 21,15% dans notre échantillon total et entre 22% et 30% selon les séries (Stopford et al., 2008 ; Koedam et al., 2010) est probablement l'hypothèse la plus vraisemblable. Bien qu'à l'heure actuelle les raisons amenant à ces atrophies corticales progressives ne soient pas expliquées, certaines pistes ont été évoquées, pour exemple la dyslexie et l'aphasie PP (Rogalski et al., 2013). Cependant dans la littérature, d'autres approches cliniques ont été réalisées afin de mettre en évidence une différence de répartition des caractéristiques démographiques et neurobiologiques en fonction des données d'un bilan neuro-psychologique détaillé. Ainsi, il a pu être mis en évidence un âge de début plus précoce et une fréquence du génotype *APOE4* moindre lors d'une atteinte

visuo-spatiale prédominante avec épargne mnésique (Scheltens et al., 2016). A l'image de cette approche, il n'est pas exclu qu'en réalisant une étude se basant sur les données d'un bilan neuro-psychologique et non uniquement sur le diagnostic syndromique, nous puissions mettre en évidence un pattern cognitif préférentiellement associé à *SORL1*.

Concernant les phénotypes cliniques non-cognitifs, la proportion de patient *SORL1*+ et *SORL1*- ne présentant pas d'atypie à l'examen somatique ne différait pas entre ces 2 groupes (respectivement 84% et 92,2%, $p=0,14$). Trois patients *SORL1*+ présentaient des atypies (2 syndrome extra-pyramidal, 1 épilepsie précoce). Toutefois, le nombre réduit de cas atypique ne permettait pas de rechercher une différence en fonction de la symptomatologie exprimée. De plus, il est possible qu'il y ait une sous-estimation des patients souffrant d'une MA avec syndrome extra-pyramidal. En effet, le syndrome extra-pyramidal est classique au stade modéré et sévère de la MA, ce n'est pas le cas au stade précoce (Mitchell 1999 ; Portet et al., 2009). La présence d'un syndrome extra-pyramidal précoce a pu mener au diagnostic clinique de démence à corps de Lewy impliquant l'exclusion de ces patients de notre étude. De façon intéressante une équipe a pu décrire une fréquence accrue de syndrome extra-pyramidal chez des patients souffrants de MA associée aux variants *SORL1* à la fois dans des familles de MA précoce et dans des cas de MA tardive (Cuccaro et al., AAIC 2016 P1-226, Toronto July). Il est à noter que nous nous sommes restreint pour cette symptomatologie à la période précoce de la maladie en raison de son caractère habituel au stade modéré et sévère (cf. phénotypes non cognitifs p. 36). Ce caractère restrictif dans notre analyse a pu amener à méconnaître une fréquence accrue de la symptomatologie extra-pyramidale indépendamment du stade évolutif au sein des patients *SORL1*+. Il pourrait être intéressant de réaliser une analyse spécifique de cette variable afin de mieux cerner la présentation clinique de ces variants.

En somme, l'ensemble des éléments cliniques cognitifs et non cognitifs montrent que les variants *SORL1* sont le plus souvent associés à une présentation classique de MA se caractérisant par un profil amnésique hippocampique prédominant et généralement sans anomalie à l'examen somatique comparativement aux non-porteurs, sous réserve de l'effectif du groupe *SORL1*+

C. Examens paracliniques :

En raison de l'effectif des porteurs de *SORL1*, l'analyse de l'imagerie a porté sur la présence d'une atrophie globale et/ou d'une atrophie évocatrice. La proportion d'atrophie globale d'une part et d'atrophie typique de MA d'autre part ne différait pas dans le groupe *SORL1*+ et le groupe *SORL1*-. Cette donnée n'était de plus pas modifiée lorsque l'on se restreignait aux patients ayant bénéficié d'une IRM. Le profil de neurodégénérescence n'est donc pas modifié par la présence d'un variant *SORL1*, en cohérence avec les données cliniques. La proportion de patients ayant une atrophie globale ou un pattern typique pourrait sembler faible mais il faut tenir compte de l'hétérogénéité de notre population d'étude tout d'abord sur le plan du stade évolutif de la maladie (comprenant donc des imageries cérébrales faites à des stades différents de la pathologie depuis le stade TCL jusqu'au stade démentiel). La prise en compte d'un pattern d'atrophie classique nous a semblé justifié pour conduire l'analyse sur un maximum d'individu et tenir compte de l'évolution naturelle du processus neurodégénératif au cours des différents stades de la maladie (Pini et al., 2016). Par ailleurs, la longue période couverte par notre étude s'étalant sur 24 ans s'est accompagnée d'important progrès de la radiologie cérébrale en passant notamment de la TDM à l'IRM ainsi que le perfectionnement de cette dernière. Pour tenir compte de ce point, nous avons complété notre analyse par une sous-étude exclusivement des patients ayant bénéficié d'une IRM, sans avoir identifié de différence. Il est à noter que 8,3% des patients présentaient une leucopathie vasculaire dont aucun patient porteur d'un variant *SORL1*. Cette donnée n'a pas été analysée dans la mesure où elle dépend également des facteurs de risques vasculaires pour lesquels nous avons une majorité de donnée manquante. Lorsque la leucopathie est sévère, cela s'accompagne d'un déclin cognitif notamment sur le versant exécutif (Brickman et al., 2011). La sévérité de la leucopathie n'ayant pas été prise en compte dans notre étude, nous ne pouvons pas conclure sur son impact. Cependant il semble que l'impact de la leucopathie sur la cognition soit modeste comparativement à celui causé par une maladie neuro-dégénérative (Frisoni et al., 2007b). De plus, la majorité de nos patients ayant une leucopathie vasculaire présentait un profil classique de MA. Il est également important de noter que ces patients ne répondaient pas aux critères de démence vasculaire selon les critères NINDS-AIREN, dans la mesure aucun des cas n'avait présenté de

déclin cognitif brutal concomitant de la survenue d'un évènement vasculaire ou de progression en marche d'escalier (Roman et al., 1993).

Les données d'imagerie métabolique n'ont pas été statistiquement analysées du fait de l'hétérogénéité importante du groupe mais elles semblent suivre les données cliniques et iconographique avec une nette prédominance de pattern évocateur d'une MA (68,6% des patients ayant bénéficié d'une imagerie métabolique). Cette donnée est également retrouvée chez les patients *SORL1*+ avec toutefois la présence d'une asymétrie métabolique chez nombre d'entre eux, cette asymétrie n'avait pas remis en cause le diagnostic à la fois étiologique et phénotypique.

L'ensemble des biomarqueurs du LCS était en faveur d'une MA, il n'y avait pas de différence statistiquement significative quel que soit le biomarqueur pris en compte entre les patients *SORL1*+ et *SORL1*-. Cette donnée était attendue dans la mesure où *SORL1* est impliqué dans le métabolisme de l'APP, il n'y a, *a priori*, pas de raison pour que les biomarqueurs, reflet du processus neurobiologique aient une cinétique ainsi qu'un taux différent entre les patients porteurs de *SORL1* et les non-porteurs. En somme les résultats des différents biomarqueurs ne permettent pas d'aider à distinguer les patients porteurs d'un variant *SORL1* des non-porteurs.

Au total, les investigations paracliniques sont en cohérence avec le phénotype clinique décrit précédemment renforçant la conviction que les variants perte de fonction ou strictement délétères de *SORL1* sont associés à une présentation classique de MA. Il reste que d'un point de vue anatomopathologique, 2 des 3 patients autopsiés présentaient des lésions d'angiopathies amyloïdes cérébrales. Il pourrait être intéressant de cibler cette donnée et d'investiguer la fréquence d'une leucopathie vasculaire, de microbleeds, de survenue d'hématome lobaire chez les porteurs d'un variant *SORL1*, à travers une étude internationale de plus grande ampleur.

Au final, dans notre population, les patients porteurs d'un variant *SORL1* présentaient majoritairement un phénotype clinique et paraclinique d'une MA classique. Cependant, certaines limites inhérentes à nos critères d'inclusions ont pu nous amener à sous-estimer la proportion de phénotype atypique. De plus, certaines pistes méritent d'être explorées telles

que le syndrome extra-pyramidal quel que soit le stade évolutif ainsi que l'association éventuelle à l'angiopathie amyloïde cérébrale.

D. Forces et faiblesses :

Notre étude permet de fournir une description précise et cohérente du phénotype des variants *SORL1* associés à la maladie d'Alzheimer. Même si l'effectif reste limité par la fréquence faible des variants considérés pathogènes de *SORL1*, l'ensemble des patients de cette étude représente malgré tout un nombre important de patients, dont le diagnostic repose sur les critères les plus actuels avec pour 63,9% d'entre eux, les critères de recherche de l'IWG-2 et pour le reste les critères de Mc Khann et al. 2011. De plus, ces patients étaient recrutés de manière multicentrique sur l'ensemble des CMRR français. Une autre force consiste en la démarche de recherche génétique réalisée. En effet, toutes les mutations impliquant l'un des gènes connus, responsable de MA à transmission autosomique dominante ont été exclues. De plus, afin de se prémunir de l'inclusion de variants *SORL1* bénins, l'ensemble des variants faux-sens devaient être prédits comme entraînant une perte de fonction de la protéine par trois logiciels différents. La principale force de notre étude revient à l'investigation généalogique rigoureuse et exhaustive réalisée par des neurologues spécialisés dans ce type de pathologie, permettant l'absence de donnée manquante sur notre critère principale et de distinguer non seulement les cas sporadiques des agrégats familiaux, mais également les différents types d'histoire familiale : cas précoces exclusifs ou l'association de cas précoces et tardifs. Enfin, notre étude fournit trois analyses histologiques de patients *SORL1* confirmant non seulement le diagnostic mais retrouvant surtout pour deux d'entre eux des lésions histologiques d'angiopathie amyloïde cérébrale, amenant une piste de recherche afin de distinguer les patients porteurs d'un variant de *SORL1* des non-porteurs. A l'inverse, notre étude souffre de certaines limites du fait de son caractère rétrospectif couvrant une large période temporelle lors de laquelle les critères diagnostics ont évolué et notamment les techniques d'imagerie. En ce qui concerne les critères diagnostiques de MA, les premiers ont été publiés en 1984 (Mc Khann et al., 1984) et ont été utilisés jusqu'à leur mise à jour en 2011. Pour s'affranchir de ce point, tous les dossiers ont été réévalués en tenant compte des critères actuels. Le faible nombre de

variant *SORL1* a pu limiter la puissance de notre étude cependant la fréquence attendue était faible. Pour contourner cela, il faudrait regrouper différentes cohortes internationales définies selon les mêmes critères d'inclusion. Une autre limite concerne le dosage des biomarqueurs apportant des arguments pour le *substratum* physiopathologique sous-jacent. En effet, ils sont soumis à plusieurs limites, la première étant l'absence de standardisation de leur dosage faisant que leurs valeurs pathologiques varient d'un centre à l'autre (Perret-Liaudet et al., 2012 ; Lehmann et al., 2014b). Cet effet a été partiellement limité puisque les valeurs seuils pour le dosage des biomarqueurs étaient celles du centre d'origine, permettant ainsi de tenir compte de cette variabilité inter-centre. La deuxième étant que leur réalisation en pratique courante n'est pas systématique, lié soit à un échec, soit à un refus, soit à une contre-indication (trouble de l'hémostase). Enfin certains résultats peuvent être rendus ininterprétables du fait d'un examen traumatique. L'imagerie amyloïde n'étant pas disponible en pratique courante, elle ne permet pas à l'heure actuelle de pallier ces difficultés. Néanmoins, il est probable que ces limites s'appliquent de façon identique aux porteurs d'un variant *SORL1* et aux non-porteurs. L'impact apparaît donc limité dans notre étude. Enfin, il est important de souligner que la nécessité de biomarqueurs du LCS compatible avec une MA pour inclure les phénotypes atypiques a pu mener à un biais de sélection et conduire à une sous-estimation de ces derniers.

VII. Conclusion :

A partir d'une large cohorte de patients présentant une maladie d'Alzheimer à début précoce, notre étude a montré que les variants *SORL1* sont associés à la présence d'une histoire familiale de maladie d'Alzheimer de façon indépendante du génotype *APOE*. Toutefois, nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant l'âge de début des cas familiaux ou la présentation clinique et paraclinique. *In fine*, les signes cliniques se caractérisaient par un phénotype le plus souvent amnésique associé à une atrophie globale ou un pattern d'atrophie typique. Cela nous permet donc de retenir que les variants de *SORL1* n'influencent pas la présentation clinique qui reste celle d'une maladie d'Alzheimer principalement classique se caractérisant par une atteinte mnésique de type hippocampique prédominante sans anomalie à l'examen physique ainsi qu'un pattern iconographique classique. Dans 20% des cas, un tableau cognitif atypique a été identifié. Cependant, certains points restent à éclaircir tel que la variation d'âge de début importante chez les apparentés qui pourrait être médiée uniquement par le type de variants *SORL1*. Il faudrait dans ce cas déterminer si un sous-groupe de variant est préférentiellement associé à une survenue précoce ou tardive. Un autre point concerne la tendance à une modification de la durée de la maladie vers un allongement. Ce point mériterait une analyse plus approfondie en tenant compte des biais éventuels tel que les autres facteurs influençant la mortalité. Parallèlement la problématique de l'application de cette recherche en clinique se pose. En effet, dans le cadre du conseil génétique, il peut sembler légitime d'informer les patients et leurs familles sur la présence d'un variant potentiellement pathogène de *SORL1* mais à l'image du génotype *APOE*, la nature même d'un facteur de risque et l'absence de traitement modifiant le cours de la maladie sont des arguments à l'heure actuelle suffisant pour contraindre l'analyse de *SORL1* à la recherche exclusivement. De plus, le faible niveau de certitude sur la pathogénicité de chaque variant impose *per se* une contre-indication au recours dans le diagnostic moléculaire. Ces éléments pourront à l'avenir être amenés à changer et c'est pourquoi il est capital de maintenir une recherche active vis-à-vis de ces familles et d'apporter une information régulière, accessible et factuelle lorsqu'elles sont dans l'attente. Les prochaines étapes concernant les facteurs de risques tels *APOE*, *TREM2*, *ABCA7* ou ici *SORL1*, seront de tenir compte de leur magnitude cumulée qui dans certains cas pourraient

peut-être atteindre celle des formes autosomiques dominantes. De ce point de vue, la réalisation d'un score composite prenant en compte plusieurs facteurs de risques génétiques pourrait permettre de mieux appréhender la maladie et dans un second temps d'identifier les phénotypes associés. Enfin *SORL1* de par son mécanisme physiopathologique impliquant le complexe retromère (Dumanis et al., 2015) ouvre la voie d'une meilleure compréhension de la maladie d'Alzheimer ainsi que d'agents thérapeutiques ciblés, par exemple en restaurant pharmacologiquement un niveau fonctionnel de *SORL1*, voire plus largement en suractivant celui-ci permettant, si cela s'avérait efficace, de traiter indépendamment du statut génétique *SORL1*.

VIII. Annexes:

Annexe 1. Critères généraux de démence (selon McKhann et al. 2011).

La démence est diagnostiquée lorsqu'il existe des symptômes cognitifs et comportementaux qui :

Interfèrent sur le plan professionnel ou avec les activités de la vie quotidienne ;

Représentent un déclin par rapport au niveau antérieur de fonctionnement ;

Ne sont pas expliqués par une maladie psychiatrique sévère ou un delirium.

Les troubles cognitifs sont détectés par l'association de

une histoire clinique fiable rapportée par le patient ou un proche et

une évaluation cognitive objective réalisée au lit du malade ou par des tests neuropsychologiques, réalisés si l'histoire de la maladie et l'examen au lit ne sont pas suffisants pour assurer un diagnostic fiable.

Les troubles cognitifs ou comportementaux impliquent au moins deux des domaines suivants :

a. altération des capacités à acquérir ou se rappeler d'informations nouvelles – les symptômes incluent : questions ou conversations répétitives, perte d'objets personnels, oubli d'événements ou de rendez-vous, perte d'un itinéraire connu ;

b. altération des capacités de raisonnement, de jugement ou gestion des tâches complexes – les symptômes incluent : mauvaise évaluation des situations dangereuses, mauvaise gestion des finances, difficultés pour les prises de décision et la planification des tâches complexes ou séquentielles ;

c. troubles des capacités visuospatiales – les symptômes incluent : difficultés de reconnaissance des objets ou visages, de vision des objets devant soi malgré une bonne acuité visuelle, pour faire fonctionner les objets ou orienter les vêtements pour l'habillage ;

d. troubles du langage (parler, lire, écrire) – les symptômes incluent : manque du mot, hésitations, fautes d'épellation ou d'orthographe ;

e. Changement de la personnalité ou du comportement - les symptômes incluent : fluctuations inhabituelles de l'humeur telles que l'agitation, manque de motivation ou d'initiative, apathie, repli social, perte d'intérêt pour les activités habituelles, manque d'empathie, comportements obsessionnels ou compulsifs, comportements sociaux inadaptés.

Annexe 2. Critères IWG-2 de recherche pour une maladie d'Alzheimer typique (selon Dubois *et al.* 2014)

Critères A+B à tous les stades de la maladie

A- Phénotype clinique spécifique

Présence d'un trouble de la mémoire épisodique significatif (isolé ou associé à d'autres altérations cognitives ou comportementales qui suggèrent un trouble cognitif léger ou un syndrome démentiel) ayant les caractéristiques suivantes :

- a. Modification graduelle et progressive de la mémoire rapportée par le patient ou un informant durant plus de 6 mois
- b. Preuve objective d'un syndrome amnésique de type hippocampique basé sur la réduction significative des performances par un test de la mémoire épisodique avec une spécificité établie pour la MA, comme le rappel libre et indicé avec contrôle de l'encodage

B-Preuves *in vivo* d'une neuropathologie de MA (un critère parmi les suivants) :

- a. Diminution de la concentration d'A β 42 et augmentation de Tau et Phospho-Tau dans le LCR
- b. Augmentation du marquage amyloïde par une imagerie TEP amyloïde
- c. Mutation autosomique dominante de MA (*PSEN1*, *PSEN2* ou *APP*).

Critères d'exclusion pour une MA typique :

Anamnèse :

- a. Début rapide de la maladie
- b. Apparition précoce des signes suivants : troubles de la marche, crise comitiales, troubles du comportement au premier plan

Signes cliniques :

- a. Symptômes neurologiques focaux
- b. Syndrome extrapyramidal précoce
- c. Hallucination précoces
- d. Fluctuations cognitives

Autres pathologies suffisamment sévères pour expliquer les troubles de la mémoire et les symptômes associés

- a. Démence non liée à une MA
- b. Dépression sévère
- c. Maladie cérébrovasculaire
- d. Troubles toxiques, inflammatoires, ou métaboliques nécessitant des investigations spécifiques
- e. Anomalie de la région temporale interne en IRM séquence T2 ou FLAIR évoquant une pathologie infectieuse ou vasculaire

Annexe 3. Critères IWG-2 de recherche pour une maladie d'Alzheimer ATYPIQUE (selon Dubois *et al.* 2014)

Critères A+B à tous les stades de la maladie

A- Phénotype clinique spécifique (un critère parmi les suivants) :

1. Variant postérieur de MA incluant :
 - a. Variant occipito-temporal défini par la présence d'un trouble précoce, prédominant et progressif des fonctions visuoperceptives ou de l'identification des objets, symboles, mots ou visages.
 - b. Variant bipariétal défini par la présence de difficultés précoces, prédominantes et progressives des fonctions visuospatiales, d'un syndrome de Gerstmann ou de Balint, d'apraxie gestuelle ou de négligence.
2. Variant logopénique de MA défini par présence d'un trouble précoce, prédominant et progressif de l'évocation des mots, de la répétition des phrases dans un contexte de relative préservation des aptitudes sémantiques, syntaxiques et motrices du langage.
3. Variant frontal de MA défini par la présence de modifications précoces, prédominantes et progressives du comportement incluant l'association d'une apathie primaire, d'une désinhibition comportementale ou d'un syndrome dysexécutif cognitif aux tests cognitifs.
4. Variant trisomique 21 de MA défini par la survenue d'une démence caractérisée par un changement précoce du comportement et des fonctions exécutives chez des patients avec trisomie 21 identifiée

B-Preuves *in vivo* d'une neuropathologie de MA (1 critère parmi) :

1. Diminution de la concentration d'A β 42 et augmentation de Tau et Phospho-Tau dans le LCR
2. Augmentation du marquage amyloïde par une imagerie TEP amyloïde
3. Mutation autosomique dominante de MA (*PSEN1*, *PSEN2* ou *APP*).

Critères d'exclusion pour une MA atypique :

1. Anamnèse :
 - a. Début rapide de la maladie
 - b. Trouble précoce et prédominant de la mémoire épisodique
2. Autres pathologies suffisamment sévères pour expliquer les troubles de la mémoire et les symptômes associés
 - a. Dépression sévère
 - b. Maladie cérébrovasculaire
 - c. Troubles toxiques, inflammatoires, ou métaboliques nécessitant des investigations spécifiques

Annexe 4. Critères diagnostiques du trouble cognitif léger dû à la Maladie d'Alzheimer (Albert et al. 2011).

Remplir les critères diagnostiques du trouble cognitif léger

1. Changement dans le fonctionnement cognitif par rapport à son niveau antérieur, rapporté par le patient, un proche ou le clinicien
2. Déficit objectif dans un ou plusieurs domaines cognitifs, incluant typiquement la mémoire mais pouvant intéresser le fonctionnement exécutif, l'attention, le langage, les praxies ou le fonctionnement visuospatial
3. Préservation de l'autonomie fonctionnelle
4. Absence de démence

Etablir le lien avec le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer

1. Biomarqueurs des dépôts de peptide amyloïde : diminution du taux de la protéine A β 42 dans le LCR ou imagerie amyloïde en PET-scan positive
2. Biomarqueurs de la dégénérescence neuronale : augmentation du taux de la protéine tau totale et tau phosphorylée dans le LCR, atrophie temporale interne, médiane ou latérale ou pariétale médian en IRM ou hypométabolisme pariétal en imagerie métabolique par PET-scan au 18fluorodéoxyglucose

Annexe 5. Critères diagnostiques d'aphasie progressive primaire logopénique (d'après Gorno-Tempini et al. 2011)

Diagnostic clinique d'aphasie PP variant logopénique Présence des 2 critères majeurs suivants :

1. Manque du mot en discours spontané et dénomination
2. Trouble de la répétition des phrases
3. Au moins 3 des 4 signes suivants :
 - a. Paraphasies phonémiques en discours spontané et dénomination
 - b. Compréhension du mot isolé et de la connaissance des objets conservés
 - c. Aspects moteurs du langage préservés
 - d. Absence d'agrammatisme franc

Diagnostic conforté par l'imagerie Présence des 2 critères suivants :

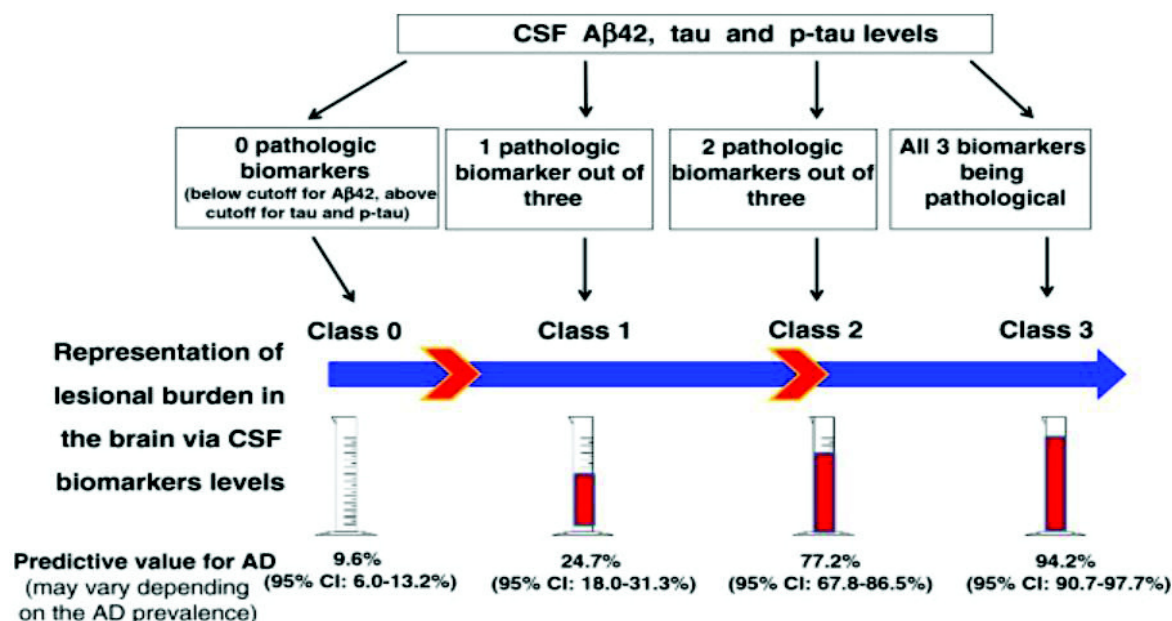
1. Diagnostic clinique positif
2. Imagerie montrant au moins un des signes suivants :
 - a. Atrophie cérébrale à prédominance pariétale ou périsylvienne postérieure gauche à l'IRM
 - b. Hypoperfusion ou hypométabolisme à prédominance pariétale ou périsylvienne postérieure gauche à la TEMP ou TEP

Aphasie PP variant logopénique avec preuve pathologique

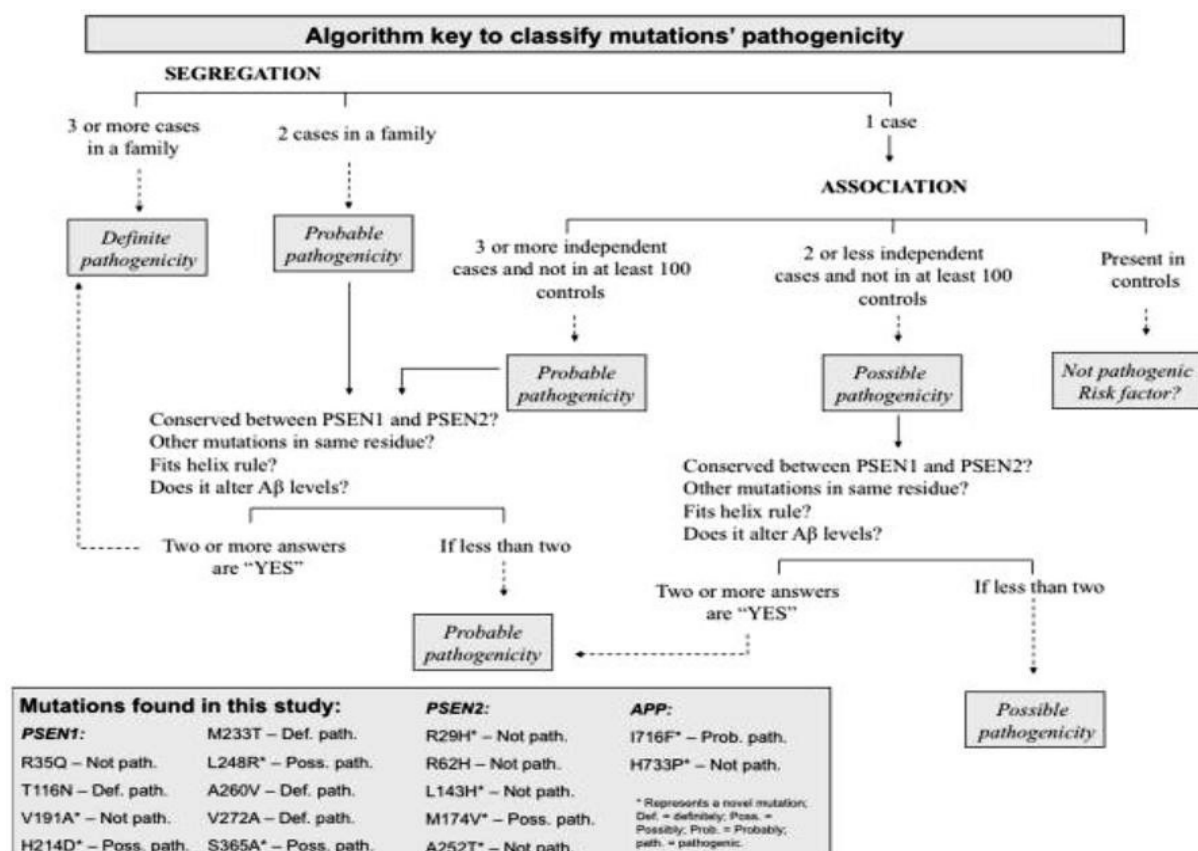
Diagnostic clinique positif associé à un des deux critères suivants :

1. Preuve histopathologique d'une pathologie neurodégénérative spécifique (par exemple, DLFT-tau, DLFT-TDP, MA, autre)
2. Présence d'une mutation pathogénique connue.

Annexe 6. PLM scale (Paris-North, Lille and Montpellier Scale) (d'après Lehman et al., 2014)



Annexe 7. Algorithm de classification de la pathogénicité des mutations selon Guerreiro et al., 2010.



IX. Bibliographie:

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*. 2011 May;7(3):270-9.

Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. 2007 Oct;130(Pt10):2636-45.

Alves J, Soares JM, Sampaio A, Gonçalves OF. Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease: a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging Behav*. 2013 Sep;7(3):353-61.

Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015 Mar;11(3):332-84.

Andersen OM, Reiche J, Schmidt V, Gotthardt M, Spoelgen R, Behlke J et al. Neuronal sorting protein-related receptor sorLA/LR11 regulates processing of the amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 20;102(38):13461-6.

Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):496-503.

Attems J, Quass M, Jellinger KA. Tau and alpha-synuclein brainstem pathology in Alzheimer disease: relation with extrapyramidal signs. *Acta Neuropathol*. 2007 Jan;113(1):53-62.

Balasa M, Sánchez-Valle R, Antonell A, Bosch B, Olives J, Rami L et al. Usefulness of biomarkers in the diagnosis and prognosis of early-onset cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(4):919-27.

Le Bastard N, Martin JJ, Vanmechelen E, Vanderstichele H, De Deyn PP, Engelborghs S. Added diagnostic value of CSF biomarkers in differential dementia diagnosis. *Neurobiol Aging*. 2010 Nov;31(11):1867-76.

Bastin C, Salmon E. Early neuropsychological detection of Alzheimer's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Nov;68(11):1192-9.

Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):795-804.

Benzinger TL, Blazey T, Jack CR Jr, Koeppe RA, Su Y, Xiong C et al. Regional variability of imaging biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Nov 19;110(47):E4502-9.

Bloom GS. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*. 2014 Apr;71(4):505-8.

Bonner MF, Ash S, Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Nov;10(6):484-90.

Borroni B, Premi E, Agosti C, Alberici A, Cerini C, Archetti S et al. CSF Alzheimer's disease-like pattern in corticobasal syndrome: evidence for a distinct disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Aug;82(8):834-8.

Borruat FX. Posterior cortical atrophy: review of the recent literature. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Dec;13(12):406.

Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung LK et al. White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2011 Sep;32(9):1588-98.

Burns JM, Galvin JE, Roe CM, Morris JC, McKeel DW. The pathology of the substantia nigra in Alzheimer disease with extrapyramidal signs. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1397-403.

Boche D, Nicoll JA. The role of the immune system in clearance of Abeta from the brain. *Brain Pathol*. 2008 Apr;18(2):267-78.

Braak, H., and Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 82, 239–259.

Brickell KL, Steinbart EJ, Rumbaugh M, Payami H, Schellenberg GD, Van Deerlin V et al. Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006 Sep;63(9):1307-11.

Brunnström H, Rawshani N, Zetterberg H, Blennow K, Minthon L, Passant U, Englund E. Cerebrospinal fluid biomarker results in relation to neuropathological dementia diagnoses. *Alzheimers Dement*. 2010 Mar;6(2):104-9.

Busciglio J, Gabuzda DH, Matsudaira P, Yankner BA. Generation of beta-amyloid in the secretory pathway in neuronal and nonneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Mar 1;90(5):2092-6.

Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M. et al. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am. J. Hum. Genet.* 65, 664–670.

Chételat G, Ossenkoppele R, Villemagne VL, Perrotin A, Landeau B, Mézenge F, et al. Atrophy, hypometabolism and clinical trajectories in patients with amyloid-negative Alzheimer's disease. *Brain*. 2016 Jun 29.

Chen X, Li M, Wang S, Zhu H, Xiong Y, Liu X. Pittsburgh compound B retention and progression of cognitive status--a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2014 Aug;21(8):1060-7.

Cockrell JR, Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):689-92.

DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*. 1990 May;27(5):457-64.

Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement*. 2016 Jun;12(6):733-48.

Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 29;3(89):89ra57.

Cataldo, J.K., Prochaska, J.J., and Glantz, S.A. (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J. Alzheimers Dis. JAD* 19, 465–480.

Cheng, D., Noble, J., Tang, M.X., Schupf, N., Mayeux, R., and Luchsinger, J.A. (2011). Type 2 diabetes and late onset Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 31, 424–430.

Cordonnier C, van der Flier WM, Sluiter JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1356-60.

Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):170-8.

Cuccaro ML, Carney RM, Zhang Y, Bohm C, Kunkle BW, Vardarajan BN, et al. Pathogenic SORL1 mutations and parkinsonian features in Alzheimer's disease. AAIC P1-226, Toronto July 2016.

Dá Mesquita S, Ferreira AC, Sousa JC, Correia-Neves M, Sousa N, Marques F. Insights on the pathophysiology of Alzheimer's disease: The crosstalk between amyloid pathology, neuroinflammation and the peripheral immune system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jun 18;68:547-562.

DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):245-56.

Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Kerdraon O et al. Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*. 2010 Jan 5;74(1):42-9.

Derby CA, Burns LC, Wang C, Katz MJ, Zimmerman ME, L'italien G et al. Screening for predementia AD: time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology*. 2013 Apr 2;80(14):1307-14.

Di Fede G, Catania M, Morbin M, Giaccone G, Moro ML, Ghidoni R et al. Good gene, bad gene: new APP variant may be both. *Prog Neurobiol*. 2012 Dec;99(3):281-92.

Dodson SE, Andersen OM, Karmali V, Fritz JJ, Cheng D, Peng J et al. Loss of LR11/SORLA enhances early pathology in a mouse model of amyloidosis: evidence for a proximal role in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2008 Nov 26;28(48):12877-86.

Duara R, Loewenstein DA, Shen Q, Barker W, Varon D, Greig MT, et al. The utility of age-specific cut-offs for visual rating of medial temporal atrophy in classifying Alzheimer's disease, MCI and cognitively normal elderly subjects. *Front Aging Neurosci*. 2013; 5:47.

Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P.J., Vellas, B., and Michel, B. (2002). ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Médicale Paris Fr*. 1983 31, 1696–1699.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29.

Dubois B, Michon A. *Démences*. Edition doin, 2015: 28-35.

Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):713-723

Dumanchin C, Brice A, Campion D, Hannequin D, Martin C, Moreau V, et al. De novo presenilin 1 mutations are rare in clinically sporadic, early onset Alzheimer's disease cases. French Alzheimer's Disease Study Group. *J Med Genet*. 1998 Aug;35(8):672-3.

Dumanis SB, Burgert T, Caglayan S, Fuchtbauer A, Fuchtbauer EM, Schmidt V, Willnow TE. Distinct Functions for Anterograde and Retrograde Sorting of SORLA in Amyloidogenic Processes in the Brain. *J Neurosci*. 2015 Sep 16;35(37):12703-13.

Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 2009 Jul;118(1):5-36.

Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging*. 2008 Aug;29(8):1143-59.

Eikelenboom P, Veerhuis R, Familian A, Hoozemans JJ, van Gool WA, Rozemuller AJ. Neuroinflammation in plaque and vascular beta-amyloid disorders: clinical and therapeutic implications. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3-4):190-3.

Etherton-Beer, C.D. (2014). Vascular cognitive impairment in dementia. *Maturitas* 79, 220–226.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997 Oct 22-29;278(16):1349-56.

Forbes WF, and Hill GB (1998). IS exposure to aluminum a risk factor for the development of alzheimer disease?—yes. *Arch. Neurol.* 55, 740–741.

Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2012 Apr;18(4):285-94.

Frisoni GB, Galluzzi S, Pantoni L, Filippi M. The effect of white matter lesions on cognition in the elderly--small but detectable. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Nov;3(11):620-7.

Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Paris : Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2005.

Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, Marquez Daniel F, de Eugenio Huélamo R, Casadevall T, et al. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1249-55.

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*. 2011 Sep;16(9):903-7.

Glennner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. 1984. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Aug 31;425(3):534-9.

Golan MP, Styczyńska M, Józwiak K, Walecki J, Maruszak A, Pniewski J et al. Early-onset Alzheimer's disease with a de novo mutation in the presenilin 1 gene. *Exp Neurol.* 2007 Dec;208(2):264-8.

Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2004 Mar;55(3):335-46.

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14.

Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., and Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38, 900–903.

Grudzien A, Shaw P, Weintraub S, Bigio E, Mash DC, Mesulam MM. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2007 Mar;28(3):327-35.

Guerreiro RJ, Baquero M, Blesa R, Boada M, Brás JM, Bullido MJ, et al. Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP. *Neurobiol Aging.* 2010 May;31(5):725-31.

Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E et al., Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):117-27.

Güntert A, Döbeli H, Bohrmann B. High sensitivity analysis of amyloid-beta peptide composition in amyloid deposits from human and PS2APP mouse brain. *Neuroscience.* 2006 Dec 1;143(2):461-75.

Guyant-Marechal I, Berger E, Laquerrière A, Rovelet-Lecrux A, Viennet G, Frebourg T et al. Intrafamilial diversity of phenotype associated with app duplication. *Neurology.* 2008 Dec 2;71(23):1925-6.

Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*. 1992 Sep 24;359(6393):322-5.

Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007 Feb;8(2):101-12.

Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):228-34. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2006 Apr;5(4):293.

Hardy J. The Alzheimer family of diseases: many etiologies, one pathogenesis? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 18;94(6):2095-7.

Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1206-9.

Hassan A, Whitwell JL, Josephs KA. The corticobasal syndrome-Alzheimer's disease conundrum. *Expert Rev Neurother*. 2011 Nov;11(11):1569-78.

Hu WT, Rippon GW, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Josephs KA. Alzheimer's disease and corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord*. 2009 Jul 15;24(9):1375-9

Ikedo M, Tashiro Y, Takai E, Kurose S, Fugami N, Tsuda K et al. CSF levels of A β 1-38/A β 1-40/A β 1-42 and (11)C PiB-PET studies in three clinical variants of primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Amyloid*. 2014 Dec;21(4):238-45.

Irizarry MC, Jin S, He F, Emond JA, Raman R, Thomas RG, Sano M, Quinn JF, Tariot PN, Galasko DR, Ishihara LS, Weil JG, Aisen PS. Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69:368–372.

Jack CR Jr, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nat Rev Neurol*. 2016 Feb;12(2):117-24.

Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999 Oct;56(10):1233-9.

Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S. et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012 Aug 2;488(7409):96-9.

Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J. et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):107-16.

Jost BC, Grossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc*. 1995 Nov;43(11):1248-55.

Karlstrom H, Brooks WS, Kwok JB, Broe GA, Kril JJ, McCann H. et al. Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *J Neurochem*. 2008 Feb;104(3):573-83

Klunk WE. Amyloid imaging as a biomarker for cerebral β -amyloidosis and risk prediction for Alzheimer dementia. *Neurobiol Aging*. 2011 Dec;32 Suppl 1:S20-36

Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1143-53.

Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1401-8.

Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, Kiejna A. et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol.* 2014 Apr;21(4):563-9.

Larner AJ, Doran M. Genotype-phenotype relationships of presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease: an update. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(2):259-65.

Larner AJ. Presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease: an update on genotype-phenotype relationships. *J Alzheimers Dis.* 2013;37(4):653-9.

Lehmann S, Dumurgier J, Schraen S, Wallon D, Blanc F, Magnin E. et al. A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimers Res Ther.* 2014a Jun 26;6(3):38.

Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement.* 2014b Oct;10(5Suppl):S390-S394.e2.

Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW Jr, Morris JC. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001 Jan 9;56(1):127-9.

Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Apr;83(4):405-10.

Matías-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Moreno-Ramos T, Valles-Salgado M, Fernandez-Matarrubia M, Carreras JL, Matías-Guiu J. Amyloid and FDG-PET study of logopenic primary progressive aphasia: evidence for the existence of two subtypes. *J Neurol.* 2015 Jun;262(6):1463-72.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984 Jul;34(7):939-44.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH. Et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9.

McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):331-8.

Mesulam MM, Weintraub S, Rogalski EJ, Wieneke C, Geula C, Bigio EH. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain.* 2014 Apr;137(Pt 4):1176-92.

Mistridis P, Krumm S, Monsch AU, Berres M, Taylor KI. The 12 Years Preceding Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: The Temporal Emergence of Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis.* 2015;48(4):1095-107.

Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW. Et al ; National Institute on Aging; Alzheimer's Association. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012 Jan;123(1):1-11.

Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Apr;32(4):486-510.

Nestor PJ, Caine D, Fryer TD, Clarke J, Hodges JR. The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Nov;74(11):1521-9.

Nicolas G, Wallon D, Charbonnier C, Quenez O, Rousseau S, Richard AC, et al. Screening of dementia genes by whole-exome sequencing in early-onset Alzheimer disease: input and lessons. *Eur J Hum Genet*. 2016a May;24(5):710-6.

Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, Quenez O, Bellenguez C, Grenier-Boley B et al ; CNR-MAJ collaborators. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2016b Jun;21(6):831-6.

Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015a Sep;138(Pt 9):2732-49.

Ossenkoppele R, Cohn-Sheehy BI, La Joie R, Vogel JW, Möller C, Lehmann M et al. Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015b Nov;36(11):4421-37.

Pandis D, Scarmeas N. Seizures in Alzheimer disease: clinical and epidemiological data. *Epilepsy Curr*. 2012 Sep;12(5):184-7.

Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, Dumont B, Vanderstichele H, Zorzi W, et al. Risk of Alzheimer's disease biological misdiagnosis linked to cerebrospinal collection tubes. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(1):13-20.

Perry G, Kawai M, Tabaton M, Onorato M, Mulvihill P, Richey P, et al. Neuropil threads of Alzheimer's disease show a marked alteration of the normal cytoskeleton. *J Neurosci*. 1991 Jun;11(6):1748-55.

Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan 28. pii: S1568-1637(16)30002-2.

Pottier C, Wallon D, Lecrux AR, Maltete D, Bombois S, Jurici S, Frebourg T, Hannequin D, Campion D. Amyloid- β protein precursor gene expression in alzheimer's disease and other conditions. *J Alzheimers Dis*. 2012a; 28:561-566.

Pottier C, Hannequin D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Wallon D, Rousseau S et al ; PHRC GMAJ Collaborators. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. *Mol Psychiatry*. 2012b Sep;17(9):875-9.

Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010 Jan 28;362(4):329-44

Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Oct;26(10):991-9.

Reitz C, Cheng R, Rogaeva E, Lee JH, Tokuhiro S, Zou F. et al ; Genetic and Environmental Risk in Alzheimer Disease 1 Consortium. Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011 Jan;68(1):99-106.

Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1175-80.

Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, Katayama T et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*. 2007 Feb;39(2):168-77.

Rogalski E, Weintraub S, Mesulam MM. Are there susceptibility factors for primary progressive aphasia? *Brain Lang*. 2013 Nov;127(2):135-8.

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250-60.

Rosenberg RN, Lambracht-Washington D, Yu G, Xia W. Genomics of Alzheimer Disease: A Review. *JAMA Neurol*. 2016 Jul 1;73(7):867-74.

Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Doody RS. Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2012 May15;4(3):16.

Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*. 2006 Jan;38(1):24-6.

Rovelet-Lecrux A, Charbonnier C, Wallon D, Nicolas G, Seaman MN, Pottier C, et al De novo deleterious genetic variations target a biological network centered on A β peptide in early-onset Alzheimer disease. *Mol Psychiatry*. 2015 Sep;20(9):1046-56.

Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1859-67.

Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnéhun S, de Souza LC, et al. The amnestic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(1):285-94.

Sassin I, Schultz C, Thal DR, Rüb U, Arai K, Braak E, Braak H. Evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal changes in the basal nucleus of Meynert. *Acta Neuropathol*. 2000 Sep;100(3):259-69.

Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005 Oct;62(10):1601-8

Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):992-7.

Scheff SW, Price DA. Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1993 Feb;33(2):190-9.

Scheff SW, Price DA. Alzheimer's disease-related alterations in synaptic density: neocortex and hippocampus. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3 Suppl):101-15.

Scheltens NM, Galindo-Garre F, Pijnenburg YA, van der Vlies AE, Smits LL, Koene T, et al. The identification of cognitive subtypes in Alzheimer's disease dementia using latent class analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Mar;87(3):235-43.

Schipper HM. Apolipoprotein E: implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiol Aging*. 2011 May;32(5):778-90.

Selkoe DJ. Amyloid beta-protein precursor: new clues to the genesis of Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 1994 Oct;4(5):708-16.

Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, Rummukainen J, Puli L, Zetterberg H, et al. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1568-75.

Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, Campion D, Chi H, Rogaeva EA, et al. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Hum Mol Genet*. 1996 Jul;5(7):985-8.

Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2120-7.

Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington CR, Delalle I, Jovanov-Milošević N, et al. Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2016 Apr 12.

Skillbäck T, Farahmand BY, Rosén C, Mattsson N, Nägga K, Kilander L, et al. Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β 1-42 in patients with dementia. *Brain*. 2015 Sep;138(Pt 9):2716-31.

Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, van der Vlies AE, Reuling IE, Koene T, et al. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(1):101-8.

de Souza LC, Corlier F, Habert MO, Uspenskaya O, Maroy R, Lamari F, et al. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain*. 2011a Jul;134(Pt 7):2036-43.

de Souza LC, Lamari F, Belliard S, Jardel C, Houillier C, De Paz R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Mar;82(3):240-6.

de Souza LC, Chupin M, Lamari F, Jardel C, Leclercq D, Colliot O, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012 Jul;33(7):1253-7.

Spackman DE, Kadiyala S, Neumann PJ, Veenstra DL, Sullivan SD. Measuring Alzheimer disease progression with transition probabilities: estimates from NACC-UDS. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Nov;9(9):1050-8.

Di Stefano F, Kas A, Habert MO, Decazes P, Lamari F, Lista S, et al. The phenotypical core of Alzheimer-related and nonrelated variants of the corticobasal syndrome: A systematic clinical, neuropsychological, imaging, and biomarker study. *Alzheimers Dement*. 2016 Jul;12(7):786-95. Jul;12(7):786-95.

Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006-12.

Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex*. 2008 Feb;44(2):185-95.

Tabaraud F, Leman JP, Milor AM, Roussie JM, Barrière G, Tartary M, et al. Alzheimer CSF biomarkers in routine clinical setting. *Acta Neurol Scand*. 2012 Jun;125(6):416-23.

Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1168-74.

Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009 Mar;66(3):382-9.

Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*. 1991 Oct;30(4):572-80.

Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002 Jun 25;58(12):1791-800.

Teichmann M, Kas A, Boutet C, Ferrieux S, Nogues M, Samri D, et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain*. 2013 Nov;136(Pt 11):3474-88.

Thordardottir S, Ståhlbom AK, Ferreira D, Almkvist O, Westman E, Zetterberg H, et al. Preclinical cerebrospinal fluid and volumetric magnetic resonance imaging biomarkers in Swedish familial Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(4):1393-402.

de Toledo-Morrell L, Goncharova I, Dickerson B, Wilson RS, Bennett DA. From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Jun;911:240-53.

Tsolaki M, Kokarida K, Iakovidou V, Stilopoulos E, Meimaris J, Kazis A. Extrapyrmidal symptoms and signs in Alzheimer's disease: prevalence and correlation with the first symptom. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2001 Sep-Oct;16(5):268-78.

Verheijen J, Van den Bossche T, van der Zee J, Engelborghs S, Sanchez-Valle R, Lladó A, et al. A comprehensive study of the genetic impact of rare variants in SORL1 in European early-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016 Aug;132(2):213-24.

Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada JJ, Puertas-Martín V, Boix R, et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):543-51.

Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):619-27.

Wagner M, Wolf S, Reischies FM, Daerr M, Wolfsgrubner S, Jessen F, et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*. 2012 Feb 7;78(6):379-86.

Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Maréchal L, Martinaud O, et al ; collaborators of GMAJ project. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2012a ;30(4):847-56.

Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Deramecourt V, Pariente J, Auriacombe S, Le Ber I, et al. Definite behavioral variant of frontotemporal dementia with C9ORF72 expansions despite positive Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2012b;32(1):19-22

Whitmer, R.A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S.C., and Yaffe, K. (2005). Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 64, 277–281.

Whitwell JL, Jack CR Jr, Kantarci K, Weigand SD, Boeve BF, Knopman DS, et al. Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiol Aging*. 2007 Jul;28(7):1051-61.

Wolfe MS. When loss is gain: reduced presenilin proteolytic function leads to increased Abeta42/Abeta40. Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease. *EMBO Rep*. 2007 Feb;8(2):136-40.

Xie J, Brayne C, Matthews FE ; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study collaborators. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ*. 2008 Feb 2;336(7638):258-62.

Yau WY, Tudorascu DL, McDade EM, Ikonomic S, James JA, Minhas D, et al. Longitudinal assessment of neuroimaging and clinical markers in autosomal dominant Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2015 Aug;14(8):804-13.

Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, Nicolas G, Rousseau S, Borden A, et al ; PHRC GMAJ Collaborators. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*. 2016 Jul 27.

X. Résumé:

Introduction : Parmi les nombreux facteurs de risques génétiques de maladie d'Alzheimer (MA), *SORL1* a été identifié dans les formes à début précoce et tardif. La fréquence cumulée des variants pathogènes en population générale est faible, 0,6% mais ces derniers multiplient par 5 le risque de développer la maladie pour les patients jeunes, 8 fois en cas d'antécédents familiaux. Toutefois, peu de données sont disponibles sur les phénotypes associés à ces variants. L'objectif de notre étude était donc de fournir une description phénotypique des patients avec MA à début précoce en lien avec un variant de *SORL1* pour l'histoire familiale, les phénotypes cliniques, paracliniques et neuropathologiques.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective de mai 1991 à novembre 2015 incluant les patients présentant une MA débutant avant 65 ans à partir de 27 centres mémoires français. Le diagnostic reposait sur les critères diagnostiques actuels en tenant compte des biomarqueurs s'ils étaient disponibles. Un screening génétique était réalisé afin d'exclure les patients porteurs d'une mutation de *PSEN1*, *PSEN2* ou *APP*. En cas de phénotype atypique, un dosage des biomarqueurs du LCS devaient être compatibles avec une MA. Le gène *SORL1* était analysé par séquençage à haut débit et les patients répartis en porteur de variants pathogènes (*SORL1+*) et non porteurs (*SORL1-*).

Résultats : Parmi les 435 patients inclus, 25 étaient porteurs d'un variant pathogène de *SORL1* dont 20 présentaient une histoire familiale. Comparativement aux *SORL1-* la présence de formes familiales était significativement plus importante (OR : 4,78, IC_{95%} [1,84-14,9]), $p = 0.0028$ en tenant compte du génotype *APOE*). L'âge de début des cas familiaux ne différait pas entre les *SORL1+* et les *SORL1-* ($p=0,8$), de même que les différents syndromes cliniques. La proportion de présentation amnésique et les patterns d'atrophie ainsi que le dosage des biomarqueurs du LCS étaient superposables entre les deux groupes.

Discussion : Notre étude a montré tout d'abord que les variants pathogènes de *SORL1* sont plus souvent rencontrés dans les formes familiales de MA à début précoce. Ce point apparaît donc particulièrement important dans les choix des critères d'inclusion pour de nouvelles études cliniques vis-à-vis de *SORL1*. En revanche, il ne semble pas exister de présentation clinique particulière chez ces patients. Les données syndromiques cliniques et paracliniques ne semblent pas suffisantes pour prédire la présence de variant pathogène de *SORL1*. La confirmation de la pathogénicité et sa quantification en terme de risque cumulé par exemple en présence d'autres facteurs de risque génétiques, sont les objectifs des prochaines études à mener.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer ; sujet jeune ; phénotype ; forme familiale ; *SORL1* ; facteur de risque ; biomarqueurs

Introduction : Parmi les nombreux facteurs de risques génétiques de maladie d'Alzheimer (MA), *SORL1* a été identifié dans les formes à début précoce et tardif. La fréquence cumulée des variants pathogènes en population générale est faible, 0,6% mais ces derniers multiplient par 5 le risque de développer la maladie pour les patients jeunes, 8 fois en cas d'antécédents familiaux. Toutefois, peu de données sont disponibles sur les phénotypes associés à ces variants. L'objectif de notre étude était donc de fournir une description phénotypique des patients avec MA à début précoce en lien avec un variant de *SORL1* pour l'histoire familiale, les phénotypes cliniques, paracliniques et neuropathologiques.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective de mai 1991 à novembre 2015 incluant les patients présentant une MA débutant avant 65 ans à partir de 27 centres mémoires français. Le diagnostic reposait sur les critères diagnostiques actuels en tenant compte des biomarqueurs s'ils étaient disponibles. Un screening génétique était réalisé afin d'exclure les patients porteurs d'une mutation de *PSEN1*, *PSEN2* ou *APP*. En cas de phénotype atypique, un dosage des biomarqueurs du LCS devaient être compatibles avec une MA. Le gène *SORL1* était analysé par séquençage à haut débit et les patients répartis en porteur de variants pathogènes (*SORL1*+) et non porteurs (*SORL1*-).

Résultats : Parmi les 435 patients inclus, 25 étaient porteurs d'un variant pathogène de *SORL1* dont 20 présentaient une histoire familiale. Comparativement aux *SORL1*- la présence de formes familiales était significativement plus importante (OR : 4,78, IC_{95%} [1,84-14,9]), $p = 0.0028$ en tenant compte du génotype *APOE*). L'âge de début des cas familiaux ne différait pas entre les *SORL1* et les *SORL1*- ($p=0,8$), de même que les différents syndromes cliniques. La proportion de présentation amnésique et les patterns d'atrophie ainsi que le dosage des biomarqueurs du LCS étaient superposables entre les deux groupes.

Discussion : Notre étude a montré tout d'abord que les variants pathogènes de *SORL1* sont plus souvent rencontrés dans les formes familiales de MA à début précoce. Ce point apparaît donc particulièrement important dans les choix des critères d'inclusion pour de nouvelles études cliniques vis-à-vis de *SORL1*. En revanche, il ne semble pas exister de présentation clinique particulière chez ces patients. Les données syndromiques cliniques et paracliniques ne semblent pas suffisantes pour prédire la présence de variant pathogène de *SORL1*. La confirmation de la pathogénicité et sa quantification en terme de risque cumulé par exemple en présence d'autres facteurs de risque génétiques, sont les objectifs des prochaines études à mener.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer ; sujet jeune ; phénotype ; forme familiale ; *SORL1* ; facteur de risque ; biomarqueurs