

# IMAP+ - Etude longitudinale en imagerie multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce: biomarqueurs de détection et de progression et mécanismes physiopathologiques

Responsable(s) :Chételat Gaël, U1077/ U1237

Date de modification : 17/02/2020 | Version : 4 | ID : 7969

## Général

### Identification

Nom détaillé Etude longitudinale en imagerie multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce: biomarqueurs de détection et de progression et mécanismes physiopathologiques

Sigle ou acronyme IMAP+

Numéro d'enregistrement (ID-RCB ou EUDRACT, CNIL, CPP, etc.) CNIL:1238252 ; CPP 2011-A01493-38

### Thématiques générales

Domaine médical Neurologie  
Psychologie et psychiatrie

Déterminants de santé Génétique  
Mode de vie et comportements

Mots-clés Génétique, maladie d'Alzheimer, diagnostic précoce, vieillissement normal, activation cérébrale, TEP, IRM, IRMf, neuro-anatomie, biomarqueurs, imagerie moléculaire, AV45, TEP-FDG, actimétrie, polysomnographie, style de vie, sommeil, qualité de vie, neuropsychologie

### Responsable(s) scientifique(s)

Nom du responsable Chételat

Prénom Gaël

Adresse CHU Côte de Nacre Bd Henri Becquerel, BP 5229,  
14033 CAEN

Téléphone +33 (0)2 31 47 01 73

Email chetelat@cyceron.fr

Laboratoire

U1077/ U1237

Organisme

U1077: Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm ; CHU Caen ; Université de Caen ; U1237:INSERM, EFS, Univ. Caen-Normandie

## Collaborations

Participation à des projets, des réseaux, des consortiums

Oui

Précisions

National collaborations ? IMAP ? IMAP+ projects: L Barré (Centre Cyceron, Caen ; TEP tracers), D Vivien & Carine Ali (Centre Cyceron, Caen ; tPA dosage); D Guilloteau (Tours; molecular neuroimaging); F Pasquier (Lille, recruiting center), D Hannequin (Rouen, genetic mutation) ? Connectivity project (funded by Fondation Plan Alzheimer): Marc Dhenain (MIRCen UMR9199, Paris) ? Meditaging European H2020 project: A Lutz (Inserm, Lyon, France) & P Krolak Salmon (Hospices Civils de Lyon, France) European collaborations ? Meditaging European H2020 project: F Colette & E Salmon (University of Liege, Belgium), N Marchant (University College London, UK), F Jessen (University of Cologne, Germany), O Klimecki, P Vuilleumier and P Sanders (The University of Geneva, Switzerland), Jose-Luis Molinuevo (Hospital Clínic/IDIBAPS, Spain). ? DTI and hippocampal subfields in Alzheimer's disease. Andreas Fellgiebel (Department of Psychiatry and Psychotherapy, Johannes Gutenberg-University of Mainz, Germany) ? has led to 1 publication ? Collaborative research project on connectivity: E Salmon (Belgium) & I Yakushev (Germany) & A Fellgiebel ? has led to 4 publications ? EMIF-AD: a large shared database for biomarkers in AD International collaborations ? William Jagust, Jagust Lab (UC Berkeley Helen Wills Neuroscience Institute, UC Berkeley School of Public Health, the Lawrence Berkeley National Laboratory, USA): twinned lab and collaborative project on Lifestyle. My team has built a collaboration over a number of years with the Jagust Lab in Berkeley. This has started by sharing of personnel, and has progressively grown into a series of regular intercontinental ?virtual laboratory meetings?. Approximately once every 2 months, the two labs have a joint lab meeting using Skype to videoconference, with presentations from scientists at each lab. Over time this has supported the development of similar interests and the desire to pursue a research program jointly. Based on

previous work by both groups, we have decided that we can productively collaborate in the investigation of lifestyle effects on the brain, and therefore we applied to the France Berkeley Fund, which we were granted for, for a joint project on lifestyle. ? Amyloid and tau imaging: Victor Villemagne & Christopher Rowe (Department of Nuclear medicine and Centre for PET/ University of Melbourne/ Austin health, Victoria, Australia) ? has led to 15 publications ? Collaborative international project on Alzheimer disease patients with an amyloid-negative PET scan led by G Chételat: Gil Rabinovici (UCLA San Francisco, US), Victor Villemagne (Melbourne, Australia) and Philip Scheltens (Amsterdam) ? has led to 1 publication in Brain (Chételat et al., in press). ? The Amyloid PET Study Group (e.g. Ossenkoppele et al.; JAMA Neurol, 2015) National and international networks ? SCD (Subjective Cognitive Decline) international initiative ? has led to 2 publications in Alzheimers Dement and J Alzheimers Dis. ? HS3 (Hippocampal subfield international collaborative project) ? has led to 1 publication in Neuroimage. ? EANM (European Association of Nuclear Medicine) ? has led to 1 publication in Eur J Nucl Med Mol Imaging. ? Neuroimaging Professional Interest Area (NIPIA) of the Alzheimer's Association's International Society to Advance Alzheimer Research and Treatment (ISTAART) ? has led to 1 publication in Neurology. ? The Amyloid PET Study Group ? has led to 2 publications in JAMA. ? CATI Consortium (Centre d'Acquisition et de Traitement d'Images pour la maladie d'Alzheimer) ? has led to 1 publication in Neuroinformatics. ? ?Reserve, Resilience and Protective Factors? Professional Interest Area of the Alzheimer's Association's International Society to Advance Alzheimer Research and Treatment (ISTAART)

## Financements

Financements

Publique

Précisions

Association France Alzheimer, Fondation Plan Alzheimer (Alzheimer Plan 2008-2012), Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC National 2011 et 2012), Agence Nationale de la Recherche (ANR LONGVIE 2007), Région Basse-Normandie, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) (Inserm).

Gouvernance de la base de données

Organisation(s) responsable(s)  
ou promoteur

CHU Caen

Statut de l'organisation

Secteur Public

Contact(s) supplémentaire(s)

Caractéristiques

Type de base de données

Type de base de données

Bases de données issues d'enquêtes

Base de données issues  
d'enquêtes, précisions

Etudes longitudinales (hors cohortes)

Origine du recrutement des  
participants

Via une sélection de services ou établissements de  
santé  
Via un fichier de population

Le recrutement dans la base de  
données s'effectue dans le  
cadre d'une étude  
interventionnelle

Non

Informations complémentaires  
concernant la constitution de  
l'échantillon

Les sujets sains seront recrutés à partir d'annonces  
passées dans des journaux locaux, sur des sites  
web, à l'occasion de conférences mais aussi  
déposées et/ou distribuées dans des lieux publics  
ou via le bouche à oreille. Après avoir été recrutés,  
ils seront invités à se rendre dans les centres  
investigateurs (Lille et Caen) pour la visite de  
sélection.

Les sujets NORMA seront recrutés par  
l'intermédiaire d'un courrier envoyé aux  
neurologues de la métropole française ayant  
diagnostiqué une forme familiale de MA pour  
lesquels les résultats attestant d'une mutation  
causale ont été établis. Les personnes répondant  
aux critères de sélection seront incluses dans  
l'étude. Les analyses génétiques seront réalisées à  
Rouen tandis que tous les autres examens seront  
réalisés à Caen.

Les patients SCI, MCI, MA et SAND seront quant à  
eux recrutés aux seins des services de neurologie  
ou des centres de consultation mémoire des  
différents centres de recrutement (CHU de Caen,  
Rennes, Rouen, Lille, Tours, Alençon, Lisieux et  
Cherbourg). A la visite d'inclusion ainsi qu'aux  
suivantes, il leur sera conseillé qu'une personne de

leur entourage les accompagne. Cette personne nommée "accompagnant" devra être assez proche du patient et bien le connaître, c'est-à-dire passer au moins une journée par semaine avec lui (conjoint, famille, voisin ou ami) car des questions lui seront posées pour mieux cerner ses troubles. Dans la mesure du possible, cette personne devra être la même pendant toute l'étude. Seules des questions sur les troubles de mémoire du patient, ses habitudes et ses activités quotidiennes lui seront posées.

280 sujets/patients à inclure:

- 40 sujets sains contrôles jeunes (18-39 ans)
- 40 sujets sains contrôles d'âge intermédiaire (40-59 ans)
- 40 sujets sains contrôles âgés (à partir de 60 ans)
- 50 NORMA (NORMaux apparentés)
- 40 patients avec déficits cognitifs subjectifs (Subjective Cognitive Impairment)
- 40 patients avec déficits cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment - MCI)
- 30 patients atteints de maladie d'Alzheimer probable (MA)
- 15 patients atteints d'un syndrome amnésique non neurodégénératif (SAND)

## Objectif de la base de données

### Objectif principal

Objectif général: Étudier et comparer l'efficacité de différents marqueurs in vivo pour prédire le déclin cognitif chez des populations à risque de développer la maladie d'Alzheimer au moyen de mesures de neuroimagerie, de neuropsychologie et de biologie.

Objectifs secondaires : Étudier

- i) Les profils d'altération des sujets NORMA et des patients SCI, MCI, MA et SAND par rapport aux sujets sains du même âge;
  - ii) Les profils d'altération des porteurs de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (ApoE4) par rapport aux non porteurs;
  - iii) Les modifications cérébrales et cognitives au cours du vieillissement normal ;
  - iv) L'évolution et la dynamique de ces différents biomarqueurs au cours du suivi.
- Étudier les liens entre les différents profils d'altération (comparaisons et corrélations intra-modalité), ainsi que les différences inter-groupes des profils d'évolution

### Critères d'inclusion

Niveau d'étude supérieur ou égal à 7 ans, langue

maternelle français, signature du consentement éclairé, examens médicaux, neurologiques, neuroradiologiques et batterie neuropsychologique diagnostique.

Sujets contrôles : performances normales selon l'âge et le niveau d'éducation à tous les tests de la batterie diagnostique. Intermédiaire (40-59 ans) : sans plainte mnésique. Âgés (+60ans) : vie à domicile, autonome, sans plainte mnésique.

NORMA (+18ans) apparentés à un malade identifié, porteurs d'un des gènes mutés associés à la forme familiale à début précoce de la MA, avec performances normales selon l'âge et le niveau d'éducation à tous les tests de la batterie diagnostique.

Patients des centres de consultation mémoire:

SCI (+50ans) avec plainte mnésique, performances dans les normes pour l'âge et le niveau d'éducation à tous les tests de la batterie diagnostique.

MCI répondant aux critères actuels de MCI amnésique avec plainte mnésique, déficits objectifs de la mémoire épisodique, performances dans les autres fonctions cognitives que la mémoire pouvant être déficitaires, indépendants dans la vie quotidienne, absence de syndrome démentiel selon les critères du DSM-IV et absence de MA probable selon les critères du NINCDS-ADRDA.

Patients Alzheimer répondant aux critères standards du NINCDS-ADRDA de MA probable avec fonctionnement cognitif global anormal et déficits dans au moins 2 domaines cognitifs mis en évidence par la batterie diagnostique, dans un stade léger à modéré de MA et signature du consentement éclairé du protocole par son accompagnant.

SAND : services de neurologie des CHU - trouble massif de la mémoire épisodique, pouvant être associé à un déficit objectif des fonctions exécutives et des performances dans les normes pour l'âge et le niveau d'éducation à tous les tests de la batterie diagnostique mesurant les fonctions instrumentales.

Type de population

Age

Adulte (19 à 24 ans)

Adulte (25 à 44 ans)  
Adulte (45 à 64 ans)  
Personnes âgées (65 à 79 ans)  
Grand âge (80 ans et plus)

Population concernée Sujets malades

Pathologie G30 - Maladie d'AlzheimerF00.-

Sexe Masculin  
Féminin

Champ géographique National

Détail du champ géographique Les 3/4 des patients viennent de la région. Région Nord (centre investigateur de Lille) et région Nord Ouest (centre investigateur de Caen)

## Collecte

### Dates

Année du premier recueil 2012

Année du dernier recueil 2019

### Taille de la base de données

Taille de la base de données (en nombre d'individus) < 500 individus

Détail du nombre d'individus 280

### Données

Activité de la base Collecte des données active

Type de données recueillies Données cliniques  
Données déclaratives  
Données paracliniques  
Données biologiques  
Données administratives

Données cliniques, précisions Dossier clinique  
Examen médical

Détail des données cliniques recueillies Les données cliniques recueillies par l'intermédiaire du dossier clinique ne concernent que les patients SCI, MCI, MA et SAND

Données déclaratives, précisions Auto-questionnaire papier  
Face à face

## Téléphone

Détail des données déclaratives recueillies	Test neuropsychologiques incluant des auto-questionnaires, en entretien en face à face, mais aussi par téléphone pour la prise de contact.
Données paracliniques, précisions	Imagerie: IRM anatomique, IRM fonctionnelle au repos, IRM fonctionnelle d'activation, TEP-FDG et TEP-AV-45, sommeil (actimétrie et polysomnographie)
Données biologiques, précisions	Éléments biologiques (sanguins et du LCR):i) dosage sanguin des marqueurs de la fibrinolyse (tPA, ADAMTS-4);ii) dosages sanguins l'AB40 et AB42 et dans le LCR de l'AB40, AB42, de la protéine tau et de sa forme phosphorylée,iii) génotypage du gène de l'ApoE;iv) séquençage du gène potentiellement muté pour les sujets NORMA
Données administratives, précisions	Etat civil, âge, sexe, langue maternelle, niveau d'étude
Existence d'une biothèque	Oui
Contenu de la biothèque	Plasma Autres fluides (salive, urine, liquide amniotique, ?) ADN
Détail des éléments conservés	Plasma, ADN et LCR conservés à -80°C
Paramètres de santé étudiés	Evénements de santé/morbidité Qualité de vie/santé perçue
Qualité de vie/santé perçue, précisions	qualité de vie évaluée à l'aide d'auto-questionnaires
<b>Modalités</b>	
Mode de recueil des données	Venue des sujets/patients pour 6 examens d'environ 2h + une prise de sang+enregistrement d'actimétrie sur 1 semaine+ 1 nuit de polysomnographie en ambulatoire+une ponction lombaire (facultative). L'ensemble de ces examens est réalisé sur un délai d'environ 1 mois. Les sujets/patients sont pris en charge par une personne référente qui les suit et les accompagne tout au long du protocole.
Nomenclatures employées	NINCDS-ADRDA et DSM IV
Procédures qualité utilisées	Une commission de diagnostique est organisée mensuellement afin de faire un point, au cas par cas, sur les résultats neuropsychologiques des



sujets/patients, ainsi que leur catégorie d'inclusion. La qualité des données est évaluée lors de réunion multimodalités. Lors de cette réunion mensuelle, les résultats du contrôle qualité de l'ensemble des données (neuroimagerie, neuropsychologie et sommeil) sont rapportés. Un Attaché de Recherche Clinique mandaté par le CHU, assure le monitoring de cet essai, afin de garantir le recueil de données exactes, complètes et fiables, ainsi qu'une aide logistique aux centre investigateurs.

Suivi des participants

Oui

Modalités de suivi des participants

Suivi par contact avec le participant (lettre, e-mail, téléphone etc.)  
Suivi par convocation du participant  
Suivi par contact avec le médecin référent ? traitant

Détail du suivi

Suivi de 36 mois pour les sujets âgés sains, les patients SCI et MCI uniquement si les données d'imagerie acquises à l'inclusion et /ou à la visite 18 mois post inclusion ne sont pas exploitables. Suivi de 18 mois pour les sujets jeunes, intermédiaires et les patients MA. A l'issue des 18 mois post-inclusion de suivi, tous les participants (à l'exception des NORMA), seront à nouveau invités à réaliser, de manière quasi identique, l'ensemble des examens proposés à l'inclusion: une évaluation neuropsychologique détaillée, un prélèvement sanguin (sans génotypage), 2 sessions IRM, un examen TEP-FDG au repos, un examen TEP-AV45, un enregistrement du sommeil par actimétrie d'une semaine. A l'issue des 36 mois post-inclusion de suivi, les sujets âgés sains, et les patients SCI et MCI, seront à nouveau invités à réaliser, de manière identique à celle décrite pour la visite des 18 mois. Dans le cas où les données à l'inclusion et à 18 mois post-inclusion sont de bonne qualité (évaluation de la qualité de celles-ci lors des réunions multimodalités), le suivi à 36 mois post-inclusion ne sera réalisé qu'en partie n'incluant que des évaluations neuropsychologiques.

Pathologie suivies

G30 - Maladie d'AlzheimerF00.-

Appariement avec des sources administratives

Non

Valorisation et accès

Valorisation et accès

Lien vers le document

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28764930>

Description Association between educational attainment and amyloid deposition across the spectrum from normal cognition to dementia: neuroimaging evidence for protection and compensation. Arenaza-Urquijo EM

Lien vers le document <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653793>

Description Intrinsic connectivity of hippocampal subfields in normal elderly and mild cognitive impairment patients. de Flores R

Lien vers le document <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28054025>

Description Qualitative and quantitative assessment of self-reported cognitive difficulties in nondemented elders: Association with medical help seeking, cognitive deficits, and  $\beta$ -amyloid imaging. La Joie R

Lien vers le document <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693187>

Description Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. Perrotin A

Lien vers le document <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27357349>

Description Atrophy, hypometabolism and clinical trajectories in patients with amyloid-negative Alzheimer's disease. Chételat G

Lien vers le document <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103523>

Description Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. Branger P

Lien vers le document <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106572>

Description Brain structural, functional, and cognitive correlates of recent versus remote autobiographical memories in amnesic Mild Cognitive Impairment. Tomadesso C

Lien vers le document <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28066167>

Description Connectivity Disruption, Atrophy, and Hypometabolism within Posterior Cingulate Networks in Alzheimer's Disease. Mutlu J

Lien vers le document <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683850>

Description	Relative effect of APOE ?4 on neuroimaging biomarker changes across the lifespan. Gonneaud J
Lien vers le document	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670109">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670109</a>
Description	Reply: The amyloid cascade is not the only pathway to AD. Chételat G.
Lien vers le document	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656258">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656258</a>
Description	Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. La Joie R
Lien vers le document	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668866">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668866</a>
Description	Distinct Interplay Between Atrophy and Hypometabolism in Alzheimer's Versus Semantic Dementia.
Lien vers le document	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29203090">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29203090</a>
Description	Regional patterns of gray matter volume, hypometabolism, and beta-amyloid in groups at risk of Alzheimer's disease.
Lien vers le document	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29780872">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29780872</a>
Description	Neuropsychology and neuroimaging profiles of amyloid-positive versus amyloid-negative amnesic mild cognitive impairment patients.
Lien vers le document	<a href="https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/30784816">https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/30784816</a>
Description	Is there a specific memory signature associated with A?-PET positivity in patients with amnesic mild cognitive impairment? Tomadesso C
Lien vers le document	<a href="https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/30788411">https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/30788411</a>
Description	Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. André C
Lien vers le document	<a href="https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/31286994">https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/31286994</a>
Description	Cross-sectional and longitudinal characterization of SCD patients recruited from the community versus from a memory clinic: subjective cognitive decline, psychoaffective factors, cognitive performances,

## Accès

Charte d'accès aux données  
(convention de mise à  
disposition, format de données  
et délais de mise à disposition)

Publications  
Modalités d'accès à la base de données en cours de  
définition

Accès aux données agrégées

Accès restreint sur projet spécifique

Accès aux données individuelles

Accès restreint sur projet spécifique