



ANNEXE M3 – PROTOCOLE DÉTAILLÉ DU PROJET DU CIMA-Q

ABRÉVIATIONS

Aβ: Bêta-Amyloïde

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALP : Phosphatase Alcaline

ApoE : Apolipoprotéine E

ARN : Acide Ribonucléique

AST : Alanine Transaminase

AVD : Activités de la vie domestique

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

bFGF : Basic Fibroblast Growth Factor

BORB : Birmingham Object Recognition Battery

BUN : Taux d'azote uréique du sang (BUN)

CCI : Cognitive Change Index

CDR : Clinical Dementia Rating

CERAD : Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CHUQ : Centre Hospitalier Universitaire de Québec

CIMA-Q : Consortium pour l'identification précoce de la Maladie d'Alzheimer - Québec

CPT: Cell preparation tube

CRIUGM : Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal

CRP : C-Reactive Protein

CS : Cognitivement Sain

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, version IV

DTA : Démence de Type Alzheimer

EDTA : Acide Éthylène Diamine Tétracétique

élc: Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement

FAQ : Functional Assessment Questionnaire

FDG : Fluorodéoxyglucose

FRQS : Fonds de Recherche en Santé - Québec

GAI : Inventaire d'anxiété gériatrique

GDS-30 : Échelle de la dépression gériatrique

FLT : Fms-like tyrosine kinase

IA : Inventaire d'Apathie

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule

IFN : Interféron

IL : Interleukine

INR : International Normalized Ratio

IP : Interferon gamma-induced Protein

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSC : Instituts de Recherche en Santé du Canada

ISI : Insomnia Severity Index

IUGM : Institut universitaire de gériatrie de Montréal

IUGS : Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke

IUSMQ : Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec

JGH : Jewish General Hospital

LCR : Liquide céphalorachidien

LDI: Lady Davis Institute

MA: Maladie d'Alzheimer

MCI-AD: Mild cognitive impairment –Alzheimer disease

MCP: Monocyte Chemoattractant Protein

MDC: Macrophage-Derived Chemokine

MIP: Macrophage Inflammatory protein

ML: Millilitre

MNA® SF: Mini Nutritional Assessment Shortform

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

MSSS : Ministère de la Santé et des Services Sociaux

mSv : Millisievert

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

NPI-Q : Neuropsychiatric Inventory

OACI : Organisation de l'Aviation Civile Internationale

PL : Ponction Lombar

PHQ-9: Patient Health Questionnaire

PLGF: Placenta Growth Factor

PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index

PST: Plasma separation tube

QAM: Questionnaire auto-évaluation de la mémoire

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Task

RCF: Relative centrifugal Force

SAA: Serum Amyloid A

SRM: Spectroscopie par resonance magnétique

SST: Serum separator tube

T0 : Temps des visites d'évaluations initiales du CIMA-Q

T1 : Temps de l'évaluation téléphonique clinique intérimaire : 1 an après les visites d'évaluations initiales

T2 : Temps de suivi complet, 2 ans après les visites d'évaluations initiales

T3 : Temps d'une l'évaluation téléphonique clinique intérimaire : 3 ans après les visites d'évaluations initiales

T4 : Temps de suivi complet, 4 ans après les visites d'évaluations initiales

T5 : Temps d'une l'évaluation téléphonique clinique intérimaire : 5 ans après les visites d'évaluations initiales

T6 : Temps de suivi complet, 6 ans après les visites d'évaluations initiales

T7 : Temps d'une l'évaluation téléphonique clinique intérimaire : 7 ans après les visites d'évaluations initiales

T8 : Temps de suivi complet, 8 ans après les visites d'évaluations initiales

TARC: Thymus and Activation-Regulated Chemokine

TCL : Trouble Cognitif Léger

TCLp : Trouble Cognitif Léger précoce

TCLt : Trouble Cognitif Léger tardif

TEP : Tomographie par Émission de Positons

Tie : Tyrosine kinase with Immunoglobulin and EGF homology domains

T-MMSE : Telephone Mini-Mental State Examination

TNF : Tumor Necrosis Factor

TSC : Troubles Subjectifs de la Cognition

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone

VCAM : Vascular Cell Adhesion Protein

VEGF : Vascular Epidermal Growth Factor

VLS-ALQ : Victoria Longitudinal Study- Activity Lifestyle Questionnaire

WAIS-III : Wechsler Adult Intelligence Scale-III (Third Edition)

WMS-III: Wechsler Memory Scale-III (Third Edition)

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS.....	3
TABLE DES MATIÈRES	6
1. INTRODUCTION	10
2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	10
3. PLAN DE RECHERCHE.....	11
3.1 PLANIFICATION DE L'ÉTUDE LONGITUDINALE	11
3.2 POPULATION VISÉE.....	12
3.3 GRANDEUR D'ÉCHANTILLONNAGE.....	12
3.3.1 Participants âgés de 65 ans et plus	12
3.3.2 Participants âgés de 20 à 45 ans	12
3.4 CRITÈRES D'INCLUSION DU GROUPE COGNITIVEMENT SAIN (CS) OU NORMAUX ÂGÉS	13
3.5 CRITÈRES D'INCLUSION DU GROUPE TROUBLE SUBJECTIF DE LA COGNITION (TSC)	13
3.6 CRITÈRES D'INCLUSION DU GROUPE TROUBLE COGNITIF LÉGER PRÉCOCE (TCLp)	14
3.7 CRITÈRES D'INCLUSION DU GROUPE TROUBLE DE COGNITION LÉGER TARDIF (TCLt)	14
3.8 CRITÈRES D'INCLUSION DES PATIENTS DTA (DÉMENCE TYPE ALZHEIMER) LÉGÈRE	15
3.9 CRITÈRES D'INCLUSION POUR TOUS LES GROUPES DE PARTICIPANTS ÂGÉS	15
3.10 CRITÈRES D'EXCLUSION POUR TOUS LES GROUPES DE PARTICIPANTS ÂGÉS	15
3.11 CRITÈRES D'EXCLUSION POSSIBLES POUR INTERVENTION PLUS SPÉCIFIQUE.....	16
3.11.1 Pour l'Imagerie par résonance magnétique (IRM / SRM).....	16
3.11.2 Ponction lombaire	16
3.11.3 TEP	16
3.12 CRITÈRES D'INCLUSION / EXCLUSION DES PARTICIPANTS JEUNES	16
3.12.1 Critères d'inclusion pour les participants jeunes.....	16
3.12.2 Critères d'exclusion pour les participants jeunes	17
3.13 RETRAIT DES PARTICIPANTS	17
3.14 REMPLACEMENT DES PARTICIPANTS RETIRÉS OU DÉCÉDÉS.....	17
4. PROCÉDURES DE L'ÉTUDE	18
4.1 PROCÉDURES DE PRÉ-DÉPISTAGE.....	18
4.1.1 Participants de l'étude NuAge.....	18
4.1.2 Participants des cliniques de la mémoire	18
4.1.3 Participants en provenance de la communauté (recrutés par annonce).....	19
4.1.4 Participants du projet CCNV	19
4.2 DIAGRAMME DE PROCÉDURES DU RECRUTEMENT DE LA COHORTE INITIALE.....	20

4.3	DIAGRAMME DE LA PLANIFICATION DE LA COHORTE INITIALE	21
5.	TEMPS / VISITES D'ÉVALUATIONS	22
5.1	BLOCS.....	22
5.1.1	Bloc Consentement	22
5.1.2	Bloc d'évaluation clinique initiale (T0) - Obligatoire pour être recruté	23
5.1.3	Bloc d'évaluation clinique (suivi téléphonique intermédiaire) - Évaluation clinique abrégée.....	24
5.1.4	Bloc Neuropsychologie (T0) -Obligatoire pour être recruté.....	25
5.1.5	Bloc Prise de sang – Obligatoire pour être recruté	25
5.1.6	Bloc Neuroimagerie-IRM – Facultatif	25
5.1.7	Bloc Neuro imagerie Spectroscopie par résonance Magnétique – Facultatif.....	26
5.1.8	Bloc Neuroimagerie-TEP - Facultatif.....	26
5.1.9	Bloc Ponction Lombar – Facultatif.....	27
5.2	DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE	28
5.2.1	Dépistage (V00) et Évaluation clinique initiale (V01)	28
5.2.2	Évaluation Cognitive neuropsychologique (V02) et Prise de sang (V04).....	28
5.2.3	Le Bloc Neuroimagerie-IRM (V03)	28
5.2.4	Bloc Neuroimagerie-SRM (V03S).....	28
5.2.5	Le Bloc Neuroimagerie –TEP (V05)	28
5.2.6	Le Bloc Ponction lombaire- PL (V04 PL).....	28
5.3	PÉRIODES DE SUIVI LONGITUDINAL ET VISITES D'ÉVALUATIONS DE SUIVI de CIMA-Q post-2 ans à CIMA-Q post-8 ans (T2 à T8)	29
5.3.1	Liste des visites d'évaluations (possibles) prévues lors du suivi longitudinal	29
5.3.2	Calendrier de planification du suivi longitudinal CIMA-Q	31
6.	MÉTHODES D'ÉVALUATION.....	32
6.1	ÉVALUATIONS GLOBALES, COGNITIVES, COMPORTEMENTALES ET FONCTIONNELLES	32
6.1.1	Échantillons sanguins pour analyses cliniques	32
6.1.2	Signes vitaux et mesures physiques	32
6.1.3	Médicaments.....	32
6.1.4	Anamnèse médical	32
6.1.5	Examens physiques et neurologiques	33
6.1.6	Échelles d'évaluations	33
6.1.6.1	Évaluations CLINIQUES.....	33
6.1.6.2	Évaluation neuropsychologique :.....	36
6.1.6.3	Procédures de validation	37
6.1.7	Collecte de sang.....	38

6.2	COLLECTE DE LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN PAR PONCTION LOMBAIRE	38
6.3	NEUROIMAGERIE	38
6.3.1	IRM (SRM) :	38
6.3.2	TEP :	39
6.3.3	Collecte post-mortem de cerveaux et mise en banque	39
6.3.3.1	Don de cerveau	39
6.3.3.2	Évaluation neuropathologique	39
7.	GESTION DES ÉCHANTILLONS	41
7.1	ENTREPOSAGE D'ÉCHANTILLONS	41
7.1.1	Échantillons pour recherche fondamentale	41
7.1.1.1	Entreposage des échantillons de recherche fondamentale de sang et de LCR	41
7.1.1.2	Cerveaux	42
7.2	TRANSPORT D'ÉCHANTILLONS	42
7.2.1	Échantillons cliniques	42
7.2.2	Échantillons pour recherche fondamentale	42
7.2.3	Cerveaux	42
7.3	ANALYSES D'ÉCHANTILLONS	43
7.3.1	Échantillons cliniques	43
7.3.2	Analyses d'échantillons pour la recherche fondamentale	43
7.3.3	Cerveaux	43
7.4	DISTRIBUTION D'ÉCHANTILLONS	43
7.4.1	Échantillons pour recherche fondamentale	43
8.	RAPPORTS SUR LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SUITE À UNE INTERVENTION	44
8.1	DÉFINITION D'UN ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE	44
8.2	SUIVI D'UN ÉVÈVEMENT INDÉSIRABLE	44
8.3	RAPPORT D'UN ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE SÉRIEUX*	44
9.	ÉTHIQUE	45
9.1	PARTICIPANTS HUMAINS : CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES	45
9.2	CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ POUR UNE PARTICIPATION À L'ÉTUDE	45
9.2.1	Consentement éclairé pour les biomarqueurs, matériaux génétiques, cellules souches et les données de neuroimagerie	45
9.2.2	Consentement pour don de cerveau au décès	46
9.3	PROCÉDURES POUR MAINTENIR LA CONFIDENTIALITÉ DES PARTICIPANTS	46
9.4	ENTREPOSAGE D'INFORMATIONS GÉNÉRALES, DU MATÉRIEL BIOLOGIQUE, GÉNÉTIQUE, DES BIOMARQUEURS, ET DE LA NEUROIMAGERIE	46

- 9.4.1 Échantillons cliniques et échantillons pour fin de recherche fondamentale46
- 9.4.2 Cerveaux.....46
- 9.4.3 Neuro imagerie (IRM et SRM).....47
- 9.5 RISQUES POTENTIELS.....47
 - 9.5.1 Prise de sang.....47
 - 9.5.2 Ponction lombaire47
 - 9.5.3 Neuroimagerie.....48
 - 9.5.3.1 IRM et SRM48
 - 9.5.3.2 TEP48
- 9.6 DÉCOUVERTES FORTUITES48
- 10. RÉFÉRENCES.....49

1. INTRODUCTION

Les personnes âgées de plus de 65 ans comptent actuellement pour environ 16% de la population québécoise ; elles sont maintenant plus nombreuses que les individus de moins de 15 ans. Cette transformation spectaculaire du paysage démographique est un défi exigeant et requiert que d'importants efforts de recherche y soient consacrés afin de réduire l'impact considérable que les maladies liées à l'âge ont sur l'autonomie et la qualité de vie de ce segment important de la population. La maladie d'Alzheimer (MA) est une condition qui doit être priorisée. En effet, en plus d'être dévastatrice et incurable, elle est aussi la maladie neurologique la plus répandue chez les personnes âgées. La MA et les maladies apparentées touchent 10% des individus après l'âge de 65 ans et cette proportion grimpe à 35% après 85 ans. Des efforts concertés sont nécessaires pour réduire le fardeau psychologique, social et économique que la maladie impose sur les patients, leurs familles et sur la société dans son ensemble. Deux des principaux défis du projet sont **(1)** de développer de nouvelles méthodes permettant un diagnostic plus précoce, la MA étant présentement diagnostiquée au stade de la démence, lorsque les symptômes ont déjà un impact considérable sur la qualité de vie et l'autonomie, le cerveau ayant subi de graves dommages, et **(2)** à acquérir une meilleure compréhension de l'étiologie de la MA dans le but de développer des traitements plus efficaces.

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

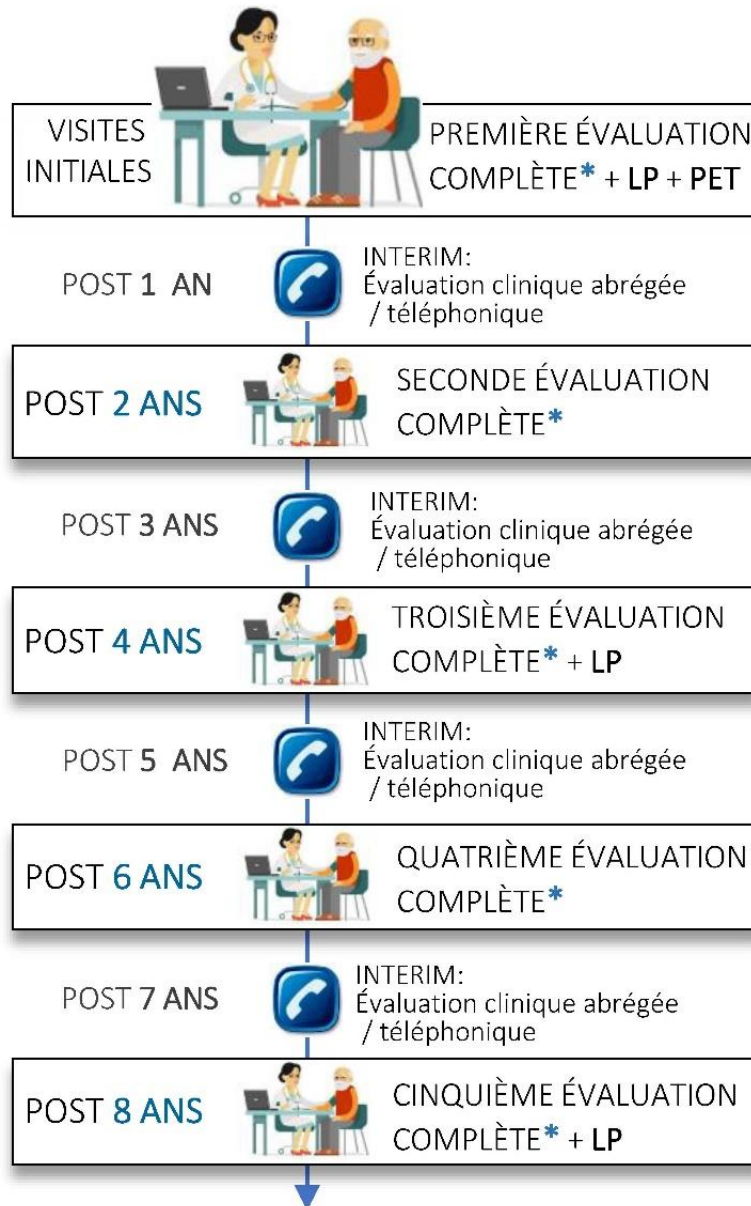
Les objectifs spécifiques sont:

- (1) identifier des tests cognitifs sensibles et spécifiques pour diagnostiquer précocement la MA au stades prodromique (TCL) et préclinique (TSC);
- (2) développer de nouveaux marqueurs de neuroimagerie;
- (3) identifier de nouveaux marqueurs biologiques et génétiques;
- (4) développer une « boîte à outils » efficace combinant les données cognitives, la neuroimagerie et des biomarqueurs;
- (5) identifier les mécanismes moléculaires précoces qui participent au développement vers les stades TCL, TSC, et DTA;
- (6) identifier les modes de vie qui prédisposent à la maladie et les facteurs de prévention; et
- (7) mettre en œuvre des processus cliniques structurés pour le diagnostic et instaurer des procédures d'analyse de biomarqueurs dans les cliniques de mémoire. Dans la section suivante, nous présentons nos stratégies empiriques et scientifiques pour répondre à ces objectifs.

3. PLAN DE RECHERCHE

3.1 PLANIFICATION DE L'ÉTUDE LONGITUDINALE

CIMA-Q SUIVI LONGITUDINAL



*Voir les détails d'une évaluation complète à la section 5

3.2 POPULATION VISÉE

Le but principal du projet est de recruter des participants qui sont représentatifs des différents stades de la maladie d'Alzheimer (pré-symptomatique et symptomatique) et de la situation clinique (comorbidité, etc.). De plus, nous recrutons des participants âgés cognitivement sains et des participants jeunes en bonne santé pour disposer de valeurs de comparaison (mesures cognitives et biologiques ciblées). Les participants sont recrutés parmi les milieux suivants : (1) la cohorte NuAge, (2) les cliniques de la mémoire participantes et (3) la communauté /collectivité (annonces et banque de participants des sites participants).

3.3 GRANDEUR D'ÉCHANTILLONNAGE

3.3.1 Participants âgés de 65 ans et plus

Dans cette étude, approximativement 350 participants âgés (65 ans et plus) sont recrutés pour obtenir des groupes avec les proportions suivantes :

- I. 50 participants classifiés comme étant CS (Cognitivement Sains)
- II. 150 participants classifiés comme étant TSC (Troubles Subjectifs de la Cognition)
- III. 100 participants classifiés comme étant TCL (Troubles Cognitifs Légers), précoces ou tardifs
- IV. 50 participants classifiés comme étant DTA (Démence Type Alzheimer) légère

Afin d'obtenir 350 participants admissibles à l'étude, nous prévoyons faire le dépistage d'approximativement 650 participants potentiels. Tous les participants qui seront inclus dans l'étude (350) seront évalués en neuropsychologie, en neuropsychiatrie, auront un prélèvement d'échantillons sanguin et une évaluation clinique de base (questionnaires clinique, examen neurologique et physique, bilan sanguin). Des examens d'imagerie (IRM) seront réalisés (62) auprès du plus grand nombre possible de participants (approximativement 50 % de TSC, 16.7% de TCL, 16.7% de DTA, 16.7% de CS). Notre objectif est de prélever le liquide céphalorachidien (LCR) auprès de 80 participants (approximativement 20 par groupe DX) pour des analyses de biomarqueurs connus, comme A β 1-42, Tau et phospho-Tau ou des biomarqueurs futurs associés au vieillissement (59, 60, 61). Nous prévoyons administrer des séances TEP par glucose marqué auprès d'environ 35 participants avec les proportions approximatives suivantes : 20 TSC, 12 TCL et 3 DTA-légers. Finalement, pour ceux qui auront consenti, leur cerveau sera prélevé à leur décès et acheminé à la banque de cerveaux, selon les procédures et les règles constituant la Banque de cerveaux.

3.3.2 Participants âgés de 20 à 45 ans

En plus de la cohorte visée de 350 aînés de 65 ans et plus, nous prévoyons recruter 20 jeunes participants témoins (20-45 ans) qui serviront de contrôle pour l'analyse des biomarqueurs. Ces participants jeunes doivent répondre à un questionnaire simple afin d'établir leur admissibilité en vue de la ponction lombaire (10 à 15 ml de LCR). Nous prévoyons utiliser des échantillons de LCR de jeunes patients pour lesquels, un échantillon de LCR aura déjà été prélevé dans le cadre des soins usuels (par exemple, pour écarter un diagnostic clinique). La portion non-utilisée de ces échantillons est habituellement détruite, c'est cette portion non-utilisée que nous planifions utiliser. Cette stratégie sera mise en place au CHU de Québec. Pour se faire, un membre de l'équipe clinique du CHU de Québec contactera les patients âgés de 20 à 45 ans qui auront déjà eu une ponction lombaire pour les informer du projet CIMA-Q et obtenir leur accord pour l'utilisation du LCR non-utilisé par le projet du CIMA-Q et pour le droit de transmettre leur nom et informations de contact à l'équipe du projet CIMA-Q. Les patients ayant consenti seront contactés par un membre de l'équipe CIMA-Q. Ces participants potentiels répondront à un questionnaire de dépistage, dans le but de déterminer s'ils sont éligibles ou non ;

ce formulaire est similaire au questionnaire de dépistage de patients âgés. Une fois l'éligibilité du patient confirmée, un formulaire de consentement sera soumis au participant, qui devra le retourner, dûment signé, par voie électronique ou par la poste. Une fois le formulaire signé reçu, l'équipe de recherche CIMA-Q pourra demander le transfert de l'échantillon du LCR. Ces échantillons seront préservés selon les procédures décrites dans ce protocole pour les échantillons de LCR à la Bio Banque du site de Québec.

3.4 CRITÈRES D'INCLUSION DU GROUPE COGNITIVEMENT SAIN (CS) OU NORMAUX ÂGÉS

3.4.1 Répondre (a) ou (b) à cette question sur la plainte cognitive (1)

« Pensez-vous que votre mémoire est de moins en moins bonne ? »

- a. Non
- b. Oui, mais ça ne me préoccupe pas
- c. Oui et ça me préoccupe

3.4.2 Avoir un score sur le rappel différé d'un paragraphe de l'histoire logique (Wechsler Memory Scale, score maximum de 25) (2)

- I. ≥ 9 pour 16 ans et plus d'éducation
- II. ≥ 5 pour 8-15 ans d'éducation
- III. ≥ 3 pour 0-7 ans d'éducation

3.4.3 Avoir un score sur le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (3) de 26 ou plus ($\geq 26/30$).

3.4.4 Avoir un score CDR (Clinical Dementia Rating) (4, 5) de 0.

3.5 CRITÈRES D'INCLUSION DU GROUPE TROUBLE SUBJECTIF DE LA COGNITION (TSC)

3.5.1 Répondre (c) à cette question sur la plainte cognitive

« Pensez-vous que votre mémoire est de moins en moins bonne ? »

- a. Non
- b. Oui, mais ça ne me préoccupe pas
- c. Oui et ça me préoccupe

3.5.2 Avoir un score sur le rappel différé d'un paragraphe de l'histoire logique (Wechsler Memory Scale, score maximum de 25)

- I. ≥ 9 pour 16 ans et plus d'éducation
- II. ≥ 5 pour 8-15 ans d'éducation
- III. ≥ 3 pour 0-7 ans d'éducation

3.5.3 Avoir un score MoCA de 26 ou plus ($\geq 26/30$)

3.5.4 Avoir un score CDR (Clinical Dementia Rating) de 0.

3.6 CRITÈRES D'INCLUSION DU GROUPE TROUBLE COGNITIF LÉGER PRÉCOCE (TCLp)

3.6.1 Répondre (b) ou (c) à cette question sur la plainte cognitive

« Pensez-vous que votre mémoire est de moins en moins bonne ? »

- a. Non
- b. Oui, mais ça ne me préoccupe pas***
- c. Oui et ça me préoccupe

*** Certains participants ne sont pas préoccupés mais l'informant l'est

3.6.2 Avoir un score sur le rappel différé d'un paragraphe de l'histoire logique (Wechsler Memory Scale, score maximum de 25)

- I. 9-11 pour 16 ans et plus d'éducation
- II. 5-9 pour 8-15 ans d'éducation
- III. 3-6 pour 0-7 ans d'éducation

3.6.3 Avoir un score sur le MoCA de 20 à 26 (inclusivement)

3.6.4 Avoir un score CDR (Clinical Dementia Rating) de 0.5

3.6.5 Remplir les critères cliniques NIA-AA pour MCI-AD. (6)

3.7 CRITÈRES D'INCLUSION DU GROUPE TROUBLE DE COGNITION LÉGER TARDIF (TCLt)

3.7.1 Répondre (b) ou (c) à cette question sur la plainte cognitive

« Pensez-vous que votre mémoire est de moins en moins bonne ? »

- a. Non
- b. Oui, mais ça ne me préoccupe pas ***
- c. Oui et ça me préoccupe

*** Certains participants ne sont pas préoccupés mais l'informant l'est

3.7.2 Avoir un score sur le rappel différé d'un paragraphe de l'histoire logique (Wechsler Memory Scale, score maximum de 25)

- I. ≤ 8 pour 16 ans et plus d'éducation
- II. ≤ 4 pour 8-15 ans d'éducation
- III. ≤ 2 pour 0-7 ans d'éducation

3.7.3 Avoir un score sur le MoCA de 20 à 25 (inclusivement)

3.7.4 Avoir un score CDR (Clinical Dementia Rating) de 0.5.

3.7.5 Remplir les critères cliniques NIA-AA pour MCI-AD.

3.8 CRITÈRES D'INCLUSION DES PATIENTS DTA (DÉMENCE TYPE ALZHEIMER) LÉGÈRE

- 3.8.1 Avoir un score sur le rappel différé d'un paragraphe de l'histoire logique (Wechsler Memory Scale, score maximum de 25)
- I. ≤ 8 pour 16 ans et plus d'éducation
 - II. ≤ 4 pour 8-15 ans d'éducation
 - III. ≤ 2 pour 0-7 ans d'éducation
- 3.8.2 Avoir un score sur le MoCA de 13 à 24 (inclusivement)
- 3.8.3 Avoir un score CDR (Clinical Dementia Rating) de 1.0
- 3.8.4 Remplir les critères cliniques NIA-AA pour Alzheimer probable.

3.9 CRITÈRES D'INCLUSION POUR TOUS LES GROUPES DE PARTICIPANTS ÂGÉS

- Être âgé(e) de 65 ans et plus
- Vivre en communauté ou résidence pour personne autonome (ou un milieu de vie équivalent)
- Avoir un score sur le T-MMSE de 17 ou plus ($\geq 17/26$) (7)
- Comprendre, lire et écrire le français ou l'anglais
- Posséder une acuité visuelle et auditive suffisante pour passer les tests de neuropsychologie.
- Pour les participants ayant une démence type Alzheimer (DTA) légère, être accompagné lors des visites cliniques. Pour les autres participants, avoir un proche pour répondre à des questions (en personne ou par téléphone ou par écrit).
- Consentir à répondre à des questionnaires sur son état de santé ; passer un examen physique et passer une évaluation neuropsychologique ; se soumettre à un prélèvement sanguin.

3.10 CRITÈRES D'EXCLUSION POUR TOUS LES GROUPES DE PARTICIPANTS ÂGÉS

- Prévoir déménager hors du Québec dans les trois prochaines années
- Avoir un score de 20 ou plus ($\geq 20/27$) sur l'échelle PHQ-9. (8)
- Avoir un score sur le CDR supérieur à 1 (>1)
- Avoir une maladie ou une atteinte du système nerveux central, incluant :
 - I. Un hématome sous-dural (actif ou passé)
 - II. Une hémorragie sous-arachnoïdienne (active ou passée)
 - III. Un cancer cérébral primaire ou métastatique
 - IV. L'épilepsie (active)
 - V. Démence autre que celle du type Alzheimer léger ou une autre maladie neurodégénérative
- Avoir subi une chirurgie intracrânienne.
- Avoir une dépendance active à l'alcool, drogues ou narcotiques.
- Avoir une consommation régulière de benzodiazépines supérieure à l'équivalent de 1 mg par jour de lorazepam pris oralement.
- Avoir une maladie/condition qui dans l'opinion du spécialiste serait relié au déficit cognitif ou pourrait perturber la participation du sujet au projet.

NOTE : Toute visite d'évaluation doit être planifiée plus de 2 mois après une hospitalisation d'une période plus grande ou égale à 72 heures (≥ 72 heures) ou plus de 2 mois après avoir subi une anesthésie générale.

3.11 CRITÈRES D'EXCLUSION POSSIBLES POUR INTERVENTION PLUS SPÉCIFIQUE

3.11.1 Pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM / SRM)

- Une grossesse,
- Un stimulateur cardiaque (ou pacemaker),
- Un défibrillateur (un appareil pour le rythme du cœur),
- Une prothèse valvulaire cardiaque (une prothèse au cœur),
- Un cathéter Swan-Ganz (un tube dans l'artère pulmonaire sur le thorax),
- Une pompe à insuline ou à chimiothérapie métallique sous la peau,
- Un neurostimulateur, un clip sur anévrisme cérébral (un clip dans un vaisseau sanguin du cerveau),
- Une prothèse métallique ou des tiges (suite à une chirurgie),
- Un cerclage métallique (support de métal sur un os),
- Un implant cochléaire ou oculaire (un implant dans l'oreille ou dans l'œil),
- Un implant pénien,
- Un fragment métallique intraoculaire (un débris métallique dans l'œil),
- Un timbre sur la peau pour l'administration d'un médicament

D'autres situations pourraient causer un **empêchement ou l'arrêt de l'examen d'IRM**

- La présence de piercings, tatouages, maquillage permanent,
- Des broches dentaires,
- Claustrophobie aiguë (sensation désagréable dans les espaces clos).

3.11.2 Ponction lombaire

- Prendre des anticoagulants tels que warfarin ou Dabigatran ou héparine.
- Allergie/hypersensibilité aux anesthésiques locaux.

3.11.3 TEP

- Exclusion de femmes qui ne sont pas stériles chirurgicalement ou 2 ans post-ménopausées ou qui allaitent.

3.12 CRITÈRES D'INCLUSION / EXCLUSION DES PARTICIPANTS JEUNES

3.12.1 Critères d'inclusion pour les participants jeunes

- Homme ou femme âgé de 20 à 45 ans
- Vivre dans la collectivité
- Avoir consenti au prélèvement de liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire.

3.12.2 Critères d'exclusion pour les participants jeunes

- Dans les 2 derniers mois, avoir été hospitalisé pour une période plus grande ou égale à 72 heures (≥ 72 heures) ou avoir subi une anesthésie générale.
- Avoir une maladie ou une atteinte, active ou passée, du système nerveux central, incluant :
 - I. Un hématome sous-dural
 - II. Une hémorragie sous-arachnoïdienne
 - III. Une tumeur ou métastase cérébrale
 - IV. Une maladie cérébrale infectieuse ou inflammatoire
 - V. L'épilepsie
 - VI. Une maladie neurodégénérative
 - VII. Démence
- Avoir des parents ou grands-parents qui sont ou furent atteints de maladies neurodégénératives.
- Avoir des antécédents de traumatismes crâniens mineurs répétés ou personne pratiquant des sports de contact (ex. hockey, football, soccer) où des traumatismes crâniens sont possibles.
- Avoir subi une chirurgie intracrânienne.
- Avoir une maladie psychiatrique chronique
- Être traité pour une dépression
- Avoir une maladie/condition nécessitant des médicaments, ou avoir subi ou être présentement traité avec de la radiothérapie ou chimiothérapie.
- Avoir une dépendance à l'alcool ou autres drogues dans les 2 dernières années.
- Avoir une consommation régulière de narcotiques ou de benzodiazépines.
- Pour une femme, être enceinte.

3.13 RETRAIT DES PARTICIPANTS

Pour tout participant qui décide de quitter le projet, un court suivi sera fait par téléphone. S'il n'y a aucune objection de la part du participant, quelques questions lui seront posées concernant la raison pour laquelle le participant décide de quitter le projet.

3.14 REMPLACEMENT DES PARTICIPANTS RETIRÉS OU DÉCÉDÉS

Chaque participant qui quittera l'étude avant sa première visite de suivi complet sera remplacé par un participant du même groupe DX, afin de maintenir un total de 350 participants dans l'étude.

4. PROCÉDURES DE L'ÉTUDE

4.1 PROCÉDURES DE PRÉ-DÉPISTAGE

Les participants recrutés proviennent de trois sources :

- 1) participants de la cohorte NuAge,
- 2) participants référés par des cliniques de la mémoire privées ou publiques,
- 3) participants en provenance de la communauté.

Tous les participants recrutés pour l'étude ont un pré-dépistage téléphonique afin de minimiser le nombre de participants qui seront exclus lors de leur visite de dépistage sur place. Les participants doivent répondre à une version téléphonique du Mini-Mental State Examination (T-MMSE) pour exclure les participants avec des scores sur le T-MMSE inférieur à 17. Cette entrevue téléphonique durera approximativement de 15 à 20 minutes. Si le participant est admissible, des informations contacts seront recueillies et la visite de dépistage (Visite 01) sera planifiée au plus tard 180 jours après l'entrevue téléphonique (voir le déroulement de l'étude). Après une brève introduction au projet, les participants sont interrogés sur leur intérêt pour le projet et répondent à des questions qui déterminent leur éligibilité. Les participants sont informés que leurs réponses sont notées. Des questions sur la mémoire sont posées pour aider à la classification des participants dans les groupes DX: une sur l'auto-perception de la mémoire (et une question sur la perception qu'a l'entourage de la mémoire du participant. Pour les participants qui désireront de plus amples informations sur les techniques facultatives, une brochure d'information sur la ponction lombaire, les cellules souches, la neuroimagerie et le don d'organe (cerveau) sera disponible.

4.1.1 Participants de l'étude NuAge

La cohorte NuAge comprend 1212 aînés qui ont été évalués comme n'ayant aucune déficience cognitive entre 2004 et 2005. Ils ont par la suite, été réévalués en 2008-2009 afin de déterminer s'ils avaient développé une démence depuis leur dernière évaluation. Les participants provenant cette cohorte ont été contactés par l'équipe NuAge qui a administré la batterie de dépistage mentionnée ci-haut. En plus du T-MMSE, ces participants ont répondu à des questions de mémoire adaptées du TICS. Les participants ayant répondu (b) ou (c) à la question de Jessen et al., 2014, avec un score de 17 ou plus ($\geq 17/26$) sur le T-MMSE sont admissibles pour l'étude du CIMA-Q. L'équipe CIMA-Q a pris contact avec les participants admissibles qui ont accepté d'être contactés.

4.1.2 Participants des cliniques de la mémoire

Des informations sur l'étude CIMA-Q sont fournies aux cliniciens des cliniques de la mémoire participante. Avec la permission du participant, les cliniciens transmettent les coordonnées de ces derniers à un membre de l'équipe du CIMA-Q qui lui, contactera le participant. Une brochure avec les numéros de contact de l'équipe du CIMA-Q sera remise par le clinicien aux patients qui auront démontré de l'intérêt pour l'étude. Ces patients seront contactés pour répondre au questionnaire de pré-dépistage (énoncé à la section 4.1).

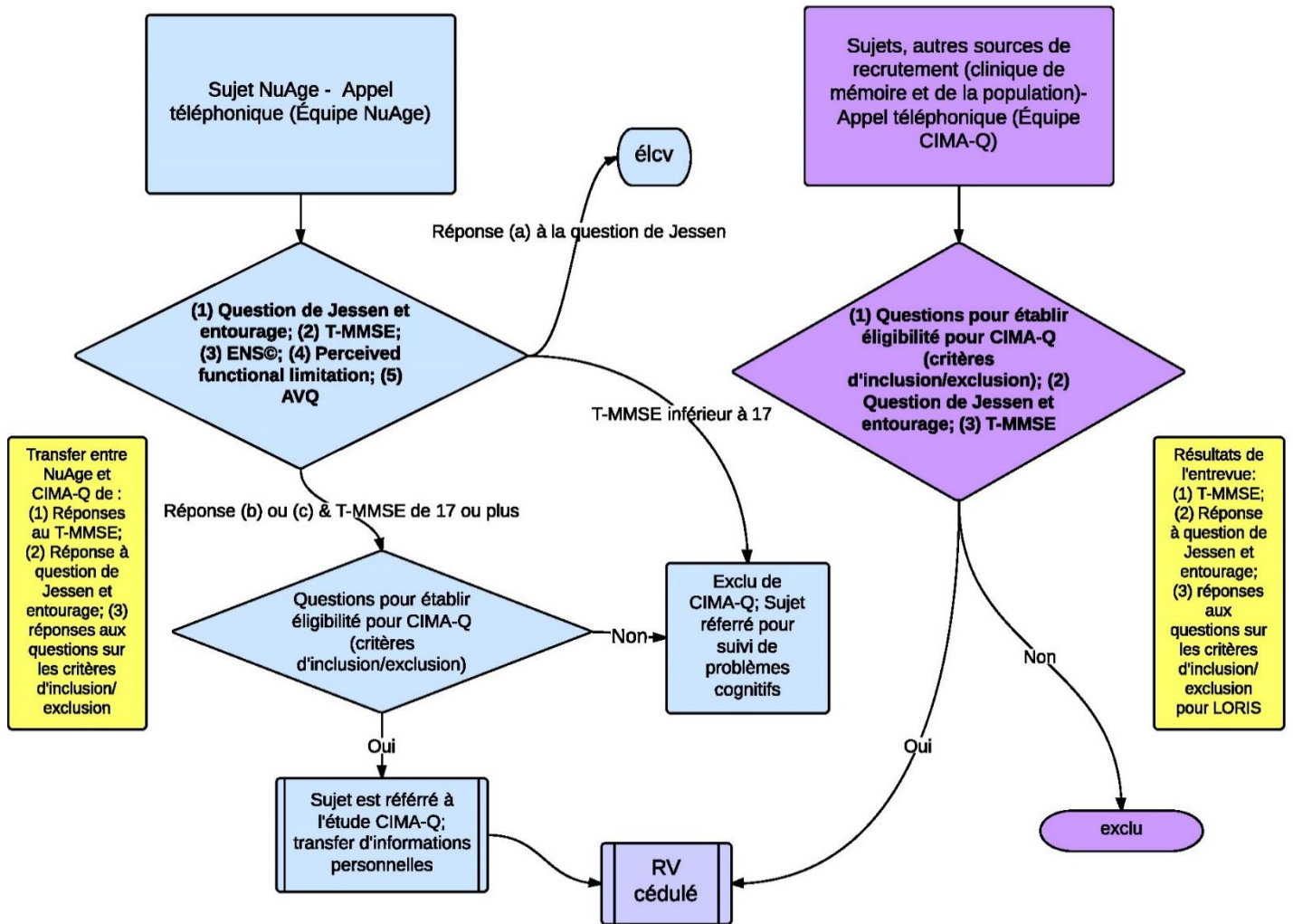
4.1.3 Participants en provenance de la communauté (recrutés par annonce)

Une partie des participants âgés cognitivement sains et les participants jeunes sont recrutés par le biais de banques de participants potentiels qui sont maintenues par l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM) et par l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ). Ces banques contiennent les noms et les coordonnées de personnes intéressés et ont consenti à participer à des projets qui se déroulent à l'IUGM ou à l'IUSMQ. Les personnes éligibles ont été contactées par téléphone afin de confirmer leur intérêt et de vérifier leur éligibilité (voir la section 4.1). Une partie des participants CS et avec TSC est recrutée dans la communauté. Des annonces ont été affichées et publiées dans les médias (ex., journaux locaux). Les participants qui ont répondu aux annonces ont été contactés par un membre de l'équipe CIMA-Q pour un entretien de dépistage téléphonique (section 4.1).

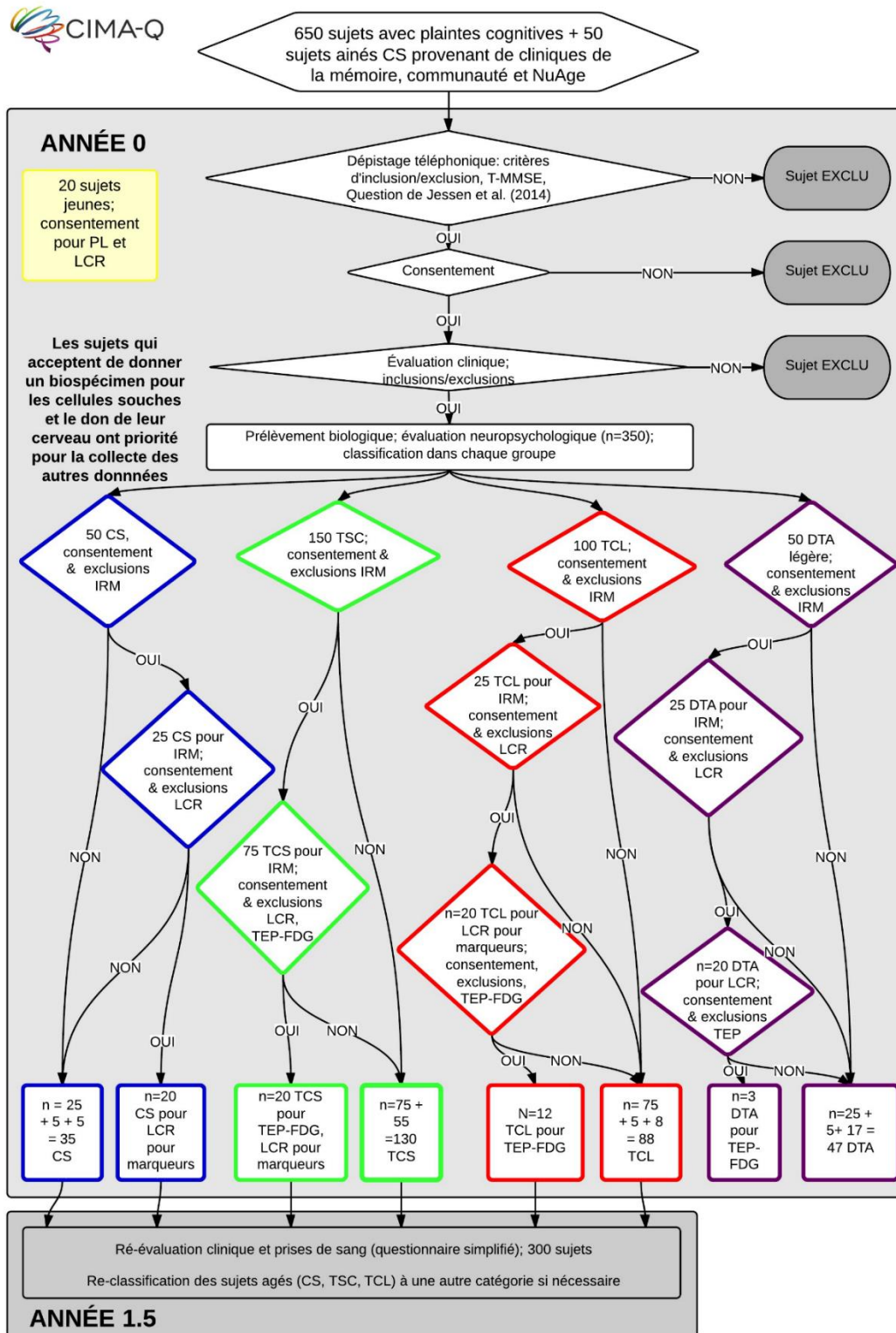
4.1.4 Participants du projet CCNV

CIMA-Q s'associe avec une étude canadienne ayant pour objectif l'étude les personnes ayant des problèmes de neurodégénérescence associée au vieillissement (CCNV). Les participants de la cohorte CIMA-Q, auront la possibilité de se joindre à l'étude COMPASS ND du CCNV. La participation à ce projet sera proposée uniquement aux candidats avec certains profils cognitifs qui auront préalablement consenti à être contactés pour d'autres projets de recherche. Les participants qui accepteront de participer au projet COMPASS-ND ou tout autre projet de recherche associé avec CCNV devront signer les formulaires d'information et de consentement associés à chacun de ces projets. Inversement, certains des participants recrutés pour l'étude COMPASS-ND de CCNV pourraient être invités à participer au projet du CIMA-Q. Les formulaires d'information et de consentement des projets CIMA-Q et CCNV devront être signés par les participants ayant accepté.

4.2 DIAGRAMME DE PROCÉDURES DU RECRUTEMENT DE LA COHORTE INITIALE



4.3 DIAGRAMME DE LA PLANIFICATION DE LA COHORTE INITIALE



5. TEMPS / VISITES D'ÉVALUATIONS

Abréviations des temps de suivis du projet

T0 : Temps des visites d'évaluations initiales du CIMA-Q

T1 : Temps de l'évaluation téléphonique clinique intérimaire : 1 an après les visites d'évaluations initiales

T2 : Temps de suivi complet, 2 ans après les visites d'évaluations initiales

T3 : Temps d'une l'évaluation téléphonique clinique intérimaire : 3 ans après les visites d'évaluations initiales

T4 : Temps de suivi complet, 4 ans après les visites d'évaluations initiales

T5 : Temps d'une l'évaluation téléphonique clinique intérimaire : 5 ans après les visites d'évaluations initiales

T6 : Temps de suivi complet, 6 ans après les visites d'évaluations initiales

T7 : Temps d'une l'évaluation téléphonique clinique intérimaire : 7 ans après les visites d'évaluations initiales

T8 : Temps de suivi complet, 8 ans après les visites d'évaluations initiales

5.1 BLOCS

Chaque ensemble de tests ou de procédures est regroupé en une unité nommée « Bloc ». Une visite d'évaluation peut être composée d'un ou plusieurs Blocs. Les blocs suivants sont prévus :

- I. Bloc Consentement
- II. Bloc Clinique
- III. Bloc Neuropsychologie
- IV. Bloc Prise de sang
- V. Bloc Neuroimagerie-IRM
- VI. Bloc Neuroimagerie – SRM
- VII. Bloc Neuroimagerie-TEP
- VIII. Bloc Ponction Lombar

5.1.1 Bloc Consentement

L'étude est expliquée aux participants. Le participant est libre de poser des questions avant la signature du formulaire d'information et de consentement. Les participants auront le choix de consentir ou non à certaines procédures /échantillonnages facultatives. Mais pour être inclus dans l'étude, le participant doit accepter les procédures dites obligatoires.

Évaluations/Échantillonnages obligatoires à l'inclusion dans le projet:

- I. Évaluation clinique initiale (T0)
- II. Évaluation Neuropsychologique initiale (T0)
- III. Prise de sang pour bilan sanguin ; et pour analyses de recherche de biomarqueurs (T0)

Évaluations / Échantillonnages facultatifs :

- I. La ponction lombaire : pour le prélèvement de liquide céphalo-rachidien et pour analyses de biomarqueurs
- II. L'imagerie par IRM et SRM
- III. L'imagerie par TEP
- IV. La création ultérieure de cellules souches
- V. Le don de cerveau

La description de l'étude ainsi que la signature du formulaire d'information et de consentement peuvent prendre jusqu'à une heure, tout dépendant des questions posées par le participant. Les participants sont informés de leur droit de retirer leur consentement en tout temps pendant l'étude et pour toute procédure qu'elle soit obligatoire ou non. Dans le Bloc consentement, des questionnaires de dépistage pour l'IRM, la SRM, la TEP et la ponction lombaire sont administrés aux participants intéressés à certaines de ces procédures facultatives, afin d'exclure d'emblée ceux qui ne rencontrent pas les critères d'inclusion pour chacune de ces procédures facultatives.

5.1.2 Bloc d'évaluation clinique initiale (T0) - Obligatoire pour être recruté

La durée de passation du Bloc Clinique est d'environ 3-4 heures. Ce bloc est constitué des items suivants

A. Questionnaires d'évaluation clinique pour le participant âgé de 65 ans et plus

1. Informations personnelles
2. Informations sociodémographiques
3. Mémoire logique de Wechsler (rappel immédiat)
4. Questionnaire sur la réserve cognitive
5. Santé et tabagisme
6. Signes vitaux, mesures physiques
7. Vitesse de marche
8. Force de préhension
9. MNA® SF
10. Allergies
11. Liste des médicaments actuels
12. Questions sur les troubles du sommeil
13. Questionnaire sur les activités de la vie quotidienne et domestique
14. Mémoire logique de Wechsler (rappel différé)
15. PHQ-9
16. MoCA
17. Anamnèse médicale
18. Examen physique
19. Examen neurologique
20. Score – Échelle Clinical Dementia Rating (CDR)
21. Échelle de Hachinski
22. Diagnostic clinique
23. Revue des critères d'inclusion/exclusion clinique

Depuis 2020

24. Inventaire du trouble comportemental léger (MBI-C)
25. Identité de genre

Depuis 2022

26. Test d'odorat

B. Questionnaires à remplir à la maison

(à rapporter lors de la visite d'évaluation suivante ou retourner par la poste) – Environ 1.5 hr

1. Échelle de la dépression gériatrique (GDS-30)
2. Cognitive Change Index (CCI)
3. Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM, version abrégée)
4. Inventaire d'anxiété gériatrique (GAI)
5. Questions sur les troubles du sommeil (Epworth, ISI)
6. Index de sévérité d'Insomnie
7. Questions sur le bilinguisme

Depuis 2020

8. Questionnaire sur la douleur-Version abrégée
9. Profil d'expérience technologique
10. Compétences avec les appareils mobiles
11. Santé et Bien-être (SF-36)
12. Stigma du DX de démence
13. Attitudes envers la démence
14. Connaissances de la maladie d'Alzheimer
15. Questionnaire sur le rapport effort-récompense au travail
16. Travail et relations professionnelle

C. Questionnaires pour le proche/partenaire d'étude

1. L'inventaire neuropsychiatrique (NPI-Q),
2. L'inventaire d'apathie (IA) et un
3. Questionnaire sur les activités de la vie domestique seront remplis par un proche (ADCS-PI) et non par le participant.

Le participant doit consentir à ce qu'un proche (le partenaire d'étude) réponde à certaines questions à son sujet. Ces questionnaires sont administrés au téléphone, en personne (si le proche accompagne le participant lors de la visite du Bloc Clinique) ou par écrit (questionnaire transmis au proche par la poste ou via courrier électronique). Des informations concernant le partenaire d'étude sont collectées (âge, sexe, niveau d'éducation, relation avec le participant, etc.). Les questionnaires doivent être complétés (dans un délai de 0 à 30 jours maximum après la date d'administration du bloc Clinique du participant. NOTE : La participation d'un partenaire de recherche est un critère d'inclusion obligatoire pour une participation à l'étude, toutefois si au courant du suivi longitudinal, le participant perd son partenaire d'étude, il sera gardé dans la cohorte.

5.1.3 Bloc d'évaluation clinique (suivi téléphonique intermédiaire) - Évaluation clinique abrégée

NE FAIT PAS PARTIE DES ÉVALUATIONS INITIALES T0

Un an après l'évaluation complète initiale le participant est contacté par téléphone pour une évaluation clinique abrégée et ce également **à toutes les années sans suivi complet** jusqu'à la fin ou l'arrêt de son suivi longitudinal. L'évaluation clinique intermédiaire (T1-T3-T5-T7-...) comprend les items suivants :

Pour le Participant âgé de 65 ans et plus

1. Informations personnelles - Vérification
2. Informations sociodémographiques – Changements depuis la dernière évaluation clinique
3. MNA® SF
4. Liste des médicaments actuels
5. Questions sur les troubles du sommeil
6. Questionnaire sur les activités de la vie quotidienne et domestique
7. PHQ-9
8. Anamnèse médicale – Changements depuis la dernière évaluation clinique

5.1.4 Bloc Neuropsychologie (T0) -Obligatoire pour être recruté

Ce bloc est d'une durée approximative de 2 à 3 heures et comprend les évaluations suivantes :

1. Tâche de fluence catégorielle (animaux)
2. Stroop-D-KEFS
3. Test de mémoire épisodique de liste de mots (Rey Auditory Verbal Learning Task (RAVLT))
4. Test de l'enveloppe (mémoire prospective)
5. Trail making test A et B
6. Test de décision d'objet de la Birmingham Object Recognition Battery (BORB)
7. Tâche de perception visuelle (orientation de lignes de la BORB)
8. Questions sur les habitudes de sommeil
9. Test de mémoire épisodique associative (test des paires de "Prénom-Visage")
10. Hayling informatisé
11. Tests de substitution de symboles et d'apprentissage incident (digit symbol test) de la WAIS-III
12. Test de dénomination de Boston
13. Indicage de la batterie Memoria (mémoire épisodique)
14. Test d'alpha-span (version courte)
15. Test de vocabulaire de la WAIS-III
16. Inventaire d'apathie (version participant)

5.1.5 Bloc Prise de sang – Obligatoire pour être recruté

Les prélèvements d'échantillons sanguins (à jeun, tôt en matinée) sont utilisés pour les analyses cliniques ainsi que pour les analyses en recherche fondamentale. Plusieurs composantes du sang peuvent être utilisées pour ces analyses, telles que ; le sérum, le plasma, les globules rouges, l'ARN et l'ADN. Les échantillons de recherche fondamentale sont conservés dans la Biobanque du CIMA-Q (voir section 7.2.2) pour des analyses ultérieures. Le consentement à la ponction veineuse aux fins mentionnées ci-haut est un critère d'inclusion obligatoire pour une participation à l'étude. Les participants peuvent consentir ou non à l'utilisation du sang pour la production éventuelle de cellules souches pluripotentes. Le refus de l'utilisation de son sang à des fins de production de cellules souches pluripotentes n'est pas un critère d'exclusion pour le participant.

5.1.6 Bloc Neuroimagerie-IRM – Facultatif

Le Bloc Neuroimagerie-IRM concerne les participants ayant consenti à participer à une IRM et répondant à tous les critères d'inclusion spécifiques liés à cette procédure. La visite d'IRM comprend un protocole d'imagerie d'une durée de 60 à 75 minutes. La visite complète, dure entre 90 et 165 min.

La session IRM comporte des séquences anatomiques et fonctionnelles pendant lesquelles le participant est allongé dans l'appareil. Une séquence d'activation pendant la réalisation d'une tâche de mémoire est également prévue. Cette séquence dure environ 15 minutes à la toute fin de la séance de neuroimagerie. Durant cette séquence, des images d'objets connus placés dans l'un ou l'autre des quatre positions d'un quadrant (haut-bas-droite-gauche, d'un écran divisé en quatre) sont présentées au participant. Le participant doit mémoriser les images et leur position. Durant cette tâche, 78 images sont présentées à un rythme d'une image par 3 secondes et avec un intervalle inter-stimulus variant entre 2 et 8 sec. Des non-objets (carrés gris) sont intercalés entre les images (condition contrôle). Le test de rappel des images est administré à l'extérieur du scan, sur un ordinateur portable, dans une pièce tranquille. Lors de l'évaluation, toutes les images présentées dans le scanner ainsi que 39 nouvelles images sont présentées suivant un ordre aléatoire à l'écran. Le participant doit identifier toutes les images qui lui ont été présentées lors de la tâche mémoire dans le

scanner et d'indiquer pour chacune des images reconnues, sa position dans le quadrant. **NOTE** : Aucune substance n'est injectée ou autrement administrée lors de cette visite.

Le tableau suivant présente les 6 sites d'IRM CIMA-Q validés pour le CIMA-Q au Québec.

Plateformes d'IRM avec protocole validé pour CIMA-Q

SITE	PI	SCANNER	VILLE
MNI	S. Baillet	Siemens 3T	Montreal (McGill)
UNF	P Bellec	Siemens 3T	Montreal (U. de Montréal) * SRM
CINQ	S. Duchesne	Philips 3T	Québec (U. Laval)
Douglas	M. Rajah	Siemens 3T	Montreal (McGill)
CHUM	A. Leblond	Philips 3T	Montreal (U. de Montreal)
CRC LeBel	M. Lepage	3T (Uns.)	Sherbrooke (U. de Sherbrooke) *SRM

5.1.7 Bloc Neuro imagerie Spectroscopie par résonance Magnétique – Facultatif

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique complémentaire à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), c'est une méthode d'imagerie qui permet de visualiser l'activité métabolique d'un organe, comme le cerveau. Elle permet d'identifier certains constituants moléculaires, les métabolites, impliqués dans des processus physiologiques ou pathologiques. Cette technique permet de mesurer la concentration du glutamate pour quantifier les modifications biochimiques de certaines régions du cerveau impliquées dans la mémoire.

Durant la SRM, le participant est allongé sur un matelas dans un tube, comme pour une séance d'IRM. Le participant porte un casque d'écoute, et a des bouchons protecteurs afin de diminuer les bruits importants qui sont émis par l'appareil. Des petits coussinets sont placés autour de sa tête afin d'assurer l'immobilité. Le participant n'aura rien à faire durant toute la séance et aucune substance ne lui sera injectée.

5.1.8 Bloc Neuroimagerie-TEP - Facultatif

Le Bloc Neuroimagerie-TEP concerne les participants ayant consenti à la TEP et répondant à tous les critères spécifiques d'inclusion à cette technique. La visite TEP (tomographie par émission de positons (TEP) avec traceur de fluorodéoxyglucose (FDG)) dure approximativement 90 minutes. Le participant doit être à jeun pour une période de 4 heures avant la visite (à l'exception de l'ingestion de quantités limitées d'eau). Le participant reçoit une dose standard de fluorodéoxyglucose (entre 185 et 370 MBq) par voie intraveineuse puis il est ensuite placé dans un environnement calme pour une période de 30 minutes. Le TEP consiste en une acquisition en mode 3D durant 20 minutes, suivie d'une étude de transmission d'une durée maximale de 5 minutes. Les participants sont informés des procédures à suivre en cas de réaction(s)/événements indésirable(s) lors de la présentation du formulaire d'information et de consentement. En cas de réaction(s)/événements indésirable(s) le participant est avisé de se rendre à l'urgence la plus proche avec

toutes les informations pour le personnel médical. **NOTE** : Dans le formulaire d'information et de consentement il est mentionné, qu'advenant que le participant ait à se rendre à l'urgence à la suite de réactions indésirables, lui ou un membre de son entourage doit aviser l'équipe du CIMA-Q dans un délai de 24 heures, afin qu'un rapport sur les effets indésirables reliés au TEP soit déposé aux autorités concernées.

Plateformes TEP avec protocole validé pour CIMA-Q

#	SITE	PI	SCANNER	VILLE
1	MNI	J.P. Soucy	Siemens HRRT	Montreal (McGill)
2	CRC LeBel	N. Paquet	Philips Gemini	Sherbrooke (U.de Sherbrooke)
3	CHUQ	J.M. Villemaire	Siemens Biograph	Québec (U. Laval)
4	CHUM	A. Leblond	Philips Gemini	Montreal (U. de Montreal)

5.1.9 Bloc Ponction Lombarie – Facultatif

Un des objectifs du projet CIMA-Q est d'identifier de nouveaux marqueurs dans le LCR, bien avant que celle-ci se manifeste. C'est-à-dire, les biomarqueurs prédictifs de la MA qui se retrouvent soit spécifiquement dans le LCR des personnes à risque de développer la maladie ou alors des biomarqueurs retrouvés dans des proportions différentes des personnes qui ne développeront pas la maladie. Les nouveaux biomarqueurs recherchés devront avoir une valeur prédictive pour le dépistage de la maladie à des stades précoces. Le Bloc PL concerne les participants ayant consenti à cette procédure et qui répondent aux critères spécifiques d'inclusion pour cette intervention. La collecte du LCR est effectuée suivant les procédures médicales standards par un spécialiste (neurologue) (58). Lors de la visite PL, un volume allant de 10 à 15 ml de LCR est prélevé par ponction, sous anesthésie locale par le neurologue, à l'aide d'une aiguille fine insérée entre deux vertèbres lombaires. Suite à cette intervention, le participant demeure sous observation (avec un membre de l'équipe médicale CIMA-Q) pendant une heure. La visite du Bloc LCR se déroule en après-midi pour tous les participants, afin de minimiser les variations inter-participants causées par le cycle circadien. Ce bloc dure environ 90 minutes (incluant la période d'observation suivant la ponction). Les participants sont informés des procédures à suivre en cas de réaction(s)/événements indésirable(s) lors de la présentation du formulaire de consentement. En cas de réaction(s)/événements indésirable(s), le participant est avisé de se rendre à l'urgence la plus proche avec toutes ces informations pour le personnel médical.

Note : Dans le formulaire d'information et de consentement il est mentionné, qu'advenant que le participant ait à se rendre à l'urgence à la suite de réactions indésirables, lui ou un membre de son entourage doit aviser l'équipe du CIMA-Q dans un délai de 24 heures, afin qu'un rapport sur les effets indésirables reliés à la PL soit déposé aux autorités concernées.

5.2 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

ÉVALUATIONS INITIALES : T0 : V00 / V01 / V02/ V03 / V04 / V05 et V04PL

5.2.1 Dépistage (V00) et Évaluation clinique initiale (V01)

La visite d'évaluation V01 a lieu au plus tard 180 jours après l'appel téléphonique de dépistage (visite d'évaluation V00). L'objectif de cette visite d'évaluation est d'obtenir les mesures cliniques de base qui seront comparées aux valeurs recueillies lors des évaluations de suivi subséquentes. Cette visite d'évaluation est typiquement composée du Bloc Consentement suivi du Bloc Clinique. Lors de cette visite, aucune donnée n'est recueillie avant que le participant n'ait signé son consentement.

5.2.2 Évaluation Cognitive neuropsychologique (V02) et Prise de sang (V04)

La deuxième visite prévue consiste en une évaluation neuropsychologique (V02) et d'une ponction veineuse (échantillon sanguin V04). Cette visite débute par le Bloc Prise de Sang à jeun (toujours prévu en matinée), suivi d'un petit déjeuner et se termine avec le Bloc Neuropsychologie. Cette visite est prévue au plus tard 30 jours après la visite clinique initiale.

5.2.3 Le Bloc Neuroimagerie-IRM (V03)

Ce bloc est planifié au plus tard 90 jours après la Visite V01 (visite d'évaluation clinique).

5.2.4 Bloc Neuroimagerie-SRM (V03S)

Ce Bloc est planifié dans un délai de 2 semaines maximum suivant la visite d'IRM (V03).

5.2.5 Le Bloc Neuroimagerie –TEP (V05)

Ce bloc est planifié au plus tard 90 jours après la Visite V01 (visite clinique).

5.2.6 Le Bloc Ponction lombaire- PL (V04 PL)

Ce bloc est planifié au plus tard 90 jours après la Visite V01 (évaluation clinique). Cette visite doit se dérouler après la visite de Bloc Neuroimagerie.

Pour les suivis suivants (après 2 ans, après 4 ans, après 6 ans, après 8 ans), les mêmes visites d'évaluations sont répétées mais ces nouvelles visites d'évaluation portent différents numéros de visites. Voir section 5.3.1.

5.3 PÉRIODES DE SUIVI LONGITUDINAL ET VISITES D'ÉVALUATIONS DE SUIVI de CIMA-Q post-2 ans à CIMA-Q post-8 ans (T2 à T8)

5.3.1 Liste des visites d'évaluations (possibles) prévues lors du suivi longitudinal

L'étude CIMA-Q ayant reçu le financement lui permettant de poursuivre ses activités de suivi longitudinal sur 8 ans, voici (ci-dessous) la liste complète des visites de suivi longitudinal qui sont prévues au calendrier. *Les détails des tests inclus dans chacune de ses visites sont décrits dans l'**Annexe M2**.

Dénomination des visites d'évaluation du suivi longitudinal

(Réfère à la Banque de données LORIS CIMA-Q)

T2 :

V07 Visite Clinique (temps post 2 ans : T2)

V08 Visite Neuropsychologique (temps post- 2 ans : T2)

V09 Ponction veineuse (temps post-2 ans : T2)

V10 IRM (temps post-2 ans : T2)

V10S SRM (temps post-2 ans : T2)

V11 TEP (temps 2) - Non administré / V12 PL (Temps 2) - Non administré

T3 :

V13 Suivi Clinique téléphonique abrégé (temps post-3 ans : T3)

T4 :

V14 Visite Clinique (temps post-4 ans : T4)

V15 Visite Neuropsychologique (temps post-4 ans : T4)

V16 Ponction veineuse (temps post-4ans : T4)

V17 IRM (temps post-ans : T4)

V17S SRM (temps post-4 ans : T4)

V18 PL (temps 4) (Non prévu au calendrier) / V19 TEP (Temps 4) (Non prévu au calendrier)

T5 :

V20 Suivi clinique téléphonique abrégé (temps post-5 ans : T5)

T6 :

V21 Suivi clinique (temps post-6 ans : T6)

V22 Suivi Neuropsychologique (temps post-6 ans : T6)

V23 Ponction veineuse (temps post-6 ans : T6)

V24 IRM (temps post-6 ans : T6)

V24S SRM (temps post-6 ans : T6)

V25 PL (temps 6) Non prévue au calendrier / V26 TEP (temps 6) Non prévue au calendrier

T7 :

V27 Suivi téléphonique clinique abrégé (temps post-7 ans : T7)

T8 :

V28 Visite Clinique (temps post-8 ans : T8)

V29 Visite Neuropsychologique (temps post-8 ans : T8)

V30 Ponction veineuse (temps post-8 ans : T8)

V31 IRM (temps post-8 ans : T8)

V31S SRM (temps post-8 ans : T8)

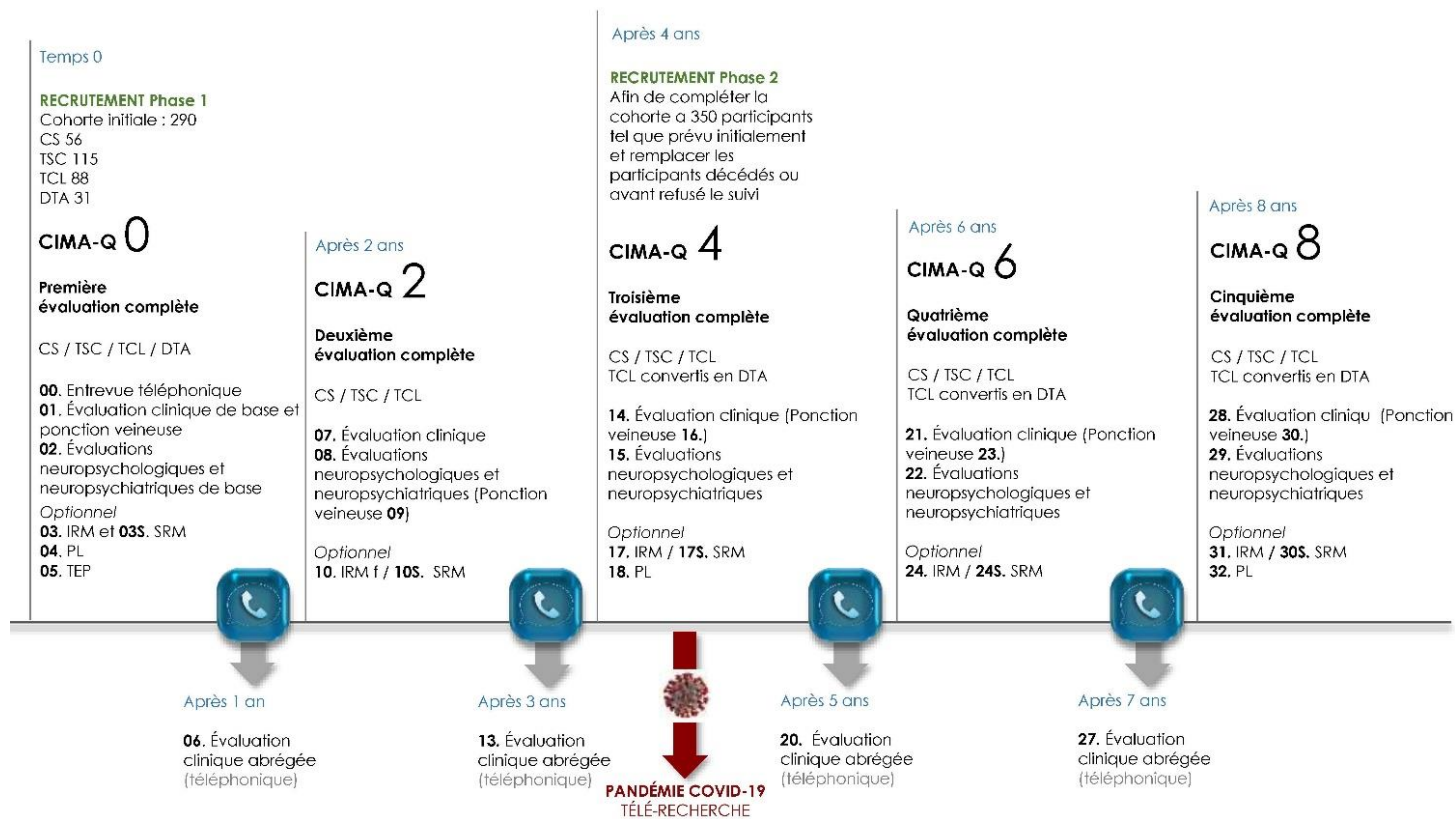
V32 PL (temps post-8 ans : T8)

V33 TEP (Non-prévue au calendrier)

5.3.2 Calendrier de planification du suivi longitudinal CIMA-Q

CIMA-Q – Planification du Suivi longitudinal et Visites* Prévues

* Le numéro de la visite correspond au numéro de Visite LORIS



6. MÉTHODES D'ÉVALUATION

6.1 ÉVALUATIONS GLOBALES, COGNITIVES, COMPORTEMENTALES ET FONCTIONNELLES

6.1.1 Échantillons sanguins pour analyses cliniques

Le participant doit être à jeun lors de la ponction veineuse (depuis au moins 8h).

Analyses réalisées à partir des échantillons prélevés :

1. TSH
2. Sodium, potassium, calcium
3. Glycémie « à jeun » + hémoglobine glyquée, Taux d'azote uréique du sang (BUN), Créatinine
4. Vitamine B12
5. Phosphatase alcaline (ALP), Aspartate-transaminase (AST ou SGOT), Alanine transaminase (ALT ou SGPT)
6. Protéine C-réactive
7. Bilan lipidique
8. Formule Sanguine Complète
9. International Normalized Ratio (INR)

6.1.2 Signes vitaux et mesures physiques

- I. La tension artérielle et le pouls du participant sont mesurés au repos (5min) en position assise ou couchée.
- II. Le changement orthostatique est mesuré une minute et trois minutes après le passage de la position assise ou couchée à la position debout.
- III. Mesures du poids, de la taille, du tour de taille et du cou.
- IV. Évaluation de la force de préhension et de la vitesse de marche.

6.1.3 Médicaments

Une liste complète des médicaments/produits utilisés (sous ordonnances ou non) est compilée en

- (1) obtenant la liste des médicaments prescrits par le biais de la pharmacie (avec le consentement du participant),
- (2) par l'inventaire des contenants de produits utilisés par le participant et
- (3) en entrevue avec le participant.

6.1.4 Anamnèse médical

Les informations suivantes sont recueillies :

- I. Antécédents médicaux, chirurgicaux, psychiatriques et familiaux de certaines conditions.
- II. Historique familial de la démence de la famille biologique.
- III. Les habitudes de consommation d'alcool et autres drogues (critère d'exclusion pour les participants avec problèmes de toxicomanie).
- IV. Historique et évolution des symptômes de la plainte (à l'exception du groupe CS).

6.1.5 Examens physiques et neurologiques

L'examen physique, incluant l'examen neurologique, est administrée par un médecin de l'équipe clinique CIMA-Q dans le Bloc Clinique.

L'examen neurologique comprend l'évaluations des paramètres suivants :

- I. Niveau de conscience
- II. Nerfs crâniens
- III. Système sensitif
- IV. Fonctions cérébelleuses
- V. Démarche

6.1.6 Échelles d'évaluations

6.1.6.1 Évaluations CLINIQUES

Le questionnaire clinique de base regroupe plusieurs questionnaires qui évaluent différents thèmes:

A. TEST DE LA MÉMOIRE LOGIQUE DU WECHSLER MEMORY SCALE-III (RAPPEL IMMÉDIAT ET DIFFÉRÉ) (2) :

Ce test évalue la mémoire du participant. Une courte histoire est lue au participant qui doit ensuite rappeler l'histoire tout de suite après l'avoir entendue (rappel immédiat) avec le plus de détails possibles en utilisant les mêmes mots. Trente à quarante minutes plus tard, le participant doit rappeler l'histoire avec le plus de détails possibles en utilisant les mêmes mots (rappel différé). Un score est calculé pour le rappel immédiat et le rappel différé, et le pourcentage de rétention (le rappel différé/rappel immédiat X 100%).

B. LA RÉSERVE COGNITIVE DE BARTRÈS-FAS (9) :

Ce questionnaire évalue plusieurs thèmes/facteurs associés à la réserve cognitive : la scolarité, le langage, le métier, la lecture, l'apprentissage d'un instrument de musique, les loisirs, les activités physiques, et la vie sociale.

C. NUTRITION (10-13) :

Le Mini Nutritional Assessment (MNA®) est un questionnaire utilisé pour dépister les problèmes de nutrition.

D. INDICE DE FRAGILITÉ DE FRIED (14):

Cet indice mesure différents paramètres physiques du participant, tel que la perte de poids non-intentionnelle (10 lbs ou plus dans la dernière année), la force de préhension, la vitesse de marche, la fatigue constante et l'activité physique.

E. SOMMEIL :

Ce questionnaire comprend dix questions qui sondent trois différents troubles : l'insomnie chronique (15), l'apnée sur sommeil (le questionnaire STOP-BANG (16-19) et les troubles du comportement en sommeil paradoxal (20).

F. PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9 (PHQ-9; (8)) :

Cet outil, basé sur les critères diagnostiques du DSM-IV, permet d'évaluer s'il y a ou non, présence de dépression chez le participant. Ce questionnaire comprend neuf questions et chaque question est cotée de 0 à 3, selon la fréquence des problèmes énumérés au cours des deux dernières semaines.

G. MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (3):

Ce test cognitif comprend des évaluations de plusieurs domaines cognitifs : visuospatial/exécutif (5 points) ; dénomination (3 points) ; mémoire de 5 mots (5 points) ; attention (6 points) ; langage (3 points) ; abstraction (2 points) ; orientation (6 points).

H. ACTIVITÉS DE LA VIE DOMESTIQUE (21-23) :

Ce questionnaire évalue la capacité du participant à compléter des tâches complexes de la vie domestique telles que la gestion de l'argent, le transport, l'utilisation d'appareils ménager, faire la lessive, magasiner, préparer un repas ou une collation, se rappeler de dates importantes, la capacité à trouver ses objets personnels, écrire, regarder la télévision ou lire converser de l'actualité, faire des appels téléphoniques, prendre ses médicaments, planifier des activités, et finalement, ses loisirs et passe-temps. Ce questionnaire inclut également 5 questions sur la vision, l'ouïe et la mobilité. Les mêmes questions concernant les activités de la vie domestique du participant sont également posées à un proche de ce dernier dans un questionnaire complémentaire indépendant.

I. ÉCHELLE D'ÉVALUATION DU NIVEAU D'AUTONOMIE FONCTIONNELLE (23):

Le participant indiquera sa capacité à compléter des tâches dans 6 catégories de la vie quotidienne, tel que la capacité se rendre aux toilettes, s'alimenter, se vêtir, l'auto entretien, se déplacer, et se laver).

J. ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DÉMENCE (CDR)(4-5) :

Cet outil mesure 5 niveaux de détérioration de performance en lien avec 6 différentes catégories, telles que : la mémoire, l'orientation, le jugement et la résolution de problèmes, les activités à la maison et hors de la maison les passe-temps, et les soins personnels.

K. L'ÉCHELLE DE HACHINSKI (24) :

L'échelle d'ischémie de Hachinski évalue la présence de plusieurs symptômes, afin de déterminer si le participant avec un trouble de cognition souffre ou non de démence vasculaire.

L. INVENTAIRE DE NEUROPSYCHIATRIE (NPI-Q); (25) :

Cette échelle s'intéresse à la psychopathologie en lien avec la maladie d'Alzheimer et se base sur les informations recueillies auprès d'un proche ayant des contacts fréquents avec le participant. Douze différentes catégories sont évaluées : les idées délirantes, les hallucinations, l'agitation /agressivité, la dépression/dysphorie, l'anxiété, l'euphorie /exaltation de l'humeur, l'apathie/indifférence, l'impulsivité, l'irritabilité/instabilité de l'humeur, le comportement moteur aberrant, l'agitation nocturne, l'appétit et l'alimentation.

M. QUESTIONNAIRE CONCIS SUR LA DOULEUR (BPI ; (26)) :

Cet outil de mesure est l'un des plus utilisés pour évaluer la douleur clinique. Il s'agit d'un outil d'auto-évaluation qui permet d'évaluer les principales dimensions de la douleur, soit l'intensité, l'incapacité fonctionnelle, les répercussions sociales et familiales ainsi que le niveau de détresse psychologique.

N. INVENTAIRE DU TROUBLE COMPORTEMENTAL LÉGER (MBI-C); (27) :

L'inventaire du trouble comportemental léger (MBI) est une échelle qui décrit l'émergence chez les personnes âgées de plus de 50 ans des symptômes neuropsychiatriques en tant que précurseur du déclin cognitif et de la démence. Le MBI décrit les symptômes neuropsychiatriques de différentes gravités présents depuis au moins 6 mois et qui surviennent avant ou en combinaison avec une déficience cognitive légère.

O. DÉSÉQUILIBRE EFFORT-RÉCOMPENSE DE SEIGRIST (ERI ; (28.)) :

Cet outil vise à prédire la détresse psychologique et les problèmes de santé qui peuvent survenir lorsqu'il y a un déséquilibre entre les efforts requis par l'activité et la reconnaissance reçue. Il évalue 3 dimensions psychosociales : 1- les efforts intrinsèques ou surinvestissement correspondant à des attitudes et des comportements associés à un engagement excessif dans le travail; 2- les efforts extrinsèques, qui sont les contraintes et exigences liées au travail à la fois sur le plan psychologique et physique et 3- les récompenses

P. TRAVAIL ET RELATIONS PROFESSIONNELLES – KARASEK (JCQ; (29) :

Il s'agit d'un outil qui permet de procéder au dépistage du stress au travail. Il évalue trois dimensions : 1- les demandes au travail ; 2- la latitude de décision et 2- le soutien social.

Q. EXPÉRIENCE EN INFORMATIQUE ET TECHNOLOGIE (30) :

Pour mesurer l'expérience en informatique et technologie, deux questionnaires sont utilisés. Le premier, intitulé Questionnaire de compétence avec les appareils mobiles, comporte 16 items et vise à mesurer la maîtrise de différentes tâches à l'aide d'appareils mobiles chez les personnes âgées. Le second outil évalue en 36 items le profil d'expérience technologique dans différents domaines, soit les communications, l'informatique, la santé, le quotidien, les loisirs et les transports.

R. SANTÉ ET BIEN-ÊTRE (SF-36 ; (31)) :

Cet outil généraliste de 36 items est destiné à permettre le recueil du point de vue des patients sur leur propre état de santé. Il comporte des échelles documentant le profil de santé fonctionnelle, le bien-être ainsi que la mesure sommaire de la santé physique et mentale.

S. QUESTIONNAIRE SUR LE STIGMA PERÇU DE RECEVOIR UN DIAGNOSTIC DE DÉMENCE (PRISM-PC ; (32.) :

Ce questionnaire vise à documenter les attitudes des patients concernant le dépistage de la démence dans les soins primaires. L'outil est composé de deux échelles distinctes : l'acceptation de la démence par le patient et les inconvénients et avantages perçus de la démence.

T. ATTITUDES ENVERS LA DÉMENCE (DAS ; (33) :

Cet instrument de 20 items sert à mesurer les attitudes envers la démence.

U. CONNAISSANCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER (ADKS ; (34.)) :

L'ADKS contient 30 énoncés vrais ou faux basés sur la compréhension scientifique actuelle de la maladie visant à évaluer les connaissances sur la maladie d'Alzheimer. L'échelle prend environ 5 à 10 minutes à remplir et couvre les facteurs de risque, l'évaluation, le diagnostic, les symptômes, l'évolution, l'impact sur la vie, les soins et le traitement et la gestion de la maladie.

V. TEST D'ODORAT (The smell identification test TM) (64)

Le University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) est un test permettant de mesurer la capacité d'identification olfactive, c'est-à-dire la capacité à reconnaître une odeur et la nommer. Le UPSIT est un test de type « grattez et sentez » et ne nécessite aucune manipulation de la part d'un membre du personnel d'évaluation. Lors de la passation du test, les participants seront invités à eux-mêmes gratter et sentir 40 odeurs sur un carnet test individuel fourni par la compagnie Sensonics (UPSIT test) puis à identifier ces odeurs parmi quatre choix de réponse. La passation du test est d'une durée de 10 minutes. Les résultats concernant la standardisation et la validité de ce test sont rapportés dans l'article de l'équipe de Doty et al(64)

6.1.6.2 Évaluation neuropsychologique :

La visite d'évaluation neuropsychologique est une séance d'évaluation cognitive prédictive (batterie de tests neuropsychologiques et échelles neuropsychiatriques et fonctionnelles). Les évaluations sélectionnées sont des évaluations qui ont été identifiées comme ayant un fort potentiel prédictif de la maladie d'Alzheimer ou du TCL sur la base de revues et de méta-analyse.

A. La mémoire épisodique est évaluée à l'aide :

- I. D'un test de mémoire épisodique associative : le test des paires de "Prénom-Visage" (créé par CIMA-Q (35)),
- II. Un test de mémoire de mots, le « Rey Auditory Verbal Learning Test» (36),
- III. Un test mesurant les processus en mémoire, le test de rappel libre et indicé de la batterie Memoria (37-38).

B. La mémoire prospective est évaluée à l'aide : du test de l'enveloppe (39).

C. L'apprentissage / incident est évalué à l'aide du test du code (digit symbol) de la WAIS-III (40) (tâches d'appariement et de rappel libre).

D. Les fonctions exécutives sont évaluées à l'aide de

- I. La tâche de Hayling informatisé (41)
- II. La tâche d'alpha-span (42)
- III. Test de substitution de symboles (code ou digit symbol test de la WAIS-III ; (40))
- IV. Trail making test A et B (43, 44)
- V. Test STROOP (D-KEFS) (45)

E. La perception sémantique et la discrimination visuelle sont évaluées respectivement par les sous-tests de (1) décision d'objets et (2) d'orientation de lignes de la Birmingham Object Recognition Battery (BORB; (46)),

F. Le langage est évalué à l'aide de :

- I. La tâche de dénomination, le Boston naming test (47) et
- II. La tâche de fluence catégorielle (animaux).

Les questionnaires d'une batterie de symptômes psychologiques et comportementaux permettent d'évaluer (1) les signes neuropsychiatriques, (2) le sommeil, et (3) la plainte. Ils sont en grande partie auto-administrés. Ces formulaires sont complétés par le participant soit à domicile ou en début de visite Bloc Neurocognition /neuropsychiatrie (tout dépendant de l'année du suivi / CIMA-Q 0, 2, 4, 6, 8)

Les signes neuropsychiatriques tels que l'anxiété, la dépression et l'apathie seront évalués à l'aide des formulaires :

- I. Inventaire d'anxiété gériatrique (GAI(48))(auto-administré).
- II. Échelle de dépression gériatrique (GDS-30,(49-50)) (auto-administré).
- III. Inventaire d'apathie, version participant (51) (administré lors de l'évaluation neurocognitive).

Le sommeil est évalué à l'aide d'un

- I. Questionnaire Sommeil créé par le CIMA-Q (52)
- II. De l'échelle de somnolence d'Epworth (53)
- III. Et de l'Index de sévérité de l'Insomnie (ISI) (54)

NOTE : II et III sont auto-administrés.

La plainte de mémoire est évaluée à l'aide de deux questionnaires auto-administrés

- I. Le Cognitive Change Index (CCI) (55)
- II. Une version abrégée du QAM (56, 57)

NOTE : Le test de vocabulaire de la WAIS-III (40) est également administré, il est utilisé comme marqueur de la réserve cognitive en combinaison avec le questionnaire de Bartres complété à la séance clinique. Il peut aussi permettre d'estimer un QI pré-morbide.

Les tests de la séance d'évaluation neurocognitive (batterie prédictive) sont toujours administrés en avant-midi, dans le même ordre, selon les mêmes procédures afin de diminuer les risques de biais liés à l'intervenant / administrateur. Cette visite est d'une durée approximative de 2h30.

6.1.6.3 Procédures de validation

Tous les protocoles et les instructions pour l'administration des tests et questionnaires de la batterie prédictive est disponibles sur le site Web CIMA-Q, dans une section dédiée à l'harmonisation des procédures et à la formation des psychométriciens. La formation des psychométriciens est coordonnée par la coordonnatrice Neuropsychologie. Pour recevoir sa certification CIMA-Q, un psychométricien doit réussir l'évaluation en ligne qui conclue l'entraînement (environ 12 heures) sur le site web. En plus d'être évalué sur ses connaissances, le psychométricien est également évalué sur ses performances d'administration de tests. Le psychométricien est évalué lors d'une séance d'administration de la batterie Neuropsychologie CIMA-Q en présence de la coordonnatrice de l'équipe Neurocognition **(1)** 2 observations de séances complètes avec un psychométricien expérimenté **(2)** administration des tests à 1 faux participant en présence de la coordonnatrice **(3)** 2 premiers participants CIMA-Q testés en présence de la coordonnatrice. Par la suite, des audits de contrôle qualité d'administration de tests sont faits pour 10% des évaluations de chacun des psychométriciens Ces procédures permettent d'assurer le maintien de la qualité de l'évaluation et garantir son harmonisation au travers des sites.

NOTE : Les Audits du Bloc Clinique (pour les infirmières) sont coordonnés par la coordonnatrice Clinique CIMA-Q et sont fait pour 20% des participants vus. Lors de ces audits, une infirmière externe observe toutes les étapes suivies par l'infirmière pendant sa visite avec un participant, puis remet un rapport de ses observations en incluant les points à améliorer si applicable.

6.1.7 Collecte de sang

Le sang collecté est utilisé pour des analyses de laboratoire en biochimie clinique afin d'évaluer l'état de santé des volontaires, mais est également utilisé aussi la recherche fondamentale. Un volume d'environ 21.5 mL de sang est requis pour les analyses en recherche fondamentale et l'on demande 4 tubes de sang préalablement identifiés et préparés par le personnel du groupe de recherche.

Chaque prélèvement sera collecté comme suit (voir le tableau suivant) :

- I. 6 ml de sang seront recueillis dans 1 tube traité avec EDTA pour y isoler le plasma, les globules rouges et la couche leucoplaquettaire afin d'évaluer différents biomarqueurs. Il est à noter que l'ADN est extrait à partir de la couche leucocytaire.
- II. 8 ml de sang sera recueillis dans 1 tubes « Cell preparation tube » (CPT) pour l'isolation de cellules mononucléaires (PBMC)
- III. 5 ml de sang doit être recueilli dans 1 tube « Serum Separator Tube » (SST) qui servira à isoler et recueillir du sérum pour analyses ultérieures de marqueurs qui ont besoin d'être analysés à partir du sérum.
- IV. Deux.5 ml de sang sera recueilli dans 1 tube du type « PAX gène RNA » afin d'extraire l'ARN des cellules du sang pour analyses d'expression génétique.

TUBE	TYPE DE TUBES	QUANTITÉ MINIMALE DE SANG REQUISE	BUT
1	1 tube avec EDTA	6 mL	Plasma, globule rouge, couche leucoplaquettaire
2	1 tubes CPT	8 mL	PBMC
3	1 tube SST	5 mL	Sérum
4	1 PAX gene Blood RNA tube	2.5 mL	Extraction d'ARN

Le niveau de plusieurs marqueurs d'intérêt pourrait être analysé, tel que BDNF, cytokines (IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α , IL-1 α , IL-5, IL-7, IL-12/IL-23p40, IL-15, IL-16, IL-17A, TNF- β , VEGF), et chimokines (Eotaxin, MIP-1 β , Eotaxin-3, TARC, IP-10, MIP-1 α , MCP-1, MDC, MCP-4), marqueurs d'angiogénèse (VEGF-C, VEGF-D, Tie-2, Flt-1, PlGF, bFGF, SAA, CRP, VCAM-1, ICAM-1), marqueurs d'accidents vasculaires (SAA, CRP, VCAM-1, ICAM-1) ou autres. Cette liste n'est pas exhaustive et l'analyse de marqueurs additionnels justifiés par des hypothèses solides pourra être effectuée.

De plus, un 3 ml de sang doit être recueilli dans 1 tube « sodium citrate » qui servira à des analyses d'hémostase. ***Modes Opératoires Normalisés (MONs)** disponibles auprès de l'équipe Clinique (Sur demande Annexes N1 et N2).

6.2 COLLECTE DE LIQUIDE CÉPHALORACHIDIEN PAR PONCTION LOMBAIRE

Sur une base volontaire, un volume de dix (10) à quinze (15) ml de liquide céphalo-rachidien (LCR) est prélevé par ponction, par un neurologue, sous anesthésie locale à l'aide d'une aiguille fine insérée entre deux vertèbres lombaires (58). ***Modes Opératoires Normalisés (MONs)** disponibles auprès de l'équipe Clinique (Sur demande Annexes O1 et O2).

6.3 NEUROIMAGERIE

6.3.1 IRM (SRM) :

Six centres ont participé/ ou participent toujours à l'acquisition des données IRM(SRM) (voir tableau 5.1.6) : Ces sites sont qualifiés sur la base de la réalisation d'études d'un fantôme géométrique mensuelle, ainsi que

d'un participant contrôle de façon annuelle, en respectant le protocole canadien d'imagerie de la démence. Toutes les acquisitions (qualification, contrôle de qualité, et participants de l'étude) sont analysées centralement à l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

6.3.2 TEP :

Quatre centres ont participé à l'acquisition des données TEP : (voir tableau 5.1.7) Ces sites ont été qualifiés sur la base d'une étude en en 18F d'un fantôme anthropomorphique cérébral qui a été analysé centralement à l'Institut Neurologique de Montréal. Les acquisitions sont réalisées selon le protocole décrit ci-haut. Les données recueillies sont entreposées dans la base de données LORIS de CIMA-Q. L'analyse de ces données est faite localement puis centralement à l'Institut Neurologique de Montréal, à l'aide du logiciel NeuroStat.

6.3.3 Collecte post-mortem de cerveaux et mise en banque

6.3.3.1 Don de cerveau

Au décès des participants ayant spécifiquement consenti au don de cerveau, le proche nommé par le participant décédé ou le professionnel de la santé présent doit contacter sans délai la Banque de cerveaux Douglas – Bell Canada. Un représentant de la Banque de cerveaux peut être joint du lundi au vendredi, entre 9h00 et 17h00. En dehors de ces heures, un système de messagerie vocale est disponible afin de transmettre les instructions à suivre advenant qu'un décès survienne le soir, la nuit, la fin de semaine ou durant un congé férié. La messagerie vocale est disponible en dehors des heures d'opération en composant le (514) -761-6131, puis le zéro (0) et en demandant la Banque de cerveaux en urgence. L'appel sera alors redirigé vers la messagerie vocale sur laquelle les différents menus sont proposés. Dès qu'il sera avisé du décès, le représentant de la Banque de cerveaux prendra en charge tout le processus de don et il répondra à toutes les questions des proches du défunt et s'assura que le don soit traité avec respect et efficacité. Afin que la préservation du spécimen soit optimale, le prélèvement est effectué dans les plus brefs délais, soit moins de 24 heures après le décès. Le lieu du prélèvement est choisi peu de temps après le décès par le représentant de la Banque de cerveaux, le corps est transporté par un entrepreneur funéraire vers la une salle d'autopsie à proximité du lieu du décès. Une fois le prélèvement du cerveau complété, l'entrepreneur funéraire est avisé et le processus funéraire se poursuit, selon les volontés du donneur ou de sa famille. Le transport du cerveau vers la Banque de cerveaux (Institut Douglas) se fait rapidement et les tissus cérébraux sont traités dès leur arrivée à la Banque de cerveaux, de manière à optimiser la préservation du spécimen en vue de l'évaluation neuropathologique et de l'utilisation ultérieure des tissus à des fins de recherche.

6.3.3.2 Évaluation neuropathologique

Chaque cerveau recueilli fait l'objet d'une évaluation neuropathologique par un pathologiste collaborant avec la Banque de cerveaux, en suivant les règles convenues par la Banque. Cette autopsie du cerveau permet d'établir ou de confirmer le diagnostic clinique du participant. Cette évaluation est effectuée en suivant les recommandations du « National Institute on Aging - Alzheimer's Association ». Les changements neuropathologiques associés à la maladie d'Alzheimer sont classés selon trois critères principaux : **1)** Phase Thal de plaques A β , **2)** Stade Braak de dégénérescence neurofibrillaire et **3)** Index CERAD de plaques neuritiques afin d'obtenir un Score ABC qui permet la classification des cas en quatre niveaux de changement neuropathologique de la maladie d'Alzheimer : **(I)** aucun, **(II)** bas, **(III)** intermédiaire ou **(IV)** élevé. L'étude de

chaque spécimen comporte également l'analyse d'autres changements pathologiques (tels les corps de Lewy et les changements vasculaires) avec objectif de vérifier si d'autres phénomènes ou maladies (comorbidités) ont pu contribuer au déficit cognitif. Un rapport d'analyse est rédigé à la fin de l'évaluation et les tissus cérébraux sont retournés à la Banque de cerveaux.

La préparation des cerveaux recueillis est faite selon les règles et procédures de la Banque de cerveaux Douglas-Bell Canada. Lors de la réception du cerveau, un hémisphère est conservé dans de la formaline tamponnée neutre 10% et l'autre hémisphère est coupé en tranches coronales d'environ 1cm d'épaisseur qui sont congelées à -40°C dans du 2-méthylbutane avant d'être entreposées à -80°C. Par la suite, **1)** une évaluation macroscopique est effectuée ; s'il y a lieu, les anomalies observées sont consignées. **2)** Le cerveau est photographié et **3)** son poids, noté. **4)** Les tubes et bulbes olfactifs ainsi que la glande pinéale sont disséqués et congelés. **5)** Les deux hémisphères sont ensuite séparés et pesés indépendamment. **6)** L'habenula est disséquée des deux hémisphères et congelée. **7)** S'il y a lieu, l'hémisphère suspecté d'être le plus pathologique est placé dans la formaline avec le cercle de Willis pour **8)** une éventuelle évaluation neuropathologique (l'hémisphère fixé, les blocs de paraffine et les lames histologiques générés sont tous retournés à la Banque de cerveaux une fois cette évaluation complétée). S'il n'y a pas de différence macroscopique notable entre les deux hémisphères, l'un est fixé en entier (en alternance gauche/droit dépendant du dernier cas reçu). La formaline est changée trois semaines après la fixation initiale. Pour l'hémisphère à congeler, **1)** les leptoméninges sont d'abord retirées et congelées, puis **2)** le demi-tronc et le demi-cervelet sont séparés. **3)** Le tronc est congelé en entier et **4)** le cervelet est tranché en coupes sagittales. **4)** L'hémisphère est coupé coronalement, du lobe frontal vers le lobe occipital, et **5)** les tranches sont photographiées de chaque côté. **6)** Certaines structures et noyaux sont disséqués du spécimen entier ou des tranches et congelés individuellement. **7)** Le pH du spécimen est mesuré directement dans un échantillon frais de pôle occipital. **8)** Un échantillon de cortex occipital est également conservé pour de futures analyses génétiques.

7. GESTION DES ÉCHANTILLONS

7.1 ENTREPOSAGE D'ÉCHANTILLONS

7.1.1 Échantillons pour recherche fondamentale

7.1.1.1 Entreposage des échantillons de recherche fondamentale de sang et de LCR

Les tubes de biomatériaux sont entreposés à la bio-banque à des températures appropriés pour chacun d'eux et ce jusqu'au moment de leur utilisation.

TYPE D'ÉCHANTILLON	TEMPÉRATURE DE CONSERVATION (°C)
Plasma	-80
Globule rouge	-80
Couche leucocytaire	-80
Sérum	-80
ARN	-80
ADN	-80
PBMC	-135 minimum
LCR	-80

Les échantillons seront conservés à la bio-banque du CIMA-Q situé à Québec au Centre e recherche du CHU de Québec (Université de Laval) localisé au Centre hospitalier universitaire de Laval (CHUL), sous la supervision du comité biomarqueur de CIMA-Q. Ces échantillons sont conservés sous clé et accessible uniquement par le chercheur et les techniciens responsables. Des échantillons pourront toujours être récoltés aux différents sites affiliés au CIMA-Q (CHUM et CHUS) et pourront être rapatriés à la bio-banque central (CHUL). L'accès aux échantillons n'est permis qu'à la suite de procédures d'accès faite auprès du CAU.

Bio Banque CIMA-Q à Québec :

Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université Laval (CRCHUQ-CHUL)

Axe Neurosciences

Laboratoire de Frédéric Calon, Ph.D.

CIMA-Q (section biomarqueurs) à Montréal :

Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CR CHUM)

Laboratoire de Dr Pierrette Gaudreau

CIMA-Q (section biomarqueurs) à Sherbrooke :

Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'université de Sherbrooke (CR-CHUS)

Laboratoire de Dr. Christian Bocti.

7.1.1.2 Cerveaux

L'entreposage des cerveaux est fait suivant les règles et procédures de la Banque de cerveaux Douglas-Bell Canada. Les spécimens congelés (tranches et blocs) sont entreposés à -80°C. Chacun des congélateurs est muni de trois sondes de température indépendantes. Deux d'entre elles sont reliées à un système d'alarme rattaché en permanence au personnel de Sécurité de l'Institut Douglas. En cas de bris d'équipement, un système de sauvegarde au CO2 est installé sur chacun des congélateurs, permettant ainsi la conservation des échantillons jusqu'à ce que le représentant de garde se rende sur place et transfère tous les spécimens dans un congélateur de secours fonctionnel (maintenu vide spécifiquement pour ce genre de situation). Tous ces équipements de sécurité sont connectés à des circuits électriques indépendants. Aussi, une surveillance active est opérée sur le système d'alarme afin d'assurer que la communication entre l'unité située à la Banque de cerveaux et la console de réception des signaux d'alarme de la Sécurité soit toujours opérationnelle. En ce qui concerne les spécimens fixés en formaline, les blocs de cerveaux dans la paraffine et les lames histologiques, ils sont tous conservés à température pièce. La température des locaux de la Banque de cerveaux est contrôlée et surveillée par le système d'alarme ; en cas de panne du système de climatisation, le représentant de garde est avisé et doit s'assurer que les réparations et l'entretien adéquats soient effectués dans les plus brefs délais. L'accès aux locaux de la Banque de cerveaux est contrôlé à l'aide de cartes magnétiques pour lesquelles les droits d'accès sont contrôlés. La Sécurité de l'Institut Douglas effectue de façon régulière des rondes d'inspection de chacun des locaux de la Banque de cerveaux et surveillent activement la température des congélateurs et des pièces d'entreposage.

7.2 TRANSPORT D'ÉCHANTILLONS

7.2.1 Échantillons cliniques

Les échantillons cliniques sont transférés entre le site de prélèvement et le laboratoire d'analyse selon des procédures standards de chacun des sites.

7.2.2 Échantillons pour recherche fondamentale

Les échantillons sanguins destinés à la recherche fondamentale sont transférés entre le site de prélèvement et le laboratoire d'analyse selon des procédures standards de chacun des sites. Les différents tubes obtenus lors du prélèvement sanguin ou du LCR doivent être transportés jusqu'au laboratoire d'analyse (CHUM, CHUS ou CHUL) dans un certain délai et sous certaine condition, selon les procédures standards de chacun des sites. Les tubes de EDTA, CPT et SST doivent être traités à l'intérieur de 2h suite au prélèvement sanguin. Voir SOP associé au tube de CPT, EDTA, SST ainsi que ceux de Pax Gene et de LCR. Une fois traité, les échantillons sont transportés selon les conditions appropriées entre les laboratoires affiliés et la bio-banque centrale du CIMA-Q (CHUL).

7.2.3 Cerveaux

Le transport des échantillons se fait suivant les règles et procédures de la Banque de cerveaux Douglas-Bell Canada. Le transport des cerveaux entre les salles d'autopsie et la Banque de cerveaux et celui des échantillons entre la Banque de cerveaux et les laboratoires des chercheurs requérants s'effectue par des transporteurs et services de messagerie spécialisés avec service de transports rapides. Des normes strictes d'emballage, d'identification du colis et de formation sont scrupuleusement suivies conformément aux lois et à la réglementation locale, nationale et internationale (Transport Canada, OACI, IATA) selon le cas, les règles de transport des matières dangereuses (ou aux matières exemptées). Les cerveaux frais sont transportés sur glace et les échantillons congelés sont envoyés sur glace sèche. Lorsque le cerveau ou l'échantillon dérivé ne

proviennent pas de personnes connues porteuses d'une maladie infectieuse, le risque est considéré minime et ils sont transportés comme « Spécimen humain exempté ». Lorsque le cerveau ou l'échantillon proviennent d'un donneur connu porteur d'une maladie infectieuse, les cerveaux ou échantillons sont transportés avec la mention « Matière biologique Catégorie B UN3373 ». L'emballage est toujours le même, peu importe l'identification sur la boîte, et consiste en un contenant de type 1B respectant en tout temps le principe du triple emballage (récipients primaire et secondaire étanches, matériel absorbant et contenant extérieur résistant aux chocs).

7.3 ANALYSES D'ÉCHANTILLONS

7.3.1 Échantillons cliniques

Les analyses de laboratoire en biochimie cliniques sont faites à partir de procédure standardisée afin d'évaluer l'état de santé complet des volontaires.

7.3.2 Analyses d'échantillons pour la recherche fondamentale

Certaines analyses de biomarqueur pourront être effectués par les laboratoires des centres de recherche participant (CHUL, CHUM, CHUS) selon des procédures standardisées approuvés par le chercheur expert. Afin d'optimiser la quantité d'échantillon à utiliser, l'analyse de différents biomarqueurs est fortement suggérée pour un seul échantillon.

Tous les résultats provenant des analyses d'échantillons de patients CIMA-Q doivent être partagés auprès des utilisateurs du CIMA-Q peu importe le chercheur. La plateforme LORIS a été mis en place pour regrouper les résultats obtenus.

7.3.3 Cerveaux

Outre l'évaluation neuropathologique et la détermination du pH mentionnées aux paragraphes 6.3.3.2 aucune analyse de spécimens n'est effectuée à la Banque de cerveaux. Les échantillons sont disséqués, préparés et préservés, selon les besoins spécifiques des chercheurs requérants, dans la mesure du possible.

7.4 DISTRIBUTION D'ÉCHANTILLONS

7.4.1 Échantillons pour recherche fondamentale

La Banque de cerveaux et les bio-banques de CIMA-Q ont été créées dans le but de fournir en échantillons la communauté scientifique locale, nationale et internationale. Une demande d'utilisation d'échantillon est réservée aux chercheurs du Québec, qui doivent demander l'accès au comité d'accès des utilisateurs (CAU). Les chercheurs doivent fournir, en premier lieu, l'Annexe k compléter et demander l'approbation éthique auprès d'un comité d'éthique de la recherche du réseau de la santé et services sociaux du Québec ou d'un comité d'éthique de la recherche universitaire du Québec. Voir **Annexe E**. Une fois la pertinence du projet et le nombre d'échantillons approuvés par le CAU, il est du devoir du chercheur demandeur de proposer un plan de transport permettant de maintenir l'intégrité et la sécurité des échantillons. Ce plan sera aussi soumis et accepté par le CAU.

8. RAPPORTS SUR LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SUITE À UNE INTERVENTION

8.1 DÉFINITION D'UN ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE

Un évènement indésirable est un changement défavorable de l'état initial du participant, incluant les tests cliniques, ou les anormalités qui se manifestent pendant l'étude après la signature du consentement, suite à une intervention telle que la neuroimagerie TEP, une ponction lombaire ou une prise de sang

8.2 SUIVI D'UN ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE

Le clinicien CIMA-Q a pour obligation de faire le suivi d'un participant qui subit tout évènement indésirable et ce, jusqu'à ce que la condition du participant soit considérée comme étant médicalement stable. Un participant qui quitterait l'étude suite à un évènement indésirable sera traité et suivi conformément aux bonnes pratiques médicales. Ces évènements indésirables seront documentés et es évènements indésirables sérieux* seront reportés aux autorités concernés (comité d'éthique de la recherche évaluateur etc...).

*Un évènement indésirable sérieux comprend tout évènement qui est mortel, menace la vie, cause une incapacité significative ou permanente, provoque une hospitalisation, prolonge une hospitalisation, ou cause des anomalies congénitales.

8.3 RAPPORT D'UN ÉVÈNEMENT INDÉSIRABLE SÉRIEUX*

Tout évènement indésirable sérieux survenu pendant l'étude ou jusqu'à 30 jours après la fin de l'étude, indépendamment de la raison l'ayant provoqué, doit être rapporté au Gestionnaire du Projet CIMA-Q dans les 24 heures après qu'un membre de l'équipe clinique CIMA-Q ait pris connaissance du dit évènement. Un rapport sera distribué à tous les sites et aux autorités concernées (comité d'éthique de la recherche évaluateur, etc.).

9. ÉTHIQUE

9.1 PARTICIPANTS HUMAINS : CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

Les activités de recherche du CIMA-Q sont conformes aux guides de bonnes pratiques cliniques et aux décisions et recommandations du Comité d'éthique de la recherche vieillissement neuroimagerie. La gestion et les questions éthiques liées à la banque du CIMA-Q et à la banque de participants font l'objet d'une discussion continue entre le comité exécutif du CIMA-Q et le comité d'éthique de la recherche vieillissement neuroimagerie, de manière à ce que les décisions éthiques à prendre soient prises au fur et à mesure que celles-ci se présentent. Les membres du consortium agissent conformément aux lois et aux règlements québécois ainsi que conformément à l'Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains et au cadre réglementaire du FRQS sur les bonnes pratiques de la recherche. Puisque des participants humains et du matériel biologique humain sont impliqués, le projet est soumis à l'approbation éthique du Comité d'éthique de la recherche vieillissement neuroimagerie. Ce Comité est également chargé d'évaluer l'ensemble des projets de recherche qui sont réalisés auprès des participants, des données, du biomatériau de la banque du CIMA-Q. Également, l'approbation éthique pour des projets de recherche qui sont réalisés auprès des participants, des données, du biomatériau de la banque du CIMA-Q peut être octroyée par un comité d'éthique de la recherche du réseau de la santé et services sociaux du Québec ou d'un comité d'éthique de la recherche universitaire du Québec. L'équipe CIMA-Q s'assure que les institutions participantes aient des procédures normalisées d'exploitation cohérentes à leur rôle au sein du consortium. Tous les lauréats auront réussi avec succès les tutoriels sur l'éthique du MSSS de niveau 1 et 3 en ligne d'ici la fin de l'année. Le consentement des participants est obtenu suivant les règles éthiques en conformité avec les lignes directrices du MSSS, du FRSQ et des IRSC. Lors de la signature du formulaire d'information et de consentement le participant reçoit l'ensemble des informations détaillées de l'étude. Le participant est invité à signer le formulaire d'information et de consentement pour chacune des différentes composantes du projet. Nous n'envisageons pas de risque direct pour la sécurité sanitaire des participants.

9.2 CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ POUR UNE PARTICIPATION À L'ÉTUDE

Lors de sa première visite sur place, le formulaire d'informations et de consentement est signé par le participant qui se porte volontaire pour l'étude. Afin d'être inclus dans l'étude, un participant doit accepter, minimalement, **1)** de répondre à des questionnaires sur son état de santé ; **2)** de se soumettre à un examen physique et neurologique, **3)** de participer à une évaluation neuropsychologique ; et finalement, **4)** de se soumettre à une ponction veineuse pour prélèvement sanguin (environ 50 ml).

9.2.1 Consentement éclairé pour les biomarqueurs, matériaux génétiques, cellules souches et les données de neuroimagerie

Les participants ont le choix de donner leur accord ou non pour toutes les possibilités suivantes :

- (1) la production ultérieure de cellules souches immortalisées ;
- (2) l'IRM ;
- (3) la SRM ;
- (4) la collecte d'un échantillon de liquide céphalorachidien pour l'analyse de biomarqueurs (10-15 ml) ; (5) une TEP.

Le participant est informé que les cellules recueillies pourront être utilisées pour la fabrication de cellules souches par des chercheurs en laboratoire académique ou par un laboratoire en industrie qui possède une technologie particulière ou une capacité supérieure à fabriquer des cellules souches et dont l'expertise est jugée établie et approuvée par le comité exécutif CIMA-Q.

9.2.2 Consentement pour don de cerveau au décès

Le formulaire d'informations et de consentement spécifique à la Banque de cerveaux Douglas – Bell Canada est présenté au participant retenu et choisi comme candidat potentiel au don de cerveau.

9.3 PROCÉDURES POUR MAINTENIR LA CONFIDENTIALITÉ DES PARTICIPANTS

Les données d'informations générales, génétiques et d'imagerie médicale recueillis au cours de l'étude CIMA-Q sont conservées dans une banque de données du système LORIS (63). LORIS est une application modulaire adaptable, qui fonctionne via une interface web. LORIS permet la collecte et le stockage d'informations hétérogènes (imagerie médicale, données cliniques, études comportementales et génétiques).

Pour l'étude CIMA-Q, le système LORIS sera installé sur l'un des serveurs du CRIUGM et des mesures spécifiques seront prises pour assurer la confidentialité des données recueillies.

- I. L'accès au système LORIS est protégé par un système de nom d'utilisateur et de mot de passe. Le mot de passe doit être qualifié de fort (plus de 8 caractères et inclure lettres, chiffres et caractères spéciaux) et est conservé dans LORIS sous forme encryptée.
- II. Les participants sont identifiés dans LORIS par un identifiant unique. Aucune autre information personnelle permettant l'identification des participants n'est présente dans LORIS outre la date de naissance, le groupe ethnique et le code postal.

Toutes les mesures décrites ci-haut permettent d'assurer la confidentialité des informations personnelles relatives aux participants du projet.

9.4 ENTREPOSAGE D'INFORMATIONS GÉNÉRALES, DU MATÉRIEL BIOLOGIQUE, GÉNÉTIQUE, DES BIOMARQUEURS, ET DE LA NEUROIMAGERIE

9.4.1 Échantillons cliniques et échantillons pour fin de recherche fondamentale

Les échantillons cliniques pour analyses de recherche sont identifiés avec le code du participant et autres informations pertinentes (spécimen, date de prélèvement, volume, etc.), ces échantillons ne portent aucune information personnelle.

9.4.2 Cerveaux

La Banque de cerveaux emploie du personnel qualifié, formé pour protéger les droits des donneurs et s'assurer que la Banque opère selon les meilleures normes possibles. Tout renseignement transmis à propos du donneur est géré de façon confidentielle. Dès la réception d'un cerveau, le dossier du donneur est immédiatement ouvert. Ce dossier est nominatif puisqu'il y a de la correspondance à acheminer à la famille du défunt, au centre

hospitalier, d'hébergement ou au bureau du médecin traitant afin d'obtenir l'information médicale pertinente permettant **1)** de poser le diagnostic neuropathologique le plus précis possible et **2)** de fournir des échantillons adéquats et précis aux chercheurs. Un code spécifique est attribué à chaque donneur, ce code qui sera inscrit sur chacun des échantillons provenant des tissus cérébraux de ce donneur. Aucun lien nominatif ne figure sur les spécimens, ni sur les échantillons envoyés aux chercheurs. Le code n'est accessible qu'au personnel restreint de la Banque de cerveaux. Dans le cadre de l'étude CIMA-Q, un second code devra être utilisé afin de pouvoir lier les tissus avec toutes les données recueillies sur ce participant lors de l'étude. La Banque de cerveaux possède aussi des bases de données sur les donneurs et sur les spécimens. Ces bases de données se trouvent sur le réseau informatique de l'Institut Douglas, réseau protégé dont l'accès est minutieusement contrôlé, avec nom d'utilisateur et mot de passe. Les bases de données sont protégées à l'aide d'un système de sécurité indépendant avec mots de passe et par un système de permissions donnant accès à certains types de renseignements codés à certains individus tout en bloquant l'accès aux renseignements confidentiels. Ce système est administré par une seule personne, la coordonnatrice de la Banque de Cerveaux. Finalement, les dossiers papier sont situés dans des classeurs avec serrures situés dans le bureau exclusif de la Banque de cerveaux, son accès est protégé par un système de serrures tandis que l'accès au corridor où est situé ce local est protégé par un système de cartes d'accès magnétiques.

9.4.3 Neuro imagerie (IRM et SRM)

Toutes les images (dénominalisées) recueillies lors de l'étude CIMA-Q sont entreposées à la disponibilité des demandeurs d'accès, dans une section spécialement dédiée à la neuroimagerie de la Banque de données LORIS CIMA-Q. Pour y avoir accès, le demandeur doit faire une demande auprès du CAU, cette demande doit être acceptée et passer par toutes les étapes habituelles de demande d'accès.

9.5 RISQUES POTENTIELS

9.5.1 Prise de sang

La prise de sang peut provoquer une ecchymose (un bleu), un malaise ou des étourdissements, une douleur au point de piqûre, et rarement une infection ou un saignement.

9.5.2 Ponction lombaire

L'effet secondaire le plus courant associé à la ponction lombaire est le mal de tête. Une douleur dans le bas du dos, à l'endroit où l'aiguille à ponction a été introduite, peut aussi être ressentie. Cet inconfort est minime et ne devrait pas durer plus de deux jours. Parfois, on observe un syndrome post-ponction lombaire, avec des céphalées en position debout, cédant toujours en position allongée. Ces symptômes disparaissent spontanément en quelques jours. Il peut parfois se produire "un effet de surdité" lors des changements rapides de position de la tête, avec l'impression qu'un liquide obstrue le tympan. Parmi les autres risques et effets secondaires possibles mais extrêmement rares, mentionnons les saignements dans le canal rachidien (hématome épidural, pouvant nécessiter une intervention chirurgicale), les lésions de certaines racines nerveuses, et les réactions (allergiques)   l'anesthésique local. Les ponctions lombaires seront faites de façon stérile afin de minimiser les risques d'infections.

9.5.3 Neuroimagerie

9.5.3.1 IRM et SRM

Selon les connaissances actuelles, un examen d'IRM ou de SRM ne fait courir aucun risque sur le plan médical, si aucune contre-indication n'est présente. En effet, à cause de la puissance du champ magnétique émis par l'appareil, il est nécessaire de prendre certaines précautions. Un questionnaire détaillé de dépistage est obligatoirement rempli avant la visite afin de détecter toute contre-indication à la passation de cet examen (voir section 3.11.1). Finalement, certains inconforts peuvent être associées à l'examen du fait **1)** de devoir rester immobile pendant l'examen et **2)** d'être exposé au bruit que génère le fonctionnement de l'appareil.

9.5.3.2 TEP

Les risques associés à une étude TEP avec du 18FDG sont associés aux rayonnements émis par les atomes de 18F. Aucun effet biologique n'a été rapporté à la quantité de radiation de niveau diagnostic utilisées dans le projet CIMA-Q. Des études basées sur des extrapolations linéaires faites à partir d'observations d'effets secondaires suite à des expositions à de très hautes doses de radiations (bombes atomiques, catastrophes dans des centrales thermiques nucléaires) suggèrent que sous des doses de 100 mSv, les risques d'effets à long terme sont très faibles. Santé Canada permet des doses de 50 mSv en une année lors de protocoles de recherche en TEP. Le protocole actuel expose les participants à des doses de 5.5 à 11 mSv, donc des doses très faibles, et pour lesquelles aucun effet biologique n'est observé.

Quant aux doses de traceur FDG utilisées dans le protocole CIMA-Q, effet pharmacologique ou réaction allergique n'est habituellement observée.

9.6 DÉCOUVERTES FORTUITES

Pour un participant, plusieurs données dans divers domaines sont amassées pendant l'étude. Entre autres, dans le cadre de l'évaluation cognitive par le clinicien, un diagnostic est déterminé. Il est possible que certains résultats de ces diverses évaluations suggèrent la présence d'une anomalie jusque-là ignorée par le participant et son médecin de famille. En cas de découverte fortuite, les médecins de l'équipe CIMA-Q **(1)** enverront au médecin traitant les détails du/des résultat(s) qui serait(ent) jugé(s) anormal(aux) et cliniquement significatif(s), et/ou **(2)** référeront le participant à un spécialiste, et/ou **(3)** assureront eux-mêmes le suivi, si jugé nécessaire. De nouvelles évaluations, qui pourraient ne pas être décrites dans ce protocole, pourraient être nécessaires afin de confirmer la découverte fortuite. Lors de telles découvertes, toute information médicalement importante est revue par un(e) professionnelle de la santé dans un délai raisonnable.

10. RÉFÉRENCES

1. Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, et al: AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement* 2014; 10:76-83
2. Wechsler D: Wechsler Memory Scale - Third edition, San Antonio, The Psychological Corporation, 1997
3. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695-699
4. Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43:2412-2414
5. Berg L: Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:637-639
6. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al: National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol* 2012; 123:1-11
7. Newkirk LA, Kim JM, Thompson JM, et al: Validation of a 26-point telephone version of the Mini-Mental State Examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:81-87
8. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB: The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16:606-613
9. Rami L, Valls-Pedret C, Bartres-Faz D, et al: [Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease]. *Rev Neurol* 2011; 52:195-201
10. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al: Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009; 13:782-788
11. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al: Overview of the MNA--Its history and challenges. *J Nutr Health Aging* 2006; 10:456-463; discussion 463-455
12. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, et al: Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M366-372
13. Guigoz Y: The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006; 10:466-485; discussion 485-467
14. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-156
15. Morin CM: *Insomnia: Psychological assessment and management* New York, Guilford Press, 1993
16. Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al: High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* 108:768-775
17. Chung F, Yang Y, Brown R, et al: Alternative scoring models of STOP-Bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2014;
18. Chung F, Yang Y, Liao P: Predictive performance of the STOP-Bang score for identifying obstructive sleep apnea in obese patients. *Obes Surg* 23:2050-2057
19. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al: STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108:812-821
20. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, et al: A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord* 27:913-916
21. Galasko D, Bennett D, Sano M, et al: An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 2:S33-39

22. Galasko D, Bennett DA, Sano M, et al: ADCS Prevention Instrument Project: assessment of instrumental activities of daily living for community-dwelling elderly individuals in dementia prevention clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20:S152-169
23. Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9:179-186
24. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32:632-637
25. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al: Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:233-239
26. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983; 17: 197-210.
27. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(3):929-938.
28. Niedhammer I, Siegrist J, Landre M, Goldberg M, Leclerc A (2000) Etude des qualités psychométriques de la version française du modèle du déséquilibre efforts/récompenses. *Revue d' Epidemiologie et de Santé Publique*, 48, 419-437
29. Karasek RA – Job Content Questionnaire and User's Guide. Lowell : University of Massachusetts ; 1985.
30. Barg-Walkow, L. H., Mitzner, T. L., & Rogers, W. A. (2014). Technology Experience Profile. HFA-TR-1402). Atlanta, GA: Georgia Institute of Technology, School of Psychology, Human Factors and Aging Laboratory.
31. J E Ware, B Gandek, Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project, *J Clin Epidemiol* . 1998 Nov;51(11):903-12.
32. Boustani, M., Perkins, A.J., Monahan, P., et al. (2008). Measuring primary care patients' attitudes about dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 23:812–820.
33. O'Connor, M.L. & McFadden, S.H. (2010). Development and Psychometric Validation of the Dementia Attitudes Scale. *International Journal of Alzheimer's Disease*.
34. Carpenter, B.D., Balsis, S., Otilingam, P.G., Hanson, P.K. & Gatz, M. (2009). The Alzheimer's Disease Knowledge Scale : Development and Psychometric Properties. *The Gerontologist*, 49(2) : 236-247.
35. Zeineh MM, Engel SA, Thompson PM, et al: Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science* 2003; 299:577-580
36. Rey A: L'examen clinique en psychologie., Paris, Presse Universitaire de France, 1958
37. Chatelois J, Pineau, H., Belleville, S., Peretz, I., Lussier, I., Fontaine, F.-S., Renaseau-Leclerc, C. : Batterie informatisée d'évaluation de la mémoire inspirée de l'approche cognitive. *Canadian Psychology/ Psychologie Canadienne* 1993; 34:45-63
38. Mottron L, Morasse K, Belleville S: A study of memory functioning in individuals with autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2001; 42:253-260
39. Huppert FA JT, Nickson J. High Prevalence of Prospective Memory Impairment in the Elderly and in Early-stage Dementia: Findings from a Population-based Study. 2000; *Appl Cogn Psychol* 14, S63-S81.
40. Wechsler D: Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes, Troisième Édition (version pour francophones du Canada), 2005
41. Belleville S, Rouleau N, Van der Linden M: Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2006; 62:113-119
42. Belleville S, Rouleau N, Caza N: Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory & cognition* 1998; 26:572-583
43. Battery AIT: Manual of Directions and Scoring, Washington, DC: 1944
44. Reitan RM, & Wolfson, D.: The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation (2nd ed.), Tucson, AZ, Neuropsychology Press., 1993
45. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH, et al: Delis-Kaplan Executive Function Scale, San Antonio, TX., The Psychological Corporation, 1997

46. Riddoch M J HGW: Birmingham Object Recognition Battery, Hove, Sussex, Lawrence Erlbaum Associates, 1993
47. Kaplan EG, H.; Weintraub, S.: Boston Naming Test, Philadelphia, Lea & Febiger, 1983
48. Pachana NA, Byrne GJ, Siddle H, et al: Development and validation of the Geriatric Anxiety Inventory. *Int Psychogeriatr* 2007; 19:103-114
49. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al: Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research* 1982; 17:37-49
50. Sheikh JI, Yesavage JA, Gulevich G: Validation of the Geriatric Psychiatry Knowledge Test. *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39:369, 375
51. Robert PH, Claret S, Benoit M, et al: The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry* 2002; 17:1099-1105
52. Potvin O, Lorrain D, Forget H, et al: Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Sleep* 2012; 35:491-499
53. Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545
54. Morin CM: *Insomnia: Psychological assessment and management* New York, Guilford Press, 1993
55. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al: Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology* 2006; 67:834-842
56. Van der Linden, M., Wijns, C., Von Frenckell, R., Coyette, F., & Seron, X. (1989). Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM). Bruxelles: Editest.
57. Clément, F., Belleville, S., & Gauthier, S. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. 2008; *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(2), 222-232.
58. Gabelle, A. Touchon J. Lehmann S. *Pratique neurologique - FMC* 2013; 4(2):65-72, pages 65-72.
59. Fagan AM, Perrin RJ, 2012. Upcoming candidate cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Biomark Med.* 6(4): 455–476.
60. Hampel H., Shen Y, Walsh DM, Aisen P, Shaw M, Zetterberg H, Trojanowski JQ., Blennow K. 2010. Biological markers of amyloid β -related mechanisms in Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 223(2): 334–346.
61. Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ , 2010. Total and Phosphorylated Tau Protein as Biological Markers of Alzheimer's Disease. *Exp Gerontol.*45(1): 30.
62. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al: Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology* 2006; 67:834-842
63. Das S, Zijdenbos AP, Harlap J, et al: LORIS: a web-based data management system for multi-center studies. 2012; *Front Neuroinform* 5:37
64. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* 1984 Mar;32(3):489-502. doi: 10.1016/0031-9384(84)90269-5.