



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Cotutelle internationale avec :

Présentée et soutenue par :

Laure Saint-Aubert

Le lundi 17 décembre 2012

Titre :

Etude multimodale de la maladie d'Alzheimer : forme sporadique prodromale,
formes génétiques, et altération du traitement visuel

ED CLESCO : Neurosciences, comportement et cognition

Unité de recherche :

INSERM UMR 825 et Centre de Recherche Cerveau et Cognition UMR 5549

Directeur(s) de Thèse :

Pr Jérémie Pariente

Dr Michèle Fabre-Thorpe

Rapporteurs :

Dr Muriel Boucart

Pr Pierre Krolak-Salmon

Autre(s) membre(s) du jury :

Dr Claire Rampon (Examinatrice)

Pr Stéphane Lehéricy (Examinateur)

Remerciements

Mes remerciements vont tout d'abord à mes deux directeurs, Michèle Fabre-Thorpe et Jérémie Pariente, qui m'ont fait confiance et m'ont donné la chance de réaliser cette thèse avec eux. Merci Michèle de m'avoir intégré à votre équipe, et merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience. Jérémie, merci de m'avoir tant appris, en recherche, en clinique, mais aussi sur le plan humain ; merci de savoir si bien transmettre ton savoir et ta passion ; merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours soutenu et encouragé. J'ai tellement appris à tes côtés !

Je tiens également à remercier les Drs Caire Rampon et Muriel Boucart ainsi que les Prs Pierre Krolak-Salmon et Stéphane Lehéricy d'avoir accepté de lire mon manuscrit et de faire partie de mon jury.

Je remercie également tous les chercheurs et ingénieurs avec qui j'ai eu l'occasion et le plaisir de collaborer, à l'unité 825 comme au CerCo, et tout particulièrement Emmanuel Barbeau, présent sur tous les fronts, qui m'a énormément appris durant ma thèse. Mention spéciale également pour Patrice Péran, pour toute son aide sur le traitement des images, mais aussi pour son soutien et sa gentillesse. Un grand merci aussi à Nadège Bacon-Macé pour son aide précieuse et son organisation exemplaire, à Nathalie Vayssière pour sa gentillesse durant toutes ces années et ses petits cafés réconfortants, et à Florence Rémy.

Je pense aussi à tous les autres membres de l'unité 825 pour leur aide et leur bienveillance à mon égard, Josette, Nicolas, Gérard, merci à vous! Et merci à Pierre Celsis de m'avoir accueilli au sein de l'unité 825.

Cette thèse s'est en très grande partie faite grâce aux services hospitaliers de Purpan, et bien sûr en particulier le service de neurologie. J'adresse donc un immense merci aux neurologues Dr Michèle Puel et Dr Sophie Dechaumont, qui ont participé aux projets et qui ont toujours su se rendre disponibles et à l'écoute.

Un merci tout aussi grand à toute l'équipe des neuropsychologues et orthophonistes, joyeuse bande qui m'a tout de suite fait une petite place, jusqu'à partager les petits déjeuners-anniversaires et autres moments dégustations. Merci les filles ! Un merci spécial à « ma » neuropsychologue Hélène, avec qui j'ai pris énormément de plaisir à travailler pendant 2 ans.

Mes remerciements s'adressent aussi bien sûr aux infirmières de la consultation et de l'hôpital de jour, ainsi qu'à Annick, secrétaire de choc (mais aussi chasseuse de dossiers égarés à ses heures !), qui ont toutes été formidables.

Et j'ai une pensée toute particulière pour Catherine Sagot, ma « super-neurologue » qui m'a sauvé plus d'une fois de galères d'organisation, avec qui j'ai adoré travailler et beaucoup

appris. Catherine, je suis heureuse d'avoir rencontré quelqu'un comme toi et de t'avoir dans mes amis, et j'espère très vite te revoir à Toulouse ou Paris (tes macarons me manquent !!!).

Merci bien sûr aux équipes d'imagerie, notamment à l'incroyable plateforme IRM de recherche de Baudot, avec des manips qui donnent à l'IRM des allures de 4 étoiles, Merci Lucette et Jean-Pierre !

Merci à toute l'équipe IRM clinique d'Espagno, les neuroradiologues mais aussi les manips. Merci à toute l'équipe du centre TEP : les médecins nucléaires Pierre Payoux et Anne Hitzel, les radiopharmaciens Mathieu & Mathieu ainsi qu'Anne-Sophie, et les manips.

Merci aux conducteurs des navettes de l'hôpital, qui m'ont tant de fois escorté au fil de mes incessants allers-retours entre services.

Je tiens à remercier aussi et *surtout*, l'ensemble des participants aux protocoles de recherche auxquels j'ai participé : tant les patients que les volontaires sains, ils m'ont vraiment apporté beaucoup sur le plan humain, et je les remercie de leur gentillesse.

Merci aux étudiants (ou ex-étudiants) de labos, ma petite famille toulousaine, qui m'ont fait vivre tant de moments incroyables au cours de cette thèse : merci Perrine, Estelle, Jean, Dji, Rodi, Gab, Seb, Eveu d'être des amis tellement camping ! Merci à ma copine de barrettes Pauline ; merci ma Choulette pour ses voyages fous du coin de la rue au bout du monde ; merci Thomas, ma formidable découverte belge, de mettre autant de couleurs où que tu passes ; merci Mélanie, pour toutes ses années de cohabitation de bureau, pour ces moments d'écoute, ces coups de gueule et ces fous-rires, et pardon pour le quasi mutisme de ces derniers temps, je redeviens « normale » c'est promis !

Merci à tous, je vous aime.

Et merci à tous les autres compagnons de route qui sont avec moi, même de loin : à mes poulettes Chloé, Karen, Maeva et MB, merci d'avoir toujours été là ; en particulier toi Marion, merci de donner au mot amitié tout son sens, d'avoir été cette épaule dont j'ai parfois eu tant besoin, cette oreille toujours à mon écoute, merci d'être cette personne incroyable ; sans oublier les irréductibles niçois, ma Choup, Adri, Diane, Nono. Je pense fort à vous.

Merci à ma famille, toujours à mes côtés, même loin je sais que vous êtes à mes côtés et que vous êtes fiers de moi.

Merci à Toi, mon amour, qui partage ma vie et qui la rend si belle. Merci d'être toujours à mes côtés, même dans les mauvais moments, et de croire toujours en moi comme tu le fais.
I.L.Y.B.

Résumé

La maladie d'Alzheimer reste en 2012 un véritable problème de santé publique. Cette pathologie neurodégénérative est au cœur des nombreux projets de recherche scientifique dans des aspects physiopathologiques, neuropsychologique, d'imagerie ou thérapeutiques tant chez l'animal que chez l'homme. Les neurosciences tentent depuis plusieurs décennies de comprendre les mécanismes de son origine et de son évolution, afin d'arriver à freiner le plus précocement possible les atteintes cognitives, comportementales et la perte d'autonomie qui en découlent. Grâce à de nombreux progrès technologiques, en particulier en neuroimagerie, cliniciens et chercheurs disposent d'un panel d'outils de plus en plus performants pour aider au diagnostic et étendre nos connaissances sur la maladie.

Dans une première partie, nous verrons comment, à l'aide de l'utilisation combinée de marqueurs cliniques, anatomiques, et biologiques, il nous est possible de mieux caractériser une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer prodromale dans les formes sporadiques, et comment ceux-ci nous permettent d'avancer dans la compréhension des processus physiopathologiques à l'origine de la maladie. Nous aborderons ensuite dans une seconde partie le versant génétique de la maladie d'Alzheimer, au travers de deux cas cliniques. Enfin, nous verrons comment, par le biais d'une étude sur le traitement de l'information visuelle, nous pouvons tenter de mieux caractériser certains dysfonctionnements cérébraux impliquant des régions atteintes précocement dans la maladie d'Alzheimer, et ce dans le but d'une meilleure connaissance des réseaux neuronaux atteints.

Abstract

Alzheimer's disease remains in 2012 a real public health issue. This neurodegenerative disease is the focal point of many scientific research projects regarding its physiopathological, neuropsychological, imaging or therapeutic aspects, both in animal or human models. Neuroscience has been trying for decades to understand the mechanisms of its origin and evolution, in order to slow down, at the earliest stages possible, the resulting cognitive and behavioral impairment as well as the autonomy loss. Thanks to numerous technological progresses, in particular in neuroimaging, clinicians and researchers have at their disposal more and more performing tools to help diagnosis and enlarge our knowledge about the disease.

In a first part, we will see how, using combined clinical anatomical and biological markers, we can better define a population of patients affected by sporadic prodromal Alzheimer's disease, and how those markers enable us to go ahead with the understanding of the physiopathological processes causing the disease. We will then address, in a second part, the genetic aspect of Alzheimer's disease, through two clinical cases. Finally, we will see how, by means of a study upon visual information processing, we can try to better assess some of the cerebral dysfunctions that involve early affected regions, with the purpose of a better knowledge of the impaired neuronal networks.

Abréviations

AAC : Angiopathie Amyloïde Cérébrale

ACP : Atrophie Corticale Postérieure

ApoE : Apolipoprotéine E

APNF : Aphasie Primaire Non Fluente

APP : Amyloid Precursor Protein

AV-45 : Florbetapir

DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

FDG : ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose ([¹⁸F]-2-fluoro-desoxy-D-glucose)

HIC : Hématome intra-cérébral

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

PiB : Pittsburgh compound B

PPA : Aphasie Primaire Progressive (en anglais : Progressive Primary Aphasia)

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

SUV : Standardized Uptake Value

SUVr : Standardized Uptake Value normalisée sur une région de référence

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TR : Temps de réaction

Sommaire

<i>Introduction</i>	1
A. Cadre théorique	3
I. Pré-requis : la place du lobe temporal dans la cognition	3
1. Structures anatomiques des lobes temporaux	3
2. Lobe temporal et mémoire	4
3. Lobe temporal et traitement de l'information visuelle	6
II. Présentation de la maladie d'Alzheimer	9
1. Considérations cliniques : des troubles mnésiques au premier plan	9
2. Physiopathologie	11
2.1. Dégénérescences neurofibrillaires	11
2.2. Plaques amyloïdes	14
2.3. Cascade amyloïde	16
3. Imagerie cérébrale de la maladie d'Alzheimer	16
3.1. Imagerie par résonance magnétique	16
3.1.a. Atteinte structurale	16
i Mesure de l'atrophie	16
ii IRM de diffusion	22
3.1.b. IRM fonctionnelle	24
3.2. Imagerie nucléaire	26
3.2.a. Tomographie par émission monophotonique	26
3.2.b. Tomographie par émission de positons	27
i Activation H ₂ O	27
ii Métabolisme cérébral	28
iii Marqueurs de l'amyloïde en Tomographie par Emission de Positons	29
4. Marqueurs biologiques	34

4.1. Marqueurs biologiques du liquide céphalo-rachidien	34
4.2. Autres marqueurs biologiques.....	35
5. Décours temporel	36
6. Facteurs génétiques	37
6.1. Allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E	37
6.2. Mutations génétiques : des formes précoces	37
III. Diagnostic de la Maladie d'Alzheimer.....	40
1. Diagnostic de démence de type Alzheimer	40
Encadré 1 : Caractérisation de la démence selon le DSM-IV (F02.8, 294.1).....	43
Encadré 2 : Critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable.....	44
2. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer au stade prodromal.....	45
Encadré 3 : Critères diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	46
3. Diagnostic préclinique de la maladie d'Alzheimer	49
4. Publication résumée sur le diagnostic précoce	57
B. Partie expérimentale	72
I. Etude en neuroimagerie multimodale de la maladie d'Alzheimer au stade prodromal ...	72
1. Description du projet NIMAD.....	72
1.1. Questions et enjeux	72
1.2. Les modalités du projet	73
1.3. Analyses des données.....	76
1.3.a. Evaluations clinique et neuropsychologique.....	76
1.3.b. Liquide céphalo-rachidien.....	77
1.3.c. Neuroimagerie.....	77
i Analyse visuelle d'inclusion.....	77
ii Analyse statistique post inclusion	77
1.3.d. Classification individuelle à partir de chaque marqueur	79
2. Résultats expérimentaux.....	79

2.1.	Population étudiée	80
2.2.	Etude du profil amyloïde de patients prodromaux hautement sélectionnés	81
2.2.a.	Etude des marqueurs du LCR.....	81
2.2.b.	Etude de la fixation d'AV-45 au niveau de groupe.....	83
i	Résumé de l'étude	83
ii	Florbetapir-PET amyloid imaging in highly selected prodromal Alzheimer's disease patients 85	
2.2.c.	Etude de la fixation d'AV-45 au niveau individuel	104
i	Résumé de l'étude	104
ii	Individual amyloid congruency between CSF sample and florbetapir-PET imaging in highly selected prodromal Alzheimer's disease patients	106
2.2.d.	Compléments d'analyses.....	120
i	Classification individuelle à partir de chaque marqueur	120
ii	Choix de la région de référence.....	121
3.	Discussion	122
3.1.	Profils amyloïdes chez les patients au stade prodromal	122
3.2.	Discussion autour de la méthodologie en TEP	126
3.3.	Critères d'inclusion et hétérogénéité clinique	127
3.4.	Limites de l'étude.....	127
3.5.	Perspectives	128
II.	Les variantes génétiques : des modèles essentiels.....	130
1.	Cas clinique d'une mutation du gène de la PSEN1	130
1.1.	Mutation du gène <i>PSEN1</i> et phénotype.....	130
1.2.	Mutation du gène <i>PSEN1</i> et IRM.....	130
1.3.	Mutation du gène <i>PSEN1</i> et amyloïde.....	131
1.3.a.	Amyloïde en anatomopathologie.....	131
1.3.b.	Amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien.....	131
1.3.c.	Marqueurs in vivo de l'amyloïde	132

1.4.	Résumé de l'article	132
1.5.	MR, 18F-FDG and 18F-AV45 PET correlate with AD <i>PSEN1</i> original phenotype.....	135
2.	Cas clinique d'une mutation du gène <i>APP</i>	142
2.1.	Présentation de l'angiopathie amyloïde cérébrale	142
2.1.a.	Forme sporadique.....	142
2.1.b.	Formes génétiques.....	144
2.2.	Angiopathie amyloïde cérébrale et maladie d'Alzheimer	145
2.2.a.	Formes sporadiques.....	145
2.2.b.	Formes génétiques.....	145
2.3.	Résumé de l'article	146
2.4.	Amyloid imaging with AV45 (¹⁸ F-florbetapir) in a cognitively normal AβPP duplication carrier 149	
3.	Discussion	161
III.	Atteinte des régions temporales internes : une approche visuelle de la maladie	165
1.	Les troubles visuels dans les formes classiques de la maladie d'Alzheimer	165
2.	Etude de l'effet de congruence en vision chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer : Présentation du projet ADVISE	168
2.1.	Contexte scientifique de l'étude	169
2.2.	Présentation de l'effet de congruence : mise en évidence chez le sujet sain	173
2.3.	Implication dans la maladie d'Alzheimer.....	175
3.	Résultats expérimentaux.....	175
3.1.	Etude comportementale préliminaire : évolution de l'effet de congruence au cours du vieillissement.....	175
3.1.a.	Résumé de l'étude	175
3.1.b.	Object recognition in congruent and incongruent natural scenes: a life span study.....	179
3.2.	Etude comportementale de l'effet de congruence chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer : étude en cours	206
3.2.a.	Paradigme de l'étude.....	206
3.2.b.	Résultats préliminaires	207

3.2.c.	Discussion	217
3.3.	Effet de congruence en IRMf : étude en cours	220
3.3.a.	Paradigme de l'étude	221
3.3.b.	Population	222
3.3.c.	Analyses	223
3.3.d.	Résultats préliminaires	223
i	Population.....	223
ii	Evaluation neuropsychologique	224
4.	Discussion	230
4.1.	Etude comportementale dans le vieillissement non pathologique	230
4.2.	Etude comportementale dans la maladie d'Alzheimer	230
4.3.	Limitations et perspectives	231
C.	Conclusion générale	233
	Bibliographie	236
	Table des illustrations	1
	Annexes	i

Introduction

Cela fait un peu plus d'un siècle qu'a été décrite pour la première fois la maladie d'Alzheimer. Désormais largement étudiée dans de très nombreux laboratoires de recherche scientifiques, cette pathologie neurodégénérative, première cause de démence en France (environ 45% des démences et 75% des démences dégénératives), affecterait aujourd'hui 26 à 35 millions de personnes dans le monde, et environ 860 000 personnes en France, constituant un problème de santé publique majeur. L'enjeu principal des recherches neuroscientifiques actuelles est de mieux cibler et comprendre les mécanismes à l'origine de l'évolution de cette pathologie, dans le but ultérieur de pouvoir freiner l'altération cognitive qui en découle, et ce dès les stades les plus précoces.

Populairement connu en tant que « maladie de la mémoire », ses symptômes cliniques peuvent être en réalité bien plus hétérogènes, rendant sa caractérisation parfois complexe. Les progrès technologiques survenus au cours de ces dernières décennies ont permis le développement de nouvelles approches et de nombreuses avancées importantes dans le cadre des pathologies neurodégénératives. De nos jours, cliniciens et chercheurs disposent d'un panel d'outils de plus en plus performants pour aider au diagnostic et étendre nos connaissances sur la maladie. En particulier, les progrès en neuroimagerie sont pour beaucoup dans ces nouvelles découvertes : grâce à des machines très perfectionnées, il est maintenant possible d'étudier d'un point de vue à la fois structurel mais aussi fonctionnel le cerveau de patients, et ce de façon non invasive.

En utilisant de façon combinée des marqueurs cliniques, anatomiques, et biologiques, il devient alors possible de mieux caractériser une population de patients, et d'intégrer, de façon plus globale, différentes informations, ceci dans le but d'une approche plus systémique des résultats.

Une grande partie de nos travaux s'est basée sur ces techniques d'imagerie cérébrale. Dans ce travail, nous présenterons tout d'abord les différents aspects qui caractérisent la maladie d'Alzheimer telle qu'elle est classiquement connue, et parlerons des difficultés pour établir un diagnostic fiable, notamment du fait de l'hétérogénéité des profils cliniques des patients. Nous étudierons tout particulièrement le profil de patients aux stades les plus précoces de la maladie.

Puis nous parlerons d'un aspect tout à fait particulier de la maladie d'Alzheimer, qui est son versant génétique. Nous verrons que si elles représentent une très faible proportion des cas, les formes familiales de maladie d'Alzheimer n'en sont pas moins des éléments d'information majeurs pour la recherche, constituant des modèles d'étude essentiels à la compréhension de la maladie.

Enfin nous verrons qu'il existe également d'autres approches pour étudier les éventuelles altérations cognitives qui surviennent lors de la maladie : l'étude d'autres fonctions que les fonctions mnésiques peut aussi permettre de caractériser des dysfonctionnements cérébraux, ouvrant la porte à de nouvelles avancées dans la compréhension des réseaux neuronaux impliqués dans la pathologie. C'est le cas du traitement de l'information visuelle, faculté qui implique en partie des régions cérébrales spécifiques, classiquement premières cibles des atteintes lésionnelles typiques de la maladie. Nous nous pencherons en détail sur cet aspect, au travers d'une tâche de catégorisation visuelle.

A. Cadre théorique

I. Pré-requis : la place du lobe temporal dans la cognition

Le lobe temporal joue de très nombreux rôles dans les fonctions cognitives, telles que l'audition, le langage, la perception visuelle, et la mémoire. Il présente de plus un rôle central dans l'apparition et le décours temporel de la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi nous allons commencer par décrire cette structure cérébrale, non seulement d'un point de vue anatomique, mais également d'un point de vue fonctionnel, en détaillant son implication dans les deux domaines cognitifs qui vont principalement nous intéresser dans ce travail : la mémoire, et la perception visuelle.

1. Structures anatomiques des lobes temporaux

Les deux lobes temporaux sont situés dans la partie latérale inférieure du cerveau, à l'arrière des lobes frontaux et au-dessous des lobes pariétaux. Le sillon latéral (aussi appelé scissure de Sylvius) en constitue la frontière. En arrière du lobe temporal se trouve le lobe occipital (cf. Annexe 1 : Anatomie cérébrale).

Chaque lobe temporal est défini par cinq circonvolutions (ou gyri) principales : sur la face latérale se trouvent (de haut en bas) le gyrus temporal supérieur (T1), le gyrus temporal moyen (T2), et le gyrus temporal inférieur (T3) (Figure 1A et C); sur la face médiane se trouvent le gyrus fusiforme (T4) et le gyrus parahippocampique (T5) (Figure 1B et C). Nous allons nous focaliser sur les structures du lobe temporal médian, premières régions lésées dans la MA. Le *gyrus* parahippocampique se situe sous l'hippocampe (Amaral, 1999), et regroupe les structures dites sous-hippocampiques : le cortex entorhinal, le cortex périrhinal, et le cortex parahippocampique (Figure 1D).

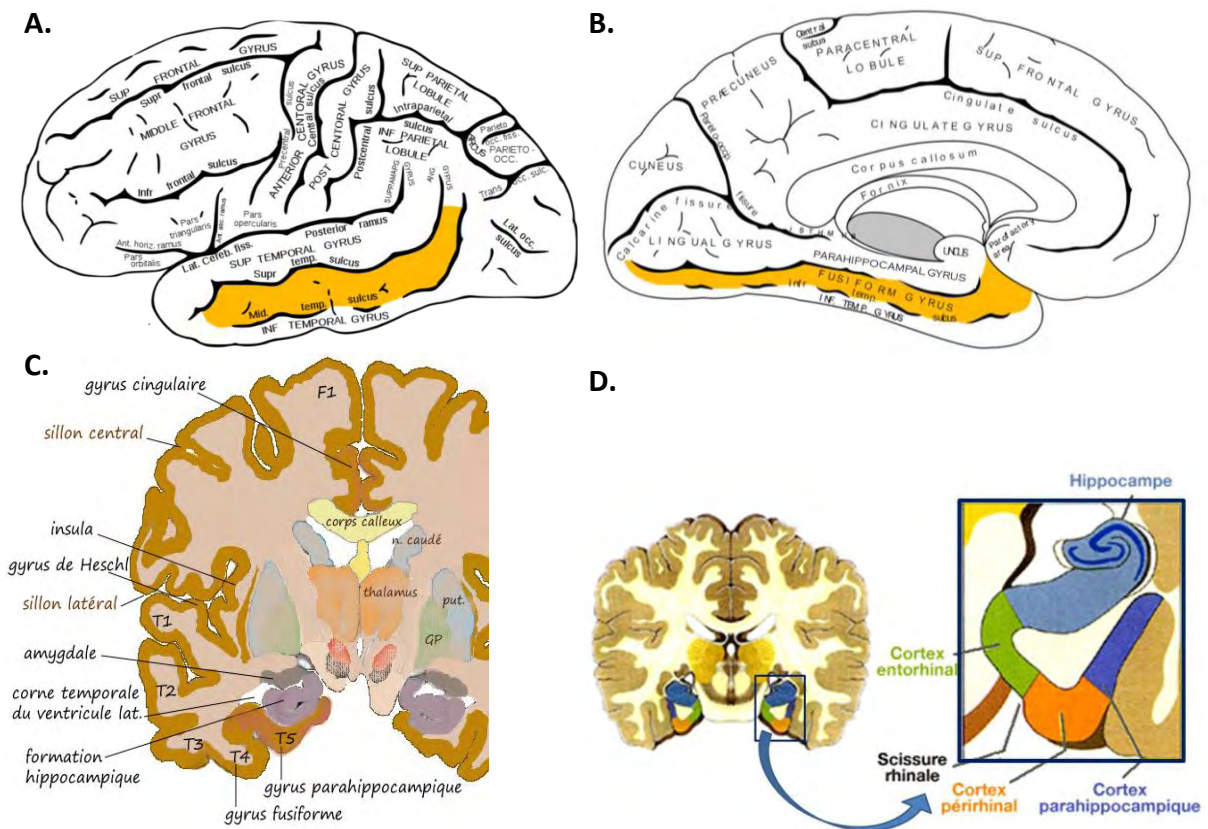


Figure 1 : Anatomie du lobe temporal.

A. Vue sagittale de la face latérale du lobe temporal. La structure en orange est le gyrus temporal moyen. **B.** Vue sagittale du lobe temporal médian (face interne du lobe temporal). La structure en orange est le gyrus fusiforme. **C.** Vue coronale du cerveau présentant les cinq gyri temporaux. T1= gyrus temporal supérieur ; T2= gyrus temporal moyen ; T3= gyrus temporal inférieur ; T4= gyrus fusiforme ; T5= gyrus parahippocampique ; GP = globus pallidus (pallidum) ; put = putamen ; n. caudé = noyau caudé. (putamen et noyau caudé forment le striatum) **D.** Vue coronale des structures temporales internes.

Source des images : commons.wikimedia.org (A & B) ; fr.wikipedia.org (C) ; http://www.vetopsy.fr/comp/mem/mlt_bn3hippo.php (D).

2. Lobe temporal et mémoire

De nombreuses études de cas lésionnels chez l'Homme (Moscovitch et al., 2006; Spiers et al., 2001; Squire and Bayley, 2007), en partie aidées par l'utilisation récente de la neuroimagerie, mais aussi l'étude de modèles animaux (Aggleton and Brown, 1999; Aggleton and Pearce, 2001; Eichenbaum et al., 1996; Squire and Zola-Morgan, 1991) ont grandement aidé à définir l'implication du lobe temporal dans les processus mnésiques, et préciser des modèles.

Un des cas d'amnésie antérograde les plus célèbres et les plus étudiés est celui du patient HM, décrit pendant plus de 50 ans. Il présentait une atteinte très sévère de la mémoire déclarative des suites d'une résection chirurgicale bilatérale des structures du lobe temporal médian (LTM). Du fait de l'absence d'autres troubles cognitifs chez ce patient en dehors de son amnésie, il a longtemps été postulé que les structures du LTM ne participaient à aucune autre grande fonction cognitive. Nous verrons que ce n'est en réalité pas le cas.

De nombreux autres cas d'amnésie ont été rapportés, à partir desquels ont été établis plusieurs modèles de mémoire déclarative. Différentes théories s'affrontent sur le sujet, et même si certains modèles apparaissent plus complémentaires que contradictoires, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus. Dans un modèle anatomo-fonctionnel, Mishkin et collaborateurs suggèrent que l'hippocampe aurait un rôle dans la mémoire épisodique, alors que les structures sous-hippocampiques auraient quant à elles un rôle dans la mémoire sémantique (Mishkin et al., 1997). Il s'agit d'un modèle hiérarchique, puisque les régions sous-hippocampiques sont afférentes à l'hippocampe. Par ailleurs, il distingue la notion de mémoire topographique, régie par le cortex parahippocampique, et de mémoire décontextualisée, régie par les cortex entorhinaux et périrhinaux. La première serait relative aux informations « spatiales » en général, tandis que la seconde serait relative au sentiment de « familiarité¹ », qui ne nécessite pas de rappeler un contexte. Cela suggère que de nouvelles connaissances sémantiques pourraient être acquises indépendamment de l'hippocampe. Mais certaines études vont à l'encontre de ce modèle, rapportant des troubles de la mémoire sémantique dans des cas de lésion hippocampique isolée (Manns et al., 2003b).

Parallèlement, des études menées sur la mémoire déclarative dans des tâches de reconnaissance et de rappel vont suggérer que ces deux traits sont régis par des mécanismes distincts. De fait, des lésions isolées de l'hippocampe entraînent un trouble du rappel avec préservation des performances en reconnaissance. Yonelinas et collaborateurs proposent alors un modèle selon lequel le sentiment de familiarité dépendrait des structures sous-hippocampiques antérieures, alors que la « récollection² » dépendrait de l'hippocampe (Yonelinas, 2002). Mais à nouveau, des résultats viennent contredire cette théorie : des

¹ La familiarité est un processus permettant de déterminer qu'un stimulus a déjà été vu, indépendamment du rappel du contexte (par exemple : « je connais ce visage, mais je ne sais plus où je l'ai vu »)

² La récollection (« recollection » en anglais) fait référence au processus permettant de réactiver le contexte complet associé au stimulus.

Définitions issues de Barbeau E, Puel M, Pariente J. 2010. La mémoire déclarative antérograde et ses modèles. *Revue Neurologique* 166(8-9):661-672.

chercheurs obtiennent des résultats opposés, avec des lésions isolées de l'hippocampe qui entraînent une incapacité à reconnaître de nouveaux stimuli (Manns et al., 2003a; Manns and Squire, 1999). D'autres études suggèrent une implication de l'hippocampe à la fois dans les processus de reconnaissance et dans ceux de familiarité (Wais et al., 2006).

Enfin le modèle d'Eichenbaum et al. suggère un rôle des structures sous-hippocampiques dans la mémoire des items uniques, indépendamment du contexte spatial et temporel, tandis que l'hippocampe aurait un rôle intégrateur, de la mémorisation des relations entre items (Eichenbaum et al., 1996).

S'il est évident que les structures du LTM ont un rôle clé dans la mémoire déclarative, il est difficile au vu de ces résultats d'affirmer le rôle relatif de chacune des structures, et d'autres investigations sont nécessaires.

De plus, des études s'accordent maintenant à dire que ces structures temporales ne sont pas un système isolé régissant la mémoire déclarative, mais font partie d'un vaste réseau s'étendant aux autres lobes cérébraux.

3. Lobe temporal et traitement de l'information visuelle

Les structures du LTM ont longtemps été associées uniquement à la consolidation de la mémoire déclarative. Durant ces quinze dernières années, de nombreuses études ont démontré chez le modèle animal et chez l'Homme que ces structures ne sont pas seulement impliquées dans la mémoire, mais également dans la perception visuelle (Aminoff et al., 2007; Epstein et al., 1999). Cette découverte a fortement remodelé la conception initiale des fonctions supportées par le LTM (Barense et al., 2005; Graham et al., 2006; Squire et al., 2004). En effet, deux voies distinctes du traitement de l'information visuelle ont été mises au jour (Ungerleider and Haxby, 1994) : une voie visuelle ventrale, responsable du traitement des informations de forme et de couleur dans un but ultime de reconnaissance d'objets, de scènes (Desimone et al., 1985) ; cette voie est complémentaire d'une voie dorsale, supportant les informations de spatialité et de mouvement (Goodale and Humphrey, 1998). La voie visuelle ventrale part du cortex visuel dans le lobe occipital et se projette vers les structures temporales (Figure 2) (Suzuki and Amaral, 2004). Elle permettrait notamment le traitement de scènes visuelles naturelles, en particulier l'identification des différents objets présents dans la scène et l'identification du contexte général de la scène (Grill-Spector and Malach, 2004). Il est à noter que la reconnaissance des visages semble plutôt le propre du gyrus fusiforme. Ce

dernier semble lié à la fois à la reconnaissance des visages, mais aussi dans une certaine mesure à la reconnaissance d'objets, ceci via des sous-régions anatomo-fonctionnelles distinctes. Le lobe temporal se retrouve donc impliqué dans le traitement perceptif dit « de haut niveau³ », qui concerne des stimuli complexes. Chaque structure du LTM a son importance dans les différents processus visuels. Ainsi, des lésions dans les structures du LTM peuvent entraîner un déficit de performance sur des tâches de discrimination de stimuli visuels (Barens et al., 2005) ou de discrimination de scènes présentées en réalité virtuelle (Graham et al., 2006).

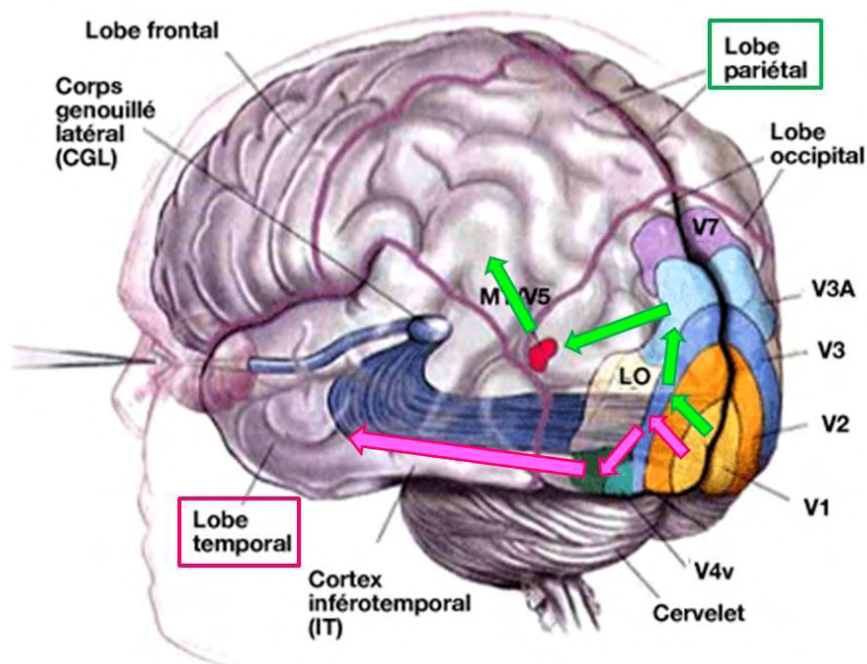


Figure 2 : Représentation schématique simplifiée des voies visuelles.

La voie visuelle ventrale est représentée à l'aide des flèches roses, et la voie dorsale à l'aide des flèches vertes.

V1= cortex visuel primaire. Reçoit les stimuli visuels provenant des yeux

V2= cortex visuel secondaire. Traite les formes complexes.

V3 : Traite les informations relatives à l'orientation, aux angles. C'est le point de séparation des voies ventrales et dorsales.

V3A : Collecte les informations relatives au mouvement et à la direction

V4v : Assure la distinction des formes et des couleurs. Elle fait partie de la voie ventrale

V5 (ou MT) : Enregistre la direction des mouvements. Elle fait partie de la voie dorsale

³ les caractéristiques « haut niveau » s'opposent aux caractéristiques « bas niveau » qui correspondent aux caractéristiques de base d'un stimulus tels que le contraste, la couleur, le contour, l'orientation...

Les caractéristiques haut niveau intègrent les informations bas niveau pour un traitement approfondi de l'information, comme l'analyse mouvement, la reconnaissance d'un objet familier, etc...

Selon plusieurs travaux, l'hippocampe serait impliqué dans la discrimination spatiale des scènes : des lésions de l'hippocampe vont altérer l'identification de scènes dans une tâche où des scènes sont comparées selon différents angles de vue, sans faire appel aux processus mnésiques (Graham et al., 2006; Lee et al., 2005; O'Neil et al., 2009). Le cortex parahippocampique quant à lui participerait au traitement des informations visuo-spatiales (Anderson et al., 1991). Des études en IRMf rapportent que le cortex parahippocampique semble s'activer préférentiellement lors de la présentation d'une scène (paysage, scène de rue, scène d'intérieur) plutôt que lors de la présentation d'autres types de stimuli tels qu'un visage (Epstein and Kanwisher, 1998; Henderson and Hollingworth, 1999). Plus spécifiquement, une sous-partie du cortex parahippocampique appelée *PPA* pour « parahippocampal place area » a été caractérisée (Epstein and Kanwisher, 1998), et se retrouve spécifiquement activée lors du traitement visuel de scènes (Epstein et al., 1999), et plus particulièrement lors du traitement de l'interaction objet/contexte (Aminoff et al., 2007). Dans une étude en 2004, Goh et al. montrent une augmentation de l'activité de la PPA lors de la vision passive d'images d'objets dans un contexte chez des sujets jeunes (Goh et al., 2004). Ainsi, des lésions dans cette région peuvent entraîner un déficit de la reconnaissance de scènes, malgré une reconnaissance préservée d'un objet individuel qui se trouverait dans la scène. En ce qui concerne le cortex périorhinal, il semble impliqué dans la perception des objets, notamment dans la discrimination d'objets partageant un grand nombre de traits (Barense et al., 2005; Bartko et al., 2007; Lee et al., 2006). Enfin, le cortex entorhinal semble recevoir des informations concernant à la fois l'objet et sa localisation spatiale (Suzuki et al., 1997).

Bien que la plupart des études en recherche s'intéressent à l'implication du lobe temporal dans la perception visuelle et son rôle dans la mémoire de façons disjointes, les deux problématiques sont pourtant très étroitement liées. En effet, la moindre tâche de reconnaissance visuelle d'objets fait appel aux connaissances sémantiques acquises. Suzuki va même jusqu'à affirmer que les résultats d'études décrivant le rôle du lobe temporal médian dans la perception visuelle ne sont pas convaincants, d'une part car l'étendue réelle des dommages dans les études lésionnelles demeure généralement incertaine, mais aussi du fait qu'il est très difficile de séparer clairement la composante mnésique des capacités perceptuelles dans de nombreux paradigmes expérimentaux (Suzuki, 2009; Suzuki and Baxter, 2009). Il est donc très important de bien choisir les paramètres utilisés pour évaluer l'implication du LTM dans ces processus cognitifs.

II. Présentation de la maladie d'Alzheimer

La Haute Autorité de Santé (HAS – ex Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé « ANAES ») définit la maladie d'Alzheimer (MA) comme « une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et des lésions neuropathologiques spécifiques ».

Cette maladie fut écrite pour la première fois en 1907 par le médecin allemand Alois Alzheimer (1864-1915). La forme de MA la plus fréquente, et aussi la plus connue, est la forme sporadique. Celle-ci survient de façon spontanée, sans cause connue, et généralement après l'âge de 65 ans, à partir duquel le risque d'occurrence augmente d'années en années.

Une seconde forme de MA, beaucoup plus rare, est la forme dite « familiale ». Constituant moins de 1% des cas, elle a une origine génétique déterminée. Elle affecte généralement des personnes plus jeunes, et montre une pénétrance totale (Tanzi and Bertram, 2005). Afin de simplifier la lecture, le terme « maladie d'Alzheimer » fera référence dans ce manuscrit à la forme sporadique de la maladie, et lorsque les formes génétiques seront abordées, cela sera précisé explicitement.

La MA se caractérise par plusieurs aspects, à la fois cliniques, structurels, fonctionnels, et physiologiques. Nous allons les détailler ci-dessous, puis tenter de dresser le schéma général issu de ces différents tableaux.

1. Considérations cliniques : des troubles mnésiques au premier plan

La première plainte classiquement rapportée par les patients atteints de MA est un trouble de mémoire, principalement de la mémoire épisodique. Ce type de mémoire à long terme, initialement décrite par Endel Tulving, fait référence à la mémoire des événements personnellement vécus, resitués dans leur contexte temporel et spatial d'acquisition, et est associé à une conscience auto-noétique⁴ (Tulving, 2002). Ces troubles précoces dans la MA affectent essentiellement le souvenir d'évènements récents, tandis que les évènements les plus anciens sont préservés. Au cours du temps, l'altération de l'état cognitif va se poursuivre. Les

⁴ la conscience auto-noétique est la capacité à prendre conscience de son existence et sa propre identité dans le temps subjectif, et d'avoir ainsi une impression subjective du souvenir.

troubles de mémoire, originellement isolés, s'aggravent progressivement puis s'accompagnent d'autres troubles affectant divers domaines de la cognition : des troubles d'ordre phasiques, praxiques, gnosisiques. D'autres sphères peuvent également être atteintes chez certains patients, telles que les fonctions exécutives et attentionnelles (Binetti et al., 1996; Greene et al., 1995; Rizzo et al., 2000a).

Ces atteintes cognitives s'accompagnent généralement d'atteintes psycho-comportementales : vont survenir des modifications thymiques (apathie, irritabilité), des troubles visuels (visuo-spatiaux, visuo-perceptifs) et des troubles du comportement (agitation, desinhibition). On peut également observer des troubles du sommeil et des troubles de l'appétit. Ces troubles sont le plus souvent évalués par les cliniciens à l'aide du questionnaire NPI (Neuro-Psychiatric Inventory), qui rapporte à la fois la fréquence des troubles, leur gravité, et leur retentissement sur le quotidien (Cummings et al., 1994).

Le déclin cognitif décrit va peu à peu engendrer une perte d'autonomie. Cependant la progression des troubles neuropsychologiques est non seulement variable au cours du temps mais également variable d'un patient à un autre. Certains patients peuvent avoir des phases « en plateau » plus ou moins longues avec très peu de modifications apparentes de leur état clinique alors que d'autres s'aggravent plus vite. Aux stades les plus avancés, le patient va perdre toute capacité à communiquer et devenir mutique.

On distingue plusieurs stades cliniques d'évolution de la maladie. On définit une première période au début des symptômes appelée phase « pré-démontielle » ou phase « prodromale ». Elle se caractérise par des troubles de la mémoire relativement isolés, avec pas ou peu d'atteinte des autres fonctions cognitives, et une totale préservation de l'autonomie quotidienne. Ce stade clinique remplace peu à peu ce que l'on nommait le stade « MCI » (pour Mild Cognitive Impairment) amnésique : celui-ci regroupait les patients avec un trouble mnésique léger isolé, constituant ainsi ce qui semblait être une population d'individus aux stades précoces de la MA (Petersen, 2004). Mais la très grande variabilité de pathologies en réalité regroupées sous ce concept de MCI a conduit à une définition plus restrictive, et l'on parle aujourd'hui de phase prodromale. Après cette phase prodromale survient la phase démontielle, où d'autres sphères cognitives sont touchées, et où l'autonomie du patient est engagée. Cette phase démontielle peut se subdiviser en « légère », « modérée » et « sévère », en fonction de l'importance de l'altération cognitive. Habituellement, les cliniciens utilisent le score au test neuropsychologique Mini-Mental State Examination (MMSE) de Folstein

(épreuve évaluant l'efficacité globale sur 30 points) pour établir les frontières entre ces trois stades : un score compris entre 18 et 24 correspond en général à un stade de démence légère, entre 10 et 18 à un stade de démence modérée et enfin un score inférieur à 10 correspond à un stade de démence sévère (Folstein et al., 1975).

Si l'étude des symptômes est un bon indice pour caractériser une MA, elle n'est toutefois pas suffisante, et nécessite la prise en compte d'autres paramètres. Cela est d'autant plus vrai que, d'une part, malgré un profil classiquement initié par un trouble de mémoire épisodique, s'observe en pratique une grande hétérogénéité de profils cliniques au sein de la MA (Galton et al., 2000; Stopford et al., 2008). D'autre part, ce trouble de mémoire n'est pas le seul fait de la MA, et se retrouve dans d'autres pathologies neurologiques (démences vasculaires, encéphalites, démences à corps de Lewy...). Tout cela rend d'autant plus difficile le diagnostic clinique de la maladie et nécessite la combinaison d'autres outils.

2. Physiopathologie

Deux types de lésions cérébrales sont observés en histologie dans la maladie d'Alzheimer : les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et les plaques amyloïdes. Il est désormais admis que ces lésions sont les déclencheurs de la survenue d'autres processus pathologiques, qui seront décrits plus loin. Toutefois les phénomènes à l'origine de l'apparition de ces lésions ne sont pas encore connus, et l'influence des DNF et des plaques sur la cascade neurodégénérative est encore à l'étude.

2.1. Dégénérescences neurofibrillaires

Leur apparition serait due à une augmentation de la capacité de phosphorylation de la protéine tau (constituant essentiel à stabilité du cytosquelette et au transport axonal rapide). Hyperphosphorylée, cette protéine tau se détache des microtubules pour se conformer en paire de filaments hélicoïdaux pathologiques, s'agrégeant en amas de neurofibrilles : les DNF (Figure 3). Les substances nécessaires au fonctionnement du neurone ne pouvant plus lui être acheminées, il finit par mourir. Ce processus de dégénérescence est lié à l'âge et à la vulnérabilité neuronale de certaines régions cérébrales. Il est possible de l'observer chez l'Homme dès l'âge de 50 ans, et de façon systématique dans les régions hippocampiques à

partir de 75 ans (Delacourte et al., 1999). En revanche les mécanismes déclencheurs de l'apparition pathologique de ces lésions demeurent méconnus.

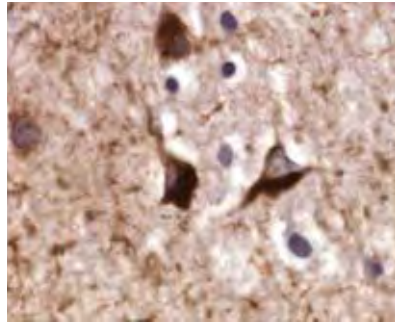


Figure 3 : Dégénérescences neurofibrillaires révélées en immunohistochimie par des anticorps anti- tau.

D'après (Serrano-Pozo et al., 2011).

L'apparition des DNF débute dans le cortex temporal (pôle temporal, cortex temporal inférieur puis temporal moyen) (Delacourte et al., 1999). La progression des DNF va suivre un pattern spatio-temporel caractéristique au sein du cortex, qui semble expliquer le développement des signes cliniques. Jusqu'à présent, seules les DNF se sont clairement montrées corrélées avec les manifestations cliniques (Arriagada et al., 1992; Bierer et al., 1995; Giannakopoulos et al., 2003). Selon les premières études anatomopathologiques de Braak et Braak, l'évolution des DNF se ferait selon six stades principaux stéréotypiques : apparition des DNF dans les régions temporales internes telles que les cortex entorhinal et perirhinal (stade 1), l'aire CA1 de la corne d'Ammon dans l'hippocampe (stade 2), puis dans le subiculum et d'autres structures limbiques comme l'amygdale, le thalamus (stade 4), pour finalement s'étendre jusqu'aux aires associatives (stade 5), et enfin les aires sensorielle primaire, motrice, et visuelles (stade 6), ainsi que d'autres structures sous-corticales telles que le striatum et la substance noire (pour des rappels anatomiques, voir Annexe 1 : Anatomie cérébrale). Il est possible de tout résumer en trois grands stades : transentorhinal, limbique et enfin néocortical (Braak and Braak, 1991) (Figure 4A).

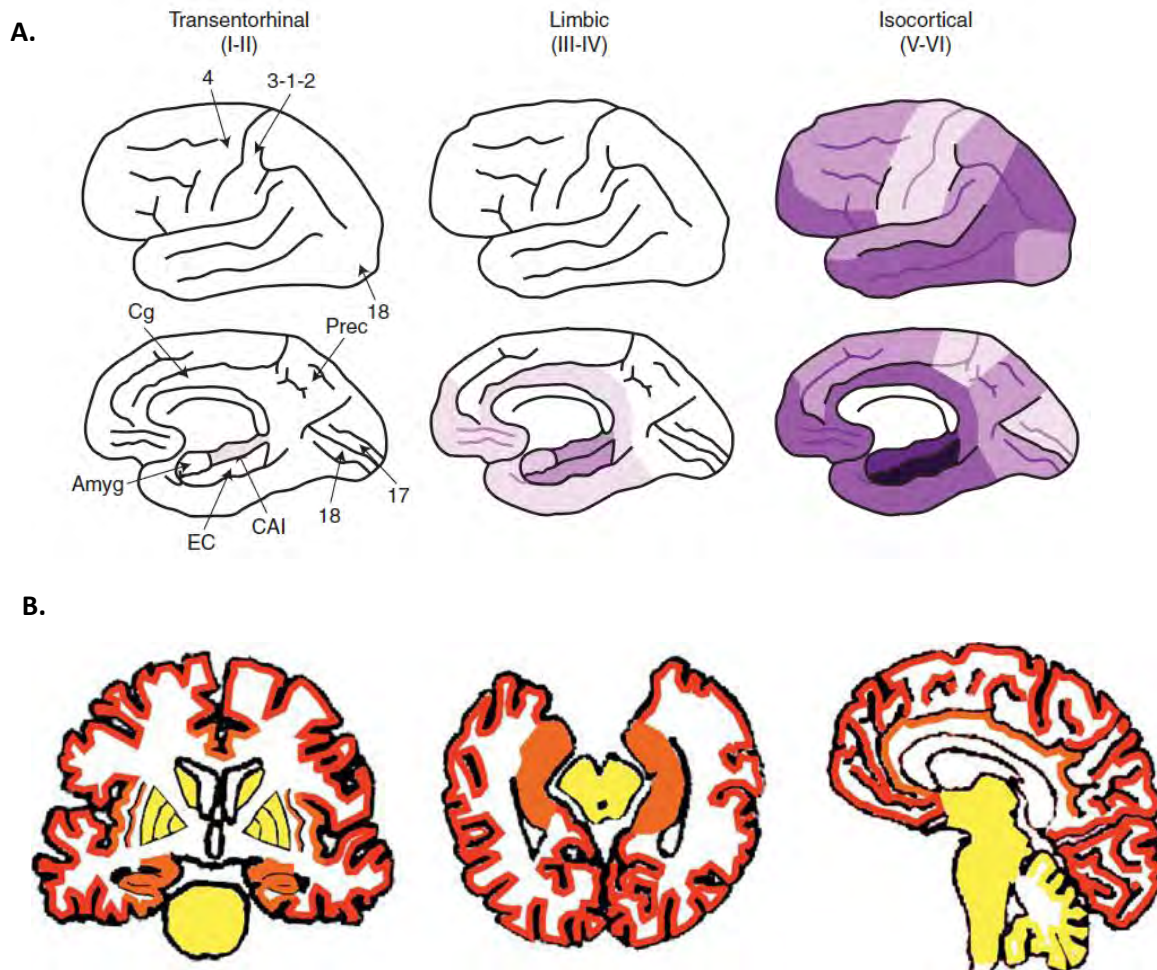


Figure 4 : Pattern spatio-temporel des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

A. Progression des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) selon les stades transentorhinal, limbique et néocortical (isocortical). L'ombrage indique la distribution des DNF, les couleurs plus sombres représentant des densités croissantes. **B.** Progression des plaques amyloïdes. Sont présentées, de gauche à droite, les vues coronale, axiale, et sagittale du cerveau. Le stade néocortical est représenté en rouge, le limbique en orange, et le sous-cortical en jaune. Amyg = amygdale ; EC = cortex entorhinal ; CA1= aire hippocampique 1 de la corne d'Ammon ; Cblm = Cervelet ; Cd = noyau caudé ; Cg = cortex cingulaire ; Cl = claustrum ; Die = Diencéphale ; Gpe = Pallidum externe ; Gpi = Pallidum interne ; Hipp = Hippocampe ; Ins = Insula ; Med = Medulla ; Mid = Midbrain ; Prec = precuneus ; Put = Putamen ; 3-1-2 = cortex sensoriel primaire ; 4 = cortex moteur primaire ; 17 = cortex visuel primaire ; 18 = cortex visuel associatif.

Ces schémas sont issus de la revue de Serrano-Pozo et al. en 2011 (Serrano-Pozo et al., 2011).

2.2. Plaques amyloïdes

Il faudra attendre les années 80 pour que la nature de ces lésions soit clairement décrite (Glennner and Wong, 1984). Elles correspondent à l'accumulation extracellulaire anormale du peptide amyloïde- β ($A\beta$) sous une forme à 42 acides aminés : $A\beta_{42}$. Cette protéine résulte d'un clivage anormal par des bêta-sécrétases et gamma-sécrétases d'une glycoprotéine membranaire, l'Amyloïd Precursor Protein (APP) (Figure 5).

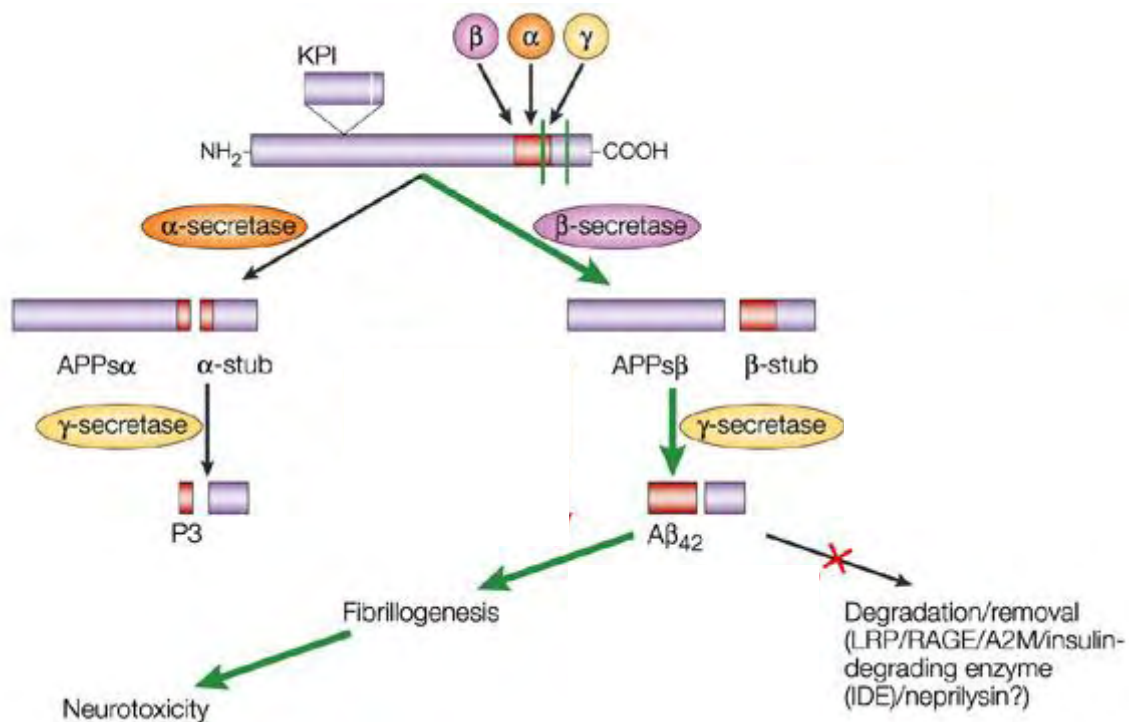


Figure 5 : Schéma représentatif du clivage de la protéine APP par trois sécrétases : α , β , γ .

D'après Sisodia & St-George-Hyslop (Sisodia and St George-Hyslop, 2002)

La forme $A\beta_{42}$ du peptide est celle qui montre la plus grande propension à s'aggréger, formant ainsi les plaques amyloïdes. A noter qu'il existe une autre forme de peptide amyloïde, l' $A\beta_{40}$, issu lui aussi du clivage de l'APP, et présent en faible proportion dans les plaques. Cette forme, non pathologique, est prédominante dans la charge amyloïde libre totale retrouvée dans le cerveau (environ 40% d' $A\beta_{40}$ contre 10% d' $A\beta_{42}$). L'amyloïde- β sous forme diffuse est classiquement retrouvée dans le cerveau de sujets âgés sains ; en

revanche, les plaques (« dense-core plaques ») sont, elles, un marqueur typique de la MA (Figure 6).

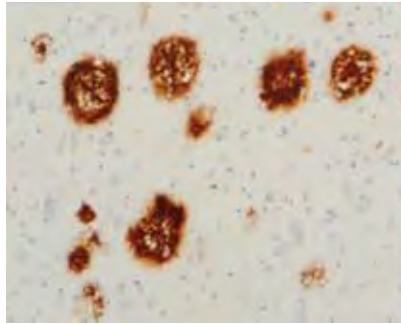


Figure 6 : Plaques amyloïdes β révélées en immunohistochimie par des anticorps anti-amyloïde β .

D'après (Serrano-Pozo et al., 2011).

Des dépôts amyloïdes se retrouvent dans différentes maladies neurodégénératives dites « amyloïdopathies ». Celles-ci peuvent notamment survenir dans un cadre vasculaire : c'est le cas de l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) sporadique. Cette maladie, qui peut se présenter sous différentes formes cliniques, est causée par des dépôts de peptide $A\beta$ sur la paroi des vaisseaux. L'accumulation des plaques amyloïdes dans la MA se produit en revanche essentiellement dans le néocortex. Si elle est moins stéréotypée que celle des DNF, leur progression peut également se subdiviser en différents stades. Dans leurs travaux de 2002, Thal et al. proposent cinq stades : les dépôts débuteraient de façon étendue dans le néocortex (stade 1), pour ensuite atteindre des régions plus internes telles que le cortex entorhinal, l'amygdale, l'insula, le cortex cingulaire (stade 2) ; puis, à une phase clinique plus avancée, des noyaux sous-corticaux seraient touchés, comme le striatum, le thalamus et l'hypothalamus (stade 3), suivis d'autres noyaux du tronc cérébral (stade 4), et enfin le pont et le cervelet (stade 5). On peut également résumer ces stades en stades néocortical, limbique, et sous-cortical (Figure 4B). Dans la littérature, la charge cérébrale amyloïde n'apparaît pas corrélée avec l'altération cognitive. L'hypothèse avancée est que le dépôt de plaques serait un phénomène survenant bien avant les tout premiers symptômes (Villemagne et al., 2011), et qu'au commencement de ceux-ci, voire dès la phase infra-clinique, le dépôt atteindrait un plateau.

2.3. Cascade amyloïde

En 1992, Hardy et Higgins ont posé l'hypothèse de la cascade amyloïde (Hardy and Higgins, 1992), modèle désormais largement repris dans d'autres travaux : celui-ci considère la production puis l'agrégation d'amyloïde- β comme phénomène à l'origine des autres atteintes cérébrales qui surviennent dans la MA. Les pathologies associées à la protéine tau (tauopathies), sont alors considérées comme pouvant être un des processus en aval de cette cascade amyloïde (Figure 7).

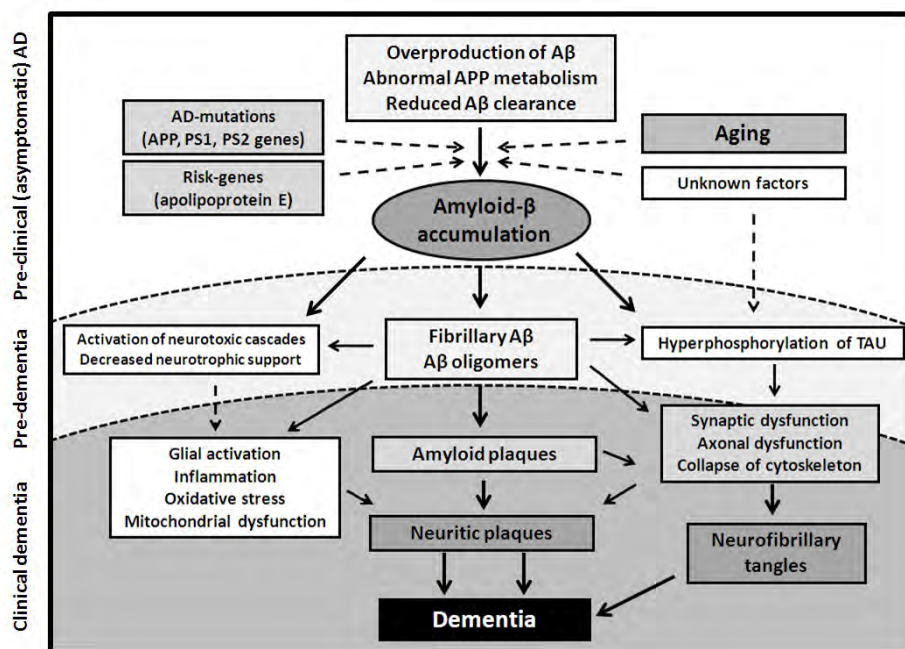


Figure 7 : Illustration de la cascade amyloïde.

Illustration issue de la revue (Forlenza et al., 2010).

3. Imagerie cérébrale de la maladie d'Alzheimer

3.1. Imagerie par résonance magnétique

3.1.a. Atteinte structurale

i Mesure de l'atrophie

La MA est ainsi au cœur d'un processus neurodégénératif qui va entraîner une mort neuronale selon un pattern spécifique. Dès les premiers examens post-mortem il y a quelques dizaines d'années, on observait déjà une atrophie corticale qui semblait prototypique. En effet, classiquement, cette atrophie va toucher de façon plus précoce et plus sévère le lobe temporal médian (Scheff and Price, 1993; Scheff et al., 2006). Cela concorde avec la présence précoce

des DNF dans cette région, comme nous venons de le voir, ainsi qu'avec les premiers troubles cognitifs d'ordre mnésique, étant donné l'implication du lobe temporal dans la mémoire. Le phénomène d'atrophie va peu à peu s'intensifier puis s'étendre à d'autres régions du cortex cérébral.

Cette atrophie va être décrite en détails à l'aide d'analyses en imagerie cérébrale. En effet, grâce au développement de la neuroimagerie, il est désormais possible d'observer, du vivant du patient et de façon très précise, l'atrophie corticale et son évolution (voir la revue détaillée de Lehericy et al. (Lehericy et al., 2007)). Ainsi les premiers scanners et maintenant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) retrouvent cette atrophie dans la MA, qui affecte en premier lieu les structures temporales (Figure 8). La précision des machines actuelles permet des acquisitions d'images à très bon contraste tissulaire et de très bonne résolution, pouvant aller bien en deçà du millimètre. Afin d'évaluer l'importance de cette atrophie, des échelles d'analyse visuelle ont été créées, établissant des degrés de sévérité de l'atrophie (Scheltens et al., 1992). Bien que ces échelles puissent présenter une grande part de subjectivité, leur utilisation est simple et très rapide, ce qui les rend tout à fait applicables à une pratique clinique. Elles demeurent ainsi un outil utile de l'imagerie en routine clinique.

Ces analyses visuelles ne procurent toutefois pas de mesures précises du volume des régions d'intérêt. Grâce à de très nombreuses études de recherche en imagerie, des outils de quantification manuels, semi-automatisés et automatisés ont été développés pour permettre une analyse plus fine de l'atrophie.

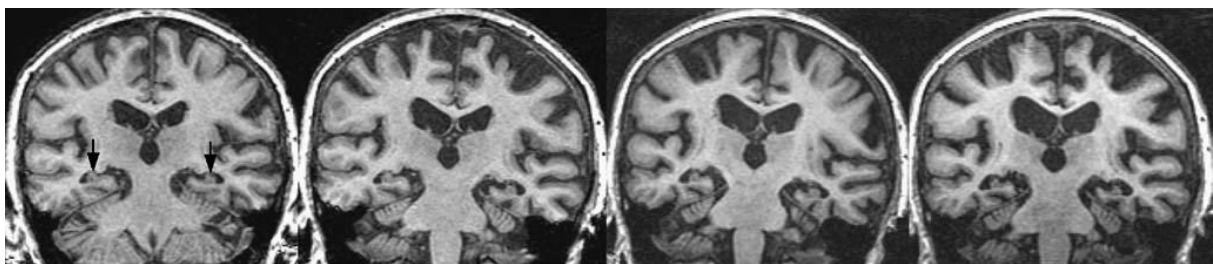


Figure 8 : Progression de l'atrophie cérébrale au cours du temps chez un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer.

De gauche à droite sont présentées les images en séquence T1 d'exams d'imagerie par résonance magnétique, acquises annuellement. On note une atrophie hippocampique et parahippocampique croissante ainsi qu'un élargissement des ventricules et des sillons corticaux au cours du temps. Les flèches noires pointent les hippocampes. D'après (Lehericy et al., 2007).

- Volumétrie du lobe temporal médian

Divers méthodes de segmentation manuelle des structures temporales internes ont été développées afin d'en mesurer les volumes de façon très fine (Figure 9) (Frisoni et al., 2008; Insausti et al., 1998; Pruessner et al., 2002; Pruessner et al., 2000). Certaines études vont montrer l'intérêt de la volumétrie par segmentation manuelle pour évaluer l'atrophie temporale dans la MA (Jack et al., 1999). Mais si cette méthode apparaît alors comme le gold standard de la volumétrie, elle n'en demeure pas moins très coûteuse en temps, et nécessite une bonne reproductibilité, pour un même examinateur, et entre examinateurs.

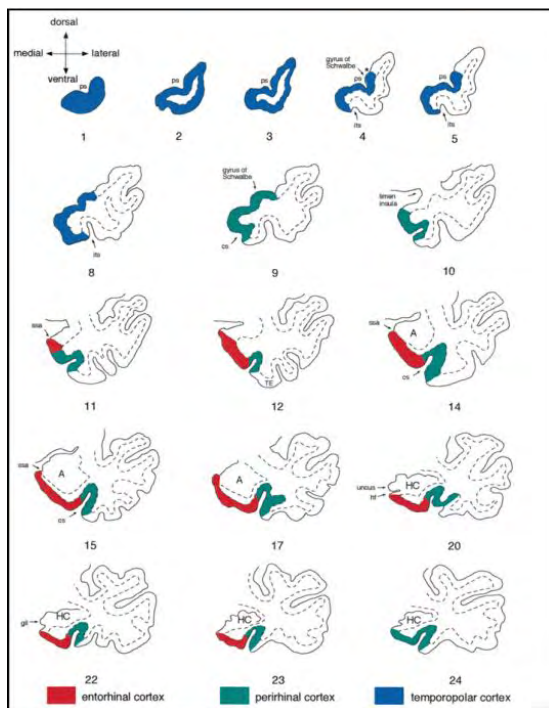


Figure 9 : Représentation schématique de repères anatomiques en coupe coronale pour la segmentation manuelle de régions temporales internes.

A=Amygdale ; HC=Hippocampe

D'après Insausti et al. (Insausti et al., 1998)

Face à la fiabilité controversée de ces techniques de segmentation manuelle (Konrad et al., 2009), des logiciels de segmentation automatique ont été créés, pour aboutir à des mesures volumétriques (Figure 10) (Chupin et al., 2009b; Colliot et al., 2008). Il est ainsi rapporté que le volume de l'hippocampe diminuerait de 10-12% aux premiers stades de la maladie, et de 30-40% aux stades plus avancés (Kesslak et al., 1991; Killiany et al., 1993). A noter que l'étude de changement de *forme* de l'hippocampe semble également un élément intéressant pour caractériser la MA (Gerardin et al., 2009). Le cortex entorhinal constitue lui aussi une région anatomique de grand intérêt pour la volumétrie : des études ont montré aux stades précoces de la MA une plus grande atrophie du cortex entorhinal que de l'hippocampe (Bobinski et al., 1999). Il s'agit toutefois d'une structure assez difficile à étudier en

volumétrie, du fait de ses limites anatomiques plus difficiles à définir que celles de l'hippocampe.

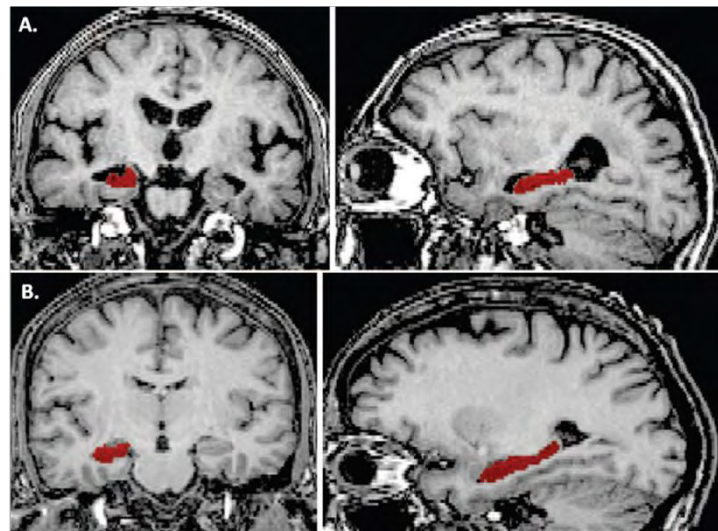


Figure 10 : Illustration d'une segmentation automatisée d'un hippocampe gauche.

A. chez un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer. B. chez un sujet contrôlé. D'après (Colliot et al., 2008).

La mesure de l'atrophie temporale semble donc constituer un bon outil de caractérisation de la MA dès les stades précoces (Chupin et al., 2009a; Querbes et al., 2009; Xu et al., 2000) (voir III). Des études longitudinales suggèrent même qu'elle pourrait également prédire l'aggravation clinique (Desikan et al., 2008; deToledo-Morrell et al., 2004). Néanmoins, de récents travaux montrent que si l'atrophie hippocampique est un marqueur intéressant pour le diagnostic de MA, celui-ci n'est pas toujours sensible, et reste peu spécifique. Ainsi une atrophie hippocampique peut être observée également dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales (Barnes et al., 2007; Barnes et al., 2006) ou dans les démences vasculaires (Scher et al., 2011; van de Pol et al., 2011).

- Morphométrie sur cerveau entier

Des approches sur cerveau entier (« whole brain ») sont venues compléter ces analyses par régions d'intérêt. Des comparaisons voxel par voxel (voxel-based) par le biais de logiciels dédiés ont ainsi été menées entre groupes de patients et sujets contrôlés, et ce pour différents stades de la MA. On retrouve bien une atrophie temporale (Baron et al., 2001; Frisoni et al., 2002; Good et al., 2002; Karas et al., 2003), subissant un basculement temporel

depuis les régions médianes (cortex entorhinal puis hippocampe) jusque vers les régions inféro-latérales. De plus, d'après plusieurs études, l'atrophie va aussi affecter des régions pariétales comme le précuneus et le gyrus cingulaire postérieur à des stades encore précoces, pour s'étendre à d'autres régions temporo-pariétales (DeCarli, 2000), avant d'atteindre plus tardivement des régions frontales (Baron et al., 2001; Scahill et al., 2002), et finalement les lobes occipitaux (Thompson et al., 2003). Cette atrophie cérébrale évolue de façon bilatérale, mais semble toucher de façon plus prononcée l'hémisphère gauche (Janke et al., 2001; Scahill et al., 2002; Shi et al., 2009; Thompson et al., 2003). Enfin, les études longitudinales montrent qu'elle évolue parallèlement aux troubles cognitifs (Whitwell et al., 2007). D'autres méthodes pour mesurer l'atrophie corticale sont couramment utilisées : c'est le cas de la méthode « brain boundary shift integral » (BBSI) proposée par Fox et collaborateurs, qui permet de calculer la différence de volume cortical par soustraction d'images (Fox and Freeborough, 1997). Cette méthode permet de comparer d'une part l'atrophie entre sujets, et d'autre part l'atrophie d'un même sujet en étude longitudinale.

Au fil du temps, les techniques d'analyse automatisée sur cerveau entier se perfectionnent. Une méthode innovante consiste à mesurer l'épaisseur du ruban cortical. Les études montrent une réduction de l'épaisseur de l'ensemble du cortex chez les patients atteints de MA (Du et al., 2007), à commencer par le lobe temporal (Figure 11) (Lehmann et al., 2009; Lerch et al., 2005; Singh et al., 2006). Dans une récente étude réalisée au sein de notre équipe de recherche, Querbes et collaborateur ont développé un outil permettant de calculer à partir d'une séquence classique T1 en IRM un index normalisé d'épaisseur corticale pour chaque sujet, mais également d'obtenir une cartographie de l'épaisseur corticale de l'ensemble de son cortex cérébral (Querbes et al., 2009). Les auteurs retrouvent ainsi une épaisseur corticale globale diminuée chez les patients en comparaison à des sujets contrôles.

Au-delà de la distinction entre les groupes, ces analyses permettent d'évaluer des différences au niveau individuel. C'est le cas de la méthode développée par l'équipe de Querbes, qui classe les sujets en différents groupes en fonction des index individuels d'épaisseur corticale. De tels outils peuvent alors être envisagés comme des aides au diagnostic clinique, augmentant sa sensibilité et la spécificité.

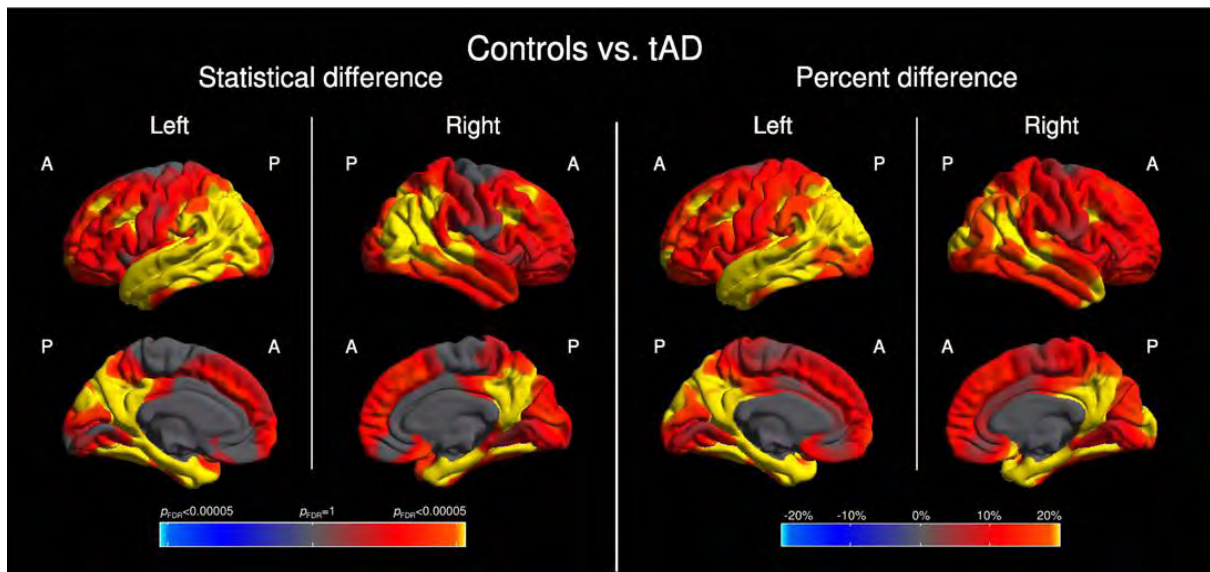


Figure 11 : Comparaison de l'épaisseur corticale entre un groupe de sujets contrôles et des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer typique (tAD)

Les couleurs chaudes (rouge et jaune) correspondent aux régions avec plus faible épaisseur corticale chez les patients en comparaison aux contrôles. Les couleurs froides (bleues – absentes ici) correspondent aux régions avec plus grande épaisseur corticale chez les patients en comparaison aux contrôles. D'après (Lehmann et al., 2009)

- Volumétrie des ventricules

Parallèlement à l'atrophie corticale s'observe une augmentation des volumes des ventricules latéraux et 3èmes ventricules dans la MA (Forstl et al., 1995; Jack et al., 2004). La mesure du volume ventriculaire possède l'avantage que sa segmentation est relativement simple du fait du fort contraste entre les intensités de signal en T1 entre liquide et tissu environnant. De ce fait, comme pour la volumétrie des régions temporales internes, des outils de segmentation automatisée des ventricules se sont développés (Kempton et al., 2011).

Dans une étude longitudinale, DeCarli et al. concluent que cet élargissement des ventricules dans la MA est dû à un phénomène de mort cellulaire pathologique dans les tissus avoisinant (DeCarli et al., 1992). Les auteurs rapportent un élargissement plus important après l'apparition de troubles non mnésiques chez les patients, suggérant une évolution en deux phases ; toutefois d'autres études rapportent une corrélation entre cet élargissement et l'altération cognitive d'une part (Jack et al., 2004) ainsi que l'augmentation de présence des plaques A β et des DNF d'autre part (Silbert et al., 2003). Cela suggère donc que la mesure du volume ventriculaire puisse représenter un bon marqueur d'évolution de la maladie (Nestor et al., 2008).

ii IRM de diffusion

Outre l'analyse des atteintes structurales du cerveau d'un point de vue macroscopique, des séquences d'acquisition particulières ont été mises au point en IRM pour évaluer *in vivo* la diffusion moléculaire au sein de la substance blanche, et la connectivité cérébrale. De fait, l'étude de la diffusion dans les pathologies neurodégénératives comme la MA permet de mettre en évidence des altérations de l'intégrité des tissus et des fibres.

➤ Imagerie pondérée en diffusion

L'imagerie pondérée en diffusion (diffusion-weighted imaging – DWI) est sensible au mouvement aléatoire des molécules d'eau dans les tissus. Grâce à ces séquences, il est possible de calculer un coefficient de diffusion apparent et de caractériser des perturbations de la diffusion de l'eau. Plusieurs études montrent des modifications de cette diffusion dans la MA, avec un coefficient de diffusion apparent rapporté plus élevé dans les régions hippocampiques (Kantarci et al., 2001; Kantarci et al., 2005; Sandson et al., 1999), ou dans des fibres des régions temporales et pariétales (Hanyu et al., 1998; Yoshiura et al., 2006). Cette augmentation du coefficient de diffusion reflète des changements structurels microscopiques. Ces derniers correspondraient à des changements consécutifs à la mort neuronale, tels que la rupture de membranes cellulaires, ou encore la démyélinisation. Un important travail sur l'imagerie de diffusion a été réalisé au sein de notre équipe par Renaud Nicolas, dans le cadre de sa thèse de sciences (Université de Toulouse).

➤ Imagerie du tenseur de diffusion (DTI)

Le tenseur de diffusion est un paramètre multidimensionnel qui caractérise la directionnalité de la diffusion des molécules d'eau dans un milieu anisotrope, tel que les fibres de la substance blanche du cerveau. L'imagerie du tenseur de diffusion est un type d'imagerie permettant d'étudier la diffusivité des réseaux de fibres nerveuses, au travers de facteurs particuliers, tels que la fraction d'anisotropie (FA), d'autant plus grande que le milieu est anisotrope, et la diffusivité moyenne (DM), réduite en présence d'obstacles tels que les membranes de fibres. Les études en DTI dans la MA s'accordent à montrer une diminution de la FA ainsi qu'une augmentation du coefficient de diffusivité moyenne chez les patients atteints de la maladie, notamment dans le corps calleux, le cingulum, le fornix, mais aussi les lobes temporaux et préfrontaux ([Figure 12](#)) (Oishi et al., 2011; Takahashi et al., 2002; Teipel et al., 2012) (voir aussi la meta-analyse de (Sexton et al., 2011)). Par ailleurs, des anomalies

de diffusivité et d'anisotropie dans le cingulum postérieur seraient corrélées aux performances en mémoire verbale chez les patients (Fellgiebel et al., 2005). Là encore, ces résultats seraient le reflet de perturbations dans l'organisation structurale des tissus cérébraux, probablement du fait des phénomènes de mort cellulaire. Ces mesures semblent importantes pour caractériser les altérations structurales survenant dans la MA, indépendamment du phénomène d'atrophie (Canu et al., 2011).

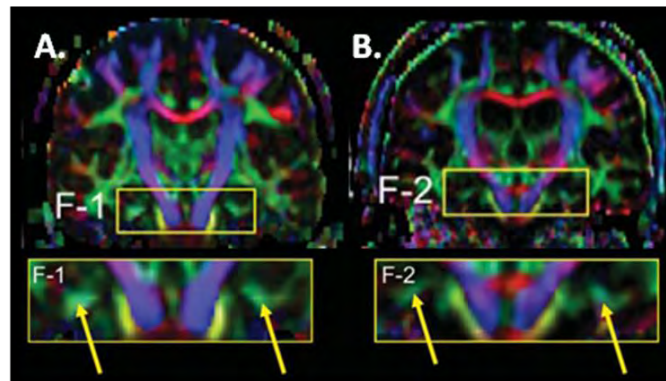


Figure 12 : Carte d'orientation principale de diffusion des fibres.

A. Carte d'un sujet sain (72 ans). **B.** Carte d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer (70 ans). L'orientation est représentée par un code couleur. Le rouge représente l'axe gauche-droite, le bleu l'axe cranio-caudal et le vert, l'axe antéro-postérieur. Les flèches jaunes représentent le cingulum dans sa partie hippocampique. D'après Oishi et al. (Oishi et al., 2011).

➤ Spectroscopie par résonance magnétique

Une autre approche des modifications au niveau moléculaire est la spectroscopie par résonance magnétique. Cette méthode permet d'acquérir des informations sur différents métabolites, tels que la choline, le glutamate, le N-acétyl aspartate, ou le myo-inositol, généralement rapportés sur la quantité de créatinine. Ces ratios semblent être modifiés de façon importante dans la MA indépendamment de l'atrophie temporale (Adalsteinsson et al., 2000; Schuff et al., 1997) (Rupsingh et al., 2009), et corréler avec l'anatomopathologie (Kantarci et al., 2008).

Il apparaît donc que l'étude de la structure cérébrale en résonance magnétique, tant au niveau macroscopique qu'au niveau microscopique, peut permettre de mieux comprendre

les dysfonctionnements qui surgissent au cours de la MA. Par ailleurs, d'autres altérations vont pouvoir être mises en évidence grâce à l'imagerie fonctionnelle.

3.1.b. IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle a permis de compléter la description structurale pour s'intéresser à l'activation cérébrale fonctionnelle lors de tâches cognitives. Cette technique permet de mesurer l'activité cérébrale avec une grande précision spatiale, généralement lors d'une tâche cognitive donnée à faire au sujet, ou parfois au repos. Elle repose sur le signal BOLD (de l'anglais « blood-oxygen-level dependent »), qui reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine, et donc l'activité neuronale.

- Activité cérébrale lors de tâches cognitives

De très nombreuses études en IRM fonctionnelle (IRMf) ont mis en évidence chez le sujet sain l'activation de réseaux neuronaux spécifiques lors de tâches cognitives chez le sujet sain. De ce fait, lors de tâches mnésiques chez le sujet sain, on observe que des aires cérébrales distantes des structures temporales internes sont également recrutées (à l'encodage et lors du rappel). C'est le cas notamment des cortex préfrontal, rétrospécial et cingulaire postérieur lors de tâche de rappel en mémoire autobiographique (voir les revues de (Maguire, 2001) et (Moscovitch et al., 2005)). Le même genre d'étude a été mené sur des populations de patients atteints de MA, afin d'étudier les différences d'activation avec des sujets contrôles, et mieux comprendre l'impact du processus dégénératif sur l'activité cérébrale, en particulier sur l'activité de ces « réseaux mnésiques ». Les multiples études qui se sont penchées sur cette problématique rapportent une diminution de l'activité cérébrale lors de tâches mnésiques chez les patients, principalement dans les lobes temporaux (Machulda et al., 2003; Petrella et al., 2006). D'autres études rapportent également une augmentation d'activité dans divers régions selon les tâches, telles que des régions frontales, pariétales, voire même hippocampiques (Celone et al., 2006; Dickerson et al., 2004; Pariente et al., 2005). De façon tout à fait intéressante, tandis que des auteurs montrent une simple augmentation de l'activité de base, concluant à des changements d'activation *quantitatifs* (Gould et al., 2006), des études mettent en évidence le recrutement d'un réseau alternatif, non activé chez les sujets sains lors des mêmes tâches mnésiques (Pariente et al., 2005; Remy et al., 2005). Si des résultats divergent parfois selon les études, cela semble être en partie attribuable à des différences de paradigmes (Maguire, 2001). Globalement, de nombreuses études s'accordent sur une hyperactivation du

cortex préfrontal, tout particulièrement dans les aires dorso-latérales. Cette hyperactivation est liée à la tâche, et s'observe à différents stades de sévérité de la maladie (Heun et al., 2007; Remy et al., 2005). Bien que l'effet comportemental de ces hyperactivations ne soit pas encore établi avec certitude, l'hypothèse la plus communément émise est celle de mécanismes compensatoires qui viendraient palier à l'atteinte des processus de mémorisation classiques, constituant un parfait exemple de plasticité cérébrale. Certains auteurs montrent des corrélations positives entre les hyperactivations et les performances cognitives (Pariente et al., 2005; Remy et al., 2005). Néanmoins l'amélioration de la mémoire par ces phénomènes compensatoires reste encore à prouver.

- Activité cérébrale à l'état de repos

Des études se sont intéressées à la connectivité fonctionnelle du cerveau dans son ensemble. En l'absence de toute tâche cognitive volontaire, c'est-à-dire à l'état de repos (appelé « resting state »), on observe malgré tout une activité cérébrale, dite activité basale. Elle implique les cortex préfrontal médian, pariétal inférieur et cingulaire postérieur, constituant le « Resting State Network » (RSN) (Raichle et al., 2001) (pour revue, voir (Fox and Raichle, 2007)). Ces régions présentent une plus grande activité au repos que lors de tâche d'attention dirigée. Le complexe cortex cingulaire postérieur/precuneus est alors considéré comme le nœud central de ce RSN (Raichle and Snyder, 2007).

Cette activité de base du cerveau peut donc constituer un biais d'interprétation dans les études d'activation (Stark and Squire, 2001). D'autant plus que ce réseau apparaît modifié au cours du vieillissement non pathologique, avec un défaut de *déactivation* lors d'une tâche cognitive chez les sujets âgés (Prakash et al., 2012). Par ailleurs, non seulement certains travaux suggèrent que ce RSN coïnciderait avec des régions impliquées dans les tâches de mémoire épisodique, (Vincent et al., 2006), mais en plus il apparaît affecté dans la maladie d'Alzheimer (Celone et al., 2006; Greicius et al., 2004; Liu et al., 2008; Sorg et al., 2007; Wang et al., 2006). Bien qu'il existe de nombreuses méthodes d'analyse du RSN (Liu et al., 2008), les études s'accordent à dire que les patients atteints de MA montrent une diminution de l'activité de ce réseau au repos dans certaines régions spécifiques. L'hippocampe étant un nœud important dans le réseau de mémoire, de nombreux chercheurs ont étudié la connectivité fonctionnelle dans la MA entre cette région d'intérêt et d'autres structures distantes. Dans une récente étude, Wang et collaborateurs montrent chez les patients une diminution de la connectivité au repos entre l'hippocampe et le cortex préfrontal médian, le

cortex cingulaire antérieur ventral, et le cortex cingulaire postérieur/précuneus, ainsi qu'une augmentation de connectivité entre l'hippocampe gauche et le cortex préfrontal latéral droit (Wang et al., 2006). Les altérations dans le cortex cingulaire postérieur/précuneus semblerait même être un marqueur de MA assez précoce (Bai et al., 2008). Dans une autre étude effectuée sur l'ensemble du cerveau, et non plus centrée sur l'hippocampe, la même équipe montre une diminution de corrélation entre les activités des lobes frontaux et pariétaux chez les patients au repos comparativement aux contrôles (Wang et al., 2007), ainsi que des corrélations plus importantes entre les activités de régions d'un même lobe. Les dysconnexions observées, notamment celles impliquant les structures temporales, jouent sans doute un rôle dans les troubles cognitifs observés dans la MA, tandis que les augmentations de connectivité illustreraient ici aussi des phénomènes de recrutement compensatoire.

Il apparait ainsi, au vu de ces différentes données, que le RSN constitue un élément majeur qui ne doit pas être négligé lors d'études en activation fonctionnelle.

3.2. Imagerie nucléaire

Il est désormais possible, grâce à la médecine nucléaire et l'imagerie tomographique, de mesurer le métabolisme cérébral et sa perfusion au repos, via les techniques de tomographie par émission de positons (TEP) et de tomographie par émission monophotonique (plus communément dénommée selon l'acronyme anglophone "SPECT" - Single-photon emission computed tomography), respectivement. Toutes deux reposent sur l'injection au sujet par voie veineuse d'un composé d'intérêt radiomarqué (« radioligand »). La répartition du composé va pouvoir ainsi être quantifiée et cartographiée par récupération du signal radioactif. Ce signal est émis sous forme d'un rayonnement gamma dans le cas de la SPECT, et de deux photons dans le cas de la TEP.

Si le champ d'étude de ces outils est varié, certains marqueurs ont très vite montré leur intérêt pour observer d'éventuelles modifications de la perfusion et du métabolisme cérébral dans des pathologies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer.

3.2.a. Tomographie par émission monophotonique

Un marqueur classiquement utilisé en SPECT pour mesurer le débit sanguin cérébral au repos est l'HMPAO (HexaMethylPropyleneAmine Oxime). Plusieurs études utilisant ce radiomarqueur montrent une perfusion cérébrale diminuée chez les patients atteints de MA comparée à celle de sujets sains dans des régions pariétales telles que le cortex cingulaire

postérieur et le précuneus dès les stades précoces de la MA (Huang et al., 2002), ainsi que dans l'hippocampe et le gyrus parahippocampique (Kogure et al., 2000). De plus, une autre étude montre que, toujours aux stades précoces, cette perfusion cérébrale est augmentée dans des régions préfrontales (Huang et al., 2003). Une autre étude récente vient compléter ces résultats, démontrant des corrélations entre atrophie des régions temporales et perfusion cérébrale chez les patients (Guedj et al., 2009). Les auteurs mettent non seulement en évidence que le volume du lobe temporal médian est positivement corrélé à l'activité du cingulum postérieur, mais également qu'il est négativement corrélé à l'activité de certaines régions préfrontales, ce qui signifie que l'activité dans ces régions frontales augmente tandis que le volume temporal diminue. Il reste toutefois à démontrer si ces hyperactivations induisent une amélioration des performances cognitives au repos, suggérant à nouveau l'existence de mécanismes compensatoires, ou à l'inverse si elles leur sont nuisibles. Des études en cours tentent de répondre à cette question. Dans les deux cas, ces résultats de modifications de l'activité au repos suggèrent de potentielles conséquences sur l'interprétation des études d'activation fonctionnelle.

3.2.b. Tomographie par émission de positons

i Activation H₂O

La perfusion cérébrale peut aussi être étudiée en TEP en utilisant de l'eau marquée à l'oxygène 15 (H₂O-¹⁵O). Conformément à ce qui vient d'être vu, les études retrouvent une diminution de perfusion chez les patients MA dans les régions temporo-pariétales en comparaison aux sujets contrôles (Ishii et al., 1997; Johannsen et al., 2000). Par ailleurs, une hyper-perfusion est ici aussi rapportée dans certaines régions frontales, notamment dorso-latérales (Becker et al., 1996). L'imagerie TEP en eau marquée a été principalement utilisée pour étudier l'activation cérébrale lors de la réalisation de tâches spécifiques. Ainsi, en accord avec les données d'IRM fonctionnelle, les études d'activation en TEP révèlent que certaines régions corticales s'activent davantage chez les patients MCI ou atteints de MA que chez des sujets contrôles. De même certaines régions non actives chez des sujets sains sont recrutées chez les patients pour effectuer la tâche (Woodard et al., 1998). Ces résultats sont retrouvés dans des tâches de mémoire épisodique (Becker et al., 1996; Woodard et al., 1998), de reconnaissance visuelle (Anderson et al., 2007), d'attention divisée (Johannsen et al., 1999), ou encore visuo-perceptive (Grady et al., 1993). L'ensemble de ces études rapportent une augmentation d'activation chez les patients dans des régions frontales.

ii Métabolisme cérébral

Une autre approche consiste à analyser le métabolisme cérébral. Pour cela, le radiomarqueur de référence est le ^{18}F -fluorodesoxyglucose, ou FDG qui permet d'évaluer la consommation neuronale de sucre. De façon similaire à l'analyse de perfusion, il a été montré que l'activité métabolique cérébrale était altérée chez les patients atteints de MA dans des régions touchées par l'atrophie, mais également dans des régions à distance de l'atrophie comme le cingulum postérieur et le précuneus (Matsuda et al., 2002; Minoshima et al., 1997) (Figure 13). Ceci conforte la théorie selon laquelle les processus cognitifs - en particulier mnésiques - altérés dans la MA ne sont pas seulement régis par un ensemble de structures isolées mais bien un vaste réseau neuronal de structures distantes.

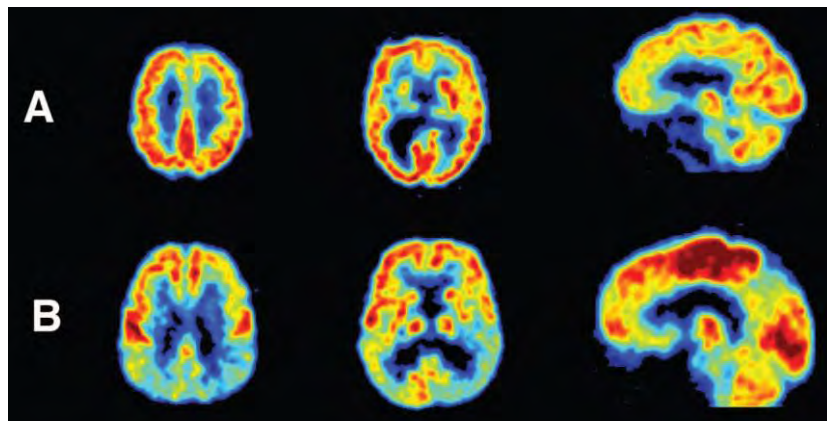


Figure 13 : Imagerie en TEP-FDG chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer en comparaison à un sujet sain.

A. Profil « normal » en FDG d'une sujet de 87 ans classée sujet sain cliniquement et après examen anatomopathologique. B. Profil typique d'une maladie d'Alzheimer chez un patient avec troubles cognitifs, classé Alzheimer cliniquement et après examen anatomopathologique. D'après (Jagust et al., 2007)

Des études longitudinales permettent une fois de plus de suivre l'évolution de ces altérations métaboliques. Ainsi, l'hypométabolisme va s'étendre principalement dans les régions temporo-pariétales, et dans une moindre mesure dans des régions occipitales (Mosconi et al., 2009). Des régions frontales peuvent aussi être atteintes (Kadir et al., 2012). Une autre étude montre que l'hypométabolisme précocement observé dans le cortex cingulaire postérieur et précuneus est suivi d'un hypométabolisme préfrontal ventro-médian, dont l'accentuation corrèle notamment avec le déclin cognitif (Fouquet et al., 2009). Dans une

étude multimodale, les auteurs suggèrent que le l'atrophie hippocampique serait à l'origine d'une rupture de faisceaux neuronaux allant vers le cortex préfrontal, le faisceau unciné, aboutissant à une baisse de métabolisme dans les structures environnantes (Villain et al., 2010).

Des équipes de recherche ont regardé la relation spatiale entre l'activité métabolique et l'atrophie : Chételat et al. montrent que dans de nombreuses régions cérébrales (cingulum postérieur - précuneus, régions orbitofrontale et temporo-pariétale inférieure, parahippocampe, gyrus angulaire et fusiforme) l'hypométabolisme prédomine sur l'atrophie, suggérant l'altération d'un réseau fonctionnel (Chételat et al., 2008). En revanche, d'autres structures comme l'hippocampe montrent un degré d'hypométabolisme similaire à l'atrophie. Le maintien de l'activité neuronale dans ces structures malgré l'atrophie évoque un phénomène de compensation. Par ailleurs, la même équipe s'est également penchée sur la relation entre activité métabolique et troubles cognitifs : Desgranges et al. montrent un pattern de corrélation entre les performances en mémoire épisodique et le métabolisme cérébral qui diffère selon la sévérité de la maladie (Desgranges et al., 2002). En effet, dans les cas les moins sévères, les performances de mémoire épisodique corrélaient positivement avec l'activité de structures limbiques (cortex parahippocampique et rétrosplénial), tandis qu'elles corrélaient positivement avec l'activité du cortex temporal dans les cas le plus sévères. Ceci suggère, une fois de plus, une activité compensatoire du cortex temporal lorsque les structures internes ne peuvent plus assurer leur fonction.

iii Marqueurs de l'amyloïde en Tomographie par Emission de Positons

Nous avons dit précédemment que la progression des DNF suivait l'évolution clinique des symptômes, tandis que l'agrégation de la protéine β -amyloïde serait à l'origine de ces symptômes, et débiterait avant leur apparition. Aussi la caractérisation de ces lésions est devenue un vaste champ d'investigation, tant en clinique qu'en recherche, afin de dépister de façon la plus fiable possible leur présence chez les patients. Pour ce faire, l'utilisation de différents marqueurs biologiques s'est développée.

De nombreuses études en tomographie par émission de positons (TEP) ont été menées pour révéler la présence de plaques amyloïdes. Ces études utilisent des radioligands, ou marqueurs, spécifiques de l'amyloïde. De nombreux marqueurs ont été développés. Certains, actuellement à l'étude, voire déjà utilisés en recherche, présentent un potentiel

certain pour la mise en évidence des plaques. Jusqu'à présent, le marqueur le plus couramment utilisé en recherche est le ^{11}C -Pittsburgh Compound-B (PiB), composé carboné qui semble discriminer efficacement les patients atteints de MA des sujets sains (Drzezga, 2009; Klunk et al., 2004; Rowe et al., 2010). Plusieurs dizaines d'études se sont déjà intéressées à sa fixation in vivo. Le pattern de fixation de PiB classiquement retrouvé in vivo chez les patients atteints de MA concerne principalement les régions du précuneus, du cingulum postérieur, et du lobe frontal (Figure 14). La correspondance entre fixation de PiB et présence de plaques a été confirmée par des études anatomopathologiques. Le PiB semble fixer spécifiquement l'A β fibrillaire des plaques retrouvées en post-mortem chez les patients (Driscoll et al., 2012; Ikonovic et al., 2008; Kadir et al., 2011; Svedberg et al., 2009). Il ne semble en revanche pas fixer les formes solubles d'amyloïdes, bien que cela reste encore à confirmer, et ne fixe pas non plus les DNF (Klunk et al., 2004).

Certaines études sur des stades précoces rapportent des corrélations entre PiB et atrophie corticale, en particulier dans les régions les plus sensibles à la dégénérescence, comme les lobes temporal et pariétal (Frisoni et al., 2009; Tosun et al., 2011). Ces résultats ne sont pas retrouvés aux stades plus tardifs. De la même façon, rares sont les études qui rapportent des corrélations entre PiB et cognition : là encore, seuls les patients aux stades les plus précoces de la maladie vont montrer un tel tableau, corroborant l'hypothèse de l'atteinte précoce d'un plateau par les dépôts amyloïdes, à l'aube des symptômes (Pike et al., 2007). En effet, les études longitudinales vont venir confirmer tout cela : le suivi de patients atteints de MA à des stades précoces montre une augmentation progressive de la fixation de PiB, ce qui n'est pas le cas chez des patients aux stades plus avancés (Ewers et al., 2011; Kadir et al., 2012).

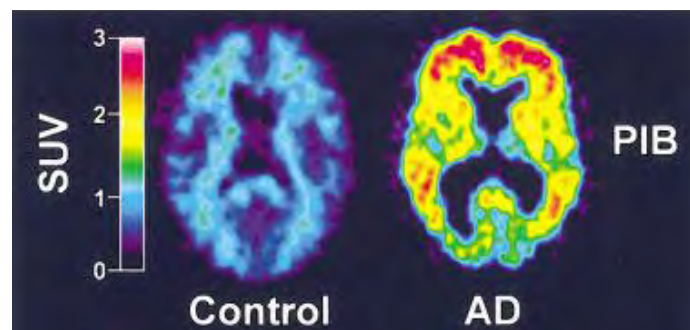


Figure 14 : Patterns de fixation de PiB chez un sujet contrôle et un patient atteint de maladie d'Alzheimer (AD).

D'après (Klunk et al., 2004)

Ainsi, il apparaît que la fixation de PiB peut révéler efficacement la présence de plaques amyloïde, mais qu'elle ne reflète donc pas bien l'évolution clinique, contrairement à d'autres marqueurs comme la volumétrie en IRM (Jack et al., 2008; Jack et al., 2009). Des marqueurs en imagerie spécifiques aux protéines tau et tau-phosphorylées (P-tau), davantage corrélées à l'évolution des symptômes, est actuellement à l'étude. Mais à ce jour, aucun radioligand efficace ne semble savoir révéler ces protéines *in vivo*.

Une limitation de l'utilisation de PiB en recherche est d'ordre pratique : en tant que composé radioactif carboné, sa durée de demi-vie est très courte (environ 20min). Cela limite donc son utilisation à des centres capables de le synthétiser intégralement sur place, et ce dans une fenêtre temporelle réduite. Pour palier à cet inconvénient, d'autres marqueurs ont été développés en utilisant comme base radioactive le fluor, dont la demi-vie est bien plus longue que le PiB (environ 110min). Ainsi de nombreux autres composés fluorés marqueurs *in vivo* de la protéine amyloïde sont à l'étude, notamment des analogues fluorés du PiB.

Un des premiers marqueurs *in vivo* des plaques a été le ^{18}F -FDDNP. Mais malgré des résultats prometteurs, il semblerait aujourd'hui qu'il présente une très importante fixation non-spécifique (Noda et al., 2008). Il se pourrait néanmoins qu'il fixe également la protéine tau (Small et al., 2006).

Un marqueur fluoré de l'amyloïde actuellement en plein essor est le florbetapir (^{18}F -AV-45). Ce marqueur présente en effet une affinité et une sélectivité excellente pour les plaques amyloïdes en étude d'autoradiographie (Choi et al., 2009; Choi et al., 2012; Poisnel et al., 2012), ainsi que de très bonnes propriétés pharmaco-dynamiques (Carpenter et al., 2009). Joshi et collaborateurs ont vérifié la fiabilité des résultats par une analyse test-retest, et ont également montré que la dose injectée n'influencait pas la fixation. De la même manière qu'avec le PiB, les premières études en recherche clinique sur l'AV-45 révèlent un pattern de fixation nettement différent chez les patients atteints de MA en comparaison à des sujets contrôles. D'après les premiers résultats de Wong et collaborateurs, les patients présentent une fixation principalement dans le précuneus, le lobe temporal et le frontal, tandis que les sujets contrôles présentent plutôt une fixation dans la substance blanche (Figure 15) (Wong et al., 2010). Cette fixation de la substance blanche est considérée par les chercheurs comme une fixation aspécifique à la gaine de myéline des fibres, du fait d'un fort caractère lipophile de l'AV-45. Le pattern de fixation proposé par Wong et al. va se retrouver confirmé par d'autres travaux (Fleisher et al., 2011), et corrélé chez les patients avec l'examen anatomopathologique (Choi et al., 2012; Clark et al., 2012; Clark et al., 2011). L'étude de la

fixation d'AV-45 chez des patients MCI semble montrer un pattern intermédiaire, avec une hyperfixation dans le cingulum postérieur par rapport aux sujets contrôles (Camus et al., 2012). Ces résultats sont à prendre avec précaution puisque, rappelons-le, le concept de « MCI » regroupe potentiellement plusieurs pathologies sous-jacentes, autres que la MA.

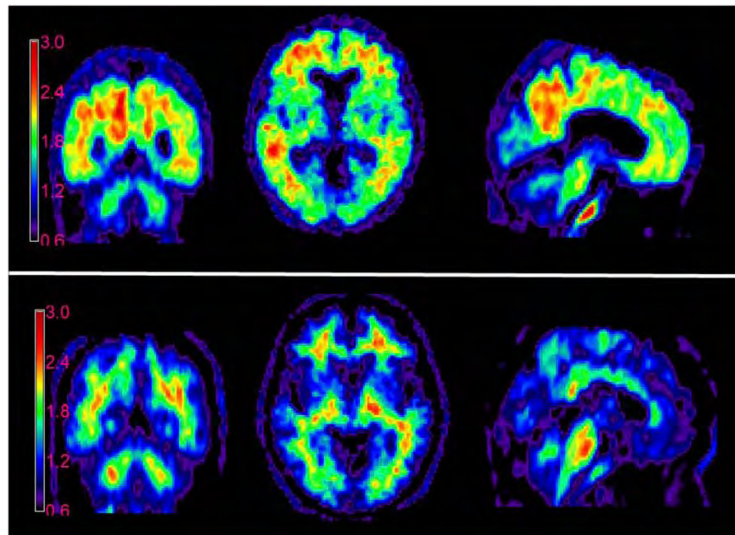


Figure 15 : Patterns de fixation d'AV-45 chez un sujet contrôle (images du bas) et chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer (images du haut).

D'après (Wong et al., 2010)

PiB et AV-45 semblent être tout deux de bons marqueurs de la MA, discriminant de façon fiable les patients des sujets sains. Il semble toutefois que l'AV-45 présente un recouvrement plus important entre les valeurs des deux groupes, sans doute dû à une plus grande non-spécificité que le PiB (Wolk et al., 2012). Ces données sont très récentes, et font actuellement l'objet d'études plus approfondies.

Un aspect à première vue étonnant retrouvé dans la plupart des études en PiB et en AV-45, est la fixation de ces marqueurs dans une proportion non négligeable chez des sujets contrôles. Il est estimé qu'environ 30% des sujets contrôles présentent une fixation plus importante de marqueur amyloïde que le reste du groupe contrôle (Doraiswamy et al., 2012; Mintun et al., 2006; Rowe et al., 2010), parfois à des niveaux similaires à ceux des patients (Hatashita and Yamasaki, 2010; Wong et al., 2010), et dans des régions semblables (Aizenstein et al., 2008). Cela pose la question de la spécificité de ces marqueurs : sont-ils vraiment spécifiques à la plaque amyloïde ? Ou bien se peut-il qu'ils marquent d'autres formes ? Les connaissances sur leur spécificité respective sont encore faibles, mais certains

travaux en PiB suggèrent que (Bacsikai et al., 2007; Johnson et al., 2007) ces marqueurs se fixeraient également à l'amyloïde vasculaire, retrouvée autour des vaisseaux cérébraux dans l'angiopathie amyloïde. Face à cette importante part de sujets contrôles « amyloïdes-positifs », une hypothèse alternative suggère la présence de cas présymptomatiques de MA, dont les symptômes cliniques ne seraient pas encore apparus.

Dans un article récent, Vlassenko et collaborateurs rapportent qu'une large proportion (81%) de témoins présentant une charge amyloïde élevée marquée au PiB vont voir cette charge augmenter en 2 ans et demi (Vlassenko et al., 2011). Les auteurs suggèrent alors qu'une partie de ces sujets seraient à un stade préclinique de MA. Cette hypothèse est renforcée du fait que d'autres études décrivent une fixation du marqueur amyloïde corrélée à une diminution du niveau de performances chez les sujets contrôles (Rodrigue et al., 2012), en particulier aux tests de mémoire épisodique (Pike et al., 2007; Sperling et al., 2012).

D'autres études longitudinales ont suivi en parallèle l'évolution cognitive de sujets témoins et leur charge amyloïde. Ainsi, Doraiswamy et collaborateurs montrent que les sujets témoins AV45-positifs, qui représentent 14% du groupe contrôle, présentaient un déclin cognitif plus prononcé que les sujets témoins AV45-négatifs sur une période de 18 mois (Doraiswamy et al., 2012). De la même manière, Villemagne et collaborateurs rapportent que, parmi les 31% de témoins PiB-positifs, 16% vont être diagnostiqués MCI ou MA dans les 20 mois, et 25% dans les trois ans (Villemagne et al., 2011). La fixation du marqueur amyloïde se retrouve également corrélée à l'atrophie cérébrale dans la population contrôle (Becker et al., 2011). Bourgeat et collaborateurs ont mis en évidence une corrélation positive entre la rétention de PiB dans le lobe temporal inférieur et le degré d'atrophie de l'hippocampe (Bourgeat et al., 2010).

La plupart des études qui s'intéressent à la fixation de marqueurs amyloïde chez des sujets contrôles rapportent une augmentation de la fixation avec l'âge chez les sujets de plus de 60 ans (Becker et al., 2011; Fleisher et al., 2012; Fleisher et al., 2011; Morris et al., 2010). Rodrigue et collaborateurs vont quant à eux montrer une corrélation chez l'ensemble des adultes de plus de 30 ans, en particulier dans les régions les plus sensibles à la fixation du marqueur comme le précuneus, le cingulum postérieur, et le lobe temporal ; ils vont par ailleurs montrer qu'un sous-groupe de sujets contrôles âgés de plus de 60 ans semble se détacher de la corrélation, avec une fixation plus importante d'AV-45 (Rodrigue et al., 2012).

L'ensemble de ces résultats laissent supposer que les marqueurs amyloïdes permettrait de révéler efficacement le processus précoce de déposition amyloïde, qui peut-être

annonce le développement d'une MA chez des sujets ne présentant encore aucun symptômes. Mais ceci n'est encore qu'à l'état de suppositions, et nécessite davantage d'investigations.

4. Marqueurs biologiques

4.1. Marqueurs biologiques du liquide céphalo-rachidien

Développée depuis déjà plusieurs décennies, la quantification des protéines A β et tau (phosphorylée et non phosphorylée) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) prélevé par ponction lombaire s'utilise de plus en plus en pratique clinique pour détecter la présence des lésions cérébrales *in vivo*. Il semblerait en effet que la diminution de concentration d'A β 42 dans le LCR serait un bon reflet des modifications physiologiques de la MA. Si le lien entre diminution de la concentration en A β 42 et la formation de plaques n'est pas encore bien compris, l'hypothèse couramment avancée consiste à dire que la surproduction anormale d'A β 42 dans la MA engendrerait la formation de plaques au détriment de la formation d'A β 42 sous forme libre dans le LCR.

Cette diminution d'A β 42 dans le LCR s'accompagne généralement par une augmentation de concentration en protéine tau, reflet de la destruction neuronale, et une augmentation de concentration en protéine tau-phosphorylée (P-tau), vraisemblable reflet de la présence de DNF (Buerger et al., 2006). L'augmentation de protéines tau corrèle avec l'atrophie corticale (de Souza et al., 2011; Miralbell et al., 2012). Ce pattern d'évolution de concentration des trois protéines constituent un profil « typique » de MA, ou encore une « signature » de la MA. Ce profil, très largement décrit, a été validé par les études anatomopathologiques (Clark et al., 2003; Strozyk et al., 2003; Tapiola et al., 2009). De plus, certaines récentes études en PiB montrent que, chez les patients, l'augmentation de fixation de PiB apparait corrélée à un profil typique de marqueurs du LCR (Fagan et al., 2011; Grimmer et al., 2009). Jagust et collaborateurs montrent aussi une très bonne concordance entre PiB et LCR, chez des patients atteints d'une MA et des patients MCI (supposément des formes prodromales de MA) (Jagust et al., 2009), validant l'intérêt de ces deux marqueurs dans l'étude de la MA.

La présence d'une anomalie pour un seul et unique marqueur protéique du LCR parmi les trois ne traduit en revanche pas nécessairement une MA. De fait, la diminution d'A β 42 peut être causée par de nombreuses autres amyloïdopathies. Le nombre d'anomalies caractéristiques augmente donc le risque de maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, il est à noter l'intérêt grandissant porté sur la concentration en protéine A β 40 dans le LCR. Si celle-ci ne reflète pas la présence des plaques, elle apporte des informations sur la quantité constitutive d'amyloïde totale dans le LCR : en effet, chaque individu a une quantité basale d'amyloïde qui lui est propre, de sorte qu'une basse quantité originelle ne sera pas forcément le reflet d'un processus pathologiques ; et à l'inverse, il faut pouvoir détecter une baisse pathologique d'amyloïde libre chez des patients dont la quantité originelle est élevée (Wiltfang et al., 2007).

Le calcul de ratio de concentrations et l'établissement de normes permet en pratique clinique de mieux caractériser des profils typiques de la pathologie (Hansson et al., 2006; Mattsson et al., 2009; Smach et al., 2009). Toutefois ces quantifications restent issues d'une méthode invasive, qui ne peut se faire qu'en complément d'autres examens (Fjell et al., 2010; Vemuri et al., 2009).

4.2. Autres marqueurs biologiques

D'autres types de marqueurs biologiques de la MA sont également à l'étude. C'est le cas en particulier des marqueurs sanguins, qui présentent un nouveau champ de recherche intéressant. La quantification de la protéine β -amyloïde dans le sang paraît notamment être une méthode prometteuse : les concentrations plasmatiques en protéines amyloïdes A β 40 semblent plus importantes chez les patients atteints de MA que chez les témoins, et corrélées au risque de développer la maladie (Mayeux et al., 2003). Mais ces explorations ne sont encore qu'à l'état d'étude.

En résumé, la MA se définit donc selon des caractéristiques cliniques (atteintes cognitives), topographiques (atrophie structurale et altérations fonctionnelles), et physiologiques (formation de plaques amyloïdes et de DNF), pour lesquelles ont été développés des marqueurs qui semblent à la fois pertinents et efficaces. Toutefois, chaque marqueur présente ses propres limitations, souvent peu spécifique, parfois simplement à l'étude, et il apparaît essentiel de combiner plusieurs marqueurs pour caractériser au mieux la MA (Jagust et al., 2009; Walhovd et al., 2009; Zhang et al., 2011). Nous verrons dans le chapitre sur le diagnostic clinique de la MA (A.III) combien l'analyse multimodale est devenue incontournable pour permettre l'établissement d'un diagnostic fiable par le clinicien.

5. Décours temporel

A partir des divers résultats présentés précédemment, et grâce aux outils toujours plus innovants mis à la disposition des cliniciens et des chercheurs, il devient possible d'appréhender les différents versants de la maladie, et de retracer son évolution au cours du temps. Aisen et collaborateurs décrivent un modèle théorique d'évolution des différents marqueurs de la MA, en se basant sur des résultats de la cohorte Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (Aisen et al., 2010). Un modèle similaire est proposé par Sperling en 2011 (Sperling et al., 2011). Ces modèles, basés sur les nombreuses études sur les différents marqueurs de la maladie, sont classiquement repris dans la littérature. Ils suggèrent que l'atrophie et l'hypométabolisme temporaux ainsi que l'augmentation de concentration de protéine tau dans le LCR précèdent la survenue des premiers troubles cognitifs, et pourraient débiter à des stades présymptomatiques ; de plus, il est proposé que l'accumulation d'amyloïde- β dans le cerveau se fasse bien plus précocement encore (Figure 16). Tout ceci concorde avec ce qui a été vu précédemment.

Ce modèle renforce l'idée que les médicaments du futur (*disease modifying drugs*) auront d'autant plus de chance d'être efficaces s'ils sont utilisés à des stades prodromaux, voire présymptomatiques.

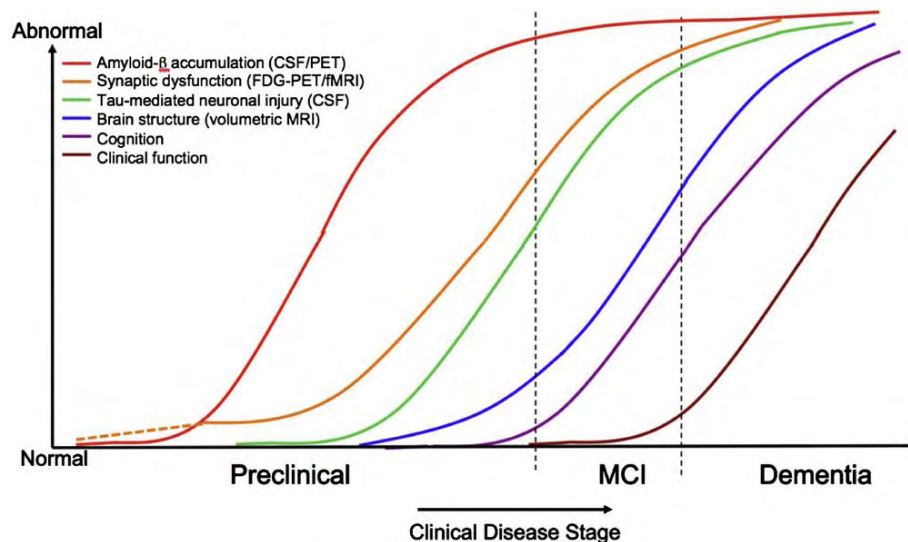


Figure 16 : Evolution des marqueurs de la maladie d'Alzheimer au cours de la progression de la pathologie.

MCI = Mild Cognitive Impairment (trouble cognitif léger). CSF=cerebrospinal fluid (LCR); PET=Positron Emission Tomography (TEP); MRI=Magnetic Resonance Imaging (IRM). D'après (Sperling et al., 2011).

6. Facteurs génétiques

S'il est admis que différents facteurs peuvent influencer le déclenchement d'une maladie d'Alzheimer, les connaissances concernant ces facteurs sont encore très limitées.

Il existerait des facteurs environnementaux aggravant tels que l'âge, mais également des facteurs environnementaux protecteurs, tels que le niveau d'éducation. Au-delà de ces facteurs environnementaux, des facteurs génétiques ont été découverts.

6.1. Allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E

Parmi les principaux allèles du gène codant pour l'apolipoprotéine E (ApoE), l'allèle $\epsilon 4$ représente un facteur de risque génétique avéré pour le développement d'une MA sporadique. En effet, de nombreuses études menées sur différents groupes ethniques s'accordent à dire que la présence d'un allèle ApoE $\epsilon 4$ augmente les risques de MA, et que les homozygotes $\epsilon 4/\epsilon 4$ présentent des risques encore plus élevés (Farrer et al., 1997). Si l'allèle ApoE $\epsilon 4$ n'est ni nécessaire ni suffisant pour causer une MA, il semblerait qu'il décroît l'âge de début de la maladie (Fleisher et al., 2012), et ce d'une façon dose-dépendante (Bertram and Tanzi, 2012). ApoE $\epsilon 4$ est par ailleurs lié à un plus grand taux d'atrophie hippocampique chez les patients atteints de MA (Moffat et al., 2000; Schuff et al., 2009), ainsi qu'une plus grande fixation de marqueur amyloïde en TEP et une diminution plus importante d'A $\beta 42$ dans le LCR, et ce chez les patients atteints de MA (Kester et al., 2009), mais aussi chez des sujets contrôles (Morris et al., 2010; Peskind et al., 2006; Vemuri et al., 2010). En revanche, des études suggèrent un rôle protecteur pour l'allèle ApoE $\epsilon 2$, forme rare du gène.

L'ApoE est une protéine qui joue un rôle dans le transport du cholestérol et le métabolisme lipidique. Bien que son lien avec la MA soit établi depuis longtemps, les conséquences biochimiques de la présence de l'allèle ApoE $\epsilon 4$ sur la MA ne sont pas encore comprises.

6.2. Mutations génétiques : des formes précoces

Si la grande majorité des cas de MA sont des formes sporadiques, il existe également une faible proportion de MA d'origine génétique (on les estime à environ 1%). Des recherches génétiques ont identifié 3 gènes dont les mutations engendreraient ces formes héréditaires de MA : il s'agit de gènes impliqués dans la synthèse de l'amyloïde, qui sont les gènes de la préséniline (PSEN1 et PSEN2), ou encore le gène de l'Amyloid Precursor Protein (APP). Ces mutations sont de type autosomales dominantes. Elles sont supposées augmenter

la production d'A β 40 ou d'A β 42, aboutissant à la formation de plaques. Ces maladies d'Alzheimer génétiques ont un âge de début précoce, similaire d'une génération à l'autre au sein d'une même famille, et une évolution rapide. On parle généralement de « forme familiale d'Alzheimer à début précoce » (ou Early-Onset Familial AD » - EOFAD). Les symptômes cliniques sont parfois assez différents de ce qui est classiquement observé dans la MA sporadique (Jimenez Caballero et al., 2008; Karlstrom et al., 2008; O'Riordan et al., 2002; Raman et al., 2007). La première mutation du gène *APP* dans une famille atteinte de MA a été décrite en 1991 (Goate et al., 1991). Depuis, plus d'une trentaine de mutations de ce gène ont été recensées. La mutation du gène de la *PSEN1* est quant à elle la forme la plus fréquente, avec plus de 180 mutations recensées. Quant au gène de la *PSEN2*, n'ont été recensées que 13 mutations actuellement (pour les informations mises à jour sur les mutations, voir la base de données en ligne « AD and FTD Mutation Database » sur le site <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>).

Ces formes génétiques présentent le même profil de marqueurs du LCR que les formes sporadiques de MA (Wallon et al., 2012), et paraissent également sensibles aux marqueurs amyloïdes en TEP. Seule une forme familiale de mutation du gène *APP* a été rapportée jusqu'à présent comme insensible au marquage en PiB malgré une diminution typique de la concentration d'A β 42 dans le LCR (Scholl et al., 2012). Cela suggère que d'autres formes d'amyloïde- β , non ciblées par le PiB, pourraient être à l'origine de la maladie. Par ailleurs, les patterns de fixation des marqueurs amyloïdes apparaissent variables, et assez différents de ce qui est retrouvé dans les formes classiques de la MA : plusieurs études rapportent en particulier une hyperfixation de PiB dans le striatum chez les patients avec mutation du gène de la *PSEN1* (Klunk et al., 2007; Koivunen et al., 2008; Remes et al., 2008). D'autres rapportent une hyperfixation dans le thalamus (Knight et al., 2011).

Il semblerait que les premières anomalies surviennent très précocement dans les formes génétiques (Ringman et al., 2011), jusqu'à plus de 20 ans avant la démence (Bateman et al., 2012).

Ces formes génétiques, du fait de la possibilité d'établir un diagnostic de certitude par le biais d'une analyse génétique, représentent un formidable modèle d'étude des différents profils de marqueurs de la MA et de son évolution.

Nous allons voir dans le chapitre suivant qu'il demeure difficile d'établir un diagnostic fiable de la MA sporadique, et tout particulièrement aux stades les plus précoces, malgré le très grand intérêt que cela représente. Nous parlerons de l'importance capitale que jouent les marqueurs évoqués précédemment dans l'aide au diagnostic.

III. Diagnostic de la Maladie d'Alzheimer

Si le diagnostic de certitude n'est possible, à l'heure actuelle, qu'après examen anatomopathologique, les cliniciens peuvent établir un diagnostic de MA « possible » ou « probable », en se basant sur l'analyse combinée de plusieurs facteurs. Ce diagnostic peut être posé à différents stades de l'évolution de la maladie. Cela va dépendre du moment où le patient vient consulter pour la première fois, ainsi que de la prototypie de son profil aux différents examens qu'il aura subi, et donc de la difficulté relative que vont avoir les cliniciens à définir l'origine des troubles. Il est donc nécessaire de pouvoir se baser sur des critères de diagnostic. Il n'était au départ possible de poser un diagnostic fiable qu'aux stades avancés de la maladie, lorsque le patient a déjà perdu son autonomie quotidienne (stade démentiel). De plus en plus, les outils mis à la disposition des cliniciens et des chercheurs vont pouvoir venir compléter le tableau clinique, et orienter de façon précoce le diagnostic.

1. Diagnostic de démence de type Alzheimer

Du fait que le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne puisse être établi de façon certaine du vivant du patient (à l'exception faite des cas rares de biopsies et des formes génétiques), une terminologie spécifique est employée pour préciser le degré de certitude avec lequel le diagnostic ante-mortem est avancé par le clinicien : on distingue le diagnostic de MA « possible » de celui de MA « probable ». Le diagnostic de MA « certaine » n'est donc, lui, posé qu'après confirmation histopathologique.

En 1984, McKhann propose des critères diagnostiques pour la démence de type Alzheimer (d'après la définition de la démence selon le DSM IV⁵ – voir Encadré 1 p.43) (McKhann et al., 1984). Ces critères se basent sur une évaluation clinique et neuropsychologique.

Les critères d'une MA probable sont les suivants :

- démence observée lors d'une évaluation clinique et confirmée par les scores aux tests neuropsychologiques appropriés;
- déficits affectant deux sphères cognitives ou plus;
- pas de trouble de la conscience;
- début des troubles entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans;

⁵ DMS-IV : manuel diagnostique et clinique des troubles mentaux, publié par l'American Psychiatric Association en 1994, traduit en français par Masson en 1996

- absence de maladie systémique ou cérébrale autre qui pourrait expliquer les troubles progressifs de mémoire et de cognition.

A ces critères s'ajoutent d'autres éléments qui peuvent venir conforter le diagnostic :

- détérioration progressive de fonctions cognitives spécifiques telles que le langage, l'habileté motrice (apraxie), la perception (agnosie visuelle);
- altération des activités quotidiennes et troubles comportementaux;
- antécédents familiaux de maladies similaires, surtout en cas de confirmation neuropathologique;
- profil normal ou changements non-spécifiques à l'examen d'électroencéphalographie (EEG);
- atrophie cérébrale progressive au scanner.

Le diagnostic est en revanche rendu incertain ou improbable en cas de : 1. Survenue soudaine, brutale des troubles ; 2. Troubles neurologiques focaux retrouvés précocement à l'examen clinique tels qu'une hémiparésie, une perte de la sensibilité, des déficits du champ visuel, une incoordination.

Les auteurs insistent sur l'importance d'un examen clinique exhaustif, afin de vérifier chaque critère d'inclusion et d'exclusion. D'autant plus que la survenue de troubles cognitifs peut s'observer dans certaines pathologies psychiatriques, comme la dépression, aussi il apparaît essentiel de renseigner d'éventuels symptômes dépressifs, troubles du sommeil, perte de poids, etc....

McKhann et collègues abordent également le diagnostic de MA « possible » : selon eux, il peut être posé :

- face à un syndrome démentiel, en l'absence d'autres troubles neurologiques, psychiatriques, ou systémiques pouvant expliquer la démence, mais en présence de variations de l'apparition, la présentation, ou le décours clinique ;
- en présence d'un second trouble neurologique ou systémique qui serait suffisant pour causer la démence mais n'est pas considéré comme *la* cause de démence.

Du fait de la grande étiologie sous-jacente à ce terme « MA possible », nous nous focaliserons, dans la suite de cet exposé, uniquement sur le diagnostic de MA « probable ».

Ces critères diagnostiques ont été validés à l'aide d'examen post-mortem. Ils présentent une sensibilité globalement satisfaisante, allant de 83% à 98% selon les études (Kazee et al., 1993; Lim et al., 1999). En revanche, leur spécificité apparaît faible, voire insuffisante : autour de 70% pour certains (Kazee et al., 1993), des études ont rapporté une

spécificité de seulement 23% (Varma et al., 1999). S'il est vrai que les standards neuropathologiques peuvent différer d'une étude à l'autre, ces résultats prouvent malgré tout une faiblesse dans ces critères. Récemment, McKhann et collaborateurs ont revisité leurs critères diagnostiques de MA probable afin d'en préciser certains aspects, riches des nombreux enseignements qu'ont apportés les études cliniques ces dernières décennies (Encadré 2 p.44) (McKhann et al., 2011). Ils tiennent notamment compte dans leurs nouveaux critères d'exclusion des différents syndromes neurologiques autres que la MA rapportés dans la littérature comme partageant des caractéristiques communes avec celle-ci. En revanche, s'ils évoquent l'utilisation de marqueurs biologiques de la maladie, les auteurs ne les considèrent que comme éléments complémentaires pour augmenter la certitude diagnostique, sans les inclure dans les critères principaux de jugement. Ils allèguent la variabilité des méthodes d'analyse entre laboratoire, empêchant d'établir un schéma consensuel dans des critères.

Le diagnostic reste malgré tout difficile à établir quand il s'appuie uniquement sur des données cliniques et il semble important d'optimiser les critères de diagnostic en s'appuyant sur des données cliniques spécifiques mais également paracliniques. De plus, les personnes diagnostiquées avec ces critères sont déjà arrivées au stade démentiel de la maladie. Or il paraît indispensable de pouvoir détecter la survenue de la maladie au plus tôt. Les communautés médicale et scientifique ont redoublé d'efforts pour améliorer le diagnostic précoce de la MA et développer la recherche thérapeutique. Les avancées récentes dans l'utilisation des marqueurs prouvant *in vivo* la présence de la MA a stimulé le développement de nouveaux critères qui conceptualisent le diagnostic autour d'un pattern spécifique, combinant l'évaluation clinique des changements cognitifs à des preuves structurales et biologiques.

Encadré 1 : Caractérisation de la démence selon le DSM-IV (F02.8, 294.1)

A- Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).
2. Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a) aphasie (trouble du langage);
 - b) apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes);
 - c) agnosie (trouble de la reconnaissance visuelle en dépit de fonctions sensorielles intactes) ;
 - d) trouble des fonctions exécutives (trouble de la capacité à planifier, projeter, séquencer)

B- Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C- Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires que la perturbation est la conséquence physiologique directe de l'une des affections médicales générales figurant sur la liste ci-dessous.

D- Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'une confusion mentale (delirium) :

- due à une maladie liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- due à un traumatisme crânien ;
- due à la maladie de Parkinson ;
- due à la maladie de Huntington ;
- due à la maladie de Pick ;
- due à la maladie de Creutzfeldt-Jakob ;
- due à d'autres affections médicales générales ;
- due à une cause non spécifiée.

**Encadré 2 : Critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable
D'après (McKhann et al., 2011)**

La démence probable de type Alzheimer est diagnostiquée quand le patient remplit les critères généraux de démence (McKhann et al., 2011) et présente en plus les caractéristiques suivantes :

- 1) Début insidieux. Les symptômes ont une apparition graduelle s'étalant sur des mois ou années, et non pas rapide sur des heures ou des jours ;
- 2) Aggravation cognitive nette dans le temps d'après rapport ou observation ;
- 3) Les déficits cognitifs initiaux les plus marqués sont attestés à partir des antécédents et de l'évaluation faite dans une des catégories suivantes :
 - a. Présentation amnésique : présentation syndromique de MA la plus courante. Les déficits doivent inclure un trouble de l'apprentissage et du rappel de l'information récemment apprise. Il doit aussi y avoir un dysfonctionnement cognitif dans au moins un autre domaine cognitif.
 - b. Présentation non-amnésique :
 - Présentation phasique : Les déficits les plus marqués concernent l'accès au mot, mais des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
 - Présentation visuo-spatiale : Les déficits les plus marqués concernent la cognition spatiale, incluant l'agnosie d'objets, l'altération de la reconnaissance de visages, la simultanagnosie, et l'alexie. Des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
 - Dysfonctionnements exécutifs : Les déficits les plus marqués concernent le raisonnement, le jugement, et la résolution de problèmes. Des déficits dans d'autres domaines doivent être présents.
- 4) Le diagnostic de démence probable d'Alzheimer ne doit pas être appliqué en cas de :
 - a. atteinte cérébrovasculaire concomitante importante, définie par un antécédent d'accident vasculaire cérébral temporellement lié au début d'aggravation des troubles cognitifs ; ou la présence d'infarctus multiples ou étendus, ou de nombreuses hyperintensités dans la substance blanche ;
 - b. caractéristiques de démence à corps de Lewy autres que celles de la simple démence ;
 - c. caractéristiques notables de variantes comportementales de démence fronto-temporale ;
 - d. caractéristiques notables d'aphasie primaire progressive à variante sémantique ou variante non-fluente/agrammatique.
 - e. preuves d'une autre maladie neurologique active concurrente, ou d'une comorbidité médicale non neurologique ou l'utilisation de médicaments pouvant avoir des conséquences sur la cognition.

2. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer au stade prodromal

Pouvoir diagnostiquer la MA de façon la plus précoce et la plus fiable possible présente plusieurs intérêts. Il est tout d'abord essentiel pour les cliniciens de pouvoir apporter des réponses précises aux patients qui viennent consulter. Cela permet également de leur proposer une prise en charge, notamment en participant à des essais thérapeutiques, dans l'espoir de ralentir au plus tôt la progression de la maladie, avant que l'altération cognitive n'ait de répercussion sur l'autonomie. Ainsi, lorsque des traitements révélés efficaces auront été développés, il sera possible de les proposer à ces patients qui n'ont pas ou peu de troubles. Il est pour cela nécessaire d'établir des critères de diagnostic sur lesquels se baser pour pouvoir détecter les signes d'une MA dès les premiers stades.

Les patients avec un trouble mnésique léger isolé étaient autrefois regroupés sous le concept de MCI (mild cognitive impairment) amnésiques, constituant ainsi ce qui semblait être une population d'individus aux stades précoces de la MA. En 2004, Petersen définit des critères diagnostiques pour ces MCI (Petersen, 2004).

Ces critères, très génériques, étaient les suivants :

- plainte mnésique habituellement corroborée par l'informant;
- trouble de la mémoire objectif pour l'âge;
- fonctions cognitives générales essentiellement préservées;
- activités fonctionnelles largement intactes;
- Pas dément.

Mais la très grande variabilité de pathologies en réalité associée à ce concept de MCI a conduit à l'utilisation d'autres marqueurs en complément de la clinique, pour aboutir à des termes plus restrictifs tels que MA « prodromale », ou « pré-démence » (Dubois et al., 2010).

Le développement de la neuroimagerie et de marqueurs biologiques *in vivo* ont donné naissance à des critères de diagnostic précoce, combinant les marqueurs cliniques, biologiques, et d'imagerie. En 2007, Dubois et collaborateurs présentent des critères diagnostiques de MA, basés sur une évaluation multimodale, et qui vont pouvoir être applicables au stade prodromal (Dubois et al., 2007) (Encadré 3 p.46).

Encadré 3 : Critères diagnostique de la maladie d'Alzheimer

D'après (Dubois et al., 2007)

Diagnostic de MA probable: A. plus au moins une des caractéristiques B, C, D, ou E

Critères diagnostiques centraux :

A. Présence d'un trouble de mémoire épisodique précoce et significatif qui inclut les caractéristiques suivantes :

1. Changement graduel et progressif des fonctions mnésiques rapporté par les patients ou l'informant dans un délai de plus de 6 mois ;

2. Preuve objective aux tests de l'altération significative de la mémoire épisodique : cela consiste généralement en un déficit au rappel qui ne se normalise pas significativement ni ne s'améliore avec les tests de rappel ou de reconnaissance, après que l'encodage effectif de l'information a été préalablement contrôlé.

3. Le trouble de mémoire épisodique peut être isolé ou associé à d'autres changements cognitifs au début de la MA ou à mesure que la MA progresse.

Caractéristiques complémentaires

B. Présence d'atrophie du lobe temporal médian

- ❖ Diminution des volumes de l'hippocampe, du cortex entorhinal, et de l'amygdale, prouvée en imagerie à l'aide d'échelles qualitatives utilisant des scores visuels (référéncés pour correctement caractériser la population avec des normes d'âge) ou de la volumétrie quantitative de régions d'intérêt (référéncés pour correctement caractériser la population avec des normes d'âge).

C. Biomarqueur du liquide céphalorachidien anormal

- Concentrations basses d'amyloïde-β42, concentrations élevées de tau-totale ou concentrations élevées de phospho-tau, ou combinaison des trois.
- Autre marqueur dûment validé à découvrir dans le futur.

D. Pattern spécifique en neuroimagerie fonctionnelle avec la TEP

- Métabolisme glucidique réduit dans les régions temporo-pariétales bilatérales ;
- Autres ligands validés, comprenant ceux qui vont émerger de façon prévisible tels que le PiB ou le FDDNP ;

E. MA prouvée par mutation autosomale dominante au sein de la famille immédiate.

Critères d'exclusion

Antécédents

- Début soudain
- Survenue précoce des symptômes suivants : troubles de la marche, crises d'épilepsie, changements comportementaux ;

Aspects cliniques

- Aspects neurologiques focaux incluant l'hémi-parésie, la perte sensorielle, les déficits de champ visuel ;
- Signes extrapyramidaux précoces

Autres troubles médicaux suffisamment sévères pour expliquer les symptômes de mémoire et apparentés

- Démence non-Alzheimer
- Dépression majeure
- Maladie cérébro-vasculaire
- Anomalies métaboliques et toxiques, toutes celles qui peuvent nécessiter des investigations spécifiques.
- Anomalies du signal en IRM FLAIR ou T2 dans le lobe temporal médian qui soit concordantes avec une cause vasculaire ou infectieuse.

Si l'on met de côté les formes génétiques, ces critères illustrent l'association de plusieurs autres modalités qui viennent s'ajouter à la clinique, dans le but d'augmenter la précision diagnostique. Il n'en demeure pas moins que chaque modalité a son importance.

Dans une importante étude longitudinale, Sarazin et collaborateurs confirment l'importance et la pertinence de l'évaluation neuropsychologique, en montrant que des tests de mémoire antérograde verbale peuvent discriminer, parmi des patients MCI, ceux qui évolueront vers une MA à un stade démentiel dans un délai de 3 ans, de ceux qui resteront stables (71% de sensibilité et 92% de spécificité) (Sarazin et al., 2007). De même, les travaux d'Amieva et collaborateurs sur la cohorte PAQUID mettent en exergue la fluence verbale catégorielle (set test d'Isaac) qui se révèle abaissée significativement chez les sujets douze ans avant le diagnostic de MA (Amieva et al., 2008).

Si le bilan neuropsychologique demeure un outil clé pour le diagnostic de MA aux stades les plus précoces (Snowden et al., 2011), il met en évidence des troubles qui sont le reflet de lésions apparues plus précocement encore. De plus, certains phénomènes de réserve cognitive masquent les effets de ces lésions sur le plan clinique (Tucker and Stern, 2011; Vemuri et al., 2011). L'intérêt crucial de recouper ces données avec d'autres marqueurs de la pathologie est donc un fait désormais avéré (Zhang et al., 2011).

Nous l'avons vu, l'atrophie dans les régions temporales internes semble un bon marqueur de la pathologie. Des outils d'aide au diagnostic précoce à partir de données d'imagerie ont ainsi vu le jour en recherche. Dans leur étude sur la mesure de l'épaisseur corticale, Querbes et collaborateurs utilisent les IRM structurales de sujets Alzheimer, MCI, et volontaires sains toutes issues de la base de données ADNI (Querbes *et al.* , 2009). L'index d'épaisseur cortical (Neocortical Thickness Index [NTI]) calculé par le logiciel mis au point dans cette étude permet de discriminer non seulement les patients atteints de MA des témoins, mais également de prédire l'évolution vers une MA démentielle chez des sujets MCI avec une spécificité et une sensibilité de 69 % et 75% respectivement.

De même, l'utilisation du TEP-FDG en complément de l'évaluation clinique s'avère être un bon outil diagnostique (Landau et al., 2009b), permettant d'améliorer à la fois la sensibilité et la spécificité du diagnostic de façon significative. Jagust et al. montrent une sensibilité de diagnostic de 84 % et une spécificité de 74 % pour un examen clinique en TEP-FDG (Jagust et al., 2007).

Enfin, les marqueurs biologiques (reflets de la physiopathologie) semblent représenter une avancée majeure dans l'aide au diagnostic dès les stades précoces ; toutefois

leur quantification reste issue d'une méthode invasive, qui ne vient qu'en complément d'autres examens (Vemuri et al., 2009).

Les outils d'aide au diagnostic précoce sont aujourd'hui de plus en plus nombreux et de plus en plus performants. Toutefois la MA n'a jamais paru plus hétérogène. Dans une étude récente, Murray et collaborateurs ont étudié la répartition et la densité de DNF dans les échantillons anatomopathologiques de plus de 800 patients MA (Murray et al., 2011). Seuls 75% des cas se sont avérés présenter un pattern typique, laissant 25% de cas atypiques, hétérogènes tant sur le plan topographique que sur le plan clinique. Ainsi la maladie d'Alzheimer ne se résume pas à la simple atrophie hippocampique, mais peut prendre des formes bien plus variées.

Au vu de cette variabilité des profils clinico-pathologiques, il semble donc essentiel de pouvoir combiner différentes méthodes d'investigation, regroupant à la fois des marqueurs cliniques, biologiques, et de neuroimagerie (Zhang et al., 2011), afin de parvenir à un diagnostic précoce et fiable.

3. Diagnostic préclinique de la maladie d'Alzheimer

D'après ce qui vient d'être écrit, des marqueurs de la maladie surviendraient avant les premiers symptômes, ouvrant la voie à la recherche d'un diagnostic présymptomatique. Une première difficulté consiste à définir ce qu'est un sujet « présymptomatique ». D'un point de vue théorique, il est aisé de comprendre qu'il s'agit de sujets au stade infra-clinique de la MA, qui ont donc des lésions cérébrales typiques de la maladie, mais n'ont pas encore développé de symptôme clinique. En pratique, il devient beaucoup plus complexe de caractériser ces sujets, puisqu'ils se confondent cliniquement avec des sujets sains de même âge.

D'après le décours temporel de la maladie, ce sont donc les processus amyloïdes qui marqueraient le début de la cascade pathologique. Les marqueurs *in vivo* de l'amyloïde vont alors jouer un rôle essentiel. En l'absence de signes cliniques détectables, ces derniers vont pouvoir mettre en évidence les seules marques de la maladie au stade préclinique. C'est notamment le cas des deux principaux marqueurs amyloïde en imagerie à l'heure actuelle : le PiB et l'AV-45. Comme nous l'avons vu, de nombreuses études s'intéressant aux stades plus avancés de MA suggèrent déjà que ces radiomarqueurs seraient de bons indices de MA préclinique, du fait qu'une proportion non négligeable de sujets témoins se retrouve « amyloïde-positifs ». Des études du LCR vont d'ailleurs dans le même sens : des concentrations protéiques telles que la concentration de protéine A β 42 (Stomrud et al., 2010), les ratios tau/A β 42 ou phospho-tau/A β 42 se retrouvent associées chez les contrôles à un déclin cognitif dans les 3-4 ans qui suivent (Fagan et al., 2007; Li et al., 2007). De même, la concentration en A β 42 corrèle avec le degré d'atrophie (Schott et al., 2010).

Comme le soulève Sperling et collaborateurs, le stade préclinique de la MA représente vraisemblablement, tout comme les stades cliniques, un continuum (Sperling et al., 2011). Le stade pré-clinique regroupe selon les auteurs des sujets strictement asymptomatiques, et des sujets présentant déjà un déclin cognitif très précoce : la plainte peut même être présente, mais les troubles sont encore trop discrets pour que l'évaluation neuropsychologique soit rapportée « anormale », et ne suffisent donc pas à remplir les critères diagnostiques de MA prodromale. C'est ce que Chetelat et al. qualifient dans leurs travaux de « SCI » pour « Subjective Cognitive Impairment ». Si l'on se trouve alors à la frontière de la définition du « préclinique », il n'en demeure pas moins que ces sujets ne sont « ni normaux,

ni prodromaux ». Ainsi Sperling et al. statuent pour que le terme « préclinique » regroupe les étiquettes telles que « asymptomatique », « présymptomatique », « latent », « pré-manifeste ».

Quelques études récentes ont commencé à s'intéresser à ces sujets avec un trouble cognitif subjectif, les « SCI » et leur profil amyloïde en imagerie. Là encore on retrouve de plus faibles performances à des tâches mnésiques chez les témoins PiB-positifs. De plus, de façon tout à fait intéressante, la charge amyloïde des témoins se retrouve corrélée à une moins bonne estime personnelle des capacités en mémoire (Perrotin et al., 2012). Chételat et al. ont également montré chez des SCI une augmentation de fixation de PiB corrélée avec l'atrophie cérébrale. Cela suppose une fois de plus qu'il puisse s'agir de sujets atteints d'une MA, à l'aube des premiers troubles, un peu avant l'atteinte du fameux plateau de la charge amyloïde. Si cette hypothèse est tout à fait pertinente, elle ne peut, une fois de plus, être confirmée avec certitude que par examen post-mortem. A ce jour, très peu d'études en imagerie amyloïde disposent de l'examen histopathologique des sujets témoins. Dans l'étude de Clark et collaborateurs, seule l'analyse post-mortem de 11 témoins AV45-négatifs n'est à ce jour disponible (Clark et al., 2012).

Cependant, l'étude de sujets porteurs de facteurs de risque augmente les probabilités que les individus « amyloïdes-positifs » soient bel et bien des sujets présymptomatiques. C'est le cas des sujets porteurs de l'allèle E4 de l'ApoE. Il s'avère effectivement que la proportion de témoins qui ont les marqueurs amyloïdes positifs est plus grande chez les porteurs de l'allèle E4 que chez les autres (Fleisher et al., 2012; Rodrigue et al., 2012; Rowe et al., 2010; Villemagne et al., 2011). Le nombre d'allèles E4 du gène de l'ApoE semble également corrélé à une diminution de la concentration en A β 42 dans le LCR (Morris et al., 2010). Dans une autre étude, des sujets cognitivement normaux et porteurs homozygotes de l'allèle E4 se sont soumis à un TEP-FDG, qui a révélé chez ces sujets une diminution du métabolisme par rapport à des sujets contrôles non porteurs, et réparti selon un pattern similaire à celui de patients atteints de MA (Reiman et al., 1996). Cela confirme donc la position de facteur de risque préclinique non négligeable de l'ApoE4, sans toutefois en faire un marqueur fiable si utilisé isolément. Les formes génétiques de MA représentent elles aussi un vaste champ d'investigations, en particulier sur les formes précliniques. C'est ainsi que, dans un cas familial de mutation du gène *APP*, Ringman et al. ont mis en évidence des modifications des marqueurs du LCR chez un porteur présymptomatique de la mutation : le ratio A β 42/A β 40 se retrouve diminué, et les taux de protéines tau et phospho-tau augmentés plus de 15 ans avant le début présumé de la démence (Ringman et al., 2011). Toutefois le pattern de fixation des

marqueurs amyloïdes dans les formes familiales présymptomatiques de MA semble différer du schéma classique observé dans la MA sporadique (Knight et al., 2011). Il est reconnu également que le décours temporel des formes génétiques est différent des formes sporadiques, avec un début plus précoce et une évolution plus rapide, ce qui peut engendrer un biais lorsque l'on compare les deux. Pourtant, ces formes génétiques sont à l'heure actuelle le moyen le plus simple d'étudier des sujets présymptomatiques dont le diagnostic est certain.

Dans le cadre de travaux sur les formes familiales de MA, Bateman et collaborateurs ont cherché à modéliser l'évolution temporelle prédictive des marqueurs de la MA dans une cohorte de 128 sujets à risque de développer une forme génétique (Bateman et al., 2012). Pour ce faire, les auteurs ont déterminé le début supposé de survenue des premiers symptômes à partir de l'âge effectif auquel sont apparus les premiers symptômes chez des parents du sujet, eux-mêmes ayant développé la maladie. Puis ils ont recueilli les données des participants concernant le profil clinique, le métabolisme dans le precuneus en FDG, l'atrophie hippocampique en IRM, la charge amyloïde en PiB, et la concentration en protéines A β 42 et tau dans le LCR, et ont postulé une évolution théorique de chaque marqueur jusqu'à la date d'apparition théorique des symptômes. Cela permet de définir un modèle séquentiel des évolutions combinées des marqueurs au cours du temps ([Figure 17](#)). Ainsi, le modèle obtenu indique que la première altération concerne la concentration d'A β 42 qui diminue dès 25 ans avant le début supposé des symptômes cliniques. Ce sont ensuite les dépôts amyloïdes qui seraient détectés 15 ans avant, de même que l'atrophie cérébrale. L'hypométabolisme surviendrait quant à lui 10 ans avant le début présumé des symptômes, tout comme les premières altérations mnésiques. Enfin, la cognition globale s'altérerait 5 ans en amont. En résumé, cela suppose d'une part que le processus physiopathologique de la MA génétique se déclencherait plus de vingt ans avant le début des symptômes, mais que le dosage du LCR représente de loin le marqueur le plus précoce. Par ailleurs, ce modèle conforte les hypothèses actuelles sur le décours temporel de la MA (Aisen et al., 2010; Jack et al., 2010). Il repose en plus sur un avantage majeur : celui de la fiabilité diagnostique attenante aux formes génétiques. Toutefois ces résultats sont à prendre avec beaucoup de précautions : non seulement ils ne sont basés que sur des prédictions d'évolution, mais il s'agit avant tout de forme familiale de la maladie, qui se distingue, rappelons-le, par un déclenchement plus précoce et une évolution plus rapide. En outre, si les auteurs avancent l'argument que les formes autosomales dominantes sont similaires aux formes de MA sporadiques sur plusieurs

plans, il est à souligner que certaines formes atypiques de mutations présentent un profil clinique qui s'éloigne complètement du schéma classique de MA (Guyant-Marechal et al., 2009). Leurs travaux ont donc pour visée de proposer un modèle cohérent d'évolution pathologique préclinique, en attente d'une validation par des données longitudinales.

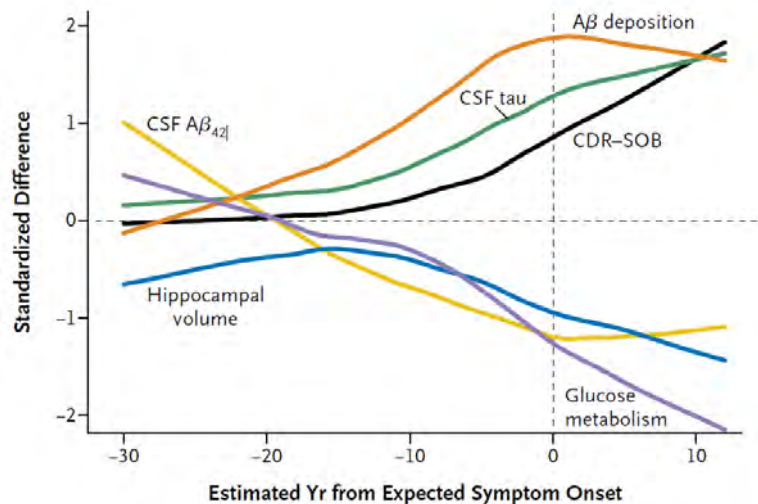


Figure 17 : Modèle des modifications cliniques, cognitives, structurelles, métaboliques et biochimiques en fonction du temps restant avant le début symptomatique présumé.

D'après Bateman et al. (Bateman et al., 2012).

Pour revenir aux formes sporadiques, il n'est actuellement pas possible de prédire de façon certaine qu'un sujet amyloïde-positif sans trouble cognitif développera un jour des symptômes. S'il est vrai que les marqueurs amyloïdes en TEP semblent de bons outils de diagnostic précoce de la MA, et si la présence des facteurs de risque augmente la probabilité de développer la maladie, un profil amyloïde-positif en TEP n'est pas nécessairement synonyme de MA.

Nous avons vu que la fixation de marqueur amyloïde corrélait avec l'âge chez les sujets sains. Mais comment savoir s'il ne s'agit pas simplement d'une augmentation « naturelle » de la charge amyloïde avec l'âge ? Cela soulève une question qui semble cruciale : comment savoir si ces sujets vont développer des troubles ? Plusieurs études histopathologiques rapportent des lésions pathologiques typiques de la MA chez des sujets cognitivement sains (Morris et al., 1996; Price et al., 1991; Price and Morris, 1999; Schmitt et al., 2000). Delacourte et al. rapportent plusieurs cas de ce genre, dont le plus marquant est

celui de ce sujet décédé à l'âge de 83 ans avec un MMSE à 30/30, qui présentait à l'examen post-mortem de large dépôts amyloïdes (Delacourte et al., 1999). Face à de tels cas, il est impossible de prédire si la présence de ces lésions aurait conduit au développement de la maladie si ces sujets avaient vécu plus longtemps, ou même s'ils auraient développé un jour des symptômes.

Nous voyons donc que, bien que les marqueurs amyloïdes in vivo représentent un outil intéressant pour le diagnostic préclinique, leur seule utilisation semble insuffisante pour aboutir à des conclusions fiables à ce sujet, et nécessite d'utiliser d'autres marqueurs en parallèle.

S'il est impossible de prédire avec certitude le développement des formes sporadiques de MA, et en particulier au stade préclinique, les nombreux outils qui sont à notre disposition à l'heure actuelle ont permis de grandes avancées dans la caractérisation de la maladie. C'est ainsi que Sperling et collaborateurs proposent un modèle d'évolution de la MA sporadique en phase préclinique, subdivisée en trois stades (Figure 18):

- un stade d'amyloïdose (stade 1) : celui-ci est établi à l'aide des marqueurs amyloïde en imagerie TEP ou dans le LCR ;

- un stade d'amyloïdose et neurodégénérescence (stade 2) : la perte neuronale se traduit par les marqueurs classiques tels que : 1) une concentration augmentée de protéines tau ou phosphotau dans le LCR, 2) un hypométabolisme typique en TEP-FDG, 3) atrophie corticale typique et/ou atrophie hippocampique ;

- un stade d'amyloïdose et neurodégénérescence accompagné d'un déclin cognitif discret (stade 3) : il s'agit de la dernière phase préclinique, avant que les troubles cognitifs ne soient suffisamment importants pour être détecté à l'évaluation clinique, et correspondre aux critères de phase prodromale.

Comme nous l'avons évoqué, les auteurs suggèrent que certains sujets ne dépassent jamais le stade 2.

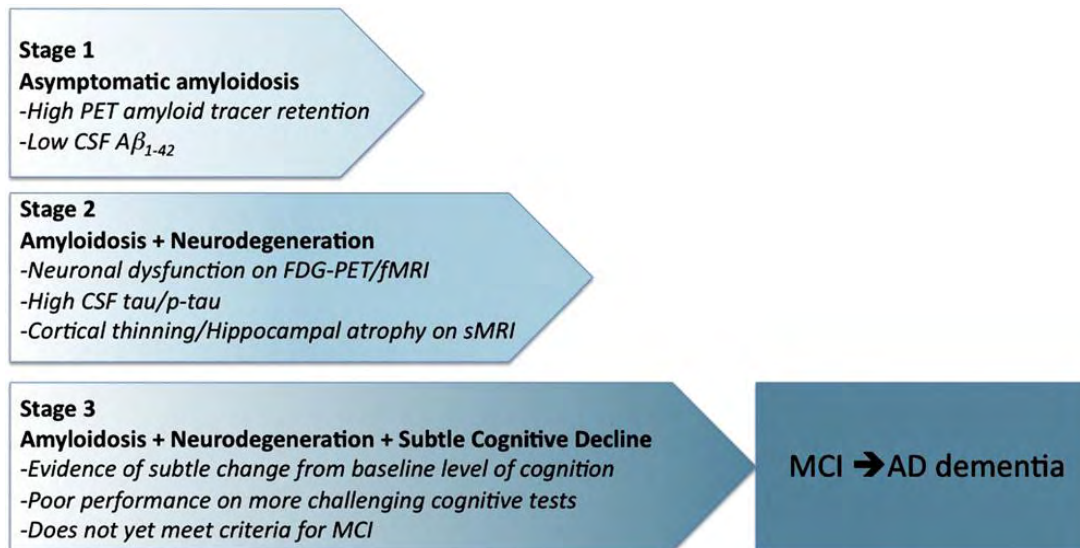


Figure 18 : Description des stades de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer.
D'après (Sperling et al., 2011)

S'inspirant du modèle de Sperling et al., Jack et collaborateurs ont récemment proposé un modèle d'approche pour établir des critères diagnostiques de MA préclinique, en se basant sur une combinaison de marqueurs. Ils étudient la cognition, le volume hippocampique en IRM, le métabolisme en TEP-FDG, et la charge amyloïde en TEP-PiB (Jack et al., 2012). Ces paramètres sont d'abord évalués chez des patients atteints de MA à différents stades, afin de définir pour chacun d'eux des valeurs seuils. Ces seuils correspondent en réalité à des percentiles de la distribution. Puis, des sujets témoins sont évalués en regard de ces seuils (Figure 19), et sont classés selon 5 catégories : stade 0 s'ils ne montrent aucun marqueur en faveur d'une MA ; stade 1, 2, et 3 tels que présentés par Sperling et al. ; la catégorie « SNAP » pour « suspected non-Ad pathophysiology », c'est-à-dire les sujets avec les marqueurs amyloïdes négatifs mais au moins un marqueur de lésion neuronale positif. Ils montrent qu'un percentile seuil de 90% pour les marqueurs d'imagerie aboutit à une classification des sujets témoins comme suit : 43% stade 0, 16% de stade 1, 12% de stade 2, 3% de stade 3, 23% de SNAP. Les 3% restants sont considérés comme inclassables. En résumé, 31% des sujets témoins remplissent les critères de classification de Sperling pour une MA préclinique. A noter qu'à ces seuils-ci, la proportion des porteurs de l'allèle E4 de l'ApoE est de 24% au stade 0, 40% au stade 1, 40% au stade 2, 58% au stade 3, et 13% dans la classe SNAP.

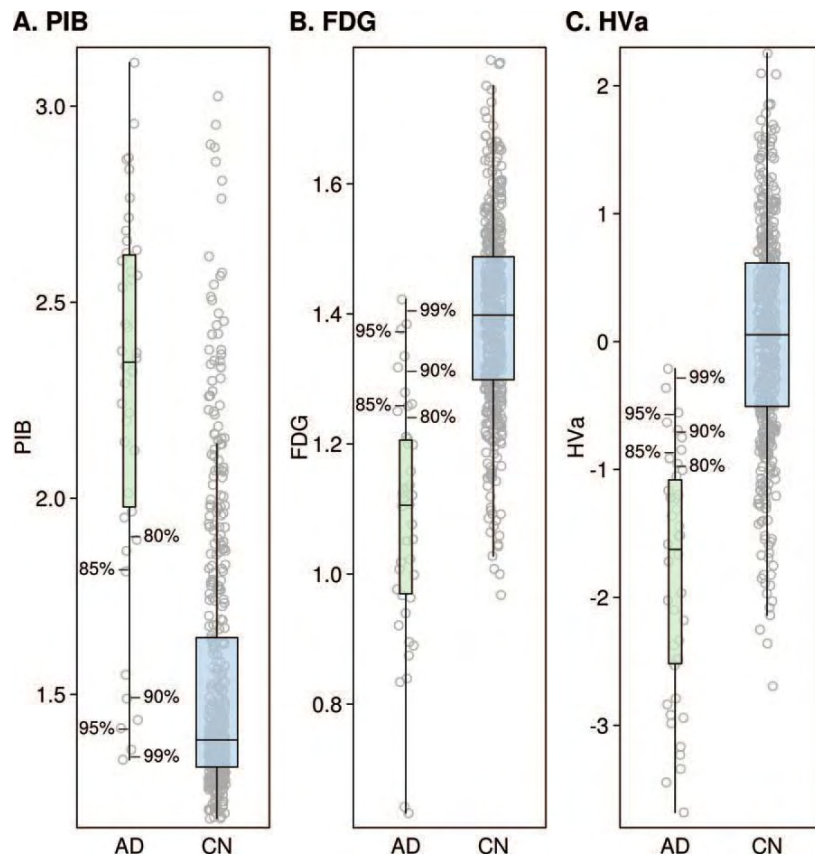


Figure 19 : Répartition des valeurs individuelles des marqueurs chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et des sujets contrôles.

A. SUVr en PiB ; **B.** SUVr en FDG ; **C.** Volume hippocampique ajusté (HVa). 5 niveaux de percentiles pour le groupe de patients (AD) sont indiqués (de 80% à 99%). CN=groupe contrôle. D'après (Jack et al., 2012)

Si ce modèle n'a pas vocation de définir des valeurs seuils précises du fait de la variabilité méthodologique entre études, il représente néanmoins une première étape dans la mise en œuvre de critères multimodaux. Parmi les nombreuses limites de cette étude se trouve bien sûr l'absence de confirmation anatomopathologiques. La prochaine avancée sera donc d'étudier sur du long terme ces sujets témoins, afin de détecter l'apparition éventuelle d'autres marqueurs de la MA, ou l'accentuation de ceux déjà observés.

Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

Early diagnosis of Alzheimer's disease

L. Saint-Aubert ^{a,b,c}, M. Puel ^{a,b,d}, F. Chollet ^{a,b,d}, J. Pariente ^{a,b,d}

^(a) Inserm, Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9, France

^(b) Université de Toulouse, UPS, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9, France

^(c) Université de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, France, CNRS, CerCo, UMR5549, CHU Purpan, 31052 Toulouse, France

^(d) Service de neurologie, pôle neurosciences, centre hospitalier universitaire de Toulouse, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9, France

(Il s'agit d'un article en français paru dans *Revue Neurologique* en 2012 ; doi: 10.1016/j.neurol.2012.07.006. Cet article résume ce qui a été développé plus haut dans 0)

Résumé	p .57
Introduction	p.58
Profil neuropsychologique	p. 60
Profil topographique	p. 61
Profil physiopathologique	p. 63
Conclusion	p.66
Références	p. 67

4. Publication résumée sur le diagnostic précoce

Résumé

Introduction. - Le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) ne peut être établi avec certitude que grâce à des preuves anatomopathologiques ou la découverte de mutations génétiques. Les critères diagnostiques actuels s'appuient sur des outils d'imagerie et biologiques innovants, afin de détecter les signes de la pathologie dès les stades les plus précoces, et ce avec les meilleures sensibilité et spécificité possibles.

Etat des connaissances : les progrès en neuroimagerie ont permis de développer différents outils d'aide au diagnostic, comme l'évaluation de l'atrophie cérébrale en imagerie par résonance magnétique (IRM), et l'étude du métabolisme cérébral en tomographie par émission de positons (TEP). De plus, l'utilisation des marqueurs biologiques in vivo, combinée aux critères cliniques, permet de discriminer les patients à des stades de plus en plus précoces. C'est le cas de l'étude des concentrations en protéines tau et bêta-amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien, et de la fixation de radio-ligands spécifiques de l'amyloïde.

Perspectives, conclusions : Les outils d'aide au diagnostic sont de plus en plus nombreux et performants. Au vu de l'hétérogénéité cliniques des patients, il apparaît essentiel d'associer différentes méthodes d'investigation pour pouvoir poser un diagnostic le plus précoce et le plus fiable possible.

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) constitue un véritable problème de santé publique, puisque cette pathologie neurodégénérative représente la plus grande cause de démence chez les sujets âgés. Malgré cela, le diagnostic fiable des formes sporadiques de MA demeure difficile (Jagust et al., 2007). A ce jour, seules les preuves anatomopathologiques obtenues après biopsie ou autopsie cérébrales ou la découverte d'une mutation spécifique permettent d'établir un diagnostic de certitude. On parle de MA prodromale lorsqu'apparaissent les premiers troubles cognitifs alors que l'autonomie est préservée. Les premiers symptômes sont le plus souvent mnésiques mais peuvent également être linguistiques, gnosiologiques ou praxiques. Depuis plusieurs années, les critères diagnostiques ont été régulièrement revisités, afin d'en améliorer leur spécificité et sensibilité. Ainsi le curseur du diagnostic est passé en quelques années du stade démentiel au stade prodromal. Depuis les critères diagnostiques de démence de type Alzheimer définis par McKhann et collaborateurs en 1984 (McKhann et al., 1984), dont la spécificité et/ou la sensibilité restaient faibles (70% et 81% en moyenne, respectivement (Knopman et al., 2001)), le développement de la neuroimagerie et de marqueurs biologiques *in vivo* ont donné naissance à des critères de diagnostic plus précoces, combinant les marqueurs cliniques, biologiques, et d'imagerie (Dubois et al., 2009; McKhann et al., 1984). L'intérêt de ces nouveaux critères est de pouvoir détecter les signes d'une MA dès les premiers stades, avant que l'altération cognitive n'ait de répercussion sur l'autonomie (stade prodromal) (Dubois et al., 2010). Il semble également possible de faire un diagnostic à un stade présymptomatique (Aisen et al., 2010).

Pouvoir diagnostiquer une MA de façon la plus précoce et la plus fiable possible présente plusieurs intérêts. C'est essentiel pour les cliniciens de pouvoir apporter des réponses précises aux patients qui viennent consulter. Cela permet également de proposer aux patients une prise en charge, notamment en participant à des essais thérapeutiques, dans l'espoir de ralentir au plus tôt la progression de la maladie, lorsque l'autonomie est encore intacte. Ainsi, lorsque des traitements révélés efficaces auront été développés, il sera possible de les proposer à ces patients qui n'ont pas ou peu de troubles.

Il existe une corrélation entre l'atrophie cérébrale et l'apparition des symptômes (Desikan et al., 2008; deToledo-Morrell et al., 2004). Une même corrélation existe avec l'hypométabolisme (Jagust et al., 2009; Landau et al., 2009a) et le dépôt des dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Ceci a bien été démontré dans les travaux de Braak et Braak (Braak and Braak, 1997). L'évolution des DNF se ferait selon des stades transentorhinaux, limbiques

et enfin néocorticaux. Il n'existe, en revanche, pas de corrélation entre la progression des symptômes et l'apparition des dépôts amyloïdes. En effet, ceux-ci apparaîtraient plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes. Grâce au développement d'outils innovants utilisés in vivo et l'analyse combinée de données multimodales, le diagnostic d'une MA pré-démontielle, voire pré-symptomatique, peut être établi avec plus de précision qu'auparavant (Saint-Aubert et al., 2012).

Aisen et collaborateurs décrivent un modèle théorique d'évolution des différents marqueurs de la MA au cours du temps, en se basant sur des résultats de la cohorte Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (Aisen et al., 2010). Ce modèle est classiquement repris dans la littérature et conforté par de nombreuses études sur les différents marqueurs ; il suggère que l'atrophie et l'hypométabolisme temporaux ainsi que l'augmentation de concentration de protéine tau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) précèdent la survenue des premiers troubles cognitifs, et pourraient débiter à des stades présymptomatiques ; de plus, il est proposé que l'accumulation de β -amyloïde dans le cerveau se ferait bien plus précocement encore (Fig. 1). Ce modèle renforce l'idée que les médicaments du futur (*disease modifying drugs*) auront d'autant plus de chance d'être efficaces s'ils sont utilisés à des stades prodromaux, voire présymptomatiques.

Nous allons discuter dans cet article des différents outils actuellement accessibles pouvant contribuer à l'établissement d'un diagnostic précoce et spécifique.

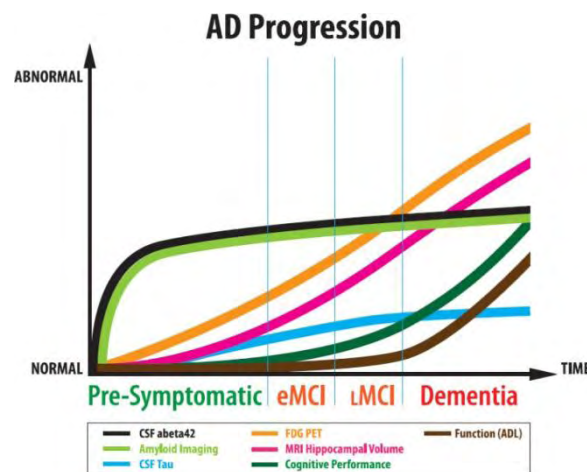


Fig. 1 - Evolution des marqueurs de la maladie d'Alzheimer au cours de la progression de la pathologie. D'après (Aisen et al., 2010).

Profil neuropsychologique

Dans la MA, le déclin cognitif observé se déroule selon plusieurs phases, qui définissent plusieurs degrés de gravité de la maladie : MA pré-démence, démence légère, démence modérée, démence sévère. Bien qu'il existe des atypies dans les profils neuropsychologiques (Galton et al., 2000; Snowden et al., 2011), les premiers symptômes qui apparaissent dans la forme classique de la maladie sont essentiellement des troubles de la mémoire antérograde, et tout particulièrement des troubles de la mémoire épisodique au sens « Tulvingien » du terme (Desgranges et al., 1996; Tulving, 2002). De ce fait, les patients avec un trouble mnésique léger isolé étaient autrefois regroupés sous le concept de *mild cognitive impairment* (MCI) amnésique, constituant ainsi ce qui semblait être une population d'individus aux stades précoces de la MA (Petersen, 2004). Mais la très grande variabilité de pathologies en réalité regroupées sous ce concept de MCI a conduit à l'utilisation de termes plus restrictifs tels que MA « prodromale », ou « pré-démence » (Dubois et al., 2010). Dans une importante étude longitudinale, Sarazin et collaborateurs ont confirmé l'importance et la pertinence de l'évaluation neuropsychologique, en montrant que des tests de mémoire antérograde verbale peuvent discriminer parmi des patients dits « MCI » ceux qui évolueront vers une MA à un stade démentiel dans un délai de 3 ans, de ceux qui resteront stables (71% de sensibilité et 92% de spécificité) (Sarazin et al., 2007). De même, les travaux d'Amieva et collaborateurs sur la cohorte PAQUID mettent en exergue la fluence verbale catégorielle (set test d'Isaac) qui se révèle abaissée significativement chez les sujets douze ans avant le diagnostic de MA (Amieva et al., 2008).

L'évolution des troubles mnésiques progresse peu à peu jusqu'à l'atteinte d'autres sphères cognitives. Le décours temporel de cette aggravation peut être très variable selon les patients (Stopford et al., 2007; Stopford et al., 2008), mais il suit dans l'ensemble un schéma commun avec une phase de stabilisation plus ou moins longue, avant l'évolution vers une MA aux stades démentiels, où l'autonomie du patient est engagée (Amieva et al., 2008). On note alors fréquemment l'apparition de troubles psycho-comportementaux.

Si le bilan neuropsychologique demeure un outil clé pour le diagnostic de MA aux stades les plus précoces (Snowden et al., 2011), il met en évidence des troubles qui sont le reflet de lésions apparues plus précocement encore. De plus, certains phénomènes de réserve cognitive masquent les effets de ces lésions sur le plan clinique (Tucker and Stern, 2011;

Vemuri et al., 2011). Ainsi, l'intérêt crucial de recouper ces données avec d'autres marqueurs de la pathologie est un fait désormais avéré (Zhang et al., 2011).

Profil topographique

Les progrès de la neuroimagerie ont permis d'importantes avancées dans nos connaissances concernant les modifications anatomiques et fonctionnelles dans la MA aux différents stades.

Ainsi l'atrophie dans les régions temporales internes notée depuis les premiers examens post-mortem a été confirmée par ces techniques (Dickerson et al., 2009; Frisoni et al., 2002; Good et al., 2002; Jack et al., 1999) et semble un bon marqueur de la pathologie (Fennema-Notestine et al., 2009), même si une fois encore il semble exister une grande hétérogénéité au sein de la MA (Murray et al., 2011). De nombreuses équipes se sont penchées sur le développement de méthodes pour quantifier l'atrophie : l'étude morphométrique des structures temporales internes (Chupin et al., 2009a) et la mesure de l'épaisseur corticale (Lehmann et al., 2009) ont fait leurs preuves en tant qu'outils de discrimination des patients atteints de MA, même aux stades précoces. Néanmoins, de récents travaux montrent que si l'atrophie hippocampique est un paramètre sensible pour le diagnostic de MA, celui-ci reste peu spécifique. Ainsi une atrophie hippocampique peut être observée également dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales (Barnes et al., 2007; Barnes et al., 2006) ou dans les démences vasculaires (Scher et al., 2011; van de Pol et al., 2011). L'étude de Querbes et collaborateurs présente un outil automatisé d'aide au diagnostic de MA à partir de données d'imagerie (Querbes *et al.*, 2009). Ils utilisent les IRM structurales de sujets Alzheimer, MCI, et volontaires sains toutes issues de la base de données ADNI. Ce logiciel va évaluer l'épaisseur corticale en chaque région et fournir un index d'épaisseur cortical (Neocortical Thickness Index [NTI]) qui permet de discriminer non seulement les patients atteints de MA des témoins, mais également de prédire l'évolution vers une MA démentielle chez des sujets « MCI » avec une spécificité et une sensibilité de 69 % et 75% respectivement (Figure 2).

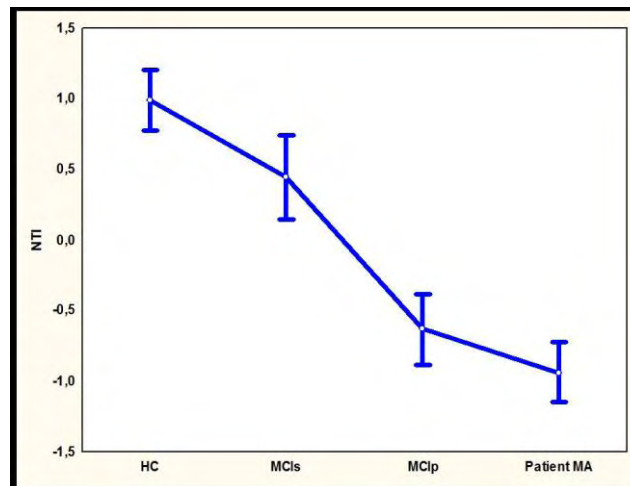


Fig. 2 - Comparaison de l'épaisseur corticale moyenne entre les différents groupes. Les valeurs les plus grandes sont retrouvées chez les sujets témoins (HC) et les plus faibles chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (MA). Les patients MCI qui évoluent par la suite vers une MA (« MCIp ») présentent un profil de Neocortical Thickness Index similaire à celui des patients MA, tandis que les patients qui restent stables sur le plan cognitif (« MCIs ») ont un profil similaire aux sujets témoins. D'après (Querbes et al., 2009).

Par ailleurs, l'étude du fonctionnement cérébral a permis de mettre en évidence d'importants changements qui survenaient au cours de la maladie. C'est le cas d'études en IRM fonctionnelle qui révèlent que la connectivité est altérée chez les patients MA comparativement à des témoins appariés, non seulement à l'état de repos (Greicius et al., 2004; Liu et al., 2008), mais également dans des tâches d'activation (Grady et al., 2003). Certains travaux ont même mis en évidence des hyperactivations dans des régions pourtant déjà touchées par l'atrophie (Dickerson et al., 2004), voire dans des régions plus distantes comme le cortex frontal et le cortex pariétal (Pariente et al., 2005; Remy et al., 2005). Cela suppose l'apparition de mécanismes de compensation au commencement du processus d'atrophie. Des études de tractographie en IRM ont, elles aussi, montré des modifications au niveau de la connectivité neuronale (Mielke et al., 2009).

Des changements s'observent également au niveau métabolique : de nombreuses études en TEP utilisant le fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG) montrent que l'activité métabolique se retrouve altérée chez les patients, à la fois dans des régions présentant une atrophie (Minoshima et al., 1997) ainsi que dans des régions plus distantes comme le cingulum postérieur (Matsuda et al., 2002).

Dans une étude multimodale, Chételat et collaborateurs ont comparé le degré de métabolisme cérébral et le pattern d'atrophie : ils ont rapporté un hypométabolisme plus important que l'atrophie dans des régions telles que le cingulum, le precuneus, mais aussi les cortex temporo-pariétaux et parahippocampiques, alors que ces deux mesures apparaissaient similaires dans les hippocampes (Chételat et al., 2008). Tout cela suggère donc l'implication d'un réseau fonctionnel complexe et non d'une structure cérébrale isolée dans le développement des troubles cognitifs observés dans la MA. Des études en SPECT sont venues conforter cette idée : la perfusion cérébrale au repos semble augmentée dans des régions préfrontales chez des patients Alzheimer comparée à celle de sujets sains (Huang et al., 2003) ; par ailleurs, Guedj et son équipe ont montré qu'il existait des corrélations négatives entre le volume des structures entorhinales et hippocampiques et la perfusion des régions frontales (Guedj et al., 2009) . L'utilisation de ces techniques d'imagerie s'avère être un bon complément à l'étude clinique (Landau et al., 2009b), permettant d'améliorer à la fois la sensibilité et la spécificité du diagnostic (Jagust et al., 2007).

Profil physiopathologique

Malgré ces nombreuses avancées dans l'exploration neurologique, le diagnostic de certitude reste encore basé sur la présence avérée à l'examen anatomopathologique des lésions typiques de la MA. Afin de déterminer de façon relativement fiable l'existence ou non de ces lésions chez les patients à des stades précoces, l'utilisation de différents marqueurs biologiques se développe. La quantification des protéines amyloïde et tau (phosphorylée et non phosphorylée) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) prélevé par ponction lombaire s'utilise de plus en plus en pratique clinique. En effet, selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, l'agrégation de la protéine β -amyloïde serait à l'origine des symptômes (Hardy and Higgins, 1992). Ainsi le dépôt des protéines amyloïdes serait un phénomène survenant bien avant les tous premiers symptômes (Villemagne et al., 2011), et représenterait un bon marqueur de la maladie (Clark et al., 2003; Strozyk et al., 2003). La diminution de l'A β -42 dans le LCR serait un bon reflet de ces modifications. Il en va de même pour l'augmentation de concentration en protéine tau, consécutive à la destruction neuronale (Buerger et al., 2006), qui corrèle avec l'atrophie hippocampique (de Souza et al., 2011). Le calcul de ratio de concentrations et l'établissement de normes (Hansson et al., 2006; Mattsson et al., 2009) permet de mieux caractériser des profils typiques de la pathologie dès les premiers stades.

Cela pourrait même être utile pour un diagnostic chez des sujets asymptomatiques, la sensibilité pouvant atteindre les 100% dans certaines études (De Meyer et al., 2010).

Ces marqueurs biologiques (reflets de la physiopathologie) semblent ainsi représenter une avancée majeure dans l'aide au diagnostic dès les stades précoces ; toutefois leur quantification reste issue d'une méthode invasive, qui ne vient qu'en complément d'autres examens (Vemuri et al., 2009).

Le développement de marqueurs sanguins de la MA présente actuellement un nouveau champ de recherche intéressant. La quantification de la protéine β -amyloïde dans le sang paraît notamment être une méthode prometteuse : les concentrations plasmatiques en protéines amyloïdes A β 40 semblent plus importantes chez les patients atteints de MA que chez les témoins, et corrélées au risque de développer la maladie (Mayeux et al., 2003). Mais ces explorations sont encore à l'état d'étude.

D'autres marqueurs biologiques ont été développés pour investiguer l'éventuelle présence des lésions cérébrales *in vivo*. De très nombreuses études en tomographie par émission de positons (TEP) ont été menées à l'aide de ligands radioactifs spécifiques de l'amyloïde. Le marqueur le plus classiquement utilisé actuellement est le Pittsburgh Compound-B (PiB), composé carboné qui semble discriminer efficacement les patients atteints de MA des sujets témoins (Klunk et al., 2004). Dans une récente étude, Chételat et collaborateurs (Chételat et al., 2010) ont comparé le niveau d'atrophie corticale en IRM avec la charge amyloïde reflétée par la fixation de PiB. Ils ont montré que si la charge amyloïde ne corrélait pas avec l'atrophie chez les patients Alzheimer ou les patients MCI, c'était en revanche le cas chez des patients présentant une plainte cognitive subjective, non attestée par l'évaluation neuropsychologique. Cela voudrait dire que les dépôts amyloïdes seraient liés au processus atrophique mais uniquement aux tout premiers stades de la maladie, à l'aube des premiers symptômes. En effet, si la fixation cérébrale du PiB apparaît par ailleurs corrélée aux marqueurs biologiques du LCR (Fagan et al., 2011), il n'est toutefois pas corrélé à la clinique (Jagust et al., 2009). Or il n'existe à ce jour aucun radioligand avéré efficace pour marquer *in vivo* la protéine tau, bien que ce soit elle qui corrèle le mieux avec la clinique. Et si le PiB semble bien marquer les plaques amyloïdes (Ikonomic et al., 2008), la spécificité concernant la cible (amyloïde sous forme libre, vasculaire, ou exclusivement agrégée en plaques) reste une question sans réponse à ce jour.

De nombreux autres marqueurs *in vivo* de la protéine amyloïde sont à l'étude, voire déjà utilisés en recherche actuellement, et présentent eux aussi un potentiel certain pour la

mise en évidence des plaques. C'est le cas des radiomarqueurs fluorés, dont la demi-vie est plus longue que le carbone, ce qui simplifie en pratique la faisabilité de l'examen. Un marqueur fluoré de l'amyloïde actuellement en plein essor est le florbetapir (^{18}F -AV45) : il présente en effet une affinité et une sélectivité excellente pour les plaques amyloïdes en étude d'autoradiographie (Choi et al., 2009), ainsi que de très bonnes propriétés pharmacodynamiques (Carpenter et al., 2009). Les premières études en recherche clinique montrent un pattern de fixation nettement différent entre des sujets sains et des patients atteints de MA (Fig. 3) (Wong et al., 2010), qui corrèle avec l'examen anatomopathologique (Clark et al., 2011). Ce marqueur apparaît comme très prometteur, et pourrait là encore permettre un diagnostic très précoce de MA.

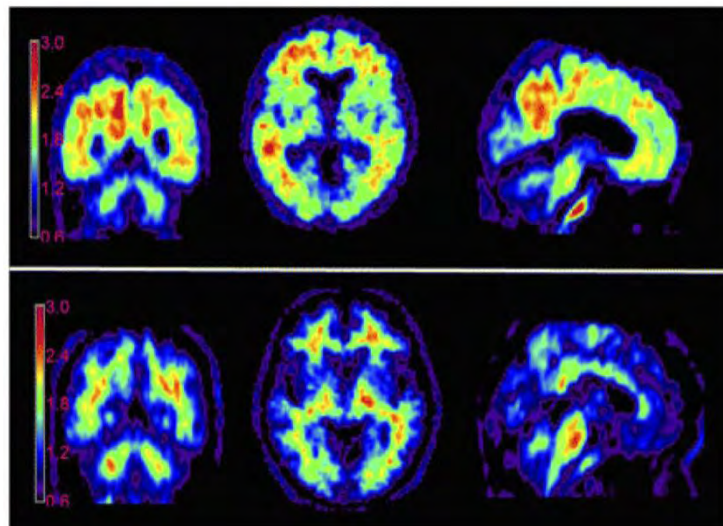


Fig. 3 - Moyennes de deux images consécutives en TEP-AV45 (50 à 60 minutes après injection). En haut, patiente de 77 ans présentant une maladie d'Alzheimer ; en bas, sujet sain de 82 ans. D'après (Wong et al., 2010).

Si la grande majorité des cas de MA sont des formes sporadiques, il existe également une faible proportion de MA d'origine génétique. Des recherches génétiques ont identifié 3 gènes dont les mutations engendreraient ces formes héréditaires de MA : il s'agit de gènes impliqués dans la synthèse de l'amyloïde tels que les gènes de la préséniline (PSEN1 et PSEN2), ou encore le gène de l'Amyloid Precursor Protein (APP). Ces maladies d'Alzheimer génétiques ont un âge de début précoce, et une évolution rapide. En revanche, du fait de la possibilité d'établir un diagnostic de certitude par simple analyse génétique, ces cas représentent un formidable modèle d'étude des stades pré-symptomatiques. Quiroz et

collaborateurs ont montré que les structures hippocampiques de sujets présymptomatiques porteurs d'une mutation du gène *PSEN1* présentaient une hyperactivation durant une tâche d'apprentissage en IRM fonctionnelle (Quiroz et al.).

Dans une étude de cas familial de maladie d'Alzheimer, nous avons étudié la fixation du radioligand AV-45 chez un sujet porteur asymptomatique de la duplication du gène *APP*. Ce dernier présentait un pattern de fixation similaire à celui d'un groupe de patients MA appariés en âge, alors que son bilan cognitif était semblable à celui de sujets témoins. Ainsi, l'AV-45 semble pouvoir discriminer des patients de sujets contrôles, et ce dès la phase pré-symptomatique (Fig. 4) (Saint-Aubert et al., 2012).

Toutefois, le pattern de fixation des marqueurs amyloïdes semble parfois différer entre les formes sporadiques d'Alzheimer et les formes génétiques (Klunk et al., 2007), rendant les comparaisons difficiles à établir de façon fiable.

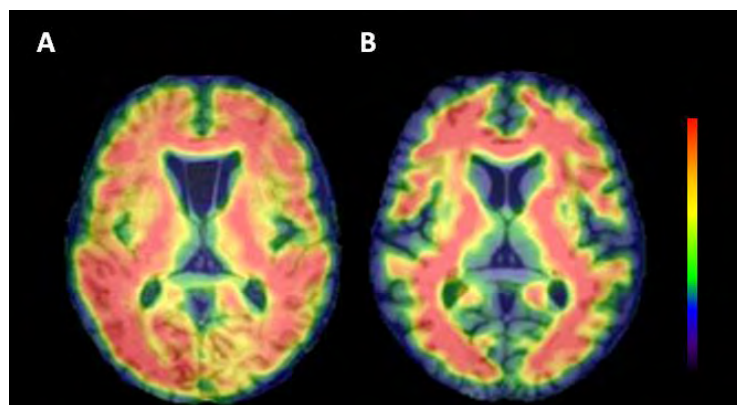


Figure 4 : Fixation cérébrale de l'AV45. A. Un sujet asymptomatique porteur d'une mutation du gène *APP*. B. Un sujet témoin apparié en âge. D'après (Saint-Aubert et al., 2012)

Conclusion

Le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer soulève des questions éthiques, puisqu'il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif à proposer aux patients, et les médicaments issus d'essais thérapeutiques ne semblent ralentir la progression de la maladie que de façon modérée, en s'accompagnant d'effets secondaires parfois sévères. Il est toutefois nécessaire de pouvoir prendre en charge ces patients dès le début des symptômes, et de leur proposer d'intégrer des protocoles thérapeutiques, dans l'attente de traitements convaincants.

Les outils d'aide au diagnostic précoce sont aujourd'hui de plus en plus nombreux et de plus en plus performants. Toutefois la MA n'a jamais paru plus hétérogène. Dans une étude toute récente, Murray et collaborateurs ont étudié la répartition et la densité de DNF dans les échantillons anatomopathologiques de plus de 800 patients MA (Murray et al., 2011). Seuls 75% des cas se sont avérés présenter un pattern typique, laissant 25% de cas atypiques, hétérogènes tant sur le plan topographique que sur le plan clinique. Ainsi la maladie d'Alzheimer ne se résume pas à la simple atrophie hippocampique, mais peut prendre des formes bien plus hétérogènes. Cela remet donc en cause la fiabilité du diagnostic, et suggère la présence d'autres pathologies associées telles que des démences à Corps de Lewy, des lésions vasculaires ou même des protéinopathies TDP43. Au vu de cette variabilité des profils clinico-pathologiques, il semble donc essentiel de pouvoir combiner différentes méthodes d'investigation, regroupant à la fois des marqueurs cliniques, biologiques, et de neuroimagerie (Zhang et al., 2011), afin de parvenir à un diagnostic précoce et fiable.

Références

- Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, et al. Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement.* 2010 May;6(3):239-46.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008 Nov;64(5):492-8.
- Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA, Rossor M, Fox NC. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol.* 2006 Oct;63(10):1434-9.
- Barnes J, Godbolt AK, Frost C, Boyes RG, Jones BF, Scahill RI, et al. Atrophy rates of the cingulate gyrus and hippocampus in AD and FTL. *Neurobiol Aging.* 2007 Jan;28(1):20-8.
- Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1997 Jul-Aug;18(4 Suppl):S85-8.
- Buerger K, Ewers M, Pirttila T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2006 Nov;129(Pt 11):3035-41.
- Carpenter AP, Jr., Pontecorvo MJ, Hefti FF, Skovronsky DM. The use of the exploratory IND in the evaluation and development of 18F-PET radiopharmaceuticals for amyloid imaging in the brain: a review of one company's experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Aug;53(4):387-93.
- Chetelat G, Desgranges B, Landeau B, Mezenge F, Poline JB, de la Sayette V, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain.* 2008 Jan;131(Pt 1):60-71.
- Chetelat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, et al. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2010 Mar;67(3):317-24.

- Choi SR, Golding G, Zhuang Z, Zhang W, Lim N, Hefti F, et al. Preclinical properties of 18F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med*. 2009 Nov;50(11):1887-94.
- Chupin M, Gerardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehericy S, et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*. 2009 Jun;19(6):579-87.
- Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011 Jan 19;305(3):275-83.
- Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch Neurol*. 2003 Dec;60(12):1696-702.
- deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging*. 2004 Oct;25(9):1197-203.
- De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Engelborghs S, De Deyn PP, et al. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):949-56.
- de Souza LC, Chupin M, Lamari F, Jardel C, Leclercq D, Colliot O, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011 Apr;33(7):1253-7.
- Desgranges B, Eustache F, Rioux P, de La Sayette V, Lechevalier B. Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex*. 1996 Sep;32(3):387-412.
- Desikan RS, Fischl B, Cabral HJ, Kemper TL, Guttman CR, Blacker D, et al. MRI measures of temporoparietal regions show differential rates of atrophy during prodromal AD. *Neurology*. 2008 Sep 9;71(11):819-25.
- Dickerson BC, Feczko E, Augustinack JC, Pacheco J, Morris JC, Fischl B, et al. Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiol Aging*. 2009 Mar;30(3):432-40.
- Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, et al. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2004 Jul;56(1):27-35.
- Dubois B, Picard G, Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):135-9.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1118-27.
- Fagan AM, Shaw LM, Xiong C, Vanderstichele H, Mintun MA, Trojanowski JQ, et al. Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of beta-amyloid 1-42, total tau, and p-tau181 for identifying Alzheimer disease amyloid plaque pathology. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1137-44.
- Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Jr., Jacobson MW, Dale AM, The Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behav Neurol*. 2009;21(1):3-12.
- Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):657-64.
- Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000 Mar;123 Pt 3:484-98.

- Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, et al. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*. 2002 Sep;17(1):29-46.
- Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2003 Feb 1;23(3):986-93.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 30;101(13):4637-42.
- Guedj E, Barbeau EJ, Didic M, Felician O, de Laforte C, Ranjeva JP, et al. Effects of medial temporal lobe degeneration on brain perfusion in amnesic MCI of AD type: deafferentation and functional compensation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jul;36(7):1101-12.
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):228-34.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10;256(5054):184-5.
- Huang C, Wahlund LO, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, et al. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2003 Jul;19(3):1137-44.
- Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008 Jun;131(Pt 6):1630-45.
- Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1397-403.
- Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):871-7.
- Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Koeppe RA, Reiman EM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*. 2009 Oct 13;73(15):1193-9.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306-19.
- Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolko SK, et al. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci*. 2007 Jun 6;27(23):6174-84.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1143-53.
- Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*. 2009 Aug 4.
- Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, et al. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009 Sep 24.
- Liu Y, Wang K, Yu C, He Y, Zhou Y, Liang M, et al. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia*. 2008;46(6):1648-56.

- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):385-93.
- Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, et al. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2002 Mar;43(3):304-11.
- Mayeux R, Honig LS, Tang MX, Manly J, Stern Y, Schupf N, et al. Plasma A[β]40 and A[β]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1185-90.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.
- Mielke MM, Kozauer NA, Chan KC, George M, Toroney J, Zerrate M, et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2009 May 15;46(1):47-55.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997 Jul;42(1):85-94.
- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):785-96.
- Pariante J, Cole S, Henson R, Clare L, Kennedy A, Rossor M, et al. Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):870-9.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183-94.
- Querbes O, Aubry F, Pariante J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*. 2009 Aug;132(Pt 8):2036-47.
- Quiroz YT, Budson AE, Celone K, Ruiz A, Newmark R, Castrillon G, et al. Hippocampal hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. Dec;68(6):865-75.
- Remy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage*. 2005 Mar;25(1):253-66.
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1859-67.
- Scher AI, Xu Y, Korf ES, Hartley SW, Witter MP, Scheltens P, et al. Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Apr;82(4):373-6.
- Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AM, Gerhard A, Neary D, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2478-92.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Distinct memory profiles in Alzheimer's disease. *Cortex*. 2007 Oct;43(7):846-57.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex*. 2008 Feb;44(2):185-95.
- Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A β 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):652-6.
- Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Jun;8(4):354-60.

- Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:1-25.
- van de Pol L, Gertz HJ, Scheltens P, Wolf H. Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *Neurodegener Dis.* 2011;8(6):465-9.
- Vemuri P, Weigand SD, Przybelski SA, Knopman DS, Smith GE, Trojanowski JQ, et al. Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain.* 2011 May;134(Pt 5):1479-92.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology.* 2009 Jul 28;73(4):287-93.
- Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, et al. Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2011 Jan;69(1):181-92.
- Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, Ravert HT, et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med.* 2010 Jun;51(6):913-20.
- Zhang D, Wang Y, Zhou L, Yuan H, Shen D. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2011 Apr 1;55(3):856-67.

B. Partie expérimentale

I. Etude en neuroimagerie multimodale de la maladie d'Alzheimer au stade prodromal

1. Description du projet NIMAD

Le premier projet que nous allons détailler ici s'intitule « NIMAD » (pour NeuroImaging Multimodal in Alzheimer's Disease). Il s'agit d'un projet de recherche dont l'objectif principal est d'étudier en neuro-imagerie le profile amyloïde de patients au stade prodromal d'une MA, à l'aide d'un biomarqueur spécifique de l'amyloïde : le florbetapir, appelé aussi AV-45. Pour ce faire, les patients inclus dans l'étude sont rigoureusement sélectionnés à l'aide d'outils cliniques, biologiques, et d'imagerie, permettant des investigations multimodales. Ce projet a été financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) dans le cadre du Programme pour jeunes chercheuses et jeunes chercheurs (JCJC) 2007, ainsi que par l'appel d'offre local de 2007 du CHU de Toulouse. Il a été accepté par le comité d'éthique local (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer I) et l'AFSSAPS (Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue récemment l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM).

1.1. Questions et enjeux

Les marqueurs de l'amyloïde constituent un outil de qualité pour caractériser la présence de ce peptide dans le cerveau, et ont de plus en plus leur place dans les critères diagnostic. Il est alors apparu important d'évaluer ce que peut apporter l'imagerie amyloïde sur la compréhension des processus pathologiques dans la MA aux stades débutants.

Il est désormais avéré que les plaques amyloïdes apparaissent très précocement dans le décours de la MA, et possiblement même à la phase infra-clinique. Ainsi l'étude en imagerie du pattern de fixation de marqueurs spécifiques au stade prodromal de la maladie pourrait apporter des informations essentielles. Jusqu'à présent, les études en TEP utilisant ces biomarqueurs ont révélé une fixation plus importante de ces derniers chez les patients au stade de démence légère et chez les patients MCI en comparaison avec des sujets contrôles.

La force du projet NIMAD réside principalement dans le recrutement très sélectif des patients, basé sur les critères diagnostiques de Dubois et al. (2007). Contrairement aux études

sur le MCI, dont l'hétérogénéité clinique limite grandement l'interprétation des résultats, ce projet cible une population de patients dont le diagnostic de MA a été posé par le clinicien, sur la base de données multimodales, alors que les troubles cognitifs sont encore isolés, et sans altération de l'autonomie.

Deux questions majeures vont alors se poser : quel va être le pattern de fixation du marqueur de l'amyloïde AV-45 dans cette population comparée à des sujets contrôles ? Que pourrait apporter ce marqueur, utilisé pour l'instant en recherche, au niveau individuel par rapport aux marqueurs du LCR utilisés en clinique ? Deux études que nous avons menées au sein du laboratoire INSERM U825 se sont penchées sur ces questions, et tentent d'apporter des éléments de réponse.

1.2. Les modalités du projet

Le projet de recherche s'est déroulé sur une période de 3ans (de l'hiver 2009 au printemps 2012). Les participants à l'étude étaient répartis en deux groupes selon le profil clinique : les patients avec maladie d'Alzheimer prodromale (MAPD), et les sujets cognitivement normaux dit sujets contrôles. Le recrutement des patients s'est fait à la consultation mémoire du service de Neurologie du CHU Purpan à Toulouse. Celui des sujets contrôles s'est fait auprès des conjoints des patients et par voie d'affichage. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit.

○ **Sélection des participants :**

Patients : la participation à l'étude était proposée aux patients de plus de 65 ans, avec une plainte de mémoire datant de plus de six mois, et ne présentant aucun antécédent neurologique, psychiatrique, ou d'autres pathologies pouvant expliquer la plainte mnésique. Un entretien avec le neurologue de l'étude veillait à s'assurer qu'ils ne présentaient pas de critères d'exclusion pour les examens d'imagerie. Les patients se sont ensuite soumis à :

- une évaluation neuropsychologique de pré-inclusion comprenant entre autres l'échelle CDR (Clinical Dementia Rating) pour évaluer leur autonomie quotidienne, et le test du RL/RI 16-items, évaluant la mémoire verbale antérograde.
- une IRM structurale comprenant plusieurs séquences acquisitions, dont une séquence anatomique en T1-3D (résolution de $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$; 160 coupes) et une séquence T2 (résolution à la reconstruction de $0,45 \times 0,45 \times 3 \text{mm}^3$; 43 coupes).

L'examen était réalisé sur une machine Philips 3-T (Intera Achieva, Philips, Best, Pays-Bas) et durait 50min au total.

Remarque : d'autres séquences ont été réalisées dans le cadre de ce projet lors de l'examen IRM : T1 haute résolution dans l'axe hippocampique (pour segmentation manuelle) ; séquence de diffusion DTI ; séquence de diffusion DWI ; séquence d'imagerie du fer. Nous ne les évoquerons pas dans ce manuscrit.

- un TEP-scan au FDG, qui consistait en une acquisition de 10min, 20min après injection de 1,85MBq/Kg. L'examen était réalisé sur un scanner hybride PET/CT (Biograph 6 TruePoint Hirez ; Siemens Medical Solutions), en mode de détection 3D.
- un prélèvement de liquide céphalo-rachidien (LCR) par ponction lombaire avec mesure des concentrations des marqueurs A β 40, A β 42, Tau-totale (T-Tau), et Tau phosphorylée (P-Tau). Cet examen s'est fait dans le cadre de la routine clinique.

Sujets contrôles : les sujets sains volontaires pour participer à l'étude se sont soumis aux mêmes évaluations neuropsychologiques et d'imagerie (IRM et TEP-FDG) de pré-inclusion que les patients. Un entretien préalable avec le neurologue de l'étude veillait à s'assurer qu'ils ne présentaient pas de critères d'exclusion pour les examens d'imagerie.

○ **Critères d'inclusion** : les patients inclus dans l'étude étaient ceux qui remplissaient les critères diagnostiques de MA prodromale, à savoir : $CDR \leq 0.5$; somme des 3 rappels libres $\leq 18/48$ et/ou somme des 3 rappels totaux $\leq 40/48$ au test RL/RI 16-items; et **au moins un** des marqueurs suivants :

- atrophie des régions temporales internes ;
- hypométabolisme temporo-pariétal typique d'une MA ;
- marqueurs du LCR typiques d'une MA selon les seuils appliqués en clinique.

Les sujets contrôles étaient inclus s'ils ne présentaient pas de plainte cognitive, n'avaient pas d'antécédents neurologiques, psychiatriques, ou de parents au premier degré avec une maladie d'Alzheimer.

○ **Critères d'exclusion** : les participants étaient exclus s'ils présentaient des hypersignaux dans la substance blanche en séquence T2 d'IRM, révélateurs de lésions vasculaires. De plus, les sujets contrôles étaient exclus s'ils présentaient des troubles cognitifs aux évaluations neuropsychologiques (score < -2 déviation standard). Toute anomalie détectée était systématiquement rapportée au sujet et un sujet clinique était mis en place.

○ **Evaluation post-inclusion** : des tests neuropsychologiques développés spécialement pour ce projet de recherche ont été administrés aux participants. Ces tests ne seront pas développés dans ce manuscrit. Enfin, tous les participants inclus se sont soumis à un second examen en TEP, qui utilise cette fois de l'AV-45. L'acquisition des images se faisait 50min après injection de 3,7MBq/Kg de marqueur, durant 20min.

Le déroulement global de l'étude pour les participants s'étalait sur trois rendez-vous, chacun consacré à un examen d'imagerie. Ce déroulement est synthétisé Figure 20. La batterie d'évaluation neuropsychologique utilisée dans ce projet était la suivante (sont mentionnés les aspects cognitifs évalués puis le test correspondant employé):

- Cognition globale : Mini Mental State Examination (MMSE);
- Autonomie quotidienne : test IADL (4-Instrumental Activities of Daily Living); CDR;
- Mémoire verbale antérograde : RL/RI 16 items ;
- Mémoire visuelle: Figure de Rey-Osterrieth ; DMS48 ;
- Mémoire sémantique : sous-test d'information de la WAIS ; TOP12 visages (Lacot et al., 2011);
- Mémoire de travail : empan auditivo-verbaux de la WAIS-III ;
- Praxies : figure de Rey-Osterrieth ; protocole de praxies de Mahieux (Mahieux et al., 2009) ;
- Langage : DO80 ;
- Fonctions exécutives : fluences verbales sémantiques (catégories « animaux ») et phonologiques (lettre « P ») ; Trail Making Test B (TMT) ; BREF (Batterie Rapide d'Efficienc Frontale) ; Stroop ;
- Gnosies : Test de reconnaissance de visages du Benton ;
- Attention : TMT A ; test des Codes ;
- Dépression : inventaire de dépression de la Beck ;
- Anxiété : inventaire d'anxiété Y-A.

(Le détail de chaque test est disponible en Annexe 2).

Patients venus à la consultation mémoire / Sujets **Contrôles**

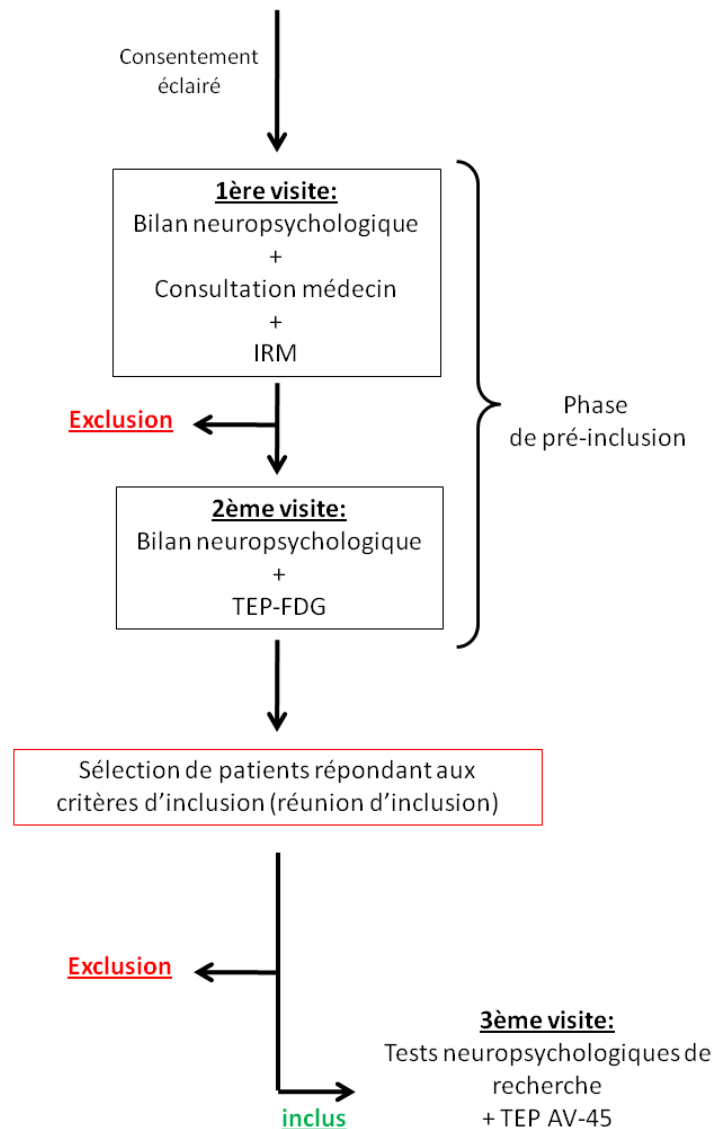


Figure 20 : Représentation schématique du déroulement du protocole NIMAD

1.3. Analyses des données

1.3.a. Evaluations clinique et neuropsychologique

Les données démographiques (âge, niveau d'éducation) et cliniques (durée de la maladie, score de CDR) ainsi que les performances aux différents tests neuropsychologiques ont été comparées statistiquement entre les deux groupes par des tests de Mann Whitney. La répartition des sexes au sein de chaque groupe a été étudiée à l'aide d'un test de Chi-deux.

1.3.b. Liquide céphalo-rachidien

Les concentrations des protéines T-Tau, P-Tau, A β 42 et A β 40 ont été quantifiées par le laboratoire d'analyses biologiques du CHU, et les ratios dérivés A β 40/A β 42 et IATI (Innotest Amyloid Tau Index) = $A\beta 42 / (240 + (1,18 * T-Tau))$ ont été calculés. D'après les seuils appliqués en clinique, le LCR était considéré comme typique d'une MA pour des concentrations en T-Tau $\geq 60 \mu\text{g/mL}$ et un IATI $\leq 0,8$. Pour les profils dits "atypiques" (T-tau < 60 or IATI $> 0,8$), le ratio A β 42/A β 40 était utilisé, et considéré comme compatible avec une MA si le ratio A β 42/A β 40 $< 0,045$.

1.3.c. Neuroimagerie

i Analyse visuelle d'inclusion

Les images en IRM et TEP-FDG ont été analysées visuellement pour les besoins de l'inclusion.

* IRM : Deux neuro-radiologues expérimentés (FB et RG), en aveugle sur les données cliniques, ont examiné les séquences d'inclusion de chaque sujet, et les ont cotées d'une part pour l'atrophie des lobes temporaux internes à partir de la séquence T1-3D et à l'aide de l'échelle de Scheltens (Scheltens et al., 1992), et d'autre part pour les anomalies de la substance blanche à partir de la séquence T2 et à l'aide de l'échelle de Fazekas & Schmidt (Fazekas et al., 2002). Le cerveau était considéré comme atrophique pour un score de Scheltens > 1 reporté par au moins un cotateur pour au moins un hémisphère. Les participants dont l'image T2 était cotée > 2 sur l'échelle de Fazekas & Schmidt par au moins un cotateur étaient exclus.

* TEP-FDG : Deux médecins nucléaires expérimentés (AN et PP), en aveugle sur les données cliniques, ont examiné les TEP-FDG de chaque sujet, et les ont cotés selon une échelle à trois niveaux : 0=normal; 1= hypométabolisme temporo-pariétal typique d'une MA; 2=autre. L'examen était considéré typique d'une MA si le score était de 1 selon au moins un des deux cotateurs.

ii Analyse statistique post inclusion

L'ensemble des données d'imagerie ont également été analysées statistiquement, pour une analyse de groupe d'une part, et une analyse individuelle d'autre part.

* IRM : 1/ Les différences morphologiques au niveau des groupes ont été étudiées à l'aide de la méthode VBM (Voxel-Based Morphometry) sous le logiciel SPM8 (Statistical Parameter Mapping version 8 - Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). Pour ce faire, les séquences T1-3D ont d'abord été segmentées sous SPM8 pour isoler la matière grise, puis les masques de matière grise obtenus ont été lissés (8x8x8) et rassemblés par groupe pour une comparaison inter-groupe voxel par voxel sous SPM8 (seuil de significativité utilisé : $p < 0.001$, non corrigé ; cluster=20 voxels).

2/ L'atrophie hippocampique a été étudiée statistiquement : à partir des images T1-3D de chaque sujet, les hippocampes ont été segmentés à l'aide de l'outil de segmentation FIRST 1.0 (Babalola et al., 2009) sous FSL. Les volumes hippocampiques de chaque hémisphère ont été calculés d'après une méthode déjà décrite (Cherubini et al., 2010), et moyennés.

* TEP-FDG: Les images ont été normalisées sur cerveau entier sous SPM8 à l'aide de l'image template de TEP, et lissées (8x8x8).

1/ Les différences de métabolisme cérébral au niveau des groupes ont été étudiées à partir des images normalisées et lissées, rassemblées par groupe, en utilisant la méthode de comparaison inter-groupe voxel par voxel sous SPM8 (seuil de significativité utilisé : $p < 0.001$, non corrigé ; cluster=20 voxels).

2/ Les différences de métabolisme en régions temporo-pariétales ont également été étudiées à partir de la quantification de la fixation du FDG, ou « SUV » (Standardized uptake value) en ces régions d'intérêt (ROI). Pour cela, les ROI ont été définies à partir du template AAL (Anatomical Automatic Labelling) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) préalablement coregistré dans l'espace du template FDG, et les valeurs moyennes de SUV des régions temporo-pariétales ont été extraites à l'aide d'un script élaboré sous Matlab (Mathworks Inc., Sherborn, MA) au sein de notre équipe. Ces SUV ont enfin été normalisées sur les SUV du cerveau entier, également extraites (SUVr), et rassemblées par groupe pour une comparaison statistique inter-groupe avec un test de Mann-Whitney (seuil de significativité $p < 0,05$, avec correction de Bonferroni-Holmes).

* TEP AV-45 : Les images ont été normalisées sur cerveau entier sous SPM8 à l'aide de l'image template d'Avid (<http://www.avidrp.com/>), et lissées (8x8x8).

1/ Les différences de profils amyloïdes au niveau des groupes ont été étudiées à partir des images normalisées et lissées, rassemblées par groupe, en utilisant la méthode de comparaison

inter-groupe voxel par voxel sous SPM8 (seuil de significativité utilisé : $p < 0.001$, non corrigé ; cluster=20 voxels).

2/ Les différences de profils amyloïdes dans des régions d'intérêt ont également été étudiées à partir de la quantification de la fixation d'AV-45, ou « SUV » (Standardized uptake value) en ces ROI. Pour cela, les ROI ont été définies à partir du template AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) préalablement coregistré dans l'espace du template FDG, et les valeurs moyennes de SUV ont été extraites à l'aide d'un script élaboré sous Matlab (Mathworks Inc., Sherborn, MA) au sein de notre équipe. Les ROI sélectionnées sont : le cortex orbito-frontal, le precuneus, le cortex cingulaire antérieur, le cortex cingulaire postérieur, les noyaux sous-corticaux, l'hippocampe. Elles correspondent à des régions ayant déjà fait l'objet d'analyses en AV-45 entre patients MA et sujets contrôles, ou bien servent de référence négative (comme l'hippocampe) (Fleisher et al., 2011; Lin et al., 2010; Wolk et al., 2012; Wong et al., 2010). Les valeurs de SUV ont également été extraites pour les différents lobes cérébraux, et le cortex global. Ces SUV ont enfin été normalisées sur la SUV du cervelet entier (SUVr), et rassemblées par groupe pour une comparaison statistique inter-groupe avec un test de Mann-Whitney (seuil de significativité $p < 0,05$, avec correction de Bonferroni-Holmes).

3/ Afin de définir le pouvoir prédictif des SUVr de chaque ROI en regard du diagnostic clinique des participants, une analyse en courbe ROC (receiver operating characteristic) a été réalisée. La sensibilité et la spécificité ont été déterminées pour chaque ROI.

1.3.d. Classification individuelle à partir de chaque marqueur

Dans le but d'avoir une vision globale du profil individuel des patients, une analyse statistique discriminante a été utilisée pour les différents marqueurs en imagerie que sont : l'atrophie temporale interne, l'hypométabolisme temporo-pariétal, et la fixation corticale d'AV-45. L'analyse discriminante a donc porté sur les volumes hippocampiques, les SUVr des régions temporo-pariétales en FDG, et les SUVr de la région présentant les meilleures sensibilité et spécificité en AV-45.

2. Résultats expérimentaux

La plupart des résultats expérimentaux qui découlent de nos analyses sont présentés dans deux articles (un soumis, l'autre en préparation), qui s'inscrivent dans le cadre de l'étude des profils amyloïdes chez les patients atteints de MA prodromale. Ces deux articles sont

détaillés plus bas (chapitre A.I.2.2.b p.83. et chapitre A.I.2.2.c p.104). Le détail des résultats annexes non présentés dans les articles est présenté ci-dessous.

2.1. Population étudiée

34 patients et 25 sujets contrôles ont été recrutés. Parmi eux, 22 patients MAPD et 17 sujets contrôles remplissaient les critères d'inclusion, et ont été inclus dans l'étude (Figure 21). Les deux populations sont appariées en âge, sexe et niveau d'éducation (Table 1).

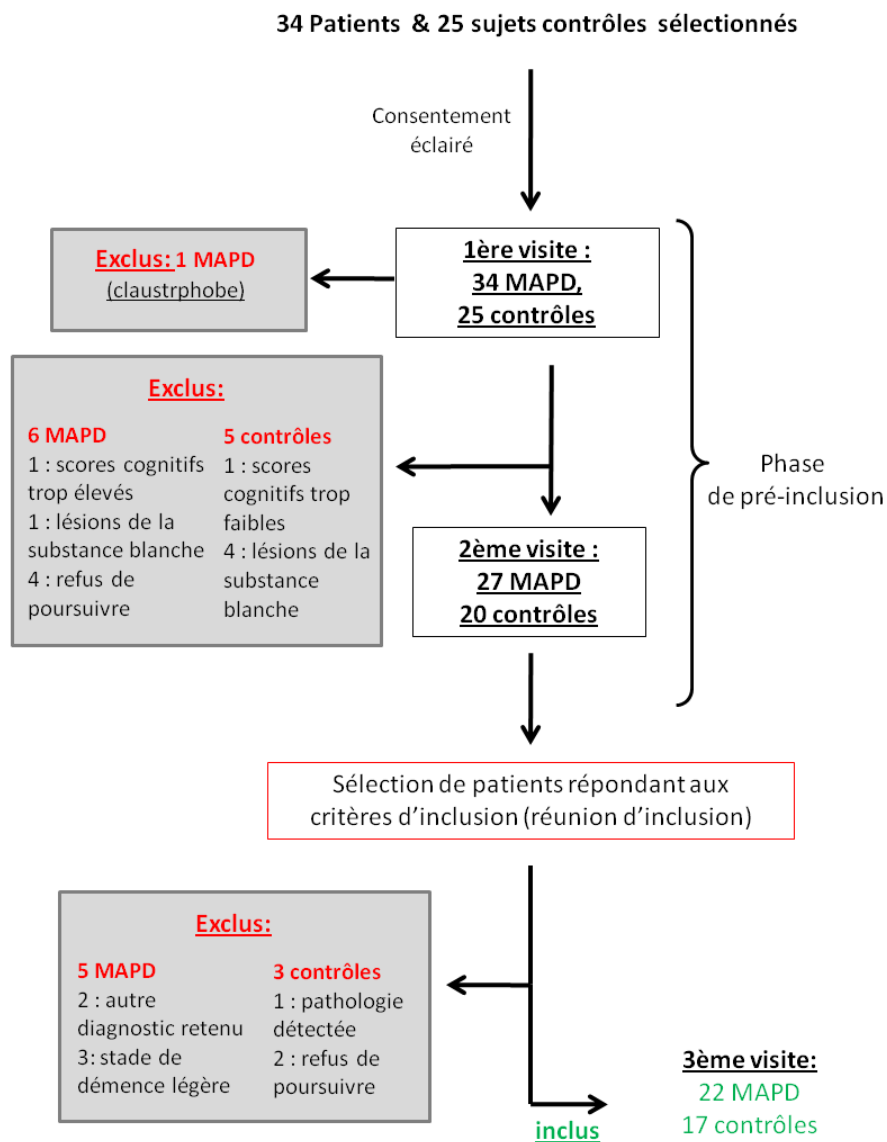


Figure 21 : Effectif des populations sélectionnées durant le processus d'inclusion.

	Patients MAPD	Sujets contrôles	valeurs de p
Effectif	22	17	
Age	72.4±5.0	69.9±4.8	p=0.110
Sexe	12H/10F	7H/10F	p=0.408
Niveau d'éducation	11.3±2.7	12.8±3.3	p=0.163
Durée de la maladie	3.8±3.6	NA	NA
score de CDR	0.5±0.0	0.0±0.0	p<0.001*
Somme des 3 rappels libres au RL/RI 16-items (/48)	11.6±5.9	32.2±4.6	p<0.001*
Somme des 3 rappels totaux au RL/RI 16-items (/48)	28.7±11.9	46.6±1.9	p<0.001*

Table 1 : Données démographiques à l'inclusion.

Les valeurs sont mentionnées avec \pm l'écart-type quand applicable. NA=Non Applicable.

MAPD= Maladie d'Alzheimer Prodromale ; CDR=Clinical Dementia Rating.

2.2. Etude du profil amyloïde de patients prodromaux hautement sélectionnés

2.2.a. Etude des marqueurs du LCR

Parmi les 22 patients inclus dans l'étude, 19 ont eu une ponction lombaire afin d'analyser les profils des différents biomarqueurs. Sur ces 19 patients, 11 patients présentaient un profil typique d'une MA à partir des concentrations en A β 42, T-tau et P-tau. Les profils des huit patients restants étaient considérés comme « atypiques » (Figure 22A). La plupart de ces profils atypiques ont pu être précisés grâce aux valeurs de concentration en A β 40. Au final, 18 patients ont un profil compatible avec une amyloïdopathie, tandis qu'un patient présente un profil du LCR normal (Figure 22B). Parmi les 18 patients « amyloïde positifs », 16 présentaient aussi des anomalies des concentrations en T-Tau et/ou P-Tau, suggérant une MA. Les deux autres montraient des profils normaux des concentrations des protéines tau.

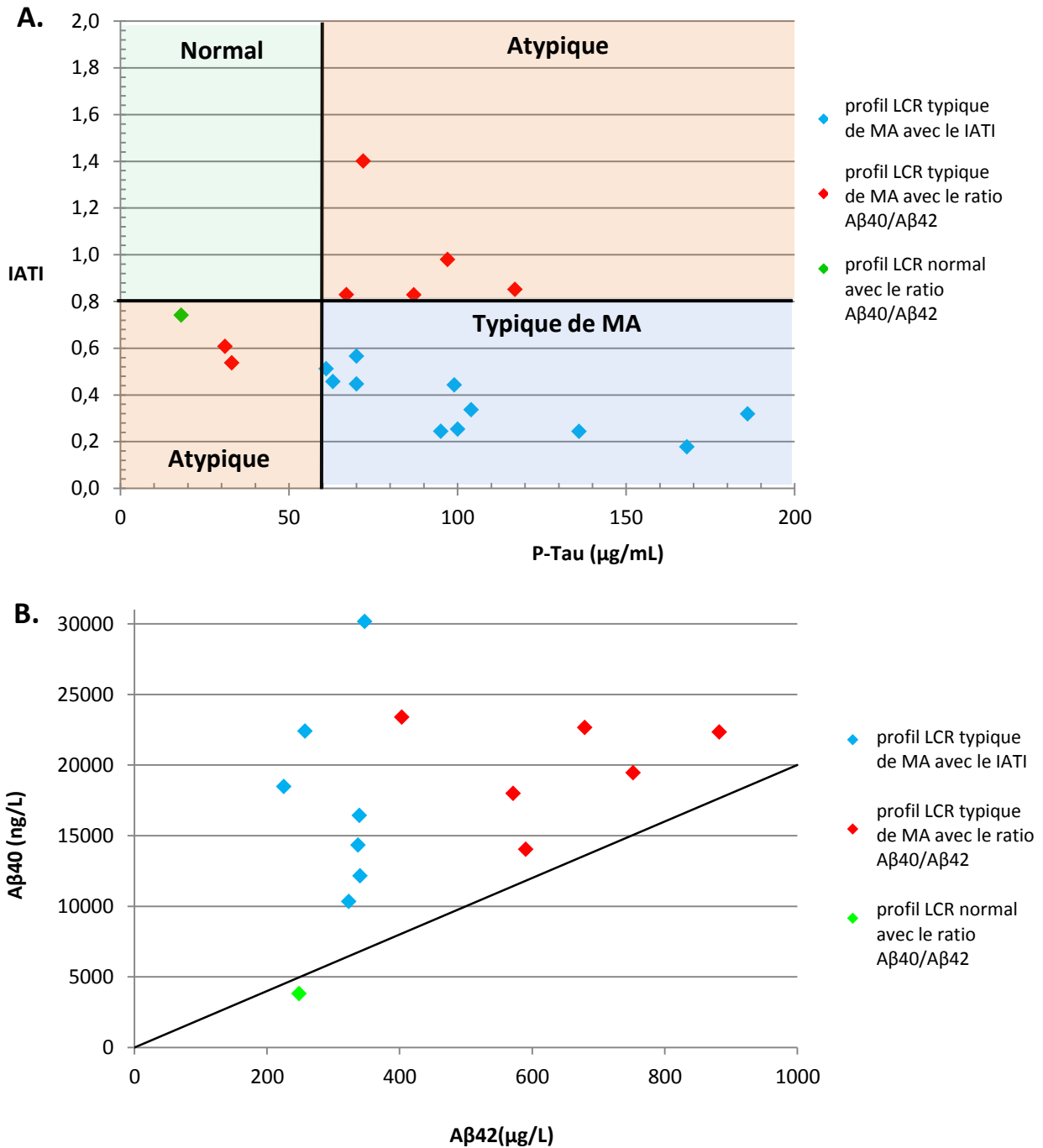


Figure 22 : Profils individuels des marqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)

A. Le IATI est un index combinant les concentrations d'Aβ42 et T-Tau tel que :

$IATI = A\beta42 / (240 + (1,18 * T-Tau))$. Les valeurs de IATI > 0.8 associées à [P-Tau] > 60 µg/mL sont le profil biologique typique d'une maladie d'Alzheimer's, tandis que IATI < 0.8 associé à [P-Tau] < 60 µg/mL est considéré comme un profil de LCR normal. Les autres profils sont considérés comme "atypiques". **B.** Précision des profils amyloïdes du LCR à l'aide d'Aβ40. La ligne noire représente la limite du ratio Aβ40/Aβ42 : les valeurs au-delà de cette limite sont considérées comme pathologiques.

Les losanges représentent les concentrations individuelles.

2.2.b. Etude de la fixation d'AV-45 au niveau de groupe

i Résumé de l'étude

Cette première étude a pour but d'étudier à l'échelle du groupe le pattern de fixation du marqueur AV-45 chez nos patients MAPD en comparaison au pattern observé dans le groupe de sujets contrôles. Nous avons également cherché à voir s'il existait un lien entre la fixation du marqueur et les performances cognitives des sujets.

Avant tout chose, nous retrouvons pour chaque marqueur d'inclusion un pattern attendu au niveau du groupe : les patients présentent une altération des performances en mémoire et fonctions exécutives avec préservation des autres domaines cognitifs ; ils présentent une atrophie des régions hippocampiques ainsi qu'un hypométabolisme en FDG dans les régions temporales et pariétales. Ainsi, même si chaque individu ne présente pas l'ensemble des marqueurs en faveur d'une MA à l'inclusion, on retrouve des données tout à fait cohérentes au niveau du groupe.

Concernant le pattern de fixation d'AV-45, on retrouve une hyperfixation globale du marqueur chez les patients par rapport au groupe contrôle. Cette hyperfixation se retrouve dans les lobes frontaux, pariétaux, temporaux, occipitaux, ainsi que dans l'insula. L'analyse par région d'intérêt révèle une hyperfixation très marquée dans le précuneus et dans le cortex orbito-frontal. Ces résultats concordent avec les données de la littérature chez les patients MA. En revanche, on retrouve également une corrélation entre la charge amyloïde dans le précuneus et les performances à trois tests de mémoire, qui sont : le rappel libre différé au RL/RI 16-items, la mémoire de la figure de Rey, et le score global au TOP12. Ces corrélations sont retrouvées non seulement pour l'ensemble des participants, mais également pour le groupe de patients MAPD seul. Ce résultat inattendu suggère que la charge amyloïde chez les patients augmente à mesure que la mémoire se détériore. Il se pourrait donc que la formation de plaques se poursuive encore au stade précoce de la maladie, et que cela ne puisse s'observer que lorsque la population est très sélectionnée.

Florbetapir-PET amyloid imaging in highly selected prodromal Alzheimer's disease patients

Saint-Aubert L.^{a,b,c}, Barbeau E.J.^{c,d}, Péran P.^{a,b}, Vervueren C.^{a,b,d}, Mirabel H.^d, Payoux P.^{a,b,e},
Hitzel A.^e, Bonneville F.^{a,b,f}, Gramada R.^f, Nemmi F.^{a,b}, Tafani M.^{a,b,e}, Vincent C.^g, Puel
M.^{a,b,d}, Dechaumont S.^d, Chollet F.^{a,b,d}, Pariente J.^{a,b,d}

^aInserm, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^b Université de Toulouse, UPS, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^c Université de Toulouse, UPS, centre de recherche cerveau et cognition, France, CNRS, CerCo, Toulouse, France

^d Service de neurologie, pôle neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^eService de Médecine Nucléaire, Pôle Imagerie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^f Service de neuroradiologie, pôle imagerie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^g Laboratoire de Biologie Cellulaire et Cytologie, Pôle Biologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse Purpan, Toulouse, France.

(Article soumis)

Abstract	p .85
Introduction	p.85
Materials & Methods	p. 86
Results	p. 91
Discussion	p.96
References	p. 100

ii Florbetapir-PET amyloid imaging in highly selected prodromal Alzheimer's disease patients

Abstract

Florbetapir (AV-45) has been shown to be a reliable tool to assess amyloid load in patients with Alzheimer's disease, even at early stages. In this study, we investigated AV-45 binding and its relation to cognitive performance in a group of highly selected patients at the prodromal stage of Alzheimer's disease. We report a significant increase of cortical AV-45 uptake in patients compared to a group of matched control subjects. In particular, this increased uptake was found in the precuneus and orbito-frontal regions of interest, consistently with previous findings. We also report a correlation between AV-45 uptake and memory decline. This finding was reported in all participants, and also within the prodromal Alzheimer's disease patients group only. Specific correlations were found between amyloid load in the precuneus and three different memory tests. This result suggests that cerebral β -amyloid load increases along with memory worsening at the prodromal stage.

Keywords: Alzheimer's disease, florbetapir, amyloid, imaging, memory

Introduction

In the past decade, it has been recognized that Alzheimer's disease (AD) has a clinical stage before dementia occurs, a stage now known as predemential or prodromal AD. The diagnosis of prodromal AD according to recently published research criteria [9,10] relies on an objective cognitive impairment, most often a memory decline, as assessed by a neuropsychological evaluation, and one or more of the following specific features: medial temporal lobe atrophy on structural magnetic resonance imaging (MRI), temporo-parietal hypometabolism on positron emission tomography (PET) scan using 18F-fluorodesoxyglucose (FDG) or on single-photon emission computed tomography (SPECT), or markers of amyloid pathology. These diagnostic criteria seem more specific for AD than those of Mild Cognitive Impairment (MCI)[30]. They give specific importance to the assessment of the amyloid pathology, which has also been included in the clinical criteria for dementia due to AD[26].

Several studies have shown that the use of amyloid biomarkers may drastically modify the accuracy of AD diagnosis but their sensitivity and specificity remains to be fully established. In these studies, in vivo amyloid pathology is assessed using cerebrospinal fluid (CSF) or through specific ligands using PET scan. CSF amyloid-beta ($A\beta$) biomarkers have now been widely studied[25,29]. New ratios between $A\beta$ 42, $A\beta$ 40, tau and phospho-tau[37] and the use of new concentration cut-offs[25,43] appear to be reliable tools to detect AD at an early stage[15]. Numerous studies have been conducted using PET to bind amyloid plaques in vivo[20,40,44]. The new ^{18}F -florbetapir (AV-45) ligand shows increased uptake in the cortex of AD patients compared to cognitively normal (CN) subjects[17,46]. It has shown good consistency with clinical examination in demented AD patients[46] and in patients with mild cognitive impairment (MCI)[2,8,17] but also in patients having genetic forms of AD[33,34]. AV-45 binding is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals[38]. It also shows good correlations with post-mortem lesions[4,6,19]. Four studies have assessed AV-45 uptake in patients with MCI[2,8,16,17]. However, MCI patients may have pathologies other than AD or even no pathology at all, as some of them improve after a few months. Florbetapir has never been studied so far in a population of prodromal AD patients meeting the criteria reported above. In this study, our aim was to investigate the profile of cerebral AV-45 binding and its relation to cognitive performance in a group of highly selected AD patients at the prodromal stage, in comparison with a group of matched cognitively normal subjects.

Materials & Methods

Participants

All participants gave their written informed consent. This study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer I) and the French Agency for Safety and Security of Medical Devices (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, reference A90605-58).

For this study, patients at the prodromal stage of Alzheimer's disease (AD)[10] over 65 years old were recruited. They all came from the outpatient memory clinic (Neurology department, University Hospital, Toulouse, France). Matched cognitively normal (CN) subjects were recruited among patients' relatives or using recruitment posting in public places.

Pre-inclusion assessment

Patients were invited to enroll in the study if they presented a memory complaint dating from more than six months, had no concomitant neurologic or psychiatric disease history, and were not affected by any clinically significant pathology that could explain their memory complaint. Patients then underwent:

- Pre-inclusion neuropsychological assessment: Autonomy in daily-life was assessed using the Clinical Dementia Rating (CDR) scale. Anterograde verbal memory was assessed using the Free and Cued Selective Reminding test (FCSRT)[42].
- Brain MRI: Brain MRI was performed in all participants using a Philips 3-T imager (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). A high resolution anatomical image, using a 3D-T1 weighted sequence (in-plane resolution 1 x 1mm, slice thickness 1mm, repetition time/echo time/inversion time = 8,189 ms/3.75 ms/1012.2 ms, flip angle 8°, field of view 240 x 256, and 160 contiguous slices) and a T2-weighted sequence (reconstructed resolution 0.45x0.45x3 mm³, repetition time/echo time = 4 132 ms/80 ms, flip angle 90°, field of view 240 x 184, and 43 slices) were obtained. Two independent neuroradiologists with extensive experience (FB and RG), blind to clinical information, examined all sequences at inclusion, and rated them for both medial temporal lobe atrophy on 3D-T1 sequence using the Scheltens scale[36] and white matter changes on T2-weighted images using the Fasekas & Schmidt scale[14]. Atrophy was assessed for the two hemispheres separately. Inter-rater agreement was estimated by calculating Cohen's kappa coefficient (κ) and its 95% confidence interval (95% CI).
- FDG-PET scan: Scans were performed on a Biograph 6 TruePoint Hirez (Siemens Medical Solutions) hybrid PET/CT scanner, (3D detection mode, producing images with 1x1x1.5 mm voxels and a spatial resolution of approximately 5-mm full-width at a half-maximum at the field of view centre). Cerebral emission scans began 20 min after injection of 1.85 MBq/kg weight of FDG on average and lasted 10 min. Two independent nuclear medicine physicians with extensive experience in reading FDG-PET scans (PP and AH), blind to clinical information, examined all FDG-PET scans at inclusion. A three-point scale was used for rating FDG-PET profiles (0=normal; 1=temporo-parietal hypometabolism suggestive of AD; 2=other). Inter-rater agreement was estimated by calculating Cohen's kappa coefficient (κ) and its 95% confidence interval (95% CI).

- Cerebrospinal fluid (CSF) biomarker sampling: CSF samples were obtained by lumbar puncture in the patients' group. The samples were centrifuged for 10 min at 1500 rpm at 4°C to remove cells, aliquoted to 0.4-mL samples in polypropylene tubes and stored at -80°C until analysis. CSF biomarker levels of Total-Tau (T-Tau), Phospho-Tau (P-Tau), Aβ42 and Aβ40 were measured using a sandwich ELISA method (Innogenetics, Gent, Belgium) according to the manufacturer's instructions. We also calculated ratios derived from single biomarkers, including the IATI (Innotest Amyloid Tau Index), combining Aβ42 and T-Tau concentrations as follows: $IATI = A\beta42 / (240 + (1.18 * T-Tau))$, and Aβ42/Aβ40 ratio.

CN subjects underwent the same neuropsychological assessment, MRI and FDG-PET scans as patients.

Inclusion criteria

Following these examinations, patients were given the diagnosis of prodromal AD[10] and included in the present study if they met the following criteria: $CDR \leq 0.5$; sum of the 3 free recalls $\leq 18/48$ and/or sum of the 3 free and cued recalls $\leq 40/48$ on the FCSRT test[35]; and one or more of the following features:

- Scheltens score for medial temporal lobe atrophy > 1 in at least one hemisphere for at least one visual rater;
- Temporo-parietal hypometabolism pattern on cerebral FDG-PET scan (score=1 for at least one visual rater);
- $T-tau \geq 60$ and $IATI \leq 0.8$. In case of "atypical" profile ($T-tau < 60$ or $IATI > 0.8$), Aβ42/Aβ40 was calculated and a score < 0.045 was considered as compatible with AD diagnosis[43].

Patients with significant white matter T2 hyperintensities (F&S score > 2 for at least one visual rater) were excluded.

CN subjects were included if they had no memory complaint, no neurologic or psychiatric disease history, or if they had no first-degree relatives with AD. They were excluded if they showed significant white matter hyperintensities on their T2-weighted MR images (F&S score > 2 for at least one visual rater) or any cognitive impairment on the pre- or post-inclusion neuropsychological assessment (test scores below -2 standard deviations according to the norms).

All these examinations were spread over three different appointments, scheduled within 3 months maximum.

Patients and CN subjects were then assessed with detailed neuropsychological evaluation and AV-45 PET.

Post-inclusion assessment

Neuropsychological assessment: A comprehensive battery of tests was used for all participants. Global cognitive state was assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE), while the 4-Instrumental Activities of Daily Living (IADL) test assessed daily-life autonomy. The following cognitive domains were assessed: visual memory (Rey Osterrieth Complex Figure test[39]; DMS48[1]), semantic memory (Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS) information subtest[39]; TOP12 faces[21]), verbal working memory (WAIS-III digit span[39]), praxies (RCFT copy; praxies evaluation protocol[24]), language (DO80 – a French confrontation naming test[7]), executive functions (phonemic and semantic verbal fluencies[39]; Trail Making Test - TMT[39]; Frontal Assessment Battery - FAB[11]; Stroop[39]), gnosis (Benton Facial Recognition test[39]), and attention (TMT; Symbol Digit Modalities test[39]). Anxiety and depression were also assessed using the State Trait Anxiety Inventory (Y-A form)[22] and Beck Depression Inventory[39] respectively. Performance between groups was compared using a Mann Whitney statistical test.

AV-45-PET scan All participants underwent a second PET-scan using AV-45 amyloid marker. Scans were performed on the same scanner as for FDG-PET, using identical reconstruction parameters. Cerebral emission scans began 50 min after an injection of 3.7 MBq/kg weight of AV-45 and lasted 20 min.

ApoE alleles this analysis was performed using blood samples from the patients group only.

Statistical analysis:

Neuropsychological assessment: Intergroup comparisons were performed using a Mann Whitney statistical test.

MRI: Cortical morphology differences between the two groups were assessed using a voxel-based morphometry (VBM) method on Statistical Parameter Mapping version 8 (SPM8 - Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) software running on MATLAB

(Mathworks Inc., Sherborn, MA). 3D-T1 sequence was segmented to isolate gray matter and white matter partitions. The resulting modulated gray matter maps were then smoothed (8x8x8mm) and pooled by group for statistical inter-group comparison using voxel-based analysis (threshold for significance: $p < 0.001$, uncorrected; cluster=20 voxels).

FDG and AV-45 PET global uptake: For both ligands, uptake differences between groups were assessed using a voxel-based analysis on SPM8 (threshold for significance: $p < 0.001$, uncorrected; cluster=20 voxels). FDG-PET scans were whole-brain normalized using a PET template from SPM8, smoothed (8x8x8), and pooled by group for statistical comparison. AV-45-PET scans were whole-brain normalized using a template from Avid (<http://www.avidrp.com/>), smoothed (8x8x8), and pooled by group for statistical comparison.

AV-45 regional uptake values: AV-45 regional mean Standardized Uptake Values (SUVs) were extracted from normalized and smoothed images using automatic regional labeling (Anatomical Automatic Labeling, AAL)[41] after coregistration of the anatomically labeled MNI template onto the AV-45 template. Extraction was run using an in-house Matlab script. Mean SUVs were extracted from the five cerebral lobes and subcortical nuclei, using pooled labeled regions from the AAL atlas. Mean global cortical SUV was also extracted, together with SUVs from specific regions of interest (ROIs): orbito-frontal, anterior cingulate, posterior cingulate, and precuneus. These regions were selected as they have already been the focus of different studies comparing AD patients to CN subjects using AV-45 [17,23,45,46]. SUVs were then normalized to whole cerebellar mean uptake (SUV_r) and pooled by group for statistical comparison. Inter-group regional uptake difference was assessed using a non-parametric Mann Whitney statistical test (threshold for significance: $p < 0.05$) and the Bonferroni-Holmes correction for multiple comparisons was applied.

AV-45 SUV_r correlation analyses: In these analyses, we focused on cognitive performance only. Correlations were investigated between relevant AV-45 SUV_r and cognitive performance scores that differed significantly between groups and followed a Gaussian distribution. The tests meeting these criteria were: delayed free recall subtest of the FCSRT[42] (verbal anterograde memory); recall of the Rey Osterrieth complex figure[39] (visual anterograde memory); the digit symbol test[39] (attention and motor speed); the semantic verbal fluency task[39] and the total score at the TOP12[21] (an innovative test assessing semantic memory about the life of twelve celebrities from their faces). All correlations were also investigated on the two groups separately. Correlations between relevant AV-45 SUV_r and CSF marker concentrations were also investigated in patients. The

Spearman non-parametrical test was used (threshold for significance: $p < 0.05$), and the Bonferroni-Holmes correction was applied.

Results

A total of 34 patients and 25 CN subjects enrolled in the study. Among them, 22 patients and 17 CN subjects satisfied the inclusion criteria and completed the whole protocol. There was no significant difference in age, sex or level of education between the patients and the CN groups (Table 1).

	Prodromal Patients	CN Subjects	p value
n	22	17	
Age	72.4±5.0	69.9±4.8	p=0.110
Gender	12M/10F	7M/10F	p=0.408
Level of education	11.3±2.7	12.8±3.3	p=0.163
Disease duration	3.8±3.6	NA	NA
ApoE genotype	2 E4/E4 9 E3/E4 5 E3/E3 3 E2/E3	NA	NA
CDR scale	0.4±0.2	0.0±0.0	p<0.001*
FCSRT test Sum of free recalls (/48)	11.6±5.9	32.2±4.6	p<0.001*
FCSRT test Sum of free+cued recalls (/48)	28.7±11.9	46.6±1.9	p<0.001*

Table 1: Population description at inclusion.

CN = Cognitively normal subjects. CDR scale = Clinical Dementia Rating scale; FCSRT test = Free and Cued Selective Recall Reminding test. NA=Not Applicable. Threshold for significance: $p < 0.05$. * indicates significant difference.

Fulfillment of the inclusion criteria for prodromal AD

On imaging data, MRI visual assessment revealed temporal atrophy (Scheltens score > 1) in 17 patients out of 22 (left hippocampus atrophy: $\kappa=0.465$ with CI 0.15-0.78; right hippocampus atrophy: $\kappa=0.767$ with CI 0.46-1.0). Visual assessment of FDG-PET scans revealed temporo-parietal hypometabolism in 14 patients out of 22 ($\kappa = 1$). As for CSF biomarkers, 20 patients had a lumbar puncture; the two remaining patients did not give their

consent for CSF sampling. Eighteen of the 20 patients showed a pathological CSF profile. One was classified as normal, and one was considered atypical, with isolated decreased A β 42 concentration.

When the neuropsychological assessment, MRI, FDG and CSF profiles were combined, 3 patients had two markers in favor of prodromal AD, 11 had three markers, and 8 had all four markers consistent with prodromal AD.

Inter-group comparisons of the inclusion data

Neuropsychological assessment: Patients showed significant memory and executive impairment compared to the CN group. No significant deficit was reported regarding other cognitive fields. Patients were neither depressed nor anxious (Table 2).

MRI: Compared to the CN group, patients showed significant atrophy, mainly in the hippocampal regions but also in frontal and parietal regions, on VBM analysis ($p < 0.001$ uncorr.) (Figure 1A).

FDG-PET: The analysis was carried out between 22 patients and 16 CN subjects. One CN subject was excluded from the analysis due to unusable scan data. On voxel-based analysis, the patients group revealed a large hypometabolism in the parietal and also the temporal and frontal lobes compared to the CN group ($p < 0.001$, uncorrected) (Figure 1B).

Cognitive field	Test	Prodromal patients	Controls	p value
Global cognitive state	MMSE	25.7±1.4	28.4±0.7	p<0.001*
Depression scale	BECK (/39)	3.0±2.6	2.7±2.6	p=0.666
Anxiety scale	Y-A (/80)	34.3±8.9	30.2±6.0	p=0.830
Anterograde visual memory	DMS48 set1 (/48)	41.0±6.0	46.5±2.0	p=0.003*
	DMS48 set2 (/48)	40.0±7.0	45.9±2.2	p=0.014*
	Rey complex figure memory (/36)	9.2±6.6	19.4±6.1	p=0.002*
Semantic Memory	Information subtest (WAIS) (/28)	13.8±5.5	20.1±6.2	p=0.014*
	TOP 12 faces version : global score (/96)	74.8±6.7	84.6±6.0	p=0.003*
	TOP12 faces version : naming (/12)	5.2±3.4	9.3±2.2	p=0.006*
Short term memory	WAIS-III digit span. Forward	5.6±1.4	5.4±1.0	p=1.763
Working memory	WAIS-III digit span. Backward	4.0±1.2	4.6±0.9	p=0.514
Language	DO80 (/80)	78.1±3.8	79.4±1.2	p=0.549
Praxies	Rey complex figure copy (/36)	34.4±1.9	34.6±2.0	p=1.258
Speed processing	Digit-symbol test (/90)	34.1±12.6	52.8±10.2	p<0.001*
Executive functions	Phonemic verbal fluency. Letter (P)	19.6±8.1	22.6±6.1	p=0.674
	Semantic verbal fluency. "Animal" category	21.7±7.3	31.8±7.4	p=0.012*
	TMT B time	170.3±85.3	94.1±38.4	p=0.014*
	Interference time on the Stroop test	108.1±45.1	51.6±31.9	p=0.002*
	FAB (/18)	15.1±2.5	17.1±0.8	p=0.098
Gnosia	Benton Facial Recognition (/58)	46.0±3.3	48.1±3.5	p=0.476

Table 2: Performance in neuropsychological assessment.

Threshold for significance in Mann Whitney test: p<0.05. * indicates significant difference.

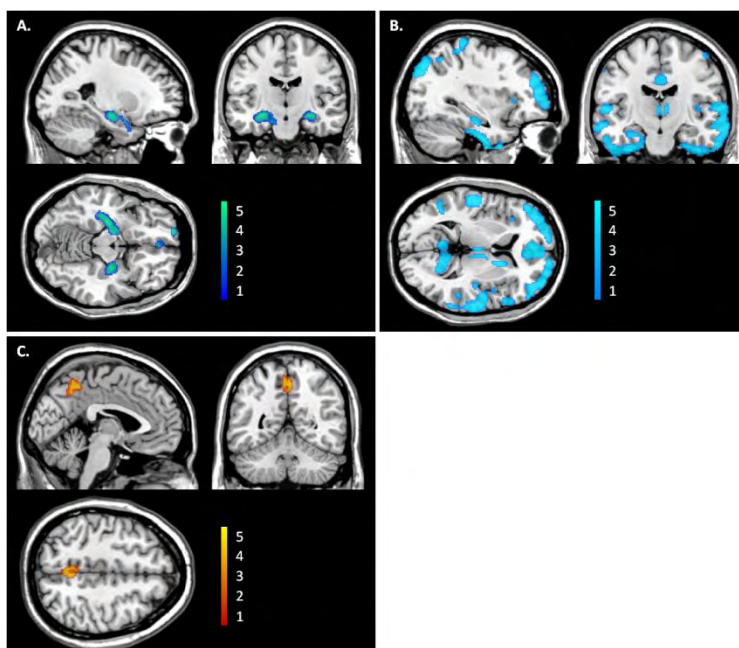


Figure 1: Inter-group imaging analyses.

Threshold for significance: p<0.001 (uncorr.). A] Cerebral atrophy of patients compared to controls; B] Hypometabolism in patients compared to controls; C] increased AV-45 uptake in patients compared to cognitively normal subjects.

AV-45 imaging

Profile of AV-45 cerebral binding: On voxel-based whole brain analysis, the patients group showed higher AV-45 uptake in the precuneus compared to the control group ($p < 0.001$, uncorrected) (Figure 1C). SUVr analysis in ROIs showed a significant AV-45 increased uptake in the patient group compared to the healthy control group in all cerebral lobes as well as in the precuneus and orbito-frontal region (Figure 2)(mean values are shown in Table 3).

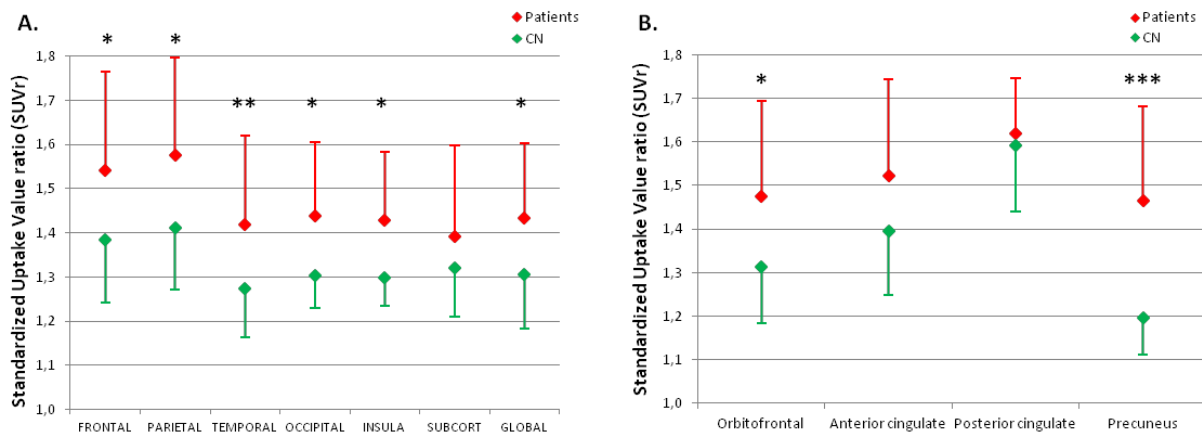


Figure 2: AV-45-PET imaging uptake.

Regional-to-cerebellum standard uptake values (SUVr) for AV-45 marker in the all cerebral lobes as well as in subcortical structures (A) and specific regions of interest (B) are shown with associated standard deviations. Subcort = subcortical nuclei (includes caudate, pallidum, putamen, and thalamus nuclei). Red diamonds = Patients; Green diamonds = Cognitively Normal subjects (CN). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

	AV-45-PET values		
	Patients mean SUVr (\pm sd)	CN subjects mean SUVr (\pm sd)	p value
Parietal lobe	1.58 (\pm 0.20)	1.41 (\pm 0.11)	0.022*
Frontal lobe	1.54 (\pm 0.22)	1.39 (\pm 0.12)	0.034*
Occipital lobe	1.44 (\pm 0.15)	1.30 (\pm 0.06)	0.022*
Temporal lobe	1.42 (\pm 0.17)	1.27 (\pm 0.07)	0.008*
Insula	1.43 (\pm 0.21)	1.30 (\pm 0.11)	0.026*
Subcortical nuclei ¹	1.39 (\pm 0.17)	1.32 (\pm 0.12)	0.161
Orbito-frontal	1.48 (\pm 0.22)	1.31 (\pm 0.13)	0.019*
Anterior cingulate	1.52 (\pm 0.22)	1.40 (\pm 0.15)	0.153
Posterior cingulate	1.62 (\pm 0.13)	1.59 (\pm 0.15)	0.640
Precuneus	1.47 (\pm 0.22)	1.20 (\pm 0.08)	0.001*

Table 3: Regional AV-45 uptake.

AV-45 mean regional-to-cerebellum standard uptake values (SUVr) with associated standard deviations (sd) are mentioned for the five lobes and specific regions of interest for the two groups. Inter-group difference is significant for $p < 0.05$ on Mann Whitney test (Bonferroni-Holmes corrected). CN = Cognitively normal. * indicates significant differences.

¹Subcortical nuclei include caudate, pallidum, putamen, and thalamus nuclei.

AV-45 SUVr correlation analyses: taking both groups into account, memory performance on the delayed free recall of the FCSRT, the Rey Osterrieth complex memory figure test and the total performance on the TOP12 test correlated negatively with AV-45-PET SUVr in the precuneus, orbito-frontal, frontal and parietal lobes, and insula (see Figure 3 for correlations with the precuneus). Correlations were also found with mean global SUVr. Correlations between the FCSRT delayed free recall score and precuneus ($r = -0.68$; $p < 0.01$), orbito-frontal ($r = -0.52$; $p = 0.03$), frontal lobes ($r = -0.50$; $p = 0.03$), parietal lobes ($r = -0.56$; $p < 0.01$) and mean global SUVr ($r = -0.56$; $p < 0.01$) survived correction for multiple comparisons. So did correlations between the Rey Osterrieth complex figure memory test and precuneus ($r = -0.49$; $p = 0.02$), orbito-frontal ($r = -0.50$; $p = 0.02$), parietal lobes ($r = -0.48$; $p = 0.04$) and mean global SUVr ($r = -0.48$; $p = 0.04$). Correlations with the TOP12 test did not survive correction. No correlations were found between AV-45 uptake and age.

Considering the patient group only, performance on the Rey Osterrieth complex memory figure test correlated negatively with mean global SUVR and SUVR in orbito-frontal, frontal and parietal lobes, and insula. Similarly, the delayed free recall of the FCSR was negatively correlated with parietal SUVR in patients. However, these results did not survive statistical correction. It is noteworthy that AV-45 uptake did not correlate with any cognitive performance or with age when only the CN group was considered. No correlations were found between AV-45 uptake and CSF concentrations in the patients group.

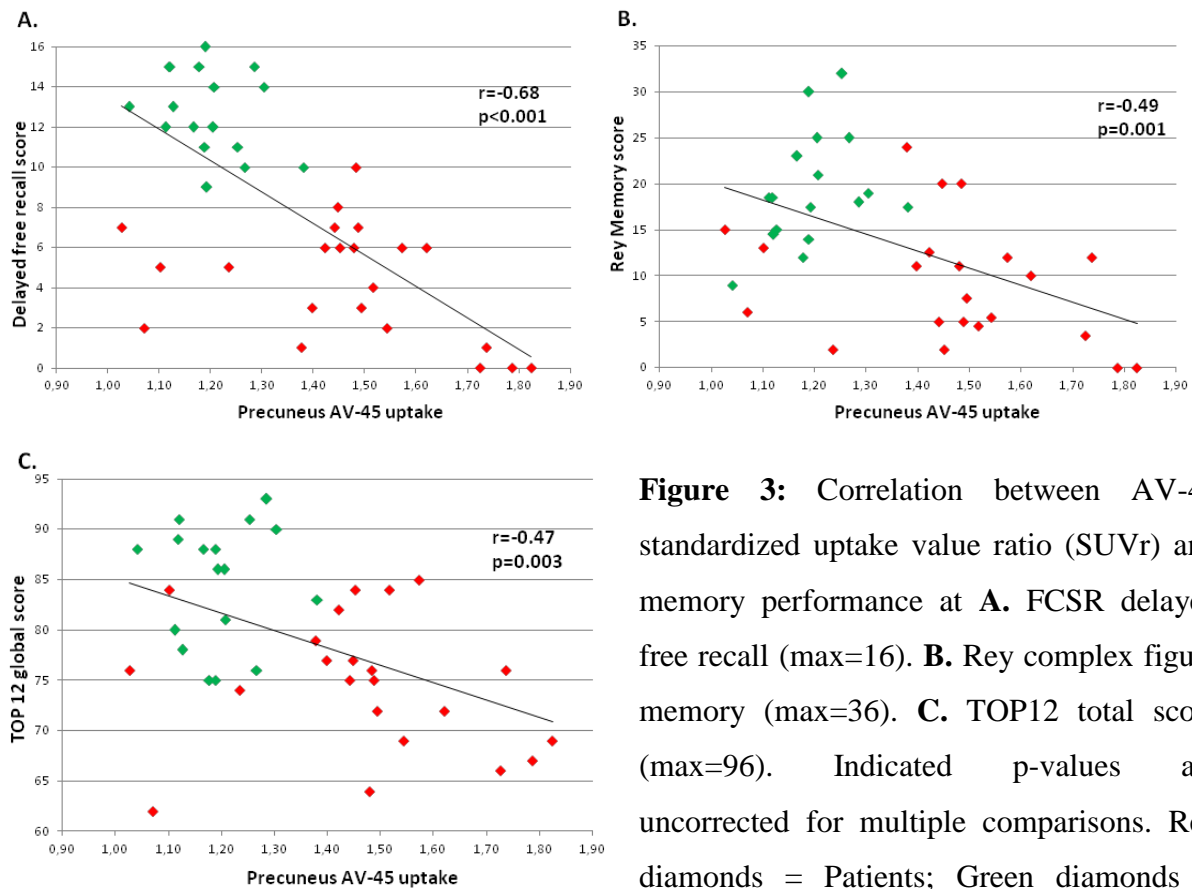


Figure 3: Correlation between AV-45 standardized uptake value ratio (SUVR) and memory performance at **A.** FCSR delayed free recall (max=16). **B.** Rey complex figure memory (max=36). **C.** TOP12 total score (max=96). Indicated p-values are uncorrected for multiple comparisons. Red diamonds = Patients; Green diamonds = Cognitively Normal subjects.

Discussion

In this study, we used highly-selective criteria to recruit patients presenting with prodromal AD using [10]. Despite having fully preserved autonomy, they showed cognitive impairment, brain atrophy, hypometabolism and CSF profile typical of AD compared to CN subjects. 19 of the 22 patients showed a typical profile of AD on at least 3 of these 4 markers. Patients consistently showed increased AV-45 cortical uptake compared to CN subjects. In

the group of patients, we also identified significant correlations between AV-45 uptake and memory performance. To our knowledge, the present study is the first to assess AV-45 cortical uptake in a group of prodromal AD patients.

Profile of cerebral AV-45 uptake

AV-45 PET marker has been shown to reliably assess cerebral amyloid load in patients with AD[5]. Increased AV-45 uptake in AD patients has been reported in all cerebral lobes[23,45,46], most reliably in the frontal and parietal lobes[6]. Consistently, we found increased uptake in each lobe in our patients. We also found increased uptake in the insula, a finding seldom reported in inter-group analyses on amyloid biomarkers. Only one study using AV-45 has reported increased uptake in this region[46]. Similar results were reported in a few studies using Pittsburgh compound B (PiB) amyloid marker[18,28]. In these studies, patients were at the demential stage of AD. In our study, we selected patients at the prodromal stage of AD following stringent criteria. We may assume that we found increased uptake in the insula because of this thorough selection. This may have helped to bring out a difference that was too weak to be found in a heterogeneous population such as MCI patients [2,8,16,17].

In more detail, a notable AV-45 uptake was also found in the orbito-frontal and precuneus regions of interest, in agreement with previous studies[17,46]. The most significant difference between patients and CN subjects was found in the precuneus (Figure 1C and 2B). No difference between patients and CN subjects was found in the anterior cingulate region. Contradictory findings have been reported concerning this region in the AV-45 and PiB literature[17,23,45]. Interestingly, Camus et al. reported no increased uptake in this region in their group of MCI, but they reported an increased uptake in their group of patients at the demential stage[2]. This suggests amyloid load in this region could be a feature of a more advanced stage of the disease.

While increased uptake was found in the precuneus, no uptake difference between groups was found in the posterior cingulate, an inconsistent result compared with some previous findings[2,17]. Actually, the two groups showed highly similar uptake in this region (Figure 2B). Not many studies have reported separate analyses of AV-45 uptake in the precuneus and posterior cingulate regions. Some did not separate these regions[3,45]. It is thus difficult to determine whether the pattern we identified is pertinent for a better understanding of AD or if it is related to methodological factors (e.g. choice and use of ROI

atlas, which differ widely across studies; edge-effects of AV-45 aspecific binding with white matter that could reduce sensitivity at early stages of AD[45]). In any case, further inquiry is needed as this region is of high interest for the study of Alzheimer's disease[27].

Relation between AV-45 uptake and cognitive performance

No correlation between AV-45 uptake and executive functions was identified. However, a correlation was found with different memory tests, assessing verbal and both visual anterograde and retrograde semantic memory. Correlations with the semantic memory test did not survive correction for multiple comparisons. It is important to note, however, that the Bonferroni-Holmes correction we used is rather conservative. Overall, the fact that correlations were found with three different memory tests suggests that this is a robust finding. These results imply that cerebral β -amyloid load increases as memory performance declines.

Furthermore, this relationship was also observed considering the patients' group only, although it did not survive statistical correction. Different authors have suggested that the amyloid load would reach a plateau at the onset of the symptomatic stage[3]. Accordingly, no correlation should be expected with cognitive performance. However, we did identify some correlation with memory performance, as did one recent study using AV-45[8] and another using PiB[31], both in MCI patients. Overall, this suggests that the amyloid load may reach its maximum at a more variable stage of the disease than usually reported, an idea deserving more consideration. Importantly, the relationship between amyloid deposition and cognition cannot be explained by CN subjects only as, unlike other studies[8,32,38], no correlation was found in our CN group. Unlike these studies, ours limited the risk of including "control" subjects with presymptomatic AD by using strict inclusion criteria. Regarding AV-45 uptake and CSF in patients, we didn't find correlation between the two markers, in contrast to other PiB studies[13]. This is possibly due to the fact that patients were partly selected according to their pathological CSF profile.

AV-45 specificity

We found large AV-45 uptake overlaps between our groups (Figure 2). In a recent study comparing AV-45 and PiB fixation in AD patients at the demential stage, Wolk et al. reported greater overlaps in uptake between AD and CN groups with AV-45 than with PiB. The authors proposed that AV-45 ROIs SUV_r included local nonspecific white matter uptake,

reducing the specificity of the findings compared to PiB in patients[45]. This could account for our findings. A related issue is the relatively large standard deviations observed in our groups (Table 3). This may suggest some heterogeneity of the amyloid load profiles, despite selective inclusion criteria. Clearly, studies at the individual level of the AV-45 binding have to be carried out along with group studies.

Part of this variability could be explained by the selection of the reference region. Like most other studies[2,17,45], we chose to use the whole cerebellum as the reference region for SUVR calculations. It is commonly accepted that the cerebellum is relatively spared by amyloid deposit in sporadic AD. However, it has not yet been proved to be the best reference. Intriguingly, analyses carried out on our sample revealed a higher, albeit not significant, AV-45 cerebellar uptake in CN subjects than in patients. Furthermore, large variability in patients' uptake was observed in this region (data not shown). Like other authors[12], we carried out the same analyses using the pons as the reference region (using an in-house drawn ROI), and similar results were found, with even larger uptake standard deviations. These findings are not fully understood yet, but could lead to a serious bias in the interpretations of SUVR values. It is thus crucial for future studies to determine the most reliable reference region for such a lipophilic marker.

This study on highly selected prodromal AD patients revealed increased cerebral amyloid load compared to matched cognitively normal subjects. The amyloid load correlated with memory decline. The AV-45 marker appears as a promising tool for the early, pre-demential, diagnosis of AD, in particular thanks to its long half-life. However, its specificity in relation to aspecific white matter binding needs to be investigated.

References

- [1] Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 2004;62(8):1317-22.
- [2] Camus V, Payoux P, Barre L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, La Joie R, Tafani M, Hommet C, Chetelat G, Mondon K, de La Sayette V, Cottier JP, Beaufils E, Ribeiro MJ, Gissot V, Vierron E, Vercouillie J, Vellas B, Eustache F, Guilloteau D. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(4):621-31.
- [3] Chetelat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, Ellis KA, Szoek C, Martins RN, O'Keefe GJ, Salvado O, Masters CL, Rowe CC. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67(3):317-24.
- [4] Choi SR, Schneider JA, Bennett DA, Beach TG, Bedell BJ, Zehntner SP, Krautkramer MJ, Kung HF, Skovronsky DM, Hefti F, Clark CM. Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F 18 binding with Abeta aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012;26(1):8-16.
- [5] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Reiman EM, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Schneider JA, Arora A, Carpenter AP, Flitter ML, Joshi AD, Krautkramer MJ, Lu M, Mintun MA, Skovronsky DM. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11(8):669-78.
- [6] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Reiman PE, Zehntner SP, Skovronsky DM. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011;305(3):275-83.
- [7] Deloche G, Hannequin D. DO 80 : Epreuve de Dénomination Orale d'images Appliquée EdCdP, editor; 1997.
- [8] Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, Grundman M, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Fleisher AS, Carpenter A, Clark CM, Joshi AD, Mintun MA, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ. Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: A multicenter study. *Neurology* 2012.
- [9] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9(11):1118-27.
- [10] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6(8):734-46.
- [11] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55(11):1621-6.
- [12] Edison P, Hinz R, Ramlackhansingh A, Thomas J, Gelosa G, Archer HA, Turkheimer FE, Brooks DJ. Can target-to-pons ratio be used as a reliable method for the analysis of [11C]PIB brain scans? *Neuroimage*;60(3):1716-23.
- [13] Fagan AM, Shaw LM, Xiong C, Vanderstichele H, Mintun MA, Trojanowski JQ, Coart E, Morris JC, Holtzman DM. Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of beta-amyloid 1-42, total tau, and p-tau181 for identifying Alzheimer disease amyloid plaque pathology. *Arch Neurol* 2011;68(9):1137-44.
- [14] Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, Pantoni L, Erkinjuntti T, Scheltens P, Schmidt R. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 2:31-6.

- [15] Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, Brewer JB, Dale AM. CSF biomarkers in prediction of cerebral and clinical change in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2010;30(6):2088-101.
- [16] Fleisher AS, Chen K, Liu X, Ayutyanont N, Roontiva A, Thiyyagura P, Protas H, Joshi AD, Sabbagh M, Sadowsky CH, Sperling RA, Clark CM, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, Johnson KA, Carpenter AP, Skovronsky DM, Reiman EM. Apolipoprotein E epsilon4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2012.
- [17] Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, Thiyyagura P, Ayutyanont N, Joshi AD, Clark CM, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Doraiswamy PM, Johnson KA, Skovronsky DM, Reiman EM. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68(11):1404-11.
- [18] Frisoni GB, Lorenzi M, Caroli A, Kemppainen N, Nagren K, Rinne JO. In vivo mapping of amyloid toxicity in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;72(17):1504-11.
- [19] Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolkowski S, Bi W, Paljug WR, Debnath ML, Hope CE, Isanski BA, Hamilton RL, DeKosky ST. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131(Pt 6):1630-45.
- [20] Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nagren K, Helin S, Bruck A, Oikonen V, Kailajarvi M, Scheinin M, Viitanen M, Parkkola R, Rinne JO. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68(19):1603-6.
- [21] Lacot E, Barbeau E, Thomas-Anterion C, Basaglia-Papas S, Pariente J, Puel M, Vaurtier S. TOP 12 : how to interpret the responses as a measure of collective memory ability ? . *Revue de Neuropsychologie* 2011;4(3): 273-283.
- [22] Lezak M, Howieson D, Loring D, editors. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. 4th ed: Oxford University Press; 2004.
- [23] Lin KJ, Hsu WC, Hsiao IT, Wey SP, Jin LW, Skovronsky D, Wai YY, Chang HP, Lo CW, Yao CH, Yen TC, Kung MP. Whole-body biodistribution and brain PET imaging with [18F]AV-45, a novel amyloid imaging agent--a pilot study. *Nucl Med Biol* 2010;37(4):497-508.
- [24] Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C. [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients]. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165(6-7):560-7.
- [25] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser PJ, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirtila T, Wallin A, Jonhagen ME, Minthon L, Winblad B, Blennow K. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009;302(4):385-93.
- [26] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2011;7(3):263-9.
- [27] Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42(1):85-94.
- [28] Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67(3):446-52.

- [29] Petersen RC, Jack CR, Jr. Imaging and biomarkers in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(4):438-41.
- [30] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56(3):303-8.
- [31] Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, Mathis CA, Klunk WE, Masters CL, Rowe CC. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(Pt 11):2837-44.
- [32] Rodrigue KM, Kennedy KM, Devous MD, Sr., Rieck JR, Hebrank AC, Diaz-Arrastia R, Mathews D, Park DC. beta-Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology* 2012;78(6):387-95.
- [33] Saint-Aubert L, Payoux P, Hannequin D, Barbeau EJ, Champion D, Delisle MB, Tafani M, Viillard G, Peran P, Puel M, Chollet F, Demonet JF, Pariente J. MR, 18F-FDG, and 18F-AV45 PET Correlate With AD PSEN1 Original Phenotype. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012.
- [34] Saint-Aubert L, Planton M, Hannequin D, Albucher JF, Delisle MB, Payoux P, Hitzel A, Viillard G, Peran P, Champion D, Laquerriere A, Barbeau EJ, Puel M, Raposo N, Chollet F, Pariente J. Amyloid imaging with AV45 ((18)F-florbetapir) in a cognitively normal AbetaPP duplication carrier. *J Alzheimers Dis* 2012;28(4):877-83.
- [35] Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 2007;69(19):1859-67.
- [36] Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(10):967-72.
- [37] Smach MA, Charfeddine B, Ben Othman L, Lammouchi T, Dridi H, Nafati S, Ltaief A, Bennamou S, Limem K. Evaluation of cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as diagnostic markers for Alzheimer disease. *Eur Neurol* 2009;62(6):349-55.
- [38] Sperling RA, Johnson KA, Doraiswamy PM, Reiman EM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Carpenter A, Davis MD, Lu M, Flitter M, Joshi AD, Clark CM, Grundman M, Mintun MA, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ. Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 ((18)F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiol Aging* 2012.
- [39] Strauss E, E.M.S. S, Spreen O, editors. *A compendium of neuropsychological tests*: Oxford; 2006.
- [40] Tolboom N, Yaqub M, van der Flier WM, Boellaard R, Luurtsema G, Windhorst AD, Barkhof F, Scheltens P, Lammertsma AA, van Berckel BN. Detection of Alzheimer pathology in vivo using both 11C-PIB and 18F-FDDNP PET. *J Nucl Med* 2009;50(2):191-7.
- [41] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15(1):273-89.
- [42] Van-der-Linden M, Coyette F, Thomas-Antérion C, Sellal, Poitrenaud J, Gély-Nargeot, Linden JVD, Kalafat M, Ergis, Adam S, Agniel A, Baisset-Mouly, Bardet, Desgranges B, Deweer. *Neuropsychologie: L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Supérieur DB, editor; 2004.
- [43] Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hull M, Hampel H, Kessler H, Frolich L, Schroder J, Peters O, Jessen F, Luckhaus C, Perneczky R, Jahn H, Fiszler M, Maler JM, Zimmermann R, Bruckmoser R, Kornhuber J, Lewczuk P. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem* 2007;101(4):1053-9.
- [44] Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S, Clark CM, Pontecorvo MJ, Arnold SE. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(9):923-6.

- [45] Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S, Clark CM, Pontecorvo MJ, Arnold SE. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012.
- [46] Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, Ravert HT, Dannals RF, Nandi A, Brasic JR, Ye W, Hilton J, Lyketsos C, Kung HF, Joshi AD, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med* 2010;51(6):913-20.

2.2.c. Etude de la fixation d'AV-45 au niveau individuel

i Résumé de l'étude

Nous avons poursuivi nos investigations concernant la fixation du marqueur AV-45 chez les patients MAPD, cette fois à l'échelle individuelle. Nous avons cherché à comparer les profils amyloïdes obtenus avec l'AV-45 aux profils obtenus avec les marqueurs du LCR, et ce chez chaque patient. Pour ce faire, nous avons déterminé la région d'intérêt dont la quantification de fixation d'AV-45 discrimine le mieux les patients des sujets contrôles. Nous l'avons ensuite utilisée pour déterminer les profils AV-45 positifs et les AV-45 négatifs. Cette région se trouve être le précuneus, avec une sensibilité et une spécificité atteignant les 82% et 94%, respectivement.

Lorsque l'on étudie à la fois les profils AV-45 et les profils du LCR, 79% des patients présentent des profils congruents, avec les deux marqueurs en faveur d'une MA. Cela laisse une proportion de 21% de patients dont les profils divergent. Parmi eux, 16% correspondent à des patients LCR positif / AV-45 négatif, tandis que les 5% restants sont LCR négatif / AV-45 positif. Ainsi, malgré une congruence non négligeable des deux marqueurs amyloïdes, le LCR semble un peu plus sensible que l'AV-45. La question se pose donc de savoir si l'AV-45 peut apporter des éléments au diagnostic clinique. Des considérations méthodologiques sont cependant à prendre en compte au vu de nos résultats. En particulier, l'étude de la fixation d'AV-45 en utilisant des images segmentées de la substance grise uniquement pourrait peut-être augmenter davantage la sensibilité du marqueur.

Individual amyloid congruency between CSF sample and florbetapir-PET imaging in highly selected prodromal Alzheimer's disease patients

Saint-Aubert L.^{a,b,c}, Barbeau E.J.^{c,d}, Péran P.^{a,b}, Vervueren C.^{a,b,d}, Mirabel H.^d, Payoux P.^{a,b,e}, Hitzel A.^e, Bonneville F.^{a,b,f}, Gramada R.^f, Nemmi F.^{a,b}, Tafani M.^{a,b,e}, Vincent C.^g, Puel M.^{a,b,d}, Dechaumont S.^d, Chollet F.^{a,b,d}, Pariente J.^{a,b,d}

^aInserm, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^bUniversité de Toulouse, UPS, imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^cUniversité de Toulouse, UPS, centre de recherche cerveau et cognition, France, CNRS, CerCo, Toulouse, France

^dService de neurologie, pôle neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^eService de Médecine Nucléaire, Pôle Imagerie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^fService de neuroradiologie, pôle imagerie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

^gLaboratoire de Biologie Cellulaire et Cytologie, Pôle Biologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse Purpan, Toulouse, France.

(Article en préparation)

Abstract	p .106
Introduction	p.106
Materials & Methods	p. 107
Results	p. 110
Discussion	p.114
References	p. 117

ii Individual amyloid congruency between CSF sample and florbetapir-PET imaging in highly selected prodromal Alzheimer's disease patients

Abstract

Two methods are now available to assess amyloid load in patients at risk for Alzheimer's disease: cerebrospinal fluid (CSF) sampling and amyloid biomarkers using positron emission tomography. In view of the increased interest in these two markers, an important aim is to assess whether they show high or low congruency at the individual level. 22 highly selected patients with prodromal AD and 17 control subjects were recruited. Individual congruency between ¹⁸F-florbetapir (AV-45) and CSF was assessed. Using receiver operating characteristic analyses, AV-45 normalized Standard Uptake Values in the precuneus discriminated patients from control subjects best (sensitivity: 82%, specificity: 94%). 79% of the patients showed positive congruency between both markers. Of the remaining 21%, 16% were CSF positive/AV-45 negative and 5% CSF negative/AV-45 positive. Therefore, a relatively high congruency was observed and the AV-45 biomarker seemed to be less sensitive than CSF overall. Whether the AV-45 biomarker adds any value to the diagnosis is therefore questionable.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid, florbetapir, cerebrospinal fluid, individual profile

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is characterized by abnormal amyloid deposits in the brain. There have been consequently tremendous efforts to develop methods that allow assessing cerebral amyloid load in-vivo. Two such methods are now available to more and more centers: cerebrospinal fluid (CSF) sampling, which is based on an assessment of both amyloid and tau concentrations and PET amyloid biomarkers. Previous studies have shown that biomarkers and A β CSF were reliable AD markers, as both correlate with the presence of post-mortem A β plaques^{1,2}. Although these approaches have proved useful at the group level, more studies are needed to ascertain their usefulness at the individual level. In particular, a current issue is the congruency between these markers.

Sporadic AD is nowadays the most common form of dementia in elderly people. As a consequence, being able to reliably detect pathological cues at the earliest in the disease course appears of major importance. The very first clinical stage of AD is referenced as “prodromal”, and precedes dementia. The diagnosis of AD at this stage is now possible due to recent published research criteria for prodromal AD^{3, 4}. Several studies evidence that using CSF increases diagnosis accuracy. New concentrations ratios⁵ and cut-off^{6, 7} have been proposed to enhance diagnosis of AD at early stage⁸. Besides, PET imaging with markers binding amyloid plaques in vivo such as the PiB or AV-45 ligands are now available⁹⁻¹¹. The 18F-florbetapir (AV-45) ligand shows increased uptake in the cortex of AD patients compared to cognitively normal (CN) subjects^{12, 13}, even at early stages. Both CSF and amyloid PET markers seem thus important to early and reliably define AD profiles. Up to now, only CSF has been used in clinical routine to investigate amyloid pathologies in vivo.

In view of the increased interest in these two AD markers, an important aim in the near future will be to assess whether they show high or low congruency at the individual level. High congruency would lead to recommendations to use only one of these markers, based on their cost or ease of use in clinical practice. Low congruency would reveal the need for a better understanding of what these markers exactly reflect.

In this study, our aim was to investigate the congruency of individual amyloid profiles in a group of highly selected AD patients at the prodromal stage, for whom CSF and AV-45 PET were available.

Materials & Methods

Participants

All participants signed an informed consent. This study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer I) and the French Agency for Safety and Security for Medical Devices (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, reference A90605-58).

For this study, patients at the prodromal stage of Alzheimer's disease (AD)⁴ above 65 years old were recruited. They all came from the outpatient memory clinic (Neurology department, University Hospital, Toulouse, France). Matched cognitively normal (CN) subjects were recruited among patients' relatives or using recruitment posting in public places.

Pre-inclusion assessment

Patients were proposed to enroll the study if they presented with a memory complaint dating from more than six months, if they had no concomitant neurologic or psychiatric disease history, and if they were not affected by any clinically significant pathology that could explain their memory complaint. Patients then underwent:

- *Pre-inclusion neuropsychological assessment*: autonomy in daily-life was assessed using the Clinical Dementia Rating (CDR) scale. Global cognition was assessed with the Mini mental state examination (MMSE) test¹⁴. Anterograde verbal memory was assessed using the Free and Cued Selective Reminding test (FCSRT)¹⁵.
- *Brain MRI*: a brain MRI was performed in all participants using a Philips 3-T imager (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). A high resolution anatomical image, using a 3D-T1 weighted sequence (in-plane resolution 1 x 1mm, slice thickness 1mm, repetition time/echo time/inversion time = 8,189 ms/3.75 ms/1012.2 ms, flip angle 8°, field of view 240 x 256, and 160 contiguous slices) and a T2-weighted sequence (reconstructed resolution 0.45x0.45x3 mm³, repetition time/echo time = 4 132 ms/80 ms, flip angle 90°, field of view 240 x 184, and 43 slices) were achieved. Two independent neuroradiologists with extensive experience (FB and RG), blind to clinical information, examined all sequences at inclusion, and rated them for both medial temporal lobe atrophy on 3D-T1 sequence using Sheltens scale¹⁶ and white matter changes on T2-weighted images using Fasekas & Schmidt scale¹⁷. Atrophy was assessed for both hemispheres separately. Inter-rater agreement was estimated by calculating Cohen's kappa (κ) and its 95% confidence interval (95% CI).
- *FDG-PET scan*: Scans were performed on a Biograph 6 TruePoint Hirez (Siemens Medical Solutions) hybrid PET/CT scanner, (3D detection mode, producing images with 1x1x1.5 mm voxels and a spatial resolution of approximately 5-mm full-width at a half-maximum at the field of view centre). Cerebral emission scans began 20 min after a mean injection of 1,85 MBq/kg weight of FDG and lasted 10 min. Two independent nuclear medicine physicians with extensive experience reading FDG-PET scans (PP and AH), blind to clinical information, examined all FDG-PET scans at inclusion. A three-point scale was used for rating FDG-PET profiles (0=normal; 1=temporo-parietal hypometabolism suggestive of AD; 2=other). Inter-rater agreement was estimated by calculating Cohen's kappa (κ) and its 95% confidence interval (95% CI).

- Cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers sampling: CSF samples were obtained by lumbar puncture in the patients' group. The samples were centrifuged for 10 min at 1500 rpm at 4°C to remove cells, aliquoted to 0.4mL samples in polypropylene tubes and stored at -80°C until analysis. CSF biomarker levels of Total-Tau (T-Tau), Phospho-Tau (P-Tau), A β 42 and A β 40 were measured using sandwich ELISA method (Innogenetics, Gent, Belgium) according to manufacturer's instructions. We also calculated derived ratios from single biomarkers, including the IATI (Innotest Amyloid Tau Index), combining A β 42 and T-Tau concentrations as follow: $IATI = A\beta42 / (240 + (1,18 * T-Tau))$, and A β 42/A β 40 ratio.

CN subjects underwent the same neuropsychological assessment, MRI and FDG-PET scans as patients.

Inclusion criteria

Following these examinations, patients were given the diagnosis of prodromal AD⁴ and included in the present study if they met the following criteria: $CDR \leq 0.5$; Sum of the 3 free recalls $\leq 18/48$ and/or sum of the 3 free and cued recalls $\leq 40/48$ on the FCSRT test¹⁸; and one or more of the following features:

- Scheltens score for medial temporal lobe atrophy > 1 in at least one hemisphere for at least one visual rater;
- Temporo-parietal hypometabolism pattern on cerebral FDG-PET scan (score=1 for at least one visual rater);
- $T-tau \geq 60$ and $IATI \leq 0.8$. In case of "atypical" profile ($T-tau < 60$ or $IATI > 0.8$), A β 42/A β 40 was calculated and score < 0.045 was considered as compatible with AD diagnosis⁷.

Patients with significant white matter T2 hyperintensities (F&S score > 2 for at least one visual rater) were excluded.

CN subjects were included if they had no memory complaint, no neurologic or psychiatric disease history, and if they didn't have first-degree relatives with AD. They were excluded if they showed significant white matter hyperintensities on their T2-weighted MR images (F&S score > 2 for at least one visual rater), or any cognitive impairment on the pre-inclusion neuropsychological assessment (tests scores below -2 standard deviations according to the norms).

All these examinations were spread over three different appointments, scheduled within 3 months maximum.

Post-inclusion assessments

- AV-45-PET scan: all participants underwent a second PET-scan using AV-45 amyloid marker. Scans were performed on the same scanner as for FDG-PET, using identical reconstruction parameters. Cerebral emission scans began 50 min after a mean injection of 3,7 MBq/kg weight of AV-45 and lasted 20 min.
- ApoE alleles: this analysis was performed using blood sample on patients group only.

AV-45 PET analyses: AV-45-PET scans were whole-brain normalized using AVID's template (<http://www.avidrp.com/>), and smoothed (8x8x8). AV-45 regional mean Standardized Uptake Values (SUVs) were extracted from normalized and smoothed images using automatic regional labeling (Anatomical Automatic Labeling, AAL)¹⁹ after coregistration of the anatomically labelled MNI template onto the AV-45 template. Extraction was run using an in-house Matlab routine. Mean SUVs were extracted from different ROIs using pooled labeled regions from AAL atlas. These ROIs included: the five cerebral lobes, orbito-frontal, anterior cingulate, posterior cingulate, precuneus and subcortical nuclei. These five last regions were selected as they have already been shown to be the focus of different studies comparing AD patients to CN subjects using AV-45^{12, 13, 20, 21}. Mean global cortical SUV was also extracted from the whole brain. SUVs were then normalized to whole cerebellar mean uptake (SUVr).

Receiver Operating Characteristics (ROC) analyses were performed on SUVr values to study the diagnostic power of different ROIs. The area under the curve (AUC) was calculated and sensitivity as well as specificity were computed to determine optimal cut-off points for each ROI. The ROI that best discriminated the groups was used to discriminate amyloid-positive from amyloid-negative individual profiles.

Results

A total of 34 patients and 25 CN subjects enrolled the study. Among them, 22 patients (mean age=72.4±5.0) and 17 CN subjects (mean age=69.9±4.8) fulfilled the inclusion

criteria and achieved the whole protocol. There was no significant difference in age, sex and level of education between the patients and the CN groups (Table 1).

	Prodromal Patients	CN Subjects	
n	22	17	
Age	72.4±5.0	69.9±4.8	p=0.110
Gender	12M/10F	7M/10F	p=0.408
Level of education	11.3±2.7	12.8±3.3	p=0.163
Disease duration	3.8±3.6	NA	NA
ApoE genotype	2 E4/E4 9 E3/E4 5 E3/E3 3 E2/E3	NA	NA
CDR scale	0.4±0.2	0.0±0.0	p<0.001*
MMSE	25.7±1.4	28.4±0.7	p<0.001*
FCSRT test Sum of free recalls (/48)	11.6±5.9	32.2±4.6	p<0.001*
FCSRT test Sum of free+cued recalls (/48)	28.7±11.9	46.6±1.9	p<0.001*

Table 1: Population description at inclusion.

CN = Cognitively normal subjects. CDR scale = Clinical Dementia Rating scale; MMSE=Mini Mental State Examination; FCSRT test = Free and Cued Selective Recall Reminding test. NA=Not Applicable. Threshold for significance: p<0.05.* indicates significant difference.

1. Fulfillment of the inclusion criteria

On imaging data, MRI visual assessment revealed temporal atrophy (Scheltens score > 1) in 17 patients out of 22. Visual assessment of FDG-PET scans revealed temporo-parietal hypometabolism in 14 patients out of 22. As for CSF biomarkers, 19 patients had lumbar puncture. Among the 19, 11 patients showed biological typical CSF profile of Alzheimer's disease using the IATI, and 8 patients had an atypical profile. Aβ42/Aβ40 concentrations ratio was calculated for these 8 patients and 7 of them showed Aβ42/Aβ40 ratio below 0.045, considered as pathological profile⁷. The remaining patient showed normal Aβ42/Aβ40 ratio profile (above 0.055), and was thus classified as "normal CSF profile". To sum up, CSF profile was found typical of AD in 18 out of 19 patients, while one patient showed "normal" CSF profile.

When combining neuropsychological assessment, MRI, FDG and CSF profiles, 3 patients had two markers, 11 had three markers, and 8 had all four markers consistent with prodromal AD (Supplementary data 1).

2. AV-45 individual profiles

AV-45 SUVr in the precuneus showed the highest sensitivity (82%) and specificity (94%), with a cut-off value of 1.305 (AUC=0.85) (Figure 1 and Table 2). Hence, AV-45 uptake in the precuneus was used to determine individual AV-45 profiles. 18 out of the 22 patients were classified AV-45 positive. The four patients considered AV-45 negative showed low SUVr in most other ROIs. Considering CN subjects, only one out of 17 was considered as AV45-positive since SUVr in the precuneus was higher than 1.305. The SUVr for this CN subject were high in most ROIs.

	AUC	p value	Cut-off	sensitivity	specificity
Precuneus	0.85	0.001*	1.305	94%	82%
Mean global uptake	0.78	0.015*	1.347	76%	82%
Orbito-frontal	0.76	0.025*	1,311	59%	86%
Anterior cingulate	0.67	0.230	1,470	76%	64%
Hippocampus	0.58	0.025*	1,214	59%	50%
Posterior cingulate	0.55	0.640	1,592	53%	59%

Table 2: Receiver operating characteristic analysis: regional AV-45 uptake.

Inter-group difference is significant for $p < 0.05$ on Mann Whitney test (Bonferroni-Holmes corrected). * indicates significant differences. AUC values are given with 95% confidence.

Areas under the curve (AUC) are presented for each region of interest (ROI). p Values are given for mean uptake inter-group comparison. Optimal cutoff was determined for each ROI, and associated specificity and sensitivity values are mentioned.

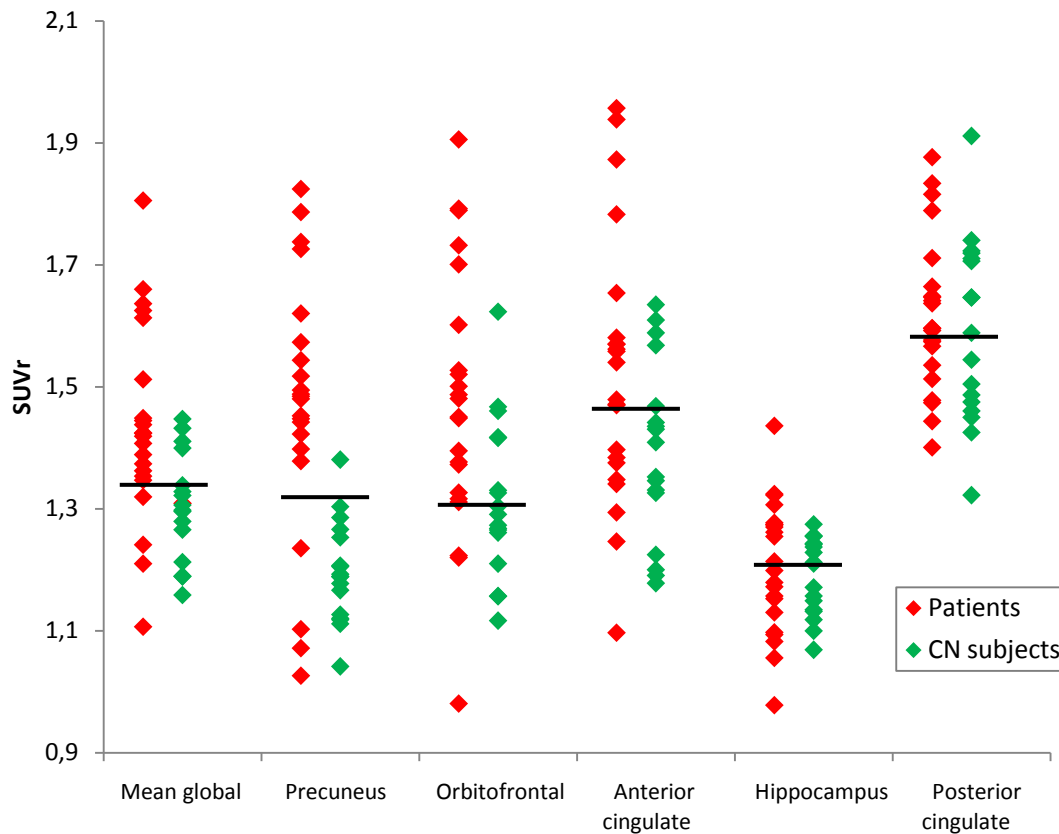


Figure 1: Individual SUVR in the different ROI.

Individual values of SUVR in specific ROIs are represented using diamonds.

3. AV45 and CSF biomarkers congruency

Overall, CSF and AV-45 were both available for 19 patients. 15/19 (79%) of these patients showed a congruent profile, with both CSF and AV-45 suggestive of AD (Table 3). None was CSF and AV-45 negative. Among the 4 patients showing incongruency (21%), three were CSF positive and AV-45 negative (16%) and one CSF negative and AV-45 positive (5%). Thus, 19/19 (100%) patients had at least one of the 2 markers compatible with amyloidopathy.

	AV45 +	AV45 -
CSF +	15	3
CSF -	1	0

Table 3: Patients' profiles on AV45 PET and A β CSF assessments.

CSF+ refers to CSF typical of AD, while CSF- refers to normal CSF concentrations. "Atypical" CSF refers to CSF considered as atypical using IATI, and not tested for A β 42/A β 40. AV45+ corresponds to AV45 PET showing z-score>2 in at least the precuneus.

Discussion

In this study, we recruited patients presenting with prodromal AD using highly-selective criteria⁴. Despite showing fully preserved autonomy, they all showed cognitive impairment along with brain atrophy and/or hypometabolism and/or CSF profile typical of AD. 79% showed congruent profiles with both CSF and AV-45 amyloid biomarkers, suggesting that the criteria for prodromal AD that have been proposed recently are efficient. Among the remaining 21% showing incongruent results, 16% were CSF positive/AV-45 negative and 5% were AV-45 positive/CSF negative, suggesting that CSF could be a better marker of AD. To date, only one study assessed AV-45 binding along with CSF sampling in AD patients and patients with mild cognitive impairment (MCI)²¹. The authors reported 2 patients with typical AD CSF but AV-45 uptake in the control range, and none showing the reverse pattern, which is in full agreement with our results. To our knowledge, our study is the first one assessing both CSF and AV-45 markers profiles in a group of prodromal AD patients.

Patients in this study have been highly selected, according to up-to-date diagnosis criteria that rely on multimodal assessment⁴. Most patients showed a typical profile of AD on at least 3 out of 4 markers of AD. 90% had typical CSF abnormalities, and 82% were AV-45 positive, consistently with previous studies²². Importantly, none of them had both amyloid biomarkers negative. This validates the sensitivity of the inclusion criteria⁴.

With a sensitivity of 82% and specificity of 94%, the precuneus discriminated patients from controls best, using a SUVR cut-off at 1.305. The precuneus has consistently been found to show increased AV-45 (and PiB) uptake in AD patients^{12, 13, 23}. One CN subject out of 17 was classified AV-45 positive using this cut-off. This is a lower proportion than usually described²², which may partly be due to the selective inclusion criteria used. Besides the precuneus, a large overlap of the AV-45 uptake was observed in most other regions.

Previous studies have shown that both AV-45 and A β CSF correlated with the presence of post-mortem A β plaques^{1, 2}, and could discriminate AD patients from healthy controls²¹. Regardless of any other clinical or imaging information, we found in our study a minimum specificity of 79% using both amyloid markers. This raises the question of the remaining 21% showing discrepancy between the biomarkers: in these specific cases, which marker is reliable? And more importantly, what exactly do these markers assess?

We report three AV-45 negative patients showing CSF markers suggestive of AD. All these patients showed at least 2 other markers suggestive for AD, including typical episodic memory impairment. This suggests that CSF could be a more sensitive AD biomarker than AV-45 PET in prodromal AD. In comparison, PiB could be more reliable since agreement between CSF and PiB was 91% in a study in MCI²⁴. Similar findings to ours have recently been described in a study comparing AV-45 and PiB fixation in AD patients. Authors reported 2 patients with typical AD CSF but AV-45 uptake in the control range. Interestingly, both patients were PiB positive. These authors proposed that AV-45 SUVR in ROIs would include local nonspecific white matter uptake, reducing the specificity of the findings compared to PiB in patients²¹. Therefore, AV-45 negative patients could be explained, partly at least, by AV-45 nonspecific binding that prevents correct discrimination from healthy controls. This suggests that AV-45 lower sensitivity could be related to methodological factors rather than to the biomarker itself.

One patient with normal CSF markers showed AV-45 positive profile. It could be argued that AV-45 positive scans in CSF-negative patients could reflect binding of the marker to other forms of amyloid than plaques, such as vascular or diffuse A β , as already suggested in previous studies^{25, 26}. Once again, this is unlikely, as this patient presented with 3 other markers typical of AD, including typical episodic memory impairment.

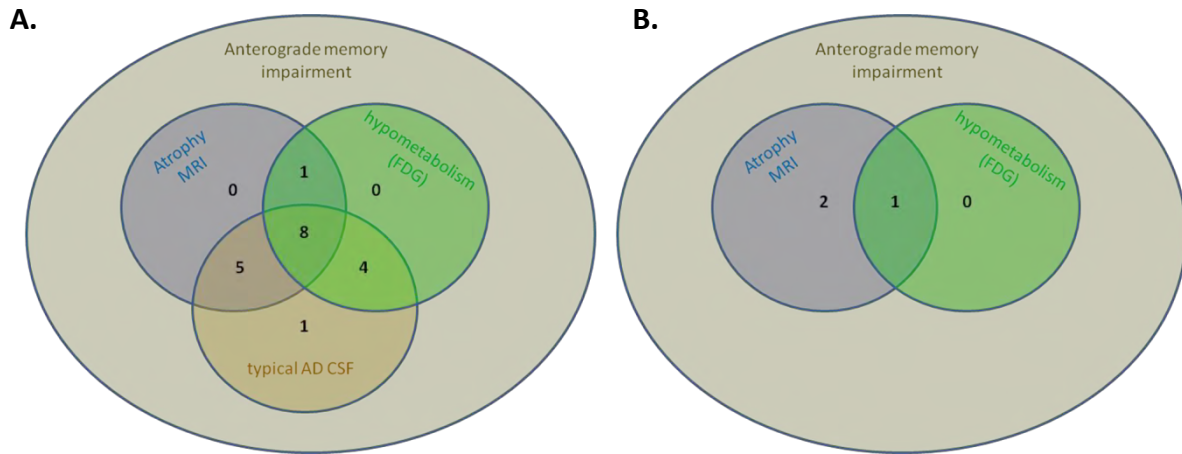
A limit to our study was that patients had to meet at least two out of four criteria for prodromal AD as has been proposed ⁴, and that CSF-positive sampling was one of these four criteria. However, combining these four criteria ensured that the proportion of patients presenting AD was higher than in usual MCI cohorts.

In summary, this study on the congruency between CSF and AV-45 markers in prodromal AD revealed a relatively good concordance of 79% of individual profiles positive for both markers. The AV-45 marker could be less sensitive than CSF and a large overlap between patients and control subjects was observed in most brain regions, with the notable exception of the precuneus. Whether the AV-45 biomarker adds any value to the diagnosis is therefore questionable. At this stage, the use of the AV-45 marker requires the development of new image processing techniques that would enhance its sensitivity, for example focusing on grey matter analysis.

References

1. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011;305:275-283
2. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003;60:652-656
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118-1127
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-746
5. Smach MA, Charfeddine B, Ben Othman L et al. Evaluation of cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as diagnostic markers for Alzheimer disease. *Eur Neurol*. 2009;62:349-355
6. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302:385-393
7. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem*. 2007;101:1053-1059
8. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C et al. CSF biomarkers in prediction of cerebral and clinical change in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2010;30:2088-2101
9. Tolboom N, Yaqub M, van der Flier WM et al. Detection of Alzheimer pathology in vivo using both 11C-PIB and 18F-FDDNP PET. *J Nucl Med*. 2009;50:191-197
10. Kempainen NM, Aalto S, Wilson IA et al. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007;68:1603-1606
11. Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S et al. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:923-926
12. Fleisher AS, Chen K, Liu X et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68:1404-1411
13. Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med*. 2010;51:913-920
14. Lezak M, Howieson D, Loring D, eds. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed: Oxford University Press, 2004
15. Van-der-Linden M, Coyette F, Thomas-Antérion C et al. *Neuropsychologie: L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*, 2004
16. Scheltens P, Leys D, Barkhof F et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:967-972
17. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO et al. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:31-36
18. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*. 2007;69:1859-1867
19. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15:273-289
20. Lin KJ, Hsu WC, Hsiao IT et al. Whole-body biodistribution and brain PET imaging with [18F]AV-45, a novel amyloid imaging agent--a pilot study. *Nucl Med Biol*. 2010;37:497-508

21. Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S et al. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012
22. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:446-452
23. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:669-678
24. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*. 2009;73:1193-1199
25. Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T et al. PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Abeta) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*. 2007;130:2607-2615
26. Saint-Aubert L, Planton M, Hannequin D et al. Amyloid imaging with AV45 ((18)F-florbetapir) in a cognitively normal AbetaPP duplication carrier. *J Alzheimers Dis*. 2012;28:877-883



Supplementary data 1: Multimodal profiles of AD patients.

The Venn diagrams depict the distribution of patients on inclusion criteria's markers (atrophy, hypometabolism, and typical CSF). A] Patients with CSF data. B] Patients with atypical or missing CSF data.

2.2.d. Compléments d'analyses

i Classification individuelle à partir de chaque marqueur

A l'aide d'une analyse discriminante, nous avons classifiés les profils de chaque patient pour les données d'imagerie selon s'ils étaient pathologiques (proche du modèle « patient ») ou non pathologiques (plus proche du modèle « contrôle »). Ces analyses se sont donc basées sur les volumes hippocampiques (IRM), les valeurs de SUVr de FDG dans les régions temporo-pariétales, et les valeurs de SUVr AV-45 dans le précuneus, qui se trouve être la région d'intérêt la plus discriminante entre les deux groupes pour ce marqueur. Les résultats, combinés aux marqueurs cognitifs (présence d'un trouble de mémoire) et de LCR, confirment la grande hétérogénéité au sein de ce groupe de patients. Au total, on dénombre 10 profils différents au sein du groupe de patients qui compte 22 individus (Figure 23). Il est à noter que l'on retrouve le même nombre de profils différents en combinant les marqueurs à partir des analyses visuelles.

Patients	Troubles de la mémoire	Atrophie temporale	Hypométabolisme Temporo-pariétal	Anomalies du LCR	Hyperfixation corticale d'AV-45	Nombre de marqueurs en faveur d'une MA
VEE52	■	■	■	■	■	2
DUJ36	■	■	■	■	■	3
LAC28	■	■	■	■	■	3
PRJ37	■	■	■	■	■	3
BEH40	■	■	■	■	■	3
RAS51	■	■	■	■	■	4
DEG27	■	■	■	■	■	4
AUJ58	■	■	■	■	■	4
AZM54	■	■	■	■	■	4
BAE16	■	■	■	■	■	4
CAJ56	■	■	■	■	■	4
TRC42	■	■	■	■	■	4
TRH51	■	■	■	■	■	5
BEH22	■	■	■	■	■	5
RAS60	■	■	■	■	■	5
HEA47	■	■	■	■	■	5
VAM04	■	■	■	■	■	5
VES33	■	■	■	■	■	5
BEJ43	■	■	■	■	■	5
CAG03	■	■	■	■	■	5
MAE53	■	■	■	■	■	5
SAA02	■	■	■	■	■	5

- Profil de marqueur en faveur d'une MA
- Profil de marqueur considéré comme normal
- Profil de marqueur atypique

Figure 23 : Profils individuels des patients pour chaque marqueur.

Les profils en imagerie sont issus de l'analyse discriminante. MA=Maladie d'Alzheimer ; LCR=liquide céphalo-rachidien.

ii Choix de la région de référence

Nous avons choisi le cervelet comme région de référence pour normaliser nos valeurs de SUV. Cette structure anatomique est la plus couramment utilisée pour servir de référence (Camus et al., 2012; Fleisher et al., 2011; Mintun et al., 2006; Wolk et al., 2012). Ceci est lié au fait que cette structure soit pas ou peu affectée par l'apparition de plaques amyloïdes et que, conformément à cela, des études ont montré une absence de rétention de marqueurs amyloïde dans le cervelet dans les formes sporadiques de MA (Mintun et al., 2006; Wong et al., 2010). Toutefois, des analyses complémentaires ont révélé que non seulement nos sujets présentaient une fixation non négligeable d'AV-45 dans le cervelet, mais que cette fixation était très hétérogène au sein du groupe de patients (Figure 24A). Nous avons alors cherché à utiliser une autre région d'intérêt, à savoir le pont, généralement utilisé dans les cas connus de dépôts amyloïdes cérébelleux comme dans certaines formes génétiques de MA (Klunk et al., 2007; Knight et al., 2011). Il apparaît que l'hétérogénéité des valeurs de SUV est encore plus grande dans cette région et affecte également le groupe contrôle, qui présente de façon surprenante une rétention moyenne d'AV-45 plus importante que les patients dans le pont (Figure 24B). Ces résultats illustrent clairement un biais d'analyse de nos données.

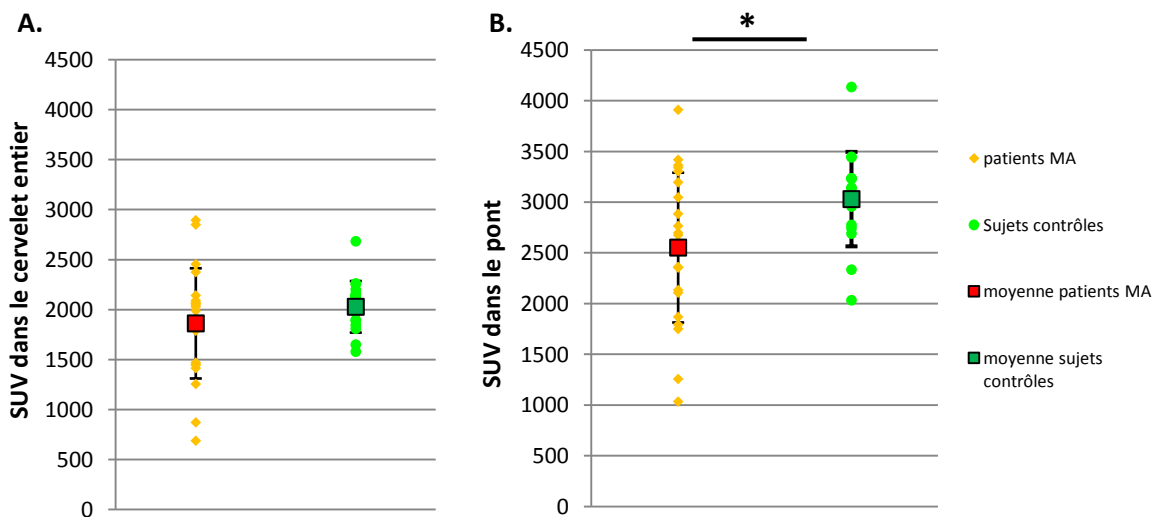


Figure 24 : Rétention du marqueur amyloïde AV-45 dans deux régions de référence. A. le cervelet. B. le pont. SUV=Standard Uptake Value.

3. Discussion

3.1. Profils amyloïdes chez les patients au stade prodromal

Au travers de ces études, nous avons pu étudier en détail le profil de fixation d'un marqueur in vivo de l'amyloïde, l'AV-45, chez des patients très sélectionnés, atteints de MA prodromale. Il ressort plusieurs aspects de ces analyses.

Tout d'abord, nous retrouvons une fixation globale d'AV-45 plus importante chez les patients prodromaux que chez les sujets contrôles, ce qui est cohérent avec les modèles de progression des plaques amyloïdes dans le décours temporel de la MA. Ceux-ci suggèrent que la charge amyloïde est maximale au commencement des symptômes (Aisen et al., 2010; Sperling et al., 2011; Villemagne et al., 2011). Cette hyperfixation d'AV-45 se retrouve dans les différents lobes cérébraux, y compris dans deux régions d'intérêt qui sont le précuneus et le cortex orbito-frontal. De façon attendue, aucune différence de fixation n'est retrouvée dans les noyaux sous-corticaux ni dans les hippocampes, ce qui est en accord avec le pattern d'apparition des plaques dans la maladie. Ces dernières affectent les structures sous-corticales plus tardivement que le neocortex.

Les corrélations rapportées entre la fixation d'AV-45 dans le precuneus et les performances à des tests de mémoire, chez l'ensemble des participants d'une part mais aussi chez notre groupe de patients seul, nous font supposer que les dépôts amyloïdes n'atteignent pas une phase de « plateau » à ces stades précoces, mais que le processus se poursuit encore au début des symptômes. Des résultats similaires sont retrouvés dans la littérature portant sur des patients MCI, avec le marqueur PiB pour certains (Forsberg et al., 2008; Pike et al., 2007), mais aussi avec l'AV-45 dans une récente étude (Doraiswamy et al., 2012). Dans cette étude les auteurs rapportent également des corrélations entre fixation d'AV-45 et d'autres fonctions cognitives, comme les fonctions exécutives.

Toutefois des études montrant que les marqueurs amyloïdes sont corrélés aux performances mnésiques montrent également une corrélation entre biomarqueurs de l'amyloïde en TEP et dans le LCR (Forsberg et al., 2008). Or, de façon inattendue, nous ne retrouvons aucune corrélation entre la fixation d'AV-45, que ce soit dans nos régions d'intérêt ou bien la fixation globale sur l'ensemble du cerveau, et les différents marqueurs du LCR. Ceci est en contradiction avec la plupart des résultats de la littérature (Fagan et al., 2011; Grimmer et al., 2009; Jagust et al., 2009). Cependant il est à noter que le pattern de fixation

des marqueurs amyloïdes en TEP et les concentrations en A β du LCR, ne reflètent pas nécessairement la même chose. D'un côté, le LCR permet de révéler une anomalie dans la quantité d'amyloïde β libre dans le cerveau. De nombreux résultats empiriques de quantification d'A β dans le LCR dans des cas confirmés de MA (Clark et al., 2003; Tapiola et al., 2009; Wiltfang et al., 2005) ont permis de postuler que la diminution de concentration en A β observée était le reflet d'une perturbation de l'équilibre entre amyloïde fibrillaire et diffuse au détriment de cette dernière, du fait de l'agrégation du peptide sous forme de plaques. Mais le lien existant entre cette concentration d'A β 42 et la formation de plaques reste encore à comprendre. Concernant en revanche les marqueurs amyloïdes en TEP tels que l'AV-45 ou le PiB, leur fixation est supposée être le reflet *direct* de la présence de plaques, leur conférant en théorie un avantage sur les marqueurs du LCR. La réalité est plus nuancée : tout d'abord, bien que ces marqueurs présentent une bonne sensibilité de fixation aux plaques (Clark et al., 2011; Driscoll et al., 2012; Ikonovic et al., 2008), il semble qu'ils puissent se fixer non seulement à la forme A β 42 des plaques, mais aussi à l'A β 40 ainsi qu'aux formes vasculaires de dépôts amyloïdes (Johnson et al., 2007). Il est donc pour l'instant impossible de connaître avec certitude la nature de l'amyloïde marquée, sans examen anatomopathologique. Par ailleurs, des études comparant AV-45 et PiB ont révélé que l'AV-45 présentait une plus faible affinité pour l'amyloïde (Choi et al., 2009), mais également un plus fort pouvoir de rétention aspécifique dans la substance blanche, comparativement à son homologue (Wolk et al., 2012). Cette non spécificité pourrait donc expliquer le recouvrement que l'on retrouve entre les données des patients et sujets sains dans nos analyses quantitatives en régions d'intérêt. Une solution serait sans doute de n'analyser que la substance grise après segmentation des images ; nous reviendrons sur ce point dans les perspectives. Ces résultats comparatifs entre marqueurs laissent supposer que l'AV-45 serait un moins bon marqueur que le PiB. Mais en tant que composé fluoré, dont la durée de vie est plus longue, son utilisation en routine serait plus simple.

Au-delà de cette différence AV-45/PiB, l'évaluation des profils amyloïdes à l'aide de l'imagerie TEP ou du dosage du LCR semblent toutes deux avoir un intérêt.

Au vu de nos données, le LCR semble néanmoins un meilleur outil discriminant entre sujet contrôles et patients. Une hypothèse serait qu'à des stades précoces de la MA, le LCR puisse révéler des perturbations dans l'équilibre amyloïde, alors que la fixation *in vivo* du marqueur amyloïde aux plaques serait en-dessous d'un seuil de détectabilité. C'est ce que suggèrent

Cairns et collaborateurs dans un article de 2009, dans lequel ils décrivent le cas d'un patient chez qui le diagnostic de MA à été confirmé post-mortem, et dont l'examen TEP en PiB réalisé à l'apparition des signes cliniques se révélait négatif (Cairns et al., 2009).

Le pattern de fixation de l'AV-45 chez les patients prodromaux touche principalement le precuneus. C'est la région cérébrale présentant le plus fort pouvoir discriminant entre sujets contrôles et patients. Au-delà du fort pouvoir prédictif que peut présenter l'analyse de la fixation dans cette région, les raisons pour lesquelles une telle rétention du marqueur apparaît chez les patients demeurent inconnues. Une première supposition pouvant être faite concerne le schéma de diffusion et de fixation du marqueur lors de l'injection. En effet, bien que les propriétés pharmacodynamiques de l'AV-45 ex vivo aient été largement étudiées (Carpenter et al., 2009; Choi et al., 2009), les mécanismes précis de circulation in vivo après passage de la barrière hémato-encéphalique sont mal connus. Il est possible que la rétention du marqueur soit facilitée dans certaines régions cérébrales, ou au contraire limitée dans d'autres. Peut-être alors que la fixation préférentielle dans le precuneus est le reflet de phénomènes pharmacologiques in vivo particuliers. A l'heure actuelle, aucune donnée dans la littérature n'apporte d'éléments de réflexion supplémentaires sur ce point. Par ailleurs, il est possible d'imaginer que le précuneus soit une région critique pour la formation initiale des plaques. De nombreuses études d'imagerie amyloïde rapportent cette hyperfixation marquée du precuneus, que ce soit avec le PiB (Mintun et al., 2006) ou l'AV-45 (Camus et al., 2012; Wong et al., 2010). Ceci est en accord avec la localisation des plaques amyloïdes selon les examens post-mortem (Braak and Braak, 1991). Le precuneus apparaît en réalité comme un véritable carrefour de processus multimodaux : connecté à de très nombreuses régions cérébrales, il présente des fonctions intégratives dans plusieurs domaines cognitifs tels que l'orientation spatiale, la conscience et la perception du soi, ou encore la mémoire épisodique (Cavanna and Trimble, 2006). Eustache et al. ont montré chez des patients atteints de MA une diminution du métabolisme en TEP-FDG dans le precuneus, corrélée aux performances de mémoire épisodique (Eustache et al., 2004). Le métabolisme cérébral dans cette région se retrouve également altéré dans notre groupe de patients. Enfin, cette région cérébrale fait partie du réseau d'activité par défaut, ou « default network », activé en l'absence de tâche cognitive. Une notion intéressante révélée par Buckner et al. en 2005 est que le pattern de fixation de PiB est quasiment superposable au pattern d'activation du réseau par défaut observé chez des sujets jeunes (Buckner et al., 2005).

Les auteurs ont alors développé une théorie innovante, appelée *l'hypothèse métabolique* (« metabolism hypothesis »). Selon cette théorie, l'activité continue du réseau par défaut au cours de la vie serait à l'origine d'une cascade de processus qui conduiraient à l'apparition des lésions pathologiques de la MA que sont les plaques (Buckner et al., 2008). Cela impliquerait qu'une activité accrue de ce réseau par défaut au cours de la vie entraînerait une augmentation de l'agrégation d'A β . Ils montrent également un recouvrement important de la fixation de PiB avec l'atrophie corticale et l'hypométabolisme. L'ensemble de ces résultats a conduit les auteurs à établir un modèle théorique, présenté ici en [Figure 25](#). Ces modèles théoriques constituent d'intéressantes pistes de réflexion sur le schéma global d'atteinte cérébrale dans la MA. Il reste cependant encore à rapprocher cela de l'apparition des DNF, qui débute à distance des plaques, dans les régions temporales internes.

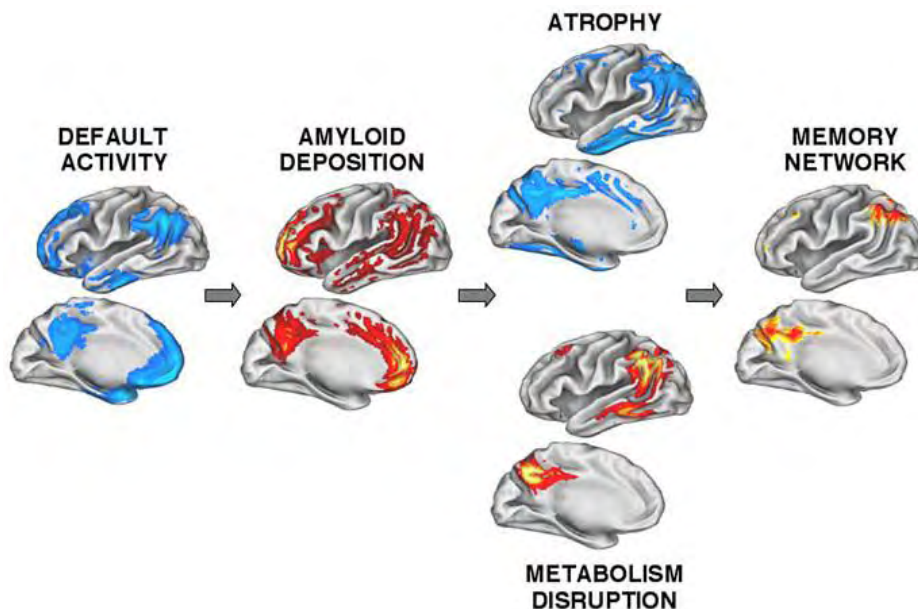


Figure 25 : Convergence et liens hypothétiques à travers des mesures moléculaires, structurelles, et fonctionnelles.

Trois patterns émergent. 1/ Les régions montrant une activité par défaut chez les sujets jeunes sont grandement similaires à celles présentant un dépôt amyloïde chez les patients âgés atteints de MA, incluant des régions corticales postérieures et antérieures. 2/L'atrophie et l'anomalie métabolique chez les patients affecte les régions corticales postérieures également affectées par les dépôts amyloïdes, et plus légèrement les régions antérieures. 3/ les régions atteintes dans la MA et celles activées dans le réseau par défaut des sujets jeunes recouvre le réseau de mémoire. D'après (Buckner et al., 2008).

3.2. Discussion autour de la méthodologie en TEP

Parmi les très nombreuses études sur la MA en imagerie en TEP et notamment sur l'imagerie de l'amyloïde, les approches méthodologiques sont très variées, présentant chacune des avantages et des inconvénients. Il a donc fallu faire nos propres choix méthodologiques pour les différentes analyses conduites dans les différentes modalités.

Tout d'abord, il est apparu évident que les inclusions se feraient sur la base d'analyses visuelles pour l'ensemble des données d'imagerie. Même si elles ne sont que qualitatives et présentent une grande part de subjectivité, il s'agit de l'approche qui reflète le plus la réalité clinique du diagnostic.

En ce qui concerne les analyses statistiques réalisées, plusieurs points sont à aborder :

- Le choix de l'atlas de référence : Nous avons étudié la quantité de fixation des marqueurs (sous forme de SUV_r) dans différentes régions d'intérêt, qui ont été définies à partir de l'atlas AAL. Cet atlas subdivise le cortex en 116 structures anatomiques latéralisées (58 régions de l'hémisphère gauche, et 58 régions dans l'hémisphère droit). Ce découpage nous a paru satisfaisant pour nos analyses, puisqu'il comprenait entre autres les régions d'intérêt retrouvées dans la littérature et que nous souhaitions utiliser. Toutefois, cet atlas inclut une partie de substance blanche dans son découpage, et au vu du recouvrement que l'on retrouve dans nos données entre les patients et les sujets contrôles, il est possible que d'autres atlas validés permettent de mieux discriminer les groupes en AV-45. Peut-être aussi faudrait-il étudier la fixation du marqueur amyloïde dans la substance grise uniquement, après l'avoir segmenté. Jusqu'à présent, très peu d'études ont utilisé les images AV-45 segmentées (Rodrigue et al., 2012), et la plupart des analyses de fixation d'AV-45 dans la littérature se sont contentées d'analyses sur cerveau entier, en utilisant bien souvent dans leur comparaison intergroupe la somme des fixations moyennes de plusieurs régions d'intérêt (Fleisher et al., 2011). Cette méthode est fondée sur un a priori important concernant le pattern de fixation à retrouver, et ne permet pas l'étude comparative entre région de cette fixation. Nous aborderons de nouveau ces suggestions un peu plus bas, dans les perspectives de ce travail.

- Le choix de la région de référence : Nous avons montré que le choix du cervelet comme région de référence pour normaliser nos valeurs de SUV ne semblait pas pertinent du fait d'une grande hétérogénéité de fixation au sein du groupe de patients. Le pont n'apparaît pas non plus être une bonne alternative, montrant une hétérogénéité encore supérieure. Bien que

la normalisation des valeurs de SUV sur une région de référence soit essentielle, il reste à définir une meilleure région de référence que celles proposées ici.

3.3. Critères d'inclusion et hétérogénéité clinique

Les patients prodromaux de cette étude ont été sélectionnés selon les critères de l'équipe de Dubois de 2007 (Dubois et al., 2007). Un des avantages de ces critères réside dans le fait qu'ils combinent différentes modalités, permettant d'aller au-delà de certaines atypies de profil, comme il est fréquent d'observer. Nous avons ainsi recruté des patients très sélectionnés, puisqu'ils présentent une combinaison de marqueurs en faveur d'une MA. Nous avons déjà vu en introduction de ce document que la combinaison de marqueurs était le moyen le plus fiable d'avoir un diagnostic correct. De plus, le fait que la majeure partie (82%) des patients présente un profil AV-45 positif en TEP nous permet de valider ces critères d'inclusion.

Malgré cela, nous avons été confrontés à une limite de ces critères dans leur utilisation en recherche, qui est l'hétérogénéité des profils au sein du même groupe de patients. C'est une limite dans le sens où cela complexifie les analyses de groupes pour chaque marqueur, en revanche cela reflète tout à fait la réalité de la clinique. En effet, il arrive fréquemment en routine clinique que l'ensemble des résultats des examens d'un patient ne concordent pas avec le diagnostic clinique, alors qu'un diagnostic de certitude confirmant la MA est posé au moment du décès. Murray et al. décrivent parfaitement dans leur étude de 2011 cette hétérogénéité clinique en partant du diagnostic de certitude pour étudier les différents profils cliniques (Murray et al., 2011).

3.4. Limites de l'étude

Au vu de l'ensemble des données récoltées dans ces études et des résultats qui en découlent, certaines limites sont mises au jour.

Tout d'abord, nous présentons un effectif de participants restreint. En particulier en ce qui concerne le groupe de sujets contrôles, qui sont au nombre de 17. Le recrutement de cette population a été difficile, d'une part du fait des contraintes imposées par le déroulement du protocole (3 rendez-vous à l'hôpital d'une demi-journée chacun environ, avec deux injections de produits radioactifs lors des examens en TEP), qui ont découragé certains volontaires, mais aussi du fait de nos critères d'exclusion stricts pour une population âgée, menant à plusieurs exclusion.

Une autre limite majeure concerne spécifiquement l'analyse de la fixation d'AV-45 dans notre population de patients. Ces derniers ont été recrutés selon des critères qui incluent les marqueurs du LCR, c'est-à-dire un autre marqueur amyloïde. Bien que la présence de marqueurs du LCR en faveur d'une MA ne soit pas une condition sine qua non à l'inclusion, le fait qu'elle fasse partie des critères oriente logiquement nos résultats en AV-45 vers des profils positifs des patients. C'est une limite que nous n'avons pas pu contourner dans ces études. Malgré cela, la plupart des patients combinaient plus de deux marqueurs de la MA, de sorte que si le recrutement s'était fait sur les mêmes critères mais sans considérer les marqueurs du LCR (troubles de mémoire et hypométabolisme temporo-pariétal et/ou atrophie temporale interne), seul un patient sur les 22 n'aurait pas été inclus. Aussi nos résultats n'auraient-ils pas été très différents. Récemment, Dubois et collaborateurs ont suggéré que le stade prodromal de la MA se caractérise par la combinaison d'un trouble de mémoire « de type hippocampique » et la présence de marqueurs positifs de l'amyloïde (Dubois et al., 2010). Là encore l'inclusion se ferait sur des critères diagnostique incluant le LCR, ce qui biaiserait de toute façon l'analyse en AV-45.

Enfin, il serait très intéressant de pouvoir comparer les données du LCR entre les groupes. Mais la ponction lombaire est un examen invasif, qui ne pouvait se faire que dans un cadre clinique. Bien que certaines études portant sur de très grosses cohortes aient pu étudier les marqueurs du LCR chez des sujets contrôles, cela n'était pas envisageable dans notre cas.

L'ensemble de ces limites va ouvrir la voie à de nouvelles perspectives pour les analyses futures de nos données.

3.5. Perspectives

Les différentes critiques et limitations présentées ci-dessus vont être prises en compte, et nous allons chercher d'éventuelles améliorations méthodologiques, concernant principalement l'analyse en AV-45.

Il faudra notamment tenter de trouver une nouvelle région de référence, plus pertinente, pour normaliser les valeurs quantitatives d'AV45. Une solution pourrait être de normaliser par rapport à la fixation dans la substance blanche, supposée non spécifique et donc en théorie comparable entre les groupes.

A notre connaissance, aucune analyse n'a encore été menée sur la fixation *in vivo* d'AV-45 dans la substance blanche. Les différentes caractéristiques de rétention d'AV-45 dans la substance grise d'une part et dans la substance blanche d'autre part sont actuellement

à l'étude au sein de notre équipe, afin de mieux comprendre l'influence de la rétention aspécifique dans les patterns de fixation observés. Nous allons également tenter de déterminer des paramètres de segmentation les plus pertinents possible pour segmenter la substance grise seule, afin d'étudier si l'on améliore réellement la discrimination entre les groupes lorsque l'on ne considère que le cortex dépourvu de toute substance blanche, ou bien si le recouvrement observé entre les données est dû à d'autres paramètres encore indéterminés.

Enfin, de façon plus générale, les analyses vont être élargies à d'autres modalités qui n'ont pas encore été investiguées mais dont les données sont disponibles pour notre population : il est à rappeler que d'autres séquences d'imagerie ont été réalisées en IRM, comme des séquences de diffusion, des séquences d'imagerie du fer. Des tests neuropsychologiques de recherche innovants ont également été réalisés et vont être étudiés en regard des profils anatomique, biologique et métabolique de chacun des participants.

La mise en lien de l'ensemble de ces données permettra, nous l'espérons, de dresser un modèle global le plus complet possible des atteintes précoces dans la MA, et de mieux comprendre les relations entre les différents phénomènes observés.

II. Les variantes génétiques : des modèles essentiels

1. Cas clinique d'une mutation du gène de la PSEN1

Les présénilines sont des composants essentiels de complexes enzymatiques ubiquitaires, impliqués notamment dans la formation du peptide A β à partir de la protéine précurseur APP. Les gènes codant pour deux types de présénilines se sont montrés reliés aux formes génétiques de MA : celui de la préséniline 1 (PSEN1) et celui de la préséniline 2 (PSEN2). Le plus fréquemment impliqué dans ces formes génétiques est le gène de la PSEN1, avec plus de 170 cas de mutations pathogéniques découvertes (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>), qui constitueraient environ 69% des formes génétiques de MA (Guyant-Marechal et al., 2009). Dans la grande majorité des cas, les mutations du gène *PSEN1* sont responsables d'une MA précoce.

1.1. Mutation du gène *PSEN1* et phénotype

Selon les mutations du gène PSEN1, une grande variabilité de phénotypes a été rapportée chez les patients. Parmi ces phénotypes ont été décrits : des troubles de mémoire (Church et al., 2010; Knight et al., 2007), une ataxie cérébelleuse (Anheim et al., 2007; Finckh et al., 2000; Miklossy et al., 2003), une forme frontale avec troubles du comportement (Zekanowski et al., 2006), parkinsonisme (Jimenez-Escrig et al., 2004), ou encore des crises d'épilepsie (Rudzinski et al., 2008; Shrimpton et al., 2007). Un des phénotypes les plus fréquemment associés aux mutations de *PSEN1* est la paraplégie spastique (Jimenez Caballero et al., 2008; O'Riordan et al., 2002; Raman et al., 2007) : il existe une grande variabilité au sein même de ce phénotype selon la mutation impliquée. Cette variabilité concerne la sévérité des symptômes, mais aussi l'âge de début et la chronologie d'apparition des signes cliniques (Assini et al., 2003; Verkkoniemi et al., 2000).

1.2. Mutation du gène *PSEN1* et IRM

Plusieurs cas de mutations de *PSEN1* ont été explorés en imagerie cérébrale. L'IRM structurale retrouve généralement une atrophie corticale, notamment dans les cas associés à une paraplégie spastique (Raman et al., 2007). Cette atrophie cérébrale peut s'étendre parfois à des régions sous-corticales (Jimenez Caballero et al., 2008). Dans une récente étude de Balasa et collaborateurs, les auteurs comparent l'épaisseur corticale de 8 patients porteurs d'une mutation du gène de la PSEN1, à celle de patients atteints de MA sporadiques et de sujets contrôles (Balasa et al., 2012). Ils montrent que l'atrophie corticale chez les porteurs de

la mutation ne diffère pratiquement pas de celles observée dans la MA sporadique, s'étendant principalement aux lobes temporaux et pariétaux, mais également à des régions occipitales et frontales. De son côté, l'équipe de Lee étudie le volume de structures cérébrales chez des porteurs symptomatiques et asymptomatiques d'une mutation de *PSEN1*.

Par ailleurs, des études sur les mutations de *PSEN1* rapportent la présence d'anomalies sous-corticales de la substance blanche visibles en IRM (Aoki et al., 1997; O'Riordan et al., 2002; Uttner et al., 2010). Ces anomalies suggèrent l'existence d'une angiopathie amyloïde chez ces patients, comme cela a déjà été rapporté (Niwa et al., 2012).

1.3. Mutation du gène *PSEN1* et amyloïde

1.3.a. Amyloïde en anatomopathologie

La plupart des mutations de *PSEN1* sont associées à la formation de plaques amyloïdes. Il est à noter toutefois qu'un cas a été reporté de mutation du gène *PSEN1* associé à la maladie de Pick, et dépourvu de plaques amyloïdes à l'examen post-mortem (Dermaut et al., 2004).

Dans les formes de MA avec paraplégie spastique, les lésions neuropathologiques sont très caractéristiques, distinctes des plaques séniles classiques et appelées « cotton whools » (Duyckaerts, 2006; Uttner et al., 2010). Ce sont des lésions de grandes tailles, principalement constituées de peptides A β 42 sans cœur amyloïde dense, et sans pathologie neuritique en périphérie. Ces lésions particulières peuvent, dans de rares cas, être retrouvées associées à d'autres phénotypes : Shrimpton et collaborateurs décrivent un cas de mutation de *PSEN1* associée à des crises d'épilepsie, sans paraplégie spastique, et dont l'examen post-mortem retrouve des plaques de type cotton-whools (Shrimpton et al., 2007). Les mécanismes moléculaires à l'origine de cette neuropathie particulière restent encore à déterminer.

1.3.b. Amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien

L'étude des marqueurs du LCR chez des patients symptomatiques porteurs de la mutation de *PSEN1* montre une diminution importante de la concentration en A β 42, qui serait plus importante que celle observée classiquement dans la MA sporadique (Balasa et al., 2012). Cette diminution est retrouvée chez les patients avec paraplégie spastique (Uttner et al., 2010). Dans leurs travaux de 2010, Fortea et al. montrent que la diminution de concentration d'A β 42 dans le LCR serait progressive aux stades asymptomatiques porteurs de la mutation, jusqu'à atteindre un seuil chez les patients symptomatiques (Fortea et al.).

1.3.c. Marqueurs in vivo de l'amyloïde

Très peu d'études ont été menées jusqu'à présent sur la localisation d'amyloïde in vivo. A notre connaissance, 4 études ont étudié la fixation de PiB chez des porteurs de mutation de *PSEN1* (Klunk et al., 2007; Koivunen et al., 2008; Scholl et al., 2011; Villemagne et al., 2009). Toutes les 4 reportent un pattern de fixation différent de celui observé dans la MA classique, avec une hyperfixation très importante dans le striatum en comparaison à des sujets contrôles, ainsi que, dans la plupart des cas, en comparaison à des patients atteints de MA sporadique. En revanche, les résultats divergent quelque peu concernant la fixation de PiB dans le cortex chez les porteurs de la mutation: Koivunen et al. montrent une hyperfixation localisée principalement dans le cortex cingulaire et le cortex occipital en comparaison aux sujets contrôles (Koivunen et al., 2008); Klunk et al. rapportent une fixation corticale plus importante que chez les sujets contrôles, mais moins importante que dans les formes sporadiques de MA (Klunk et al., 2007); Schöll et al rapportent quant à eux une fixation corticale semblable à celle de patients atteints de MA sporadique (Scholl et al., 2011). Il semblerait au final, comme le montre l'équipe de Villemagne (Villemagne et al., 2009), qu'il y ait une importante variabilité inter-individuelle dans le pattern de fixation corticale de PiB chez les porteurs de mutations de *PSEN1*.

Jusqu'à présent, aucune étude sur les mutations du gène de la *PSEN1* n'avait étudié le pattern de fixation du marqueur fluoré AV-45. Nous avons étudié le cas clinique d'un patient porteur d'une mutation du gène *PSEN1* présentant initialement une paraparésie spastique ainsi que des troubles visuo-perceptifs. Ce patient s'est soumis à différents examens d'imagerie, notamment un examen en TEP AV-45.

1.4. Résumé de l'article

Dans cet article, nous rapportons l'étude d'un cas clinique, homme de 37 ans, venu en consultation au service de neurologie pour des troubles progressifs de la marche et des troubles visuo-perceptifs. Les marqueurs du LCR prélevés par ponction lombaire chez ce patient était typique d'une MA, avec diminution de la concentration en A β 42 et une augmentation des protéines Tau et Tau-phosphorylée. Il présentait par ailleurs des antécédents familiaux de MA, avec une mère décédée à l'âge de 39 ans d'une MA diagnostiquée après autopsie. Une analyse génétique a alors révélé que le patient était porteur d'une mutation génétique du gène de la préséniline-1 (*PSEN1*). Grâce à une analyse multimodale en

neuroimagerie nous avons comparé ce patient à des sujets contrôles appariés en âge. L'analyse en IRM a mis en évidence une atrophie corticale principalement dans le lobe occipital mais aussi dans le cortex temporal, le cortex cingulaire postérieur et des régions frontales ; l'analyse en TEP-FDG a retrouvé un hypométabolisme occipital. En comparaison avec des sujets âgés atteints de MA, le patient montrait encore un hypométabolisme occipital. Enfin l'analyse en TEP-AV45 a montré une hyperfixation du marqueur dans les régions occipitales, ainsi que dans le striatum, le thalamus, l'hippocampe, et le cervelet en comparaison aux sujets atteints de MA. Nous retrouvons donc dans ce cas de forme familiale de MA une concordance inhabituelle entre les modalités, avec un pattern de fixation atypique du marqueur amyloïde qui rejoint les patterns d'hypométabolisme et d'atrophie. L'AV-45 semble donc pouvoir rendre compte du pattern atypique de présence des dépôts amyloïdes dans les formes particulières de MA que sont les formes génétiques.

MR, 18F-FDG and 18F-AV45 PET correlate with AD *PSEN1* original phenotype

A new method for imaging amyloid deposition

Laure Saint-Aubert^(a), Pierre Payoux^{(a)(c)}, Didier Hannequin^(d), Emmanuel J. Barbeau^(e), Dominique Champion^(d), Marie-Bernadette Delisle^(f), Mathieu Tafani^{(a)(c)}, Gérard Viillard^(a), Patrice Péran^(a), Michèle Puel^{(a)(b)}, François Chollet^{(a)(b)}, Jean-François Demonet^{(a)(b)}, Jérémie Pariente^{(a)(b)}

^(a) Inserm; Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

^(a) Université de Toulouse; UPS; Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

^(b) Service de Neurologie; Pôle Neurosciences; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

^(c) Service de Médecine Nucléaire; Pôle Imagerie; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

^(d) INSERM U 164, IFRMP, Faculté de Médecine, Rouen; Département de Neurologie, CHU Rouen, Rouen, France

^(e) Université de Toulouse; UPS; Centre de Recherche Cerveau et Cognition; France; CNRS; CerCo; Toulouse, France

^(f) Service d'Anatomie Pathologique et Histologie-Cytologie, CHU Rangueil-Larrey, Toulouse, INSERM U 858, IFR 150, Equipe 15, Faculté de Médecine Rangueil, UPS, Toulouse, France

(Cet article a été publié dans *Alzheimer Disease and Associated Disorders* ; 2012 ; doi: 10.1097/WAD.0b013e318251d87c)

Abstract	p .135
Introduction	p.135
Case study	p. 135
Discussion	p.139
References	p. 141

1.5. MR, 18F-FDG and 18F-AV45 PET correlate with AD *PSEN1* original phenotype

ABSTRACT

We report the case of a 37-year-old man suffering from insidious visual agnosia and spastic paraparesis due to a *PSEN1* mutation. His mother was diagnosed with Alzheimer's disease after a biopsy. He was assessed by multimodal neuroimaging, including new *in vivo* PET amyloid imaging (^{18}F -AV45). His data were compared to those from healthy participants and patients with sporadic pre-demential Alzheimer's disease. He exhibited posterior cortical thickness reduction, posterior hypometabolism and increased amyloid ligand uptake in the posterior cortex and the striatum. We show that ^{18}F -AV45 PET allows visualization of the unusual pattern of amyloid deposits that co-localize with cortical atrophy in this genetic form of Alzheimer's disease.

INTRODUCTION

Presenilin-1 (*PSEN1*) mutation is the most frequent cause of familial Alzheimer's disease (FAD). To date, 185 *PSEN1* mutations have been discovered (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>). The variant of Alzheimer's disease (AD) with spastic paraparesis (SP) has been associated with 25 *PSEN1* mutations. Only two studies have investigated *in vivo* amyloid deposition in patients with FAD and SP related to *PSEN1* mutations^{1,2}. We report the case of a young patient suffering from AD and SP related to a *PSEN1* mutation assessed by a multimodal neuroimaging study, including amyloid PET imaging (18F-AV45).

CASE STUDY

ErA, a 37-year-old man, attended our outpatient clinic for a progressive gait disorder, having 18 months' history, followed by cognitive difficulties. SP was diagnosed clinically. His Mini Mental State Examination was at 22/30, and the Frontal Assessment Battery at 14/18. Severe aperceptive visual agnosia was revealed by very poor confrontation naming performance involving visual errors and impossible copying of the Rey figure. Story recall from the MEM3

was impaired (see Lezak et al. for tests references³). Within a year, ErA's sight became restricted to the perception of large, strongly contrasted shapes. His behavior and mood were not affected, although joviality was reported. Clinical structural MRI scan showed posterior cortical atrophy on T1 sequence (Figure 1A,a) but neither white matter lesion nor micro-hemorrhage on T2 and T2* images.

Cerebro-spinal fluid analysis showed increased τ and phospho- τ markers, and decreased A β 42 (respectively 708, 105 and 187 pg/ml while normative values are respectively ≤ 450 , ≤ 50 , ≥ 500 pg/ml, INNOTEST, Innogenetics), suggesting AD. In addition, ErA's genomic DNA was isolated from blood lymphocytes. The entire coding sequence and the exon/intron boundaries of *PSEN1* were sequenced as previously described⁴. A *PSEN1* mutation c.668A>G, p.Gln223Arg was found in exon 7.

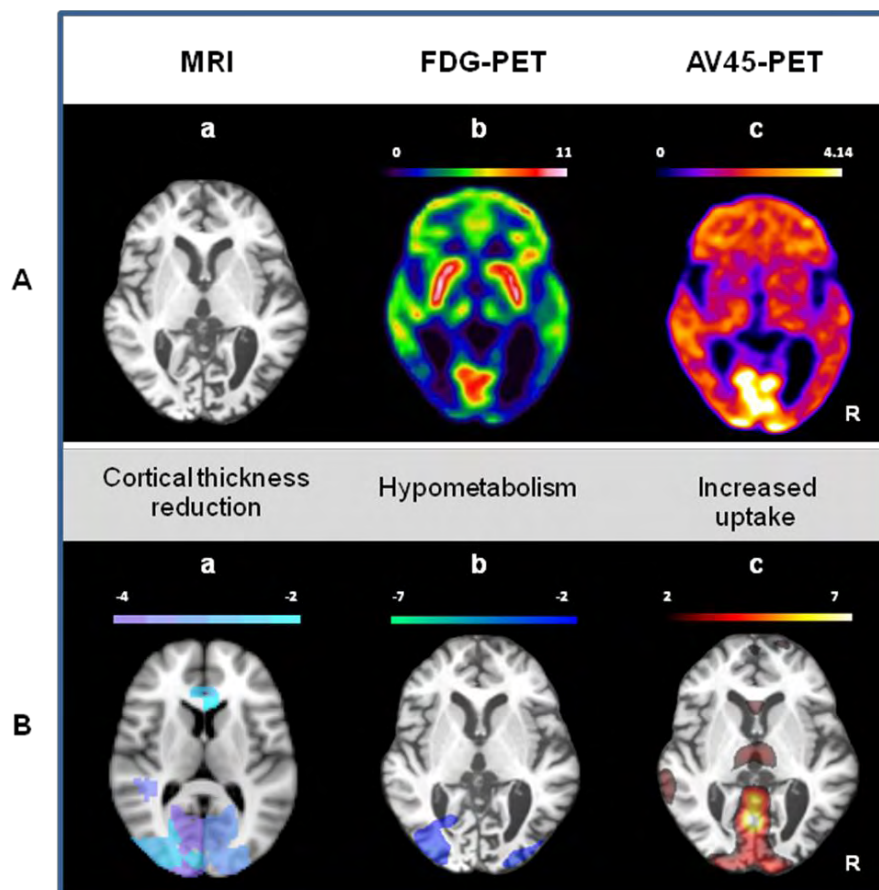


Figure 1: ErA's structural MRI, 18F-FDG and 18F-AV45 PET imaging and group comparisons.

R indicates the right hemisphere. A: ErA's images. a: Structural MRI, axial slice; b: 18F-FDG. Color scale indicates Standard Uptake Values; c: 18F-AV45 PET. Color scale indicates

Standard Uptake Values. **B**: Comparison of ErA and the control groups. a: Cortical thickness comparison between ErA and a group of 18 healthy age-matched controls. ErA's cortical atrophy below -2 standard deviations is shown; b: Comparison of 18F-FDG images between ErA and a group of 11 Alzheimer's disease patients. ErA's hypometabolism below -2 standard deviations is shown; c: Comparison of 18F-AV45 PET images between ErA and a group of 11 Alzheimer's disease patients. ErA's amyloid higher retention above 2 standard deviations is shown.

ErA underwent a 3D-T1 structural MRI scan, 18F-fluorodesoxyglucose (18F-FDG) and florbetapir (18F-AV45) PET scans. Images were respectively acquired for 10 minutes, 30 minutes after FDG injection and for 20 minutes, 50 minutes after AV45 injection (Figure 1A,b and 1A,c). We recruited 10 elderly healthy controls (mean age: 68.2 ± 3.6 , level of education: 13.1 ± 3.8) and 11 pre-demential AD patients⁵ (mean age: 72.1 ± 4.8 , level of education: 12.1 ± 2.8). AD patients and healthy controls underwent the same imaging protocol. All patients gave their informed consent before any examination. Furthermore, 3D-T1 MRI scans from a group of 18 healthy participants matched in age with ErA (mean age: 36.8 ± 4.1) were collected from the Oasis database (<http://www.oasis-brains.org/>).

From 3D-T1 MRI scans, cortical thickness was measured for all subjects using software developed in our lab⁶. Mean values and standard deviations were obtained in all Brodmann's areas (BA) for the AD patients, the age-matched and the elderly control groups. ErA was compared to each of them using Z-scores.

PET images were whole brain normalized using the PET template from Statistical Parametric Mapping software, version 8 (SPM8) for FDG and AVID's template (<http://www.avidrp.com/>) for AV45, and were smoothed (8x8x8mm for FDG, 10x10x10mm for AV45). For the two PET exams, mean and standard deviation images were obtained for both the AD patients and the healthy elderly control groups, using SPM8. ErA was compared to both groups using Z-scores. All Z-scores below -2 or above 2 were considered as significant.

In the MRI study, ErA showed pervasive cortical thinning down compared to the healthy young control group (Figure 1B,a). The greatest differences were found in the left occipital lobe (BA17, $Z = -3.14$), the right posterior cingular cortex (BA23, $Z = -3.39$), the left temporal lobe (BA20, $Z = -3.71$) and the left frontal lobe (BA11, $Z = -2.96$). Compared to the AD patients

group, none of ErA's Z-scores was below -2. Compared to the healthy elderly group, right BA17 was below -2 SD ($Z=-2.12$).

Regarding the FDG study, metabolism was found to be lower in ErA compared to the AD group in both right and left occipital cortices (respectively $Z=-3.9$ and $Z=-4.2$) (Figure 1B,b). Conversely, ErA had a relatively higher metabolism in the frontal lobes (right: $Z=2.7$ and left: $Z=3.4$), the hippocampus (right: $Z=2.6$ and left: $Z=2.5$) and the striatum (right: $Z=2.8$ and left: $Z=3.5$). When compared to healthy elderly participants, ErA's metabolism was lower in the occipital lobes (right: $Z=-2.8$ and left: $Z=-3.8$). No Z-score was found above 2.

Regarding the AV45 study, ErA showed a higher cortical retention than AD patients in the occipital lobes ($Z=6.8$), the thalami ($Z=2.8$) (Figure 1B,c), and the right striatum ($Z=2.0$), but also in the hippocampus (right: $Z=2.5$ and left: $Z=2.7$) and the cerebellum (right: $Z=6.8$ and left : $Z=6.9$). No Z-score was found below -2. Compared to the healthy controls, ErA's retention was spread across the whole cortex. No Z-score was found below -2.

ErA's mother died at age 39. Clinical notes retrieved for her reported pyramidal syndrome and dementia. A frontal brain biopsy was reviewed and a complementary immunohistochemical study revealed the presence of cotton-wool plaques (CWP), a few neuritic and core-centered plaques, neurofibrillary tangles and neuropil threads. There was no amyloid angiopathy in this small specimen (Figure 2).

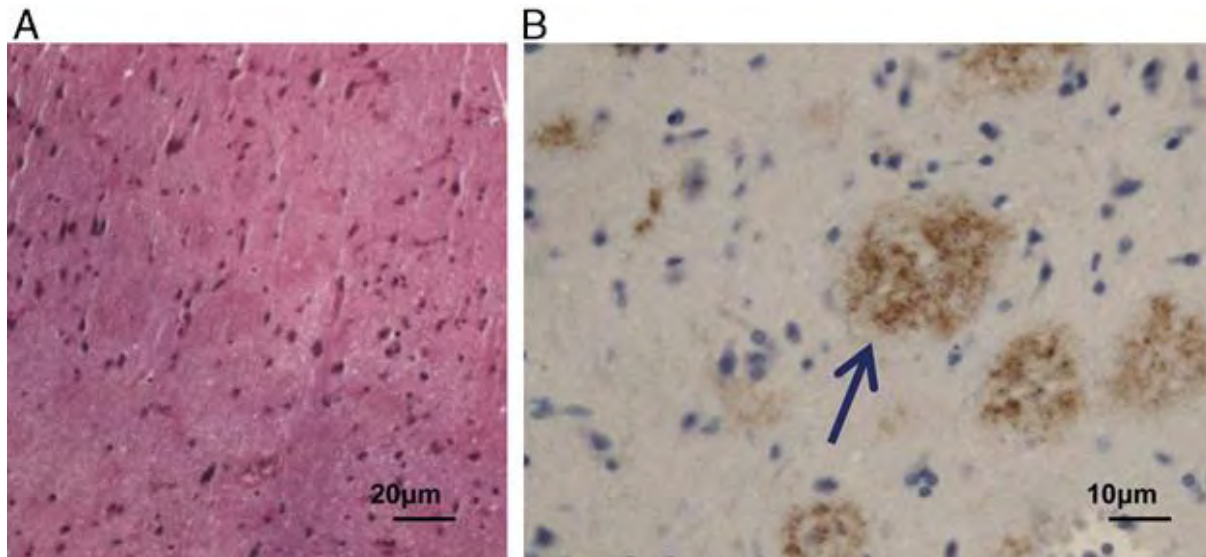


Figure 2: ErA's mother's brain biopsy (right frontal lobe)

A: Some well-defined plaques are readily visible on routine staining (HE, X 200). **B:** Plaques were stained by antibody directed against A β . Arrow shows a stained cotton-wool plaque (anti-A β , Dako, 6F/3D, X 400).

DISCUSSION

We report the first case of a *PSEN1* mutation carrier who developed primary visual agnosia, as observed in the posterior cortical atrophy syndrome. Our MRI and PET findings showed that atrophy and hypometabolism were predominant in the occipital cortex bilaterally but also that amyloid marker retention was higher in that region compared to sporadic pre-demential AD patients.

When comparing ErA and the group of age-matched controls, we observed a cortical thinning in ErA comparable to that we have described elsewhere in a pre-demential AD population⁶. It is important to note that this cortical atrophy was particularly marked in the occipital lobes for ErA which is congruent with his symptoms. We did not find any relevant difference of atrophy between ErA and AD patients despite this severe occipital atrophy. ErA's cortex is thicker in various regions compared to the AD patients and this may be due to the age difference. Besides, ErA and the group of elderly controls had different cortical thickness in only one Brodmann area. This slight difference is also probably due to the age difference between ErA and this control group.

We used a novel amyloid ligand, 18F-AV45. It seems to have an excellent binding affinity to A β in the AD brain according to *ex vivo* autoradiography in transgenic AD model mice. This affinity seems higher than PiB's. AV45 specifically binds to A β *in vitro* and is a safe PET tracer for studying A β distribution in human brains. Recent publications suggest that AV45 is a sensitive marker of amyloid load in cortical gray matter in elderly individuals and can differentiate groups of subjects meeting standard diagnostic criteria for AD, MCI, and normal cognitive functions⁷.

In our case, the main amyloid binding difference between ErA and AD patients was observed in the occipital lobes. This was also where the main hypometabolism was found. It thus seems that a close relationship exists in this particular case between the amyloid deposition pattern, the cortical damage as assessed by both functional and morphological imaging, and the clinical presentation. Such concordance between modalities differs from what is classically observed, as neurofibrillary tangles correlate better with clinical symptoms than amyloid pathology. A recent study has found similar results in atypical clinical variant of sporadic AD patients⁸. ErA's occipital amyloid uptake could partly account for cerebral amyloid angiopathy⁹. It is nevertheless hardly plausible since ErA's T2* MRI sequence was free from micro-hemorrhages.

We found that ErA had a relatively high, right-sided striatal AV45 uptake. This result is reported in previous PET amyloid imaging studies on *PSEN1* mutation carriers^{1,2}. Klunk et al. also found a greater retention of PiB in the striatum in *PSEN1* patients compared to sporadic AD patients. Interestingly, in that study, asymptomatic mutation carriers exhibited PiB retention in the striatum only, suggesting that pathological amyloid deposition may start in the striatum well before the onset of clinical symptoms¹. Koivunen et al. also found increased striatal PiB uptakes when comparing *PSEN1* mutation carriers to controls².

In this study, we also found an unexpected result: a higher bilateral hippocampal AV45 uptake was observed in ErA than in AD patients whereas his hippocampal metabolism was lower. This pattern has not been described previously in *PSEN1* studies. In contrast, a recent study has shown correlations between PiB fixation and hippocampal atrophy in sporadic AD¹⁰. Our results also appear to be at odds with the idea that amyloid deposition is related with atrophy and symptoms that were put forward for occipital areas. Therefore, the relation between amyloid deposition and symptoms is complex and merits further analyses.

Cerebellar AV45 retention was observed in ErA. The cerebellum is generally believed to be spared by the amyloid pathology in sporadic AD. However, similar results have been found in two studies using PiB on *PSEN1* cases^{1,2}. Pathological studies have shown diffuse amyloid deposits in *PSEN1* patients presenting gait impairment like ErA¹¹. This element is important as the cerebellum is often used as a reference region in PET imaging studies^{2,7}.

In this case report, we confirm that AV45 PET is an important tool for imaging in vivo amyloid burden. The different patterns of AV45 binding found between our *PSEN1* patient and the group of sporadic AD patients demonstrate how the distribution of A β deposits can account for the heterogeneity of the AD phenotype.

References

1. Klunk WE, Price JC, Mathis CA, et al. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci*. Jun 6 2007;27(23):6174-6184.
2. Koivunen J, Verkkoniemi A, Aalto S, et al. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake shows predominantly striatal increase in variant Alzheimer's disease. *Brain*. Jul 2008;131(Pt 7):1845-1853.
3. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.
4. Raux G, Guyant-Marechal L, Martin C, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. *J Med Genet*. Oct 2005;42(10):793-795.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. Nov 2011;9(11):1118-1127.
6. Querbes O, Aubry F, Pariente J, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*. Aug 2009;132(Pt 8):2036-2047.
7. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. Jan 19 2011;305(3):275-283.
8. Ng SY, Villemagne VL, Masters CL, Rowe CC. Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol*. Aug 2007;64(8):1140-1144.
9. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. Sep 2007;62(3):229-234.
10. Chetelat G, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. Mar 2010;67(3):317-324.
11. Anheim M, Hannequin D, Boulay C, Martin C, Campion D, Tranchant C. Ataxic variant of Alzheimer's disease caused by Pro117Ala PSEN1 mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dec 2007;78(12):1414-1415.

2. Cas clinique d'une mutation du gène *APP*

La protéine APP (ou Amyloid Protein Precursor) est une protéine ubiquitaire, précurseur du peptide A β . Elle est normalement clivée par trois sécrétases, afin de libérer dans le milieu extracellulaire le peptide sous forme A β 40 ou A β 42. Les mutations affectant le gène *APP* se situent toutes soit au niveau des sites de clivage générant le peptide A β , soit au niveau de la séquence codante du peptide A β . Actuellement, une trentaine de mutations faux-sens ont été décrites dans plus de 75 familles (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>). Récemment, des duplications du locus du gène ont été identifiées (Cabrejo et al., 2006; Guyant-Marechal et al., 2008; Rovelet-Lecrux et al., 2007; Rovelet-Lecrux et al., 2006; Sleegers et al., 2006). Elles sont de tailles variables selon les cas, bien que le phénotype semble indépendant de la taille de la duplication (Sleegers et al., 2006). Le phénotype habituellement associé aux mutations APP est celui d'une MA, avec des âges de début extrêmement variables. D'autres phénotypes associés peuvent être observés, en particulier l'angiopathie amyloïde cérébrale, assez fréquente et sous des formes plus ou moins sévères.

2.1. Présentation de l'angiopathie amyloïde cérébrale

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) est causée par le dépôt de protéine amyloïde dans la paroi des vaisseaux de petit calibre corticaux ou méningés (Yamada, 2000). On distingue deux principales formes d'AAC : sporadique et génétique.

2.1.a. Forme sporadique

Les cas sporadiques sont les plus fréquents et concernent le sujet âgé avec une prévalence qui augmente avec l'âge. Elle correspond à des dépôts de peptide amyloïde A β avec représentation majoritaire d'A β 40 touchant essentiellement les artères de petit calibre, et entraînant une destruction progressive des parois artérielles. Cliniquement, la forme sporadique peut être asymptomatique ou se manifester par la survenue d'hématomes intracérébraux (HIC) cortico-sous-corticaux, de déficits neurologiques transitoires et d'hémorragies sous-arachnoïdiennes focales. Elle peut également être associée à un déclin cognitif voire à un syndrome démentiel (Sutherland and Auer, 2006).

Imagerie structurale

Au niveau structural, les microsaignements (microbleeds) et les anomalies de la substance blanche (ou leucoencéphalopathie, ou leucoaraïose) sont des lésions fréquemment

rencontrées dans le cadre de l'angiopathie amyloïde cérébrale. Il s'agit de lésions associées mais dont le mécanisme physiopathologique reste encore incertain. L'AAC s'associe également aux lésions suivantes (Figure 26) : HIC lobaires, hémorragies sous-arachnoïdiennes, dépôts de fer sur les sillons corticaux (attribués à des saignements itératifs), lésions ischémiques silencieuses.

Depuis 2002, des critères radiocliniques ont été élaborés par Knudsen et collaborateurs (Knudsen et al., 2001), afin d'établir un diagnostic de probabilité d'AAC (certaine, probable, possible) chez des patients présentant un HIC lobaire.

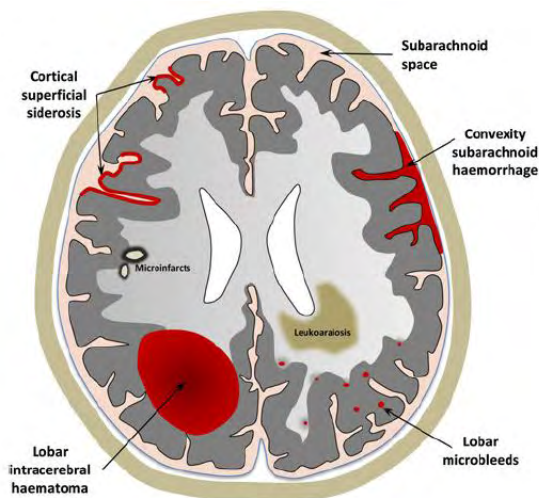


Figure 26 : Représentation schématique du spectre de manifestations hémorragiques et ischémiques de l'angiopathie amyloïde cérébrale, visibles en IRM.

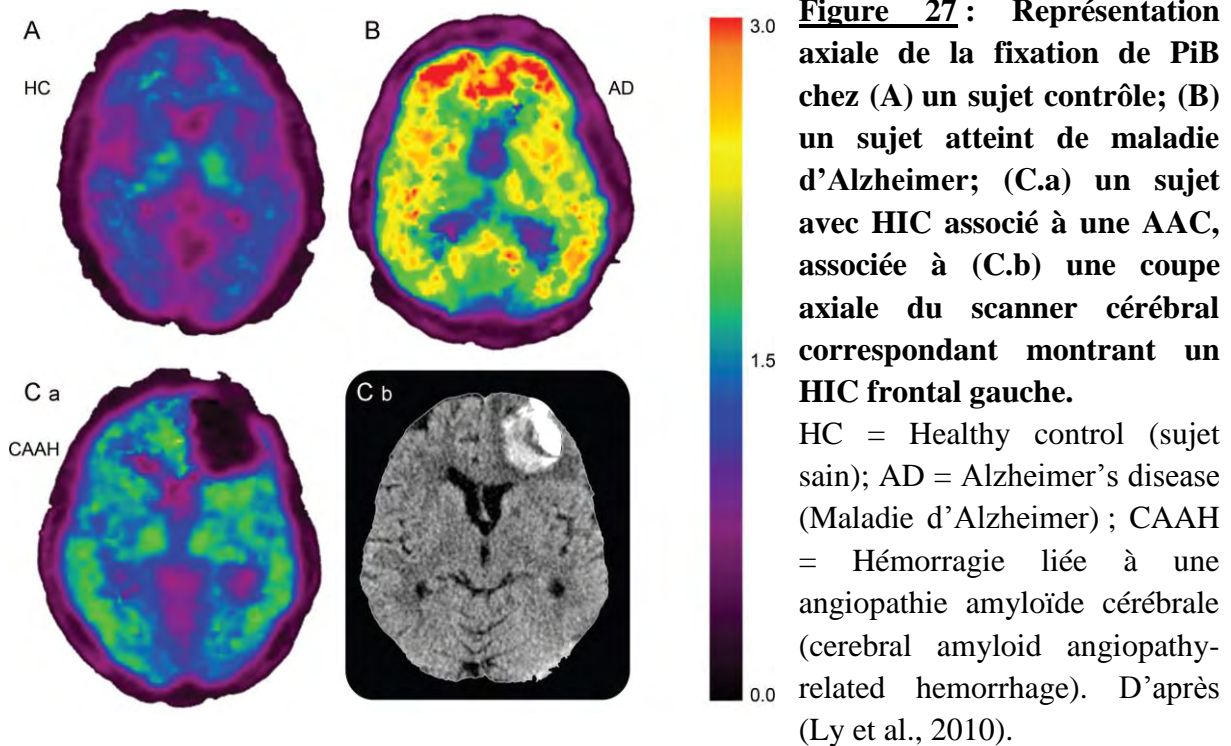
D'après (Charidimou et al., 2012)

Imagerie amyloïde dans l'AAC sporadique :

Quelques études ont étudié la fixation de marqueurs amyloïde dans le cadre de l'AAC sporadique (Figure 27). Johnson et al. ont ainsi comparé les profils de fixation de PiB entre AAC, maladie d'Alzheimer et sujets sains, et montré que le groupe AAC présentait une fixation quantitativement intermédiaire à celles de sujets contrôles et de patients atteints de MA, mais surtout topographiquement différente de celle du groupe Alzheimer (Johnson et al., 2007). En effet, les sujets avec AAC probable présentaient une fixation occipitale plus marquée que dans le reste du cerveau, à la différence des sujets Alzheimer chez qui ce gradient était plutôt en faveur des régions frontales.

Dierksen et al. se sont eux intéressés à la charge amyloïde de microbleeds visibles chez des sujets présentant une AAC probable (9 avec support histologique et 7 uniquement sur IRM) (Dierksen et al., 2010). Ils ont alors montré que la fixation PiB était plus élevée au sein d'un microbleed et qu'il existait un gradient de fixation concentrique progressivement décroissant à partir du centre du microbleed. Cette étude a permis de soulever la question d'un

éventuel lien de causalité entre microbleed et charge amyloïde. A l'heure actuelle, aucune donnée concernant le profil de fixation d'AV45 dans l'AAC sporadique n'est actuellement disponible dans la littérature.



2.1.b. Formes génétiques

Des mutations génétiques se produisant au sein du gène *APP*, situé sur le chromosome 21 et codant pour la protéine du même nom, ont pour conséquence l'émergence de formes génétiques d'AAC. Ces formes génétiques sont rares, avec une entrée dans la maladie plus précoce et un pronostic plus sévère que les cas sporadiques. Plusieurs mutations du gène *APP* ont été décrites à ce jour : c'est le cas notamment de la mutation E693Q du gène *APP* qui est responsable de l'Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of the Dutch type) (HCHWA-Dutch type), marquée par la survenue d'HIC souvent fatals (2/3), et d'une récurrence d'HIC associée à une démence chez les survivants (Biffi and Greenberg; Bornebroek et al., 2003; Sutherland and Auer, 2006). D'autres mutations partageant ce phénotype clinique ont été recensées : Flemish type (Ala692Gly), Italian type (Glu693Lys), Piedmont type (Leu34Val) et Iowa type (Asp694Asn). Toutes les mutations du gène *APP* ne

s'accompagnent cependant pas nécessairement d'hémorragies (c'est le cas de la mutation Arctic (Glu693Gly)).

La plupart des mutations recensées du gène *APP* sont à l'origine de formes génétiques de maladie d'Alzheimer, ainsi des AAC peuvent être observées dans les formes familiales de MA (Antonell et al., 2012; Rovelet-Lecrux et al., 2007; Rovelet-Lecrux et al., 2006; Sleegers et al., 2006). Une AAC peut également apparaître dans des mutations portant sur des gènes autres que celui de l'*APP*. Il peut s'agir de mutations d'autres gènes engendrant l'accumulation d'amyloïde A β , également impliqués dans les formes génétiques de MA (gènes *PSEN1* et *PSEN2*). Il peut aussi s'agir de mutations engendrant l'accumulation de peptide amyloïde non-A β . Dans ces cas, l'AAC s'accompagne rarement d'HIC (à l'exception de l'HCHWA-Icelandic type, liée à une mutation du gène de la cystatine C) (Biffi and Greenberg, 2011).

2.2. Angiopathie amyloïde cérébrale et maladie d'Alzheimer

L'AAC et la maladie d'Alzheimer sont toutes deux des amyloïdopathies, c'est-à-dire des pathologies neurodégénératives liées à un dépôt anormal ou excessif d'amyloïde. Pour la première la cible de l'amyloïde est vasculaire et pour l'autre elle est parenchymateuse.

2.2.a. Formes sporadiques

Lorsque des cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont examinés en post mortem, une angiopathie amyloïde cérébrale est retrouvée dans 80 à plus de 90% des cas selon les séries, à des degrés de sévérité divers (Ellis et al., 1996; Jellinger and Attems, 2003). Il apparaît donc que ces AAC sporadiques et MA sporadiques coexistent très fréquemment.

2.2.b. Formes génétiques

Conformément à ce qui a été dit plus haut, les formes génétiques d'amyloïdopathie vont venir corroborer ce lien entre AAC et MA, du fait que les mutations du gène *APP* peuvent parfois être à l'origine de formes génétiques de MA associées à une AAC. Bien que quelques cas soient décrits dans la littérature (Rovelet-Lecrux et al., 2007; Rovelet-Lecrux et al., 2006; Sleegers et al., 2006), les analyses en imagerie de ces formes génétiques demeurent cependant rares. Une étude récente de Remes et al. s'est penchée sur la fixation in vivo du marqueur amyloïde PiB chez deux patients finlandais porteurs d'une duplication du locus

APP. Cette mutation était à l'origine chez ces patients d'une forme familiale d'AAC associée à une démence de type Alzheimer et à la survenue d'HIC (Remes et al., 2008). Ces deux sujets présentaient une altération cognitive déjà marquée lors de la réalisation de l'examen TEP au marqueur PiB (scores MMSE de 22 et 17/30 avec altération significative de la mémoire verbale et visuospatiale). En comparaison à des sujets contrôles, les deux sujets présentaient une fixation de PiB plus importante au niveau du striatum et du cortex cingulaire postérieur, avec des résultats dans les limites de la moyenne pour les autres zones corticales. Ce profil était différent de celui d'un groupe de sujets présentant une maladie d'Alzheimer sporadique typique chez lesquels le plus grand taux de fixation était observé au niveau des cortex frontaux et pariétaux puis seulement au niveau du striatum, du cortex cingulaire postérieur et du cortex temporal latéral. Il est toutefois difficile au vu de ces résultats d'établir avec certitude un lien de causalité entre la présence de lésions angiopathiques et la fixation de marqueurs amyloïdes. C'est pourquoi d'autres études semblent nécessaires. Nous avons étudié en imagerie AV-45 le cas d'un sujet *asymptomatique*, porteur d'une duplication du gène *APP* à l'origine d'une AAC et d'une MA. Cette étude a fait l'objet d'une publication, présentée ci-dessous.

2.3. Résumé de l'article

Dans cet article, nous rapportons le cas clinique d'un homme asymptotique de 62 ans, dont le père et deux frères sont décédés des suites d'HIC avant l'âge de 55 ans. Une autopsie chez un de ses frères a mis en évidence une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), associée à des lésions typiques d'une MA. Une analyse génétique a révélé chez ce frère ainsi que chez notre cas clinique la même duplication du gène *APP*. Notre sujet asymptotique s'est alors soumis à différents tests d'imagerie et un bilan neuropsychologique complet, qui ont été comparés à 11 sujets présentant une MA prodromale et 11 sujets âgés contrôles appariés en âge. Malgré une absence de troubles cognitifs, l'IRM réalisée a mis en évidence la présence d'hématomes intracérébraux ainsi que des lésions de la substance blanche, portant le diagnostic d'AAC selon les critères de Boston. De plus, son épaisseur corticale était semblable à celle de patients atteints de MA prodromale.

Un examen en TEP AV-45 a par ailleurs montré chez notre sujet une fixation plus importante que les contrôles au niveau du striatum et du cortex cingulaire postérieur mais aussi au niveau de la majorité des régions corticales, tandis qu'aucune différence significative n'est apparue

en comparaison avec les patients prodromaux (à l'exception d'une fixation plus importante du cortex frontal droit). On retrouve donc un pattern similaire à celui d'une MA sporadique.

Il s'agit du premier cas clinique de duplication du gène *APP* asymptomatique après 60 ans. C'est aussi la première étude sur l'AAC/MA familiale en AV-45. Cette étude confirme l'intérêt de l'utilisation de l'AV-45 pour détecter la présence d'amyloïde dès les stades les plus précoces des amyloïdopathies. Il demeure cependant incertain si l'AV-45 marque la présence de protéines A β sous forme de plaques uniquement, ou s'il marque également l'A β vasculaire, comme cela a déjà été montré avec le PiB.

Amyloid imaging with AV45 (¹⁸F-florbetapir) in a cognitively normal A β PP duplication carrier

Amyloid imaging in an A β PP duplication carrier

Laure Saint-Aubert^(a), Mélanie Planton^{(a)(b)}, Didier Hannequin^(c), Jean-François Albucher^{(a)(b)}, Marie-Bernadette Delisle^(d), Pierre Payoux^{(a)(e)}, Anne Hitzel^{(a)(e)}, Gérard Viillard^(a), Patrice Péran^(a), Dominique Campion^(c), Annie Laquerrière^(f), Emmanuel J. Barbeau^(g), Michèle Puel^{(a)(b)}, Nicolas Raposo^{(a)(b)}, François Chollet^{(a)(b)}, Jérémie Pariente^{(a)(b)}

^(a) Inserm; Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

^(a) Université de Toulouse; UPS; Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

^(b) Service de Neurologie; Pôle Neurosciences; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

^(c) INSERM U 164, CNR-MAJ, Faculté de Médecine, Rouen; Département de Neurologie, CHU Rouen, 76031 Rouen cedex, France

^(d) Service d'Anatomie Pathologique et Histologie-Cytologie, CHU Rangueil-Larrey, Toulouse, INSERM CRCT U1087, Faculté de Médecine Rangueil, UPS, Toulouse, France

^(e) Service de Médecine Nucléaire; Pôle Imagerie; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

^(f) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

^(g) Université de Toulouse; UPS; Centre de Recherche Cerveau et Cognition; France; CNRS; CerCo; Toulouse, France

(Article publié dans *Journal of Alzheimer's Disease* ; 2012 Apr ;28(4):877-83)

Abstract	p .149
Introduction	p.150
Case study	p. 150
Discussion	p.156
References	p. 158

2.4. Amyloid imaging with AV45 (^{18}F -florbetapir) in a cognitively normal $A\beta\text{PP}$ duplication carrier

ABSTRACT

We report the case of a 62-year-old asymptomatic carrier of *AβPP* gene duplication. He was investigated by MRI and the amyloid ligand ^{18}F -AV45, and compared to Alzheimer's disease patients (n=11) and healthy controls (n=11). The neuropsychological examination was normal. Cortical thickness and AV45 retention were comparable to Alzheimer's patients'. *AβPP* duplication was diagnosed because cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease pathology were found on the neuropathological examination of his youngest brother, who died at 42 from intracerebral hemorrhage. This is the first description of a pre-symptomatic *AβPP* duplication carrier over 60, despite widespread CAA, "Alzheimer's like" atrophy and amyloid deposition.

INTRODUCTION

Mutations in the gene encoding the amyloid- β precursor protein (*A β PP*) have been found to cause autosomal dominant amyloid- β ($A\beta$)-related cerebral amyloid angiopathy (CAA) and early onset Alzheimer's disease (EOAD), by increased production and deposition of amyloid proteins [1]. Duplications of *A β PP* remain rare in autosomal dominant CAA, exceptional in EOAD without CAA [2, 3] and unknown in sporadic forms of CAA [4]. Patients with *A β PP* duplication may present with different phenotypes such as EOAD, intracerebral hemorrhage (ICH), Lewy body dementia (LBD), or seizures [2, 3, 5-10]. Remes et al. have shown that Pittsburgh Compound B (^{11}C -PiB) PET examination is a useful tool for detecting *in vivo* amyloid accumulation in patients with *A β PP* gene duplication [11].

Here we report the case of a man with CAA due to *A β PP* duplication, who remained asymptomatic at 62 years of age. He underwent a multimodal imaging assessment including amyloid imaging with the novel AV45 ligand. His youngest brother died from an ICH at age 42. A neuropathological examination was performed.

CASE STUDY

II.1, a 62 year-old man (level of education=11), contacted our team regarding his familial history.

One of his brothers II.2 and his father I.1 both died at the age of 54 from ICH. Cognitive decline was diagnosed respectively one year and two years before their deaths (Figure 1).

In addition, his youngest brother II.4 (41 years old, level of education = 11), was admitted to our department for an ICH related to CAA diagnosed on routine MRI scan according to the Boston criteria [12]. Four months after ICH, II.4's Mini Mental State Examination score was 27/30 and memory functions were normal; only executive impairment was observed (Table 1). II.4 developed seizures and recurrent brain hemorrhages, and died at age 42.

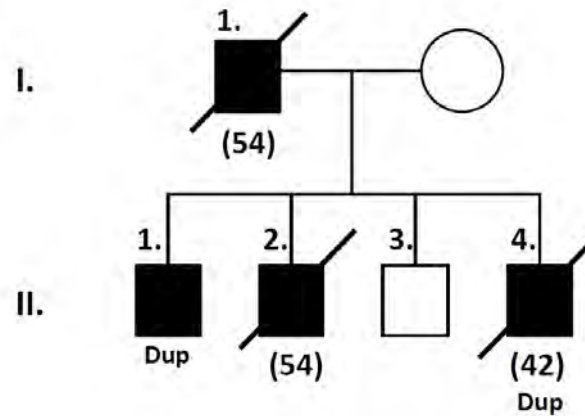


Figure 1: Pedigree of family

Black filled squares indicate probands with CAA. Crossed out squares indicate deceased individuals. Age at death is indicated in brackets. Confirmed presence of $A\beta PP$ duplication is indicated by “Dup”.

The microscopic brain examination post-mortem found severe CAA associated with amyloid plaques localized in the neocortices and Ammon’s horn. A few neurofibrillary tangles, stained by anti-Tau antibodies, were seen in the frontal cortex. Immunohistochemistry revealed that vessel deposits and plaques were stained by anti- $A\beta_{40}$ and 42 antibodies (Figure 2). These features confirmed $A\beta$ -related CAA together with topographically restricted Alzheimer-type lesions [13]. Genetic testing was performed according to the possible familial CAA history. No mutations were found in the $A\beta PP$ gene. Then a quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments (QMPSF) was performed on $A\beta PP$ and neighboring genes, and found a 9.7 ± 3.4 Mb-long duplication, including complete duplication of the $A\beta PP$ gene.

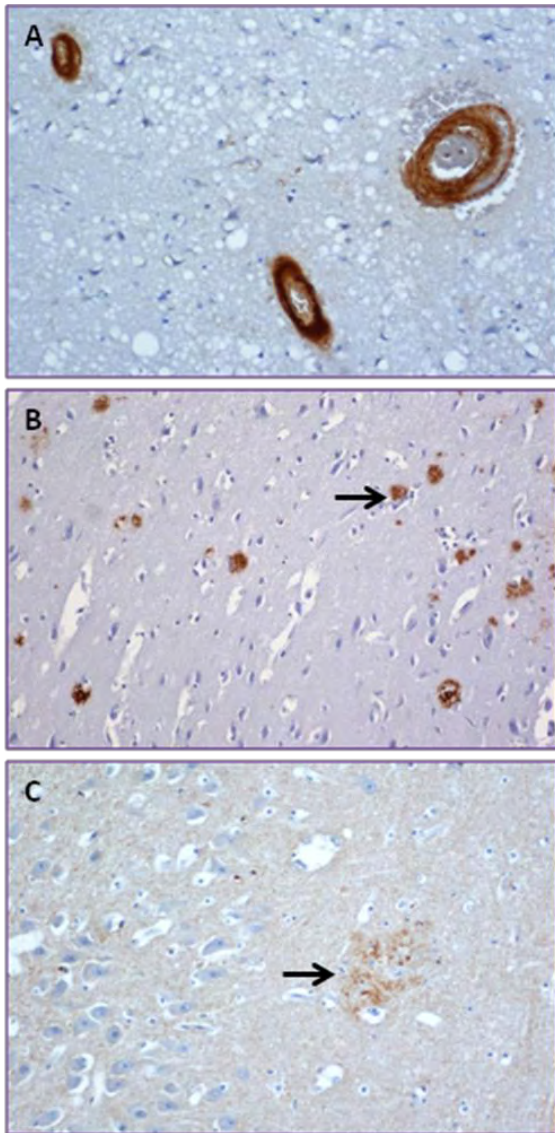


Figure 2: Brain examination of II.4

A] Vessel walls stained by anti-Aβ40 antibody (frontal cortex, x200); B] Plaques (black arrow) stained by anti- Aβ40 antibody (temporal cortex, x200); C] Plaques (black arrow) stained by anti-tau antibody (hippocampus, x200).

II.1 had neither somatic nor neuropsychological complaints. His relatives did not report any cognitive or behavioral change. A first neuropsychological examination was normal (M0, Table 1). He underwent a first clinical MRI scan that showed numerous cortical and subcortical micro-bleeds on T2* images (BOMBS total score: 403 [14]) (Figure 3A). Few white matter hyperintensities were observed on FLAIR images. QMPSF found the same

AβPP gene duplication as for II.4. Therefore, II.1 appeared to be a clinically asymptomatic carrier of *AβPP* duplication.

Fourteen months later, he underwent a further comprehensive neuropsychological assessment, 3DT1 structural MRI scan (3T Philips) and florbetapir (¹⁸F-AV45) PET (Truepoint Siemens) in a research study (NIMAD, EudraCT 2008-002727-87A, AFSSAPS A90605-58) approved by the Ethics Committee. PET images were acquired for 20 minutes, 50 minutes after injection of 385MBq of AV45 [15-17]. Eleven pre-demential AD patients [18] (mean age: 72.1±4.8, level of education: 12.1±2.8) and 11 healthy elderly controls (mean age: 68±3.6, level of education: 13.5±3.8) were recruited and underwent the same imaging protocol. II.1, the AD patients and the control subjects gave their informed consent.

From 3DT1 MRI scans, cortical thickness was measured for all subjects using software previously described [19]. Mean values and standard deviations were obtained in all Brodmann's areas (BA) for the AD patients and the elderly control groups. II.1 was compared to each of them using Z-scores. PET images were whole-brain normalized using AVID's template (<http://www.avidrp.com/>) and smoothed (10x10x10mm). Mean and standard deviation images were obtained for both the AD patients and the control groups, using Statistical Parametric Mapping software (SPM8). II.1 was compared to both groups using Z-scores. All Z-scores below -2 or above 2 were considered as significant.

II.1 remained complaint-free and his relatives did not notice any cognitive or behavioral change. The second cognitive evaluation was normal despite a slight decrease on raw scores (M14, Table 1).

Regarding the structural imaging data, II.1's cortex was thinner than those of controls in numerous locations: right orbito-frontal regions [BA11 (Z=-2.1), BA12 (Z=-2.0)], temporal lobe bilaterally [right: BA34 (Z=-4.9), BA27 (Z=-4.5), BA28 (Z=-3.4), BA20 (Z=-3.0), BA36 (Z=-2.5), BA35 (Z=-2.5); left: BA20 (Z=-2.1), BA36 (Z=-2.1), BA48 (Z=-2.1)], right posterior dorsal cingular cortex [BA31 (Z=-2.1)] and somatosensorial cortex bilaterally [right BA02 (Z=-2.2); left BA05 (Z=-2.3)] (Figure 3B). We found no thickness difference between II.1 and the AD group.

On visual assessment, AV45 uptake was marked in II.1's cortex (Figure 3C). Compared to the controls, II.1 had widespread higher cortical retention in the frontal lobes (right: Z=2.2; left: Z=3.6), the parietal lobes (right: Z=5.2; left: Z=5), the temporal lobes (right: Z=4.6; left: Z=6.4), the occipital lobes (right: Z=3.3; left: Z=5.4), the anterior cingulate (right: Z=2.6; left: Z=3.1), the precuneus/posterior cingulate (right: Z=6.8; left: Z=10.3), the striatum (right:

Z=2.2; left: Z=2.5), the cerebellum (right: Z=3.1; left: Z=3.8) (Figure 3D). No Z-score below -2 was found. When compared to the AD group, II.1 showed isolated increased uptake in the right frontal lobe (Z=2.7). No Z-score below -2 was observed.

Twelve months after this assessment, II.1 developed complex bilateral visual seizures sometimes secondarily generalized. At this time, he still had no neuropsychological complaint and was rigorously autonomous in his daily life.

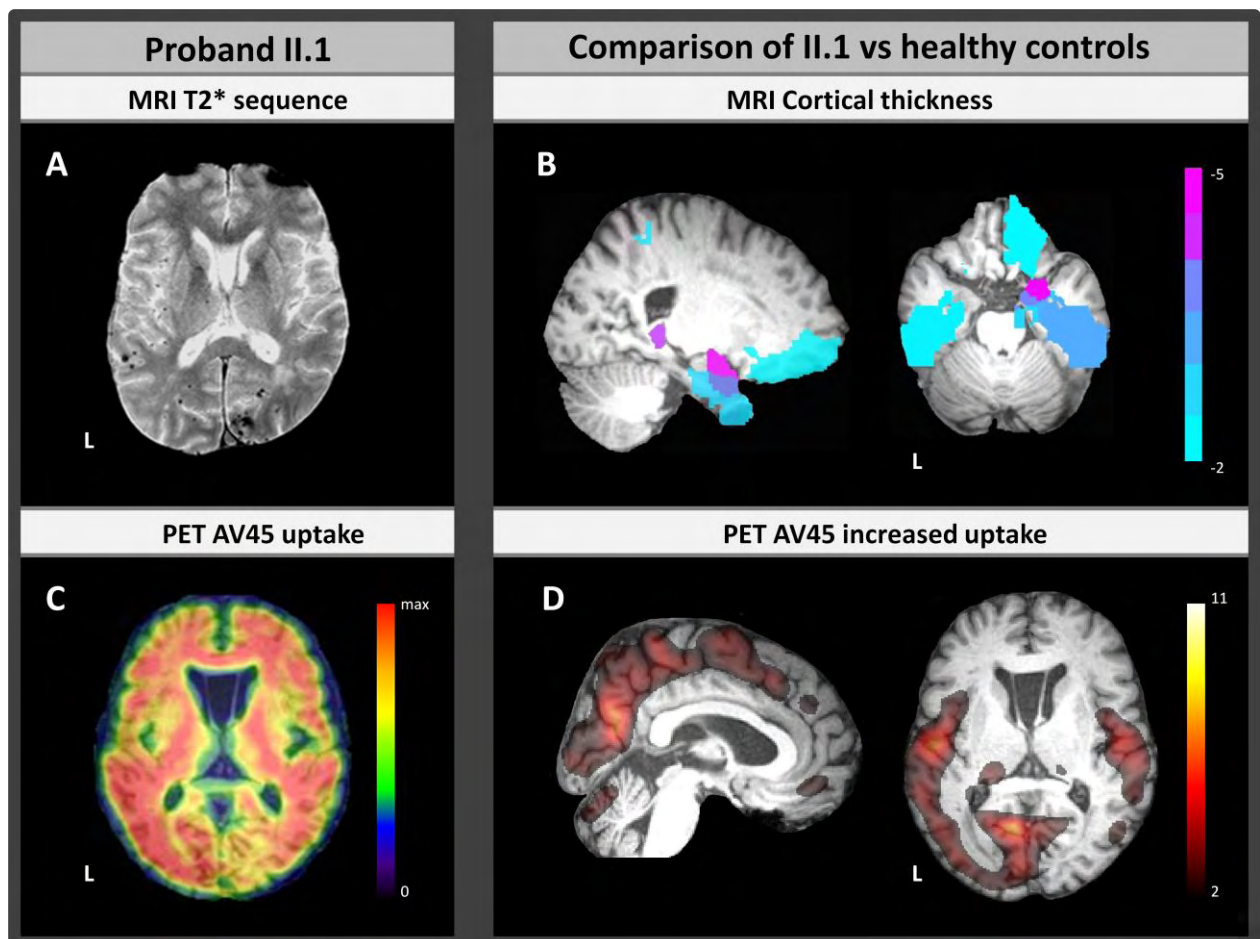


Figure 3: MRI and AV45-PET imaging.

II.1's MRI T2* sequence (**A**) and AV45-PETscan examination (**C**). Comparison between II.1 and elderly healthy controls (n=11) for cortical thickness (**B**) and AV45 uptake (**D**).

II.1's cortical atrophy below -2 standard deviations and his amyloid higher retention above 2 standard deviations are shown. L=Left side.

	II.4	II.1 M0	II.1 M14	AD patients (n=11) Mean scores	HC (n=11) Mean scores
Global functioning					
MMSE	27	NA	24	25	28.5
Memory functions					
Free recall					
RL/RI-16, sum of three free recall	27 (-1.6)	32 (0.5)	27 (-0.7)	9.0 (-2.9)	32.6 (0.5)
RL/RI-16, delayed free recall	10 (-2.2)	12 (-0.1)	10 (-0.8)	3.1 (-3.4)	12.9 (0.9)
Rey memory, score	20 (-0.5)	28 (1.2)	17 (-1.2)	8.3 (-2.8)	19.0 (-0.6)
Cued recall					
RL/RI-16, sum of three total recall	46	42	41	24.1	46.7
RL/RI-16, delayed total recall	16 (0.3)	15 (-0.9)	15 (-0.9)	8.6 (-5.6)	15.8 (0.4)
Recognition					
RL/RI-16, recognition score	16 (0.2)	14 (-2.4)	16 (0.4)	13.3 (-4.9)	16 (0.6)
Executive					
Mental processing speed					
TMT A, time	30 (0.9)	47 (0.3)	51 (0.2)	55 (-0.4)	33.5 (0.7)
Verbal working memory					
WAIS-III digit span, forward	6 (0.2)	5 (-0.9)	5 (-0.9)	5.5 (-0.4)	5.5 (-0.4)
WAIS-III digit span, backward	5 (0.6)	4 (-0.5)	3 (-1.4)	3.8 (-0.4)	4.5 (0.1)
Initiation					
Verbal fluency, letter (P)	22 (0.3)	17 (-0.4)	17 (-0.4)	21.2 (0.1)	22.8 (0.3)
Verbal fluency, Animal category	15 (-2.4)	17 (-1.3)	16 (-1.5)	22.5 (-0.7)	35.5 (0.8)
Planification					
Rey copy	34 (1.1)	36 (2.2)	35 (1.7)	34.4 (1.3)	34.7 (1.5)
Flexibility					
TMT B, time	133 (-1.3)	120 (0.3)	199 (-0.7)	161.5 (-0.6)	87.4 (0.7)
TMT B, errors	1 (-1.5)	1 (-0.6)	1 (-0.6)	0.6 (-0.1)	0.4 (0)
TMT, subtraction score (B errors - A errors)	1 (-1.5)	1 (-0.8)	1 (-0.8)	0.6 (-0.6)	0.4 (-0.1)
Attention					
TMT A, Errors	0 (0.3)	0 (0.3)	0 (0.3)	0 (0.2)	0 (0.2)

Abbreviations : M0, Month 0; M14, Month 14; AD, Alzheimer Disease; HC, Healthy Controls; NA, Not Available; MMSE, Mini Mental State Examination; RL/RI-16, Free recall/Cued Recall-16, a French equivalent of the Free and Cued Selective Reminding test; TMT, Trail Making Test; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III. () indicates standard deviation according to the published norms of the test. Bold values indicate scores below -1.5 standard deviations according to the norms of the tests.

Table 1: Neuropsychological assessment results for II.1 at M=0 and M=14, his brother II.4, the group of 11 sporadic pre-demential AD patients, and the group of 11 healthy controls.

DISCUSSION

We report the case of an $A\beta PP$ duplication carrier who remained asymptomatic after the age of 60.

$A\beta PP$ duplication was initially reported in five families and all the probands showed either AD dementia or dementia associated with ICH before the age of 60 [5, 6]. In these families, the neuropathological examination was the same as in our case II.4. Guyant-Marechal et al. have described different phenotypes of $A\beta PP$ duplication. These included AD, ICH with dementia, seizures with microbleeds, and Lewy body disease (LBD) [8]. Slegers et al. described a four-generation pedigree with diagnosis of AD, AD and CAA, or LBD [7]. Kasuga et al. investigated two patients with dementia associated with CAA and AD [3]. McNaughton et al. described 5 patients with cognitive impairment and seizures [9]. To the best of our knowledge, II.1 is the first asymptomatic $A\beta PP$ duplication carrier above the age of 60 to be described. The first clinical symptoms in genetic forms of AD usually occur early in the lifetime. Though this absence of symptoms in II.1 could be explained by cognitive reserve, it is hardly plausible since he had a low level of education.

On MRI examination, II.1 showed a fronto-temporo-parietal atrophy compared to a group of controls, and did not differ from sporadic pre-demential AD patients. The method used for cortical thickness measurement appeared to be efficient to discriminate AD subjects from controls [19], suggesting II.1 could be a presymptomatic AD patient. II.1 presented no cardiovascular risk factor as potential cause of brain hemorrhages. Moreover, localizations were typical for CAA.

Amyloid imaging of 2 $A\beta PP$ gene duplication carriers has been performed in only one study using PiB, showing an increased PiB retention in the striatum and in the posterior cingulate for both patients [11]. This striatal retention has also been described in other genetic causes of AD [20, 21]. In our study, we found a higher striatal and posterior cingulate/precuneus AV45 uptake compared to the healthy controls but no difference was found compared to the AD patients group in these regions. In our case, the pattern of amyloid deposition did not differ from classic AD.

Previous studies have shown that *in vivo* amyloid PET is a powerful tool to assess amyloid location, not only in AD [22] but also in sporadic CAA. Johnson et al. suggested that a negative PiB was incompatible with a CAA diagnosis [12, 23]. The binding distribution seems to be different between AD and CAA patients, with higher lobar neocortical PiB uptake in the occipital lobes of patients with CAA [24]. In a recent study, Yates et al. showed that

healthy asymptomatic controls with lobar microbleeds had higher PiB uptake than controls without micro-hemorrhage [25]. Our study is the first so far to investigate an asymptomatic patient with CAA/AD using the novel AV45 amyloid ligand. This ligand seems to have a good affinity for the amyloid protein as reported in a recent study assessing AD patients before their death with neuropathological confirmation [17]. We report here the case of AV45 uptake in CAA patient.

It has been shown that typical CAA pathology is often found in AD [26]. We can therefore wonder whether amyloid binding studies in AD are specific to diffuse A β , plaques, or vascular A β . In the case of II.1, AV45 probably bound both vascular A β and plaques, and both A β_{40} and A β_{42} . In an *in vitro* study, Lockhart et al. demonstrated that PiB bound both diffuse A β deposits and CAA [27]. They concluded on a low PiB specificity for AD pathology, for both diagnosis and monitoring of progression. Combining amyloid imaging and improved MRI sequences may help to discriminate the amyloid pathologies [28].

Our case illustrates morphological and molecular changes in an asymptomatic patient. Recent studies have shown that, in AD, amyloid deposition starts well before the first symptoms [29, 30] and remains stable throughout the disease [31]. The use of AV45 imaging therefore seems to be a useful tool for in-vivo detection of amyloid accumulation in the earliest stages of the disease.

REFERENCES

- [1] Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Frangione B, Rostagno A, Ghiso J (2009) Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol* **118**, 115-130.
- [2] Blom ES, Viswanathan J, Kilander L, Helisalmi S, Soininen H, Lannfelt L, Ingelsson M, Glaser A, Hiltunen M (2008) Low prevalence of APP duplications in Swedish and Finnish patients with early-onset Alzheimer's disease. *Eur J Hum Genet* **16**, 171-175.
- [3] Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, Shiga A, Mizuguchi T, Tokunaga J, Ohno T, Miyashita A, Kuwano R, Matsumoto N, Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T (2009) Identification of independent APP locus duplication in Japanese patients with early-onset Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**, 1050-1052.
- [4] Biffi A, Plourde A, Shen Y, Onofrio R, Smith EE, Frosch M, Prada CM, Gusella J, Greenberg SM, Rosand J (2010) Screening for familial APP mutations in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *PLoS One* **5**, e13949.
- [5] Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillet S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Champion D (2006) APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* **38**, 24-26.
- [6] Cabrejo L, Guyant-Marechal L, Laquerriere A, Vercelletto M, De la Fourniere F, Thomas-Anterion C, Verny C, Letournel F, Pasquier F, Vital A, Checler F, Frebourg T, Champion D, Hannequin D (2006) Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain* **129**, 2966-2976.
- [7] Sleegers K, Brouwers N, Gijssels I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, Del-Favero J, Cruts M, van Duijn CM, Van Broeckhoven C (2006) APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* **129**, 2977-2983.
- [8] Guyant-Marechal I, Berger E, Laquerriere A, Rovelet-Lecrux A, Viennet G, Frebourg T, Rumbach L, Champion D, Hannequin D (2008) Intrafamilial diversity of phenotype associated with app duplication. *Neurology* **71**, 1925-1926.
- [9] McNaughton D, Knight W, Guerreiro R, Ryan N, Lowe J, Poulter M, Nicholl DJ, Hardy J, Revesz T, Rossor M, Collinge J, Mead S (2010) Duplication of amyloid precursor protein (APP), but not prion protein (PRNP) gene is a significant cause of early onset dementia in a large UK series. *Neurobiol Aging*.
- [10] Rovelet-Lecrux A, Frebourg T, Tuominen H, Majamaa K, Champion D, Remes AM (2007) APP locus duplication in a Finnish family with dementia and intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**, 1158-1159.
- [11] Remes AM, Laru L, Tuominen H, Aalto S, Kemppainen N, Mononen H, Nagren K, Parkkola R, Rinne JO (2008) Carbon 11-labeled pittsburgh compound B positron emission tomographic amyloid imaging in patients with APP locus duplication. *Arch Neurol* **65**, 540-544.
- [12] Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM (2001) Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* **56**, 537-539.
- [13] Heyman A, Fillenbaum GG, Mirra SS (1990) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): clinical, neuropsychological, and neuropathological components. *Aging (Milano)* **2**, 415-424.
- [14] Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CL, Wardlaw JM, Al-Shahi Salman R (2009) Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* **40**, 94-99.
- [15] Choi SR, Golding G, Zhuang Z, Zhang W, Lim N, Hefti F, Benedum TE, Kilbourn MR, Skovronsky D, Kung HF (2009) Preclinical properties of 18F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med* **50**, 1887-1894.
- [16] Lin KJ, Hsu WC, Hsiao IT, Wey SP, Jin LW, Skovronsky D, Wai YY, Chang HP, Lo CW, Yao CH, Yen TC, Kung MP (2010) Whole-body biodistribution and brain PET imaging with [18F]AV-45, a novel amyloid imaging agent--a pilot study. *Nucl Med Biol* **37**, 497-508.

- [17] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Reiman EP, Zehntner SP, Skovronsky DM (2011) Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* **305**, 275-283.
- [18] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* **6**, 734-746.
- [19] Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, Puel M, Berry I, Fort JC, Celsis P (2009) Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* **132**, 2036-2047.
- [20] Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolkowski SK, Bi W, Hoge JA, Cohen AD, Ikonomovic MD, Saxton JA, Snitz BE, Pollen DA, Moonis M, Lippa CF, Swearer JM, Johnson KA, Rentz DM, Fischman AJ, Aizenstein HJ, DeKosky ST (2007) Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* **27**, 6174-6184.
- [21] Koivunen J, Verkkoniemi A, Aalto S, Paetau A, Ahonen JP, Viitanen M, Nagren K, Rokka J, Haaparanta M, Kalimo H, Rinne JO (2008) PET amyloid ligand [11C]PIB uptake shows predominantly striatal increase in variant Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 1845-1853.
- [22] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Langstrom B (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* **55**, 306-319.
- [23] Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, Smith EE, Rosand J, Rentz DM, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Dekosky ST, Fischman AJ, Greenberg SM (2007) Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* **62**, 229-234.
- [24] Ly JV, Donnan GA, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O'Keefe G, Gong SJ, Gunawan RM, Saunderson T, Ackerman U, Tochon-Danguy H, Churilov L, Phan TG, Rowe CC (2010) 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology* **74**, 487-493.
- [25] Yates PA, Sirisriro R, Villemagne VL, Farquharson S, Masters CL, Rowe CC (2011) Cerebral microhemorrhage and brain beta-amyloid in aging and Alzheimer disease. *Neurology* **77**, 48-54.
- [26] Jellinger KA (2002) Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *Journal of neural transmission* **109**, 813-836.
- [27] Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, Sue LI, Joyce JN, Ye L, Libri V, Leppert D, Beach TG (2007) PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A β) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* **130**, 2607.
- [28] Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, Jeng J, Nandigam RN, Becker JA, Kumar A, Neal KL, Betensky RA, Frosch MP, Rosand J, Johnson KA, Viswanathan A, Salat DH, Greenberg SM (2010) Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* **68**, 545-548.
- [29] Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, Walter S, Trojanowski JQ, Shaw LM, Beckett LA, Jack CR, Jr., Jagust W, Toga AW, Saykin AJ, Morris JC, Green RC, Weiner MW (2010) Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement* **6**, 239-246.
- [30] Jack CR, Jr., Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, Shiung MM, Gunter JL, Boeve BF, Kemp BJ, Weiner M, Petersen RC (2009) Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* **132**, 1355-1365.

- [31] Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Någren K, Helin S, Brück A, Oikonen V, Kailajärvi M, Scheinin M, Viitanen M (2007) PET amyloid ligand [11C] PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* **68**, 1603.

3. Discussion

Les mutations des gènes *PSEN1*, *PSEN2* et *APP* à l'origine des formes génétiques de MA, bien que rares, sont actuellement l'objet de nombreuses recherches génétiques et cliniques. Certaines études supposaient auparavant que le profil clinique des patients porteurs de telles mutations, à l'exception de l'âge d'apparition des symptômes, était similaire à celui des formes sporadiques tardives de MA (Lleo et al., 2004). Si cela peut s'avérer vrai pour certaines mutations, nous venons de voir au travers de deux cas de formes familiales de MA que les profils cliniques pouvaient apparaître très variés selon la mutation en cause. Le premier sujet, porteur d'une mutation du gène *PSEN1* âgé de 37 ans, présentait des troubles initiaux visuo-perceptifs et des troubles de la marche; le second sujet, porteur d'une duplication de gène *APP*, était asymptomatique malgré son âge. Les raisons de cette possible diversité phénotypique associée à certaines mutations restent largement à comprendre. De plus, l'âge de début des symptômes dans les différentes formes familiales est extrêmement varié. Parfois même, contrairement à ce que certains auteurs suggèrent (Bateman et al., 2012; Lopera et al., 1997), cette variabilité touchent les membres d'une même famille (Campion et al., 1995; Guyant-Marechal et al., 2009). Nous l'observons chez notre cas asymptomatique de 60 ans, dont le père et deux frères sont décédés des suites d'HIC aux âges de 54, 42 et 54 ans.

Bien que les phénotypes diffèrent parfois grandement en fonction des mutations, ils semblent tous partager une physiopathologie commune, qui consiste en l'altération de la production et l'agrégation de la protéine A β . Ils partagent également cette physiopathologie amyloïde avec les formes sporadiques de MA. Dans les formes sporadiques, l'origine de la pathologie amyloïde, elle-même supposée être à l'origine des autres atteintes cérébrales, est encore inconnue. L'étude des formes génétiques présente quant à elle cet avantage que les acteurs moléculaires impliqués dans le déclenchement de la maladie sont en partie connus. Mais la suite du processus menant aux différents phénotypes observés reste à l'étude.

Cette physiopathologie amyloïde commune aux différentes formes de MA incite à étudier les profils de marqueurs amyloïdes. Les profils de fixation du marqueur amyloïde AV-45 en TEP se révèle différents entre nos deux sujets. Alors que notre patient porteur asymptomatique de la duplication de l'*APP* présente un pattern semblable à celui d'un groupe de onze patients atteints de MA sporadique, le porteur de mutation du gène *PSEN1* montre un pattern de fixation différent, avec une hyperfixation par rapport aux patients sporadiques dans les régions occipitales. Ces régions se trouvent être les plus atrophiques chez lui. De façon intéressante, les marqueurs du LCR chez ce patient apparaissent typiques d'une MA

classique. Les valeurs de concentrations concordent avec les résultats d'une récente étude, qui rapporte que les porteurs de mutations de *PSEN1* ont une concentration en A β 42 plus basse que les patients sporadiques (Balasa et al., 2012). Les auteurs suggèrent que cela reflèterait une plus grande agrégation de plaques, ce qui est en accord avec le profil AV-45 du sujet. Il semble alors que l'AV-45 puisse fournir un complément d'information intéressant concernant la localisation atypique des dépôts dans les formes familiales. La co-localisation du marqueur amyloïde et de l'atrophie occipitale n'a jusqu'à présent été rapportée par une seule étude sur un cas d'atrophie corticale postérieure, variante de MA sporadique entraînant. Cela illustre clairement le fait que les différentes mutations à l'origine des formes familiales de MA présentent différentes topologies de l'atteinte physiopathologique.

L'étude du profil amyloïde en AV-45 dans les formes sporadiques de MA présente de nombreuses limites, comme nous l'avons largement décrit dans le chapitre précédent. Toutefois nous présentons ici un intérêt majeur du marqueur amyloïde: sa capacité à détecter l'accumulation de peptide amyloïde dès les stades asymptomatiques. C'est le cas avec notre porteur de duplication de l'APP, donc la fixation d'AV-45 ne diffère pas de celle de patients atteints de MA sporadique. Cela confirme la forte sensibilité de l'AV-45 pour l'amyloïde. En revanche, nos analyses ne nous permettent pas de déterminer s'il existe ou non un pattern spécifique de fixation en fonction des microbleeds ou des hématomes, comme le rapporte Johnson dans son étude en PiB sur les AAC (Johnson et al., 2007), ce qui pourrait s'expliquer par le fait que l'AV-45 ait une meilleure affinité pour les plaques que pour l'amyloïde vasculaire des AAC.

Afin de tester l'affinité de l'AV-45 pour l'amyloïde présente dans l'AAC, un projet actuellement en cours dans notre unité, appelé CogHIC (Cognition Hématomes Intra-Cérébraux-AV45), vise à étudier le profil de fixation d'AV-45 chez des patients présentant un HIC primaire à la phase aiguë. Deux populations sont étudiées : les patients avec HIC profonds ou sous-corticaux et ceux avec HIC lobaires ou cortico-sous-corticaux. Nous retrouvons dans les deux cas que nous avons étudiés une hyperfixation d'AV-45 dans le striatum par rapport à la population contrôle. Cette hyperfixation est plus importante chez le porteur de mutation de *PSEN1* que chez les patients atteints de formes sporadiques. Ce pattern striatal, retrouvé dans d'autres travaux (Klunk et al., 2007; Koivunen et al., 2008), suppose un rôle particulier de cette structure dans l'apparition des plaques amyloïdes dans les formes génétiques.

Les méthodes d'analyse utilisées dans ces deux études de cas pour caractériser le profil amyloïde en imagerie, diffèrent de celles employées dans les études que nous avons réalisées précédemment sur les formes sporadiques. En effet, nous nous sommes basés ici sur une comparaison sur cerveau entier de la fixation d'AV-45 entre l'individu et les groupes de référence (patients atteints de MA sporadique, ou sujets contrôles), en réalisant des cartes cérébrales de z-scores. Il pourrait être intéressant de procéder, pour ces cas cliniques, au même type d'analyse en région d'intérêt que ce qui a été fait pour les formes sporadiques de MA dans les études présentées plus haut. Cela permettrait sans doute une meilleure précision d'analyse. En revanche, il faudrait s'affranchir des biais méthodologiques soulevés précédemment, et notamment trouver une région de référence autre que le cervelet pour normaliser les valeurs de SUV. De fait, les deux porteurs de mutations génétiques montrent une hyperfixation d'AV-45 dans le cervelet, en accord avec ce qui a déjà été décrit (Anheim et al., 2007; Joachim et al., 1989; Klunk et al., 2007; Koivunen et al., 2008).

Parallèlement, l'anatomopathologie apporte des éléments d'informations supplémentaires concernant le type de dépôts amyloïdes dans les différentes formes de MA. Là encore, on observe de nombreuses disparités selon les mutations. Certains présentent des plaques amyloïdes tout à fait particulières, qui semblent caractéristiques : c'est le cas des plaques à aspect cotonneux, appelées « cotton wools », que l'on retrouve dans les cas de mutation de la PSEN1 associées à une paraplégie spastique ; d'autres présentent une angiopathie associée, avec des dépôts amyloïdes vasculaires. Ce ne sont donc pas les mêmes phénomènes physiopathologiques qui semblent affecter le peptide amyloïde dans chacun de ces cas divers. De plus, les dégénérescences neurofibrillaires apparaissent absentes de ce tableau physiopathologique. Tout cela suggère que le profil de fixation du marqueur soit différent selon le type de dépôt amyloïde.

Ces pathologies génétiques particulières font actuellement l'objet de très nombreuses études clinique et de recherche. L'intérêt de ces investigations est de pouvoir comprendre précisément le déroulement des mécanismes physiopathologiques qui surviennent, et voir si ces modèles peuvent être adaptés aux formes sporadiques de la MA. Les mutations déjà découvertes sont très nombreuses, et pourtant beaucoup de questions sont encore sans réponse. Par ailleurs, il est à noter que certaines formes autosomiques dominantes demeurent encore inexplicables (Guyant-Marechal et al., 2009).

Un tout nouveau rapport sur une mutation du gène de l'APP suppose un rôle protecteur de cette mutation. Les auteurs ont étudié le génome d'une cohorte de 1795

Islandais, à la recherche de variants à faible fréquence du gène *APP*. Ils rapportent l'existence d'une substitution révélant une diminution *in vitro* d'environ 40% de la formation de peptides amyloïdes à partir d'*APP*, et montrent une fréquence plus importante de cette mutation chez les sujets âgés sans atteintes cognitives que chez les patients atteints de MA. Les auteurs concluent ainsi que la présence de cette mutation limiterait le développement d'une MA (Jonsson et al., 2012). Ces résultats ouvrent la voie vers de nouvelles recherches, notamment du point de vue moléculaire, et pharmacologique : comprendre des processus permettant de protéger contre la survenue d'une MA est l'enjeu fondamental de la recherche pour le développement de nouveaux essais thérapeutiques.

III. Atteinte des régions temporales internes : une approche visuelle de la maladie

1. Les troubles visuels dans les formes classiques de la maladie d'Alzheimer

Le système visuel chez l'Homme implique non seulement le cortex occipital, où se fait le traitement dit « bas niveau » de l'information visuelle, mais également des structures temporales et pariétales, responsables d'un traitement « haut niveau » : le **lobe pariétal**, impliqué dans la voie visuelle *dorsale* responsable du traitement de l'information de localisation spatiale et le guidage du mouvement ; le **lobe temporal**, impliqué dans la voie *ventrale* responsable de la reconnaissance des objets/visages/scènes (cf. A.I.3).

Rappelons que, dans les formes classiques de MA, les DNF atteignent précocement les lobes temporaux, puis le lobe pariétal et les aires associatives, et ce n'est que tardivement qu'elles atteignent les aires visuelles primaires et secondaires (cf. -I.2.1). Ainsi les études anatomopathologiques retrouvent un gradient de densité des DNF dans le système visuel : en nombre très limité dans les aires visuelles primaires, les DNF sont nombreuses dans le cortex visuel secondaire, et sont très largement présentes dans les aires visuelles de plus haut niveau (Lewis et al., 1987). Des études en TEP et en potentiel évoqué vont corroborer ces faits, en rapportant chez les patients une atteinte des régions pariétales postérieures et environnantes, sans atteinte du cortex visuel primaire (Foster et al., 1983; Orwin et al., 1986). L'atteinte de ces structures va donc impacter les processus visuels.

Conformément à la répartition inégale et la progression des DNF dans le cortex visuel, les troubles du traitement bas niveau de l'information chez les patients atteints de MA apparaissent tardivement, à des stades déjà avancés de la maladie. Ils ne sont généralement pas dus à une atteinte directe de l'œil (atteinte cornéenne, atteinte du réflexe pupillaire, etc...) ou du nerf optique, mais bien à un déficit de perception et/ou de traitement de l'information au niveau cortical. Il peut toutefois survenir des anomalies rétinienne ou du nerf optique aux stades très avancés, voir dans de plus rares cas à des stades légers de la MA (Berisha et al., 2007; Danesh-Meyer et al., 2006).

Les déficits bas niveau fréquemment retrouvés dans la littérature sont variés, et bien souvent les résultats divergent. Dans l'ensemble, toutes les études semblent s'accorder à dire qu'il existe une altération de la sensibilité au contraste. C'est d'ailleurs l'atteinte visuelle la

plus largement étudiée, sans doute du fait de son retentissement majeur dans la vie quotidienne. Mais d'autres résultats moins consensuels vont être rapportés : des études montrent chez les patients un déficit de l'acuité visuelle statique et dynamique, de la vision périphérique, de la discrimination des orientations et des couleurs (voir pour revue (Cronin-Golomb and Hof, 2004)). Les avis divergent clairement concernant la perception du mouvement : certains la retrouvent altérée (Trick and Silverman, 1991) alors que d'autres la disent préservée (Rizzo et al., 2000b). Cela illustre une faiblesse majeure de ces études psycho-comportementales : celle de la grande variabilité des paramètres utilisés, qui rend difficile la comparaison entre études (Cronin-Golomb and Hof, 2004). La variation de facteurs d'importance tels que la taille du stimulus, la vitesse de présentation ou la rapidité d'un mouvement dont on étudie la perception, peut avoir des effets non négligeables sur les résultats. Certaines différences peuvent aussi être dues à une différence de l'état de sévérité de la maladie entre les cohortes étudiées. Bien que la grande majorité des études portent sur des patients déments, certaines s'intéressent à des stades plus légers que d'autres (Cronin-Golomb and Hof, 2004; Rizzo et al., 2000b). Par conséquent certains déficits ne sont peut-être pas encore apparus dans ces populations. De fait, de nombreuses études suggèrent que l'importance de ces déficits visuels est liée à l'état de sévérité de la maladie : c'est notamment le cas de l'altération de la vision des contrastes (Kirby et al., 2010).

Des fonctions de plus haut niveau d'intégration de l'information visuelle vont également être altérées. Mais certaines tâches pouvant nécessiter l'implication de plusieurs fonctions cognitives en même temps, il est parfois difficile de savoir distinguer l'origine visuelle de certains déficits : une simple tâche de dénomination d'objet par exemple requiert à la fois une perception correcte du stimulus, la capacité à le reconnaître en fonction des représentations que l'on a en mémoire, mais aussi la capacité à récupérer l'information d'identité qui correspond à l'objet (c'est-à-dire son nom) (Binetti et al., 1998). De fait, les troubles visuo-constructifs rapportés dans la MA seraient souvent le reflet d'un déficit de conceptualisation ou de troubles praxique, sémantique, ou exécutif, plus que de véritables troubles visuo-constructifs (Laatu et al., 2003; Mendez et al., 1990). Il est donc essentiel de bien choisir le paradigme pour évaluer les capacités visuelles de haut niveau.

Si les troubles visuo-constructifs sont difficiles à caractériser, d'autres déficits suggérant une atteinte de la voie dorsale ont été rapportés : des troubles perceptifs comme la perception de la profondeur ou la détection du mouvement, ou des troubles visuo-spatiaux

comme la localisation d'un objet dans l'espace. Ces troubles visuo-spatiaux constituent la plus fréquente plainte visuelle chez les patients.

Des déficits suggérant une atteinte de la voie ventrale sont également présents comme celui de la reconnaissance d'objets, qui survient chez un patient sur deux. On parle alors d'agnosie visuelle. Il peut s'agir soit d'agnosie « aperceptive » : le patient est incapable de reconnaître l'objet par sa seule perception visuelle, soit d'agnosie « associative » lorsque la perception est intacte mais l'identification ne se fait pas, car la représentation reste isolée de ces autres caractéristiques associées. La reconnaissance de scène apparaît également altérée dans la MA assez précocement. Dans une étude en potentiels évoqués, Cheng et al. montrent un déficit de traitement visuel précoce chez les patients lors d'une tâche de reconnaissance de scènes familières (Cheng and Pai, 2010). Dans une autre étude comportementale, Lee et collaborateurs étudient la capacité des patients à discriminer une scène cible d'un distracteur. Ils montrent que ces derniers ont davantage de difficultés à reconnaître la cible que les sujets sains (Lee et al., 2007).

Au vu de ces données, il est désormais établi que les deux voies visuelles peuvent être atteintes dans la MA (Rizzo et al., 2000b). Mais si certains ont rapporté une altération plus importante de la voie dorsale comparativement à la voie ventrale, d'autres chercheurs ont rapporté le pattern inverse (Cronin-Golomb et al., 1995; Mendola et al., 1995). Par ailleurs, la question de savoir laquelle serait atteinte en premier continue de faire débat. Bokde et al. montrent en IRMf une plus grande activation cérébrale chez les patients que chez les contrôles dans une tâche de localisation spatiale (voie dorsale), alors que les activations ne différaient pas entre groupes pour la tâche d'appariement de visages (voie ventrale) (Bokde et al., 2010). Ils supposent un mécanisme de compensation révélant le début plus précoce de l'altération de la voie dorsale. Toutefois d'autres travaux viennent en partie contredire ces résultats : un plus grand déficit fonctionnel est observé dans la voie visuelle ventrale en TEP chez des patients MA (van Rhijn et al., 2004); rappelons de plus que la répartition des DNF durant la MA affecte en premier lieu des régions temporales comme le cortex temporal inférieur, avant de s'étendre plus tardivement vers les régions associatives et le cortex pariétal (Bouras et al., 1994), tout ceci allant en faveur d'une atteinte plus précoce de la voie visuelle ventrale. Là encore l'état d'avancée de la maladie varie selon les études, tout comme le paradigme utilisé, ce qui peut avoir une influence majeure sur l'interprétation.

L'atteinte des voies visuelles va donc entraîner des déficits dans le traitement haut niveau de l'information visuelle chez les patients MA, et ce à des stades vraisemblablement

plus précoces que les troubles visuels de bas niveau. Il semble donc important de pouvoir mieux caractériser dans quelles mesures surviennent ces troubles.

2. Etude de l'effet de congruence en vision chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer : Présentation du projet ADVISE

Du fait de l'atteinte inaugurale du lobe temporal dans la MA, l'altération de réseaux neuronaux impliqués dans la perception visuelle peut avoir des répercussions sur l'autonomie au quotidien : une personne percevant moins bien ou de façon erronée son monde environnant risque d'avoir des réponses mal adaptées et rencontrer des difficultés dans la vie de tous les jours. Comprendre l'impact des lésions de la MA sur la perception visuelle haut niveau paraît ainsi un enjeu important.

C'est dans ce cadre que s'inscrit le projet « ADVISE » (Alzheimer's **D**isease : **V**isual object processing in their **S**urrounding **E**nvironment). Il s'agit d'une étude multicentrique financée par l'agence nationale de la recherche (ANR), réparties entre Lille, Bordeaux et Toulouse, dont le but principal est de caractériser la dynamique anatomo-fonctionnelle des troubles visuels dans la maladie d'Alzheimer. Plus particulièrement, le projet sur Toulouse a pour but de caractériser les dysfonctionnements cérébraux chez les patients dans une tâche bien connue de traitement de haut niveau de l'information visuelle. La tâche principale consiste à étudier la perception d'objets en contexte dans une tâche de catégorisation visuelle rapide, d'une part chez des sujets sains à différents âges, et d'autre part chez des patients atteints de MA. L'atteinte dans la MA des structures hippocampiques et sous-hippocampiques, connues pour leur implication dans ces processus visuels, devrait avoir une répercussion sur les performances de patients dans ce type de tâche.

Ce projet comporte un volet comportemental, et un volet d'étude en IRMf. L'ensemble de ces études est mené au sein du laboratoire Centre de Recherche cerveau et Cognition (CerCo) à Toulouse. Mon implication sur ce projet porte principalement sur la partie comportementale. Toutefois les premiers résultats du versant imagerie seront rapidement abordés à la fin de ce chapitre.

2.1. Contexte scientifique de l'étude

Le système visuel chez l'Homme possède une très grande capacité à reconnaître des éléments de notre environnement: il suffit de quelques centièmes de seconde à un sujet en bonne santé pour catégoriser un objet (Joubert et al., 2007). Ce traitement de l'information se baserait entre autres sur des caractéristiques de fréquence spatiale, de forme, mais aussi de contraste de l'objet cible. Ce traitement visuel implique la voie visuelle ventrale, comme cela a été dit plus haut, à savoir en grande partie des régions cérébrales occipitales et temporales. Les modèles suggèrent qu'il s'agisse d'un traitement hiérarchique organisé, débutant par l'extraction d'indices bas niveau pour aboutir à une intégration temporelle de l'information (Serre et al., 2007) (Figure 28).

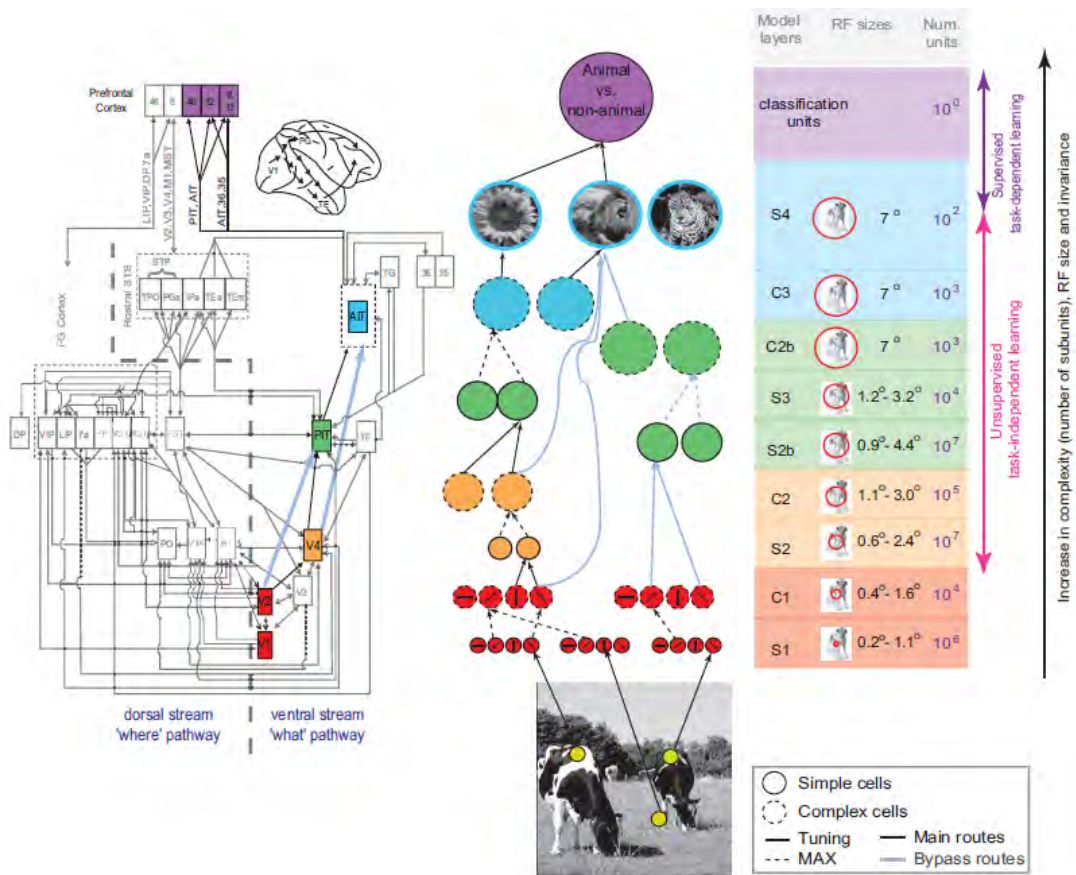


Figure 28 : Modèle hiérarchique « feedforward » du traitement de l'information visuelle lors d'une tâche de catégorisation animal/non animal.

A gauche : représentation schématique de la voie ventrale dans le système visuel primate. A droite : unités de classification fonctionnelles du modèle. AIT=inférotemporal antérieur ; PIT= inférotemporal postérieur. D'après (Serre et al., 2007)

D'autres régions cérébrales distantes de la voie ventrale seraient également impliquées dans ce processus : c'est le cas du cortex préfrontal qui s'active lors d'une tâche de reconnaissance d'objets en IRMf (Bar et al., 2001). Selon le célèbre modèle de Moshe Bar sur la reconnaissance d'objets, un traitement rapide de l'information visuelle se ferait dans le cortex préfrontal, en parallèle du traitement hiérarchique bien connu de la voie visuelle ventrale. Le cortex préfrontal activerait plusieurs interprétations possibles concernant l'identité de l'objet à partir des premières informations basses fréquences ; ces interprétations seraient ensuite projetées en retour vers le lobe temporal et intégrées pour faciliter la reconnaissance, en réduisant substantiellement les représentations possibles d'objets à prendre en considération (Figure 29) (Bar, 2003; Bar et al., 2006). On parle de processus de facilitation « top-down » pour définir ces connexions en feedback. Ces processus sont extrêmement rapides, et permettent une détection à la fois rapide et efficace des éléments qui nous entourent.

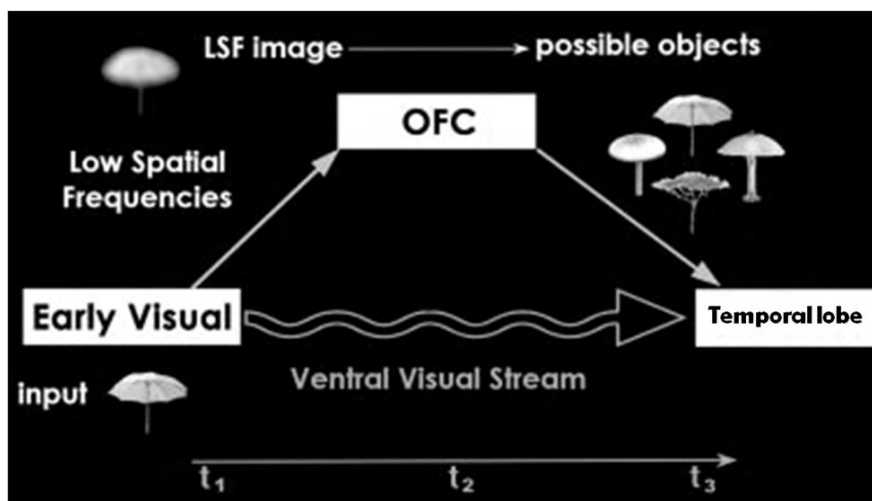


Figure 29 : Illustration du modèle de Bar sur la facilitation top-down du cortex préfrontal pour la reconnaissance des objets.

OFC = cortex orbitofrontal. LSF = Low Spatial Frequency. D'après (Bar et al., 2006).

Plusieurs études se sont intéressées à la capacité du système visuel à catégoriser sémantiquement des objets. De fait, le système visuel chez l'Homme fait preuve d'une très grande rapidité pour catégoriser différents types d'objets cibles, tels que les animaux, les outils, les moyens de transport, etc. Même lorsque la présentation du stimulus est très brève (environ 20ms), le système visuel est capable de rapidement détecter la présence d'un stimulus cible (Bacon-Mace et al., 2005; Fabre-Thorpe et al., 1998; Rousset et al., 2003; Thorpe et al., 1996; VanRullen and Thorpe, 2001b). Cette performance ne semble pas basée

sur un processus attentionnel (Li et al., 2002; Rousselet et al., 2002). Par ailleurs, paradoxalement à ce que suggèrerait Rosch et collaborateurs il y a quelques dizaines d'années (Rosch et al., 1976), il semble que la catégorisation soit plus rapide à un niveau superordonné (ex : animal) qu'à un niveau d'ordination intermédiaire (ex : oiseau, chien...) (Mace et al., 2009). En revanche il ne semble y avoir aucune différence en termes de rapidité de catégorisation entre catégories d'un même niveau d'ordination. VanRullen et al. ont comparé le temps de réaction pour catégoriser une cible biologique « animal » vs une cible manufacturée « moyens de transport ». Les sujets ont obtenu des performances équivalentes dans les deux tâches, sans augmentation significative des temps de réaction pour l'une ou l'autre des catégories (VanRullen and Thorpe, 2001a).

Les tâches de reconnaissance d'objets utilisent souvent des objets isolés. Toutefois, dans notre quotidien, les objets sont constamment et inévitablement accompagnés d'un ensemble riche d'informations que l'on appelle le *contexte*. La principale caractéristique du contexte réside dans sa stabilité et sa régularité : dans la vie de tous les jours, l'environnement est permanent, il ne change pas à chaque instant. De plus, un objet va parfois fortement interagir avec son contexte et partager avec lui un lien sémantique. Ainsi ce contexte de présentation peut donc servir de référence et constituer une source importante d'indices pour définir l'objet cible, et en faciliter la perception visuelle.

Le contexte constitue une scène de fond. La perception de scènes, étudiées isolément, active spécifiquement une région au sein du cortex parahippocampique, qu'Epstein et Kanwisher ont nommé la « Parahippocampal Place Area » ou « PPA ». Cette région répond de façon sélective à la vision passive de scènes (Epstein and Kanwisher, 1998). Deux théories majeures s'affrontent sur le rôle exact de la PPA dans le traitement des scènes : l'équipe d'Epstein postule que la PPA est responsable de l'encodage des informations spatiales sur la disposition de la scène (spatial layout hypothesis), sans nécessairement encoder la scène dans son intégralité, ni encoder chaque détail (Epstein et al., 2003; Epstein et al., 2007). L'équipe scientifique de Bar quant à elle propose que la PPA soit liée à l'information de contexte entre un objet présent dans la scène et cette même scène (Aminoff et al., 2007; Bar and Aminoff, 2003). Les auteurs montrent que la PPA s'active davantage lorsque l'association de l'objet à son contexte est « forte » (ex : un grille-pain dans une cuisine) que lorsqu'elle est « faible » (ex : un sac à main sur une table) (Bar et al., 2008b). Ils suggèrent même que cette implication du cortex parahippocampique dans le contexte ne se limite pas au contexte spatial, mais qu'une partie antérieure du cortex parahippocampique traiterait les associations « non-

spatiales », qui peuvent survenir dans le cerveau, sans nécessairement une co-occurrence physique dans l'image (Aminoff et al., 2007). Précisons donc que nous nous focaliserons dans notre étude sur le contexte au sens de « contexte spatial », et n'aborderons pas les associations sémantiques ou conceptuelles hors du cadre de la localisation spatiale. Pour revenir à la PPA, elle est souvent retrouvée associée à l'activation du cortex rétrosplénial, qui s'activerait davantage pour des scènes familières, et serait donc impliqué notamment dans des processus de restitution mnésique de scènes déjà vues (pour revue, voir (Epstein, 2008)).

Les deux modèles d'Epstein et Bar ne s'opposent pas en tout, mais concluent à une fonction clairement différente de la PPA (Epstein and Ward, 2010).

Plusieurs études se sont penchées sur l'interaction objet/contexte dans le traitement visuel haut niveau (Biederman et al., 1982; Biederman et al., 1974; Palmer, 1975). La reconnaissance d'un objet dans un contexte se fait d'autant plus facilement (d'autant plus vite et plus correctement) que la scène suit des lois physiques et sémantiques logiques (par exemple, une chaise est logiquement présentée sur le sol et non sur une étagère). Le contexte semble pouvoir faciliter la reconnaissance d'objets liés, même si l'objet isolé apparaît ambigu. Bien que cela soit controversé, la ségrégation objet/contexte est souvent considérée comme l'une des premières étapes du traitement. Plusieurs observations suggèrent que le contexte aurait un effet précoce sur la reconnaissance de l'objet, et pourrait avoir un rôle facilitateur. De plus, la reconnaissance de l'objet elle aussi facilite la reconnaissance d'une scène en arrière-plan servant de contexte (Davenport, 2007; Joubert et al., 2007). Il y a donc un échange bi-directionnel entre les deux processus de reconnaissance (voir pour revue (Bar, 2004)).

Dans une étude en IRMf de 2004, Goh et collaborateurs étudient l'activité cérébrale lors de la vision passive d'image (Goh et al., 2004). Les images sont constituées d'une cible, animal ou non animal, présentée dans un contexte d'extérieur ou d'intérieur (Figure 30). Quatre conditions différentes sont utilisées : la même image est présentée plusieurs fois (OO) ; le contexte de l'image change mais la cible reste la même (ON) ; la cible de l'image change mais le contexte reste le même (NO) ; cible et contexte changent (NN). Les auteurs montrent une adaptation de certaines régions cérébrales selon la condition. En particulier, le cortex parahippocampique antérieur bilatéral et l'hippocampe droit présentent une adaptation du signal seulement lorsqu'à la fois le contexte et l'objet sont répétés (OO) et non lorsque le contexte et/ou l'objet changent. Les auteurs suggèrent alors l'implication de ces régions dans l'association objet-contexte.

De même que la perception de scènes et d'objets isolés, cette interaction entre objet et contexte en tâche de reconnaissance ou en vue passive impliquerait donc des régions temporales.

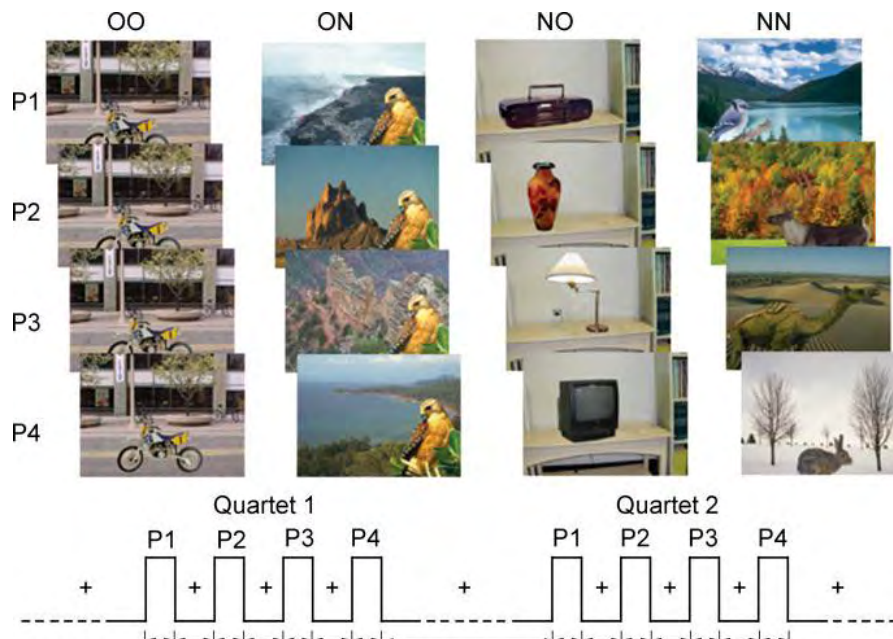


Figure 30 : Stimuli et présentation de séquences utilisées dans l'étude de (Goh et al., 2004).

2.2. Présentation de l'effet de congruence : mise en évidence chez le sujet sain

L'influence du contexte sur le traitement de l'objet peut être évaluée en utilisant la congruence scène/objet. Il a été démontré que, lorsque les objets sont intégrés dans un contexte familier (une vache dans un champ), la reconnaissance des objets est à la fois plus rapide et plus précise que lorsque les objets sont présentés dans un contexte incongruent dans lequel ils ne sont généralement pas attendus (une vache dans une chambre). Cette interaction objet/contexte est maintenant bien documentée, en particulier dans le traitement visuel rapide de scènes brièvement flashées (Davenport, 2007; Davenport and Potter, 2004; Fize et al., 2011; Joubert et al., 2008). Ce type de tâche permet de s'affranchir de toute exploration visuelle de la scène, limitant l'analyse visuelle. Dans une étude de 2007, Joubert et al. montrent que la *catégorisation de scènes* artificielles ou naturelles est altérée lorsqu'elles contiennent un objet saillant incongruent avec le contexte (Joubert et al., 2007). La même équipe rapporte par la suite une altération des performances de *catégorisation d'objets* quand

ceux-ci sont placés dans un contexte incongruent (Joubert et al., 2008). Cet effet se manifeste par une diminution de la précision, et une augmentation du temps de réaction à la tâche. On appellera par la suite cet effet *l'effet de congruence*. Des résultats concordants ressortent d'analyses en potentiels évoqués (Mudrik et al., 2010). Ces résultats renforcent l'idée qu'une interaction précoce se fait entre les représentations d'objet et de scène, dans des aires haut-niveau de la voie ventrale visuelle. Joubert et collaborateurs suggèrent alors qu'il y aurait, pour les images congruentes, une co-activation de populations de neurones sélectives, qui faciliteraient la reconnaissance, tandis que les images incongruentes génèreraient une interférence, en induisant l'activation de populations neuronales conflictuelles (qui ne s'activent jamais ensemble). Cette facilitation (vs interférence) de la reconnaissance d'objet lorsque l'association objet/contexte est congruente (vs incongruente) s'appuierait sur la longue et répétitive expérience du système visuel à traiter notre monde environnant (Figure 31) (Fabre-Thorpe, 2011).

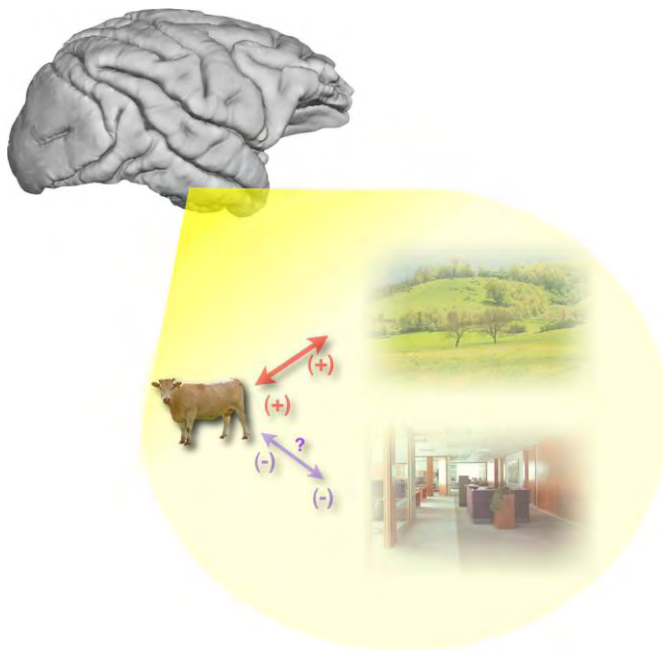


Figure 31 : Avec l'expertise, des connexions facilitatrices/inhibitrices pourraient se développer le long de la voie ventrale, entre des neurones sélectifs aux objets ou aux caractéristiques d'objets, qui sont souvent/rarement co-activés dans la vie quotidienne.

D'après (Fabre-Thorpe, 2011).

Concernant les régions cérébrales impliquées, si on se réfère aux travaux de Bar précédemment cités, on peut suggérer que des associations objet/contexte congruentes seraient traitées de façon optimales car déjà « enregistrées » par la PPA et le rétrosplénial au cours de l'expérience visuelle. Au contraire, les associations incongruentes activeraient des

représentations contextuelles séparées qui interféreraient. En conséquence, l'activité de la PPA et du cortex rétrospécial pourrait différencier les scènes congruentes des scènes incongruentes. Cet effet de congruence a été étudié en catégorisation rapide en IRMf. Des travaux effectués au sein de notre équipe chez des sujets jeunes rapportent une augmentation d'activation dans les cortex parahippocampique et rétrospécial ainsi que dans le gyrus frontal médian, suggérant un traitement additionnel de l'association inattendue entre objet et contexte (Rémy et al., en révision).

2.3. Implication dans la maladie d'Alzheimer

Etant donné l'implication des structures temporales internes dans la catégorisation visuelle rapide, leur atteinte dans la MA dès les stades précoces pourrait entraîner une perturbation des performances dans de telles tâches visuelles.

A ce jour, les déficits dans des tâches visuelles de haut niveau (discrimination visuelle d'objets et de scènes ou tâches de reconnaissance) n'ont été que peu étudiés chez les patients atteints de MA. L'objectif central de ce projet est donc de déterminer, chez des patients atteints d'une MA, les éventuelles perturbations qui affectent leur système visuel dans le traitement visuel du monde complexe qui les entoure.

3. Résultats expérimentaux

3.1. Etude comportementale préliminaire : évolution de l'effet de congruence au cours du vieillissement

Avant de considérer des patients atteints de MA, il a été nécessaire d'analyser les éventuelles perturbations des performances comportementales en catégorisation visuelle rapide au cours du vieillissement pour pouvoir interpréter correctement les données et discriminer les aspects dus à la pathologie de ceux qui sont le simple fruit d'un vieillissement cognitif. Nous allons voir ces travaux en détails. Ils font l'objet d'un article scientifique soumis.

3.1.a. Résumé de l'étude

De façon étonnante, peu d'études se sont jusqu'à présent intéressées aux modifications de la reconnaissance d'objets liées au vieillissement, et rares sont celles qui utilisent des images écologiques représentant des scènes telles que nous les percevons chaque

jour (Chee et al., 2006; Goh et al., 2004). Plusieurs aspects semblent pouvoir influencer les performances de sujets âgés par rapport à des sujets jeunes : d'une part les altérations du système visuel avec l'âge, qui peut réduire la sélectivité dans les aires visuelles de haut-niveau (Goh, Suzuki, & Park, 2010; Park et al., 2004; Payer et al., 2006); également des modifications de la connectivité cérébrale qui peuvent entraîner des mécanismes d'adaptation spécifiques, comme l'ont montré certaines études (Bollinger et al., 2011; Bollinger et al., 2010; Kalkstein et al., 2011). Par ailleurs, les sujets âgés peuvent se baser sur leur expérience acquise par leur système visuel au cours de la vie, qui pourrait instaurer des connexions efficaces entre des populations sélectives de neurones et assurer un traitement optimal d'informations congruentes, supposées « prédictibles ». De précédentes études montrent un déficit du traitement simultané d'un objet et son contexte chez les sujets âgés, se manifestant par un défaut d'adaptation du traitement de l'objet (Chee et al., 2006). Les auteurs suggèrent que les sujets âgés donneraient priorité aux informations de contexte par rapport aux informations d'objets, ce qui induit une altération du traitement de l'association objet/contexte.

Nous avons donc étudié les performances en précision et en temps de réaction de plusieurs groupes d'âge, à une tâche de catégorisation visuelle rapide. Il s'agissait dans cette tâche de discriminer des cibles « animal » de cibles « meuble », insérées dans un contexte qui était soit une scène naturelle d'extérieur, soit une scène d'intérieur. Ainsi l'image pouvait être soit congruente (animal dans scène d'extérieur / meuble dans scène d'intérieur) soit incongruente (associations inverses). Les images ont été créées spécialement pour cette tâche, de sorte qu'elles soient les plus réalistes possible, pour se rapprocher au plus près de la perception au quotidien.

Les sujets ont été recrutés par voie d'affichage et par bouche-à-oreille. Ils ont été évalués par différents membres de l'équipe impliqués dans le projet ADVISE, dont je fais partie.

92 sujets ont participé à cette étude, répartis selon les groupes d'âge comme suit : 22 sujets entre 20 et 30 ans ; 26 sujets entre 45 et 55 ans ; 23 sujets entre 60 et 75 ans ; 26 sujets de plus de 75 ans. Nous avons pu reproduire sur l'ensemble de notre population l'effet de congruence décrit précédemment, à savoir que les sujets sont moins précis et plus lents lorsqu'ils traitent des images incongruentes. De plus, nous montrons que la taille de cet effet augmente avec l'âge de façon très significative. Ainsi les sujets âgés sont plus lents et moins performants que des sujets plus jeunes en condition incongruente.

Parallèlement à cela, les sujets de plus de 60 ans montrent une augmentation du temps de réaction global à la tâche. Le ralentissement global des performances au cours du vieillissement est un phénomène classiquement rapporté dans la littérature : il est connu que les sujets âgés sont plus lents que les sujets jeunes pour réaliser une même tâche, notamment du fait d'un ralentissement du traitement visuel de l'information et des fonctions exécutives (Etienne et al., 2008). Il a également été montré que les sujets âgés sont plus sensibles au conflit visuel que les jeunes, comme le prouve les performances à des tâches de Stroop ou de Flanker (Endrass et al., 2012; Mayas et al., 2012). Toutefois, nous nous situons ici dans le cadre d'une catégorisation visuelle rapide, qui fait appel à des processus beaucoup plus précoces, et basés en grande partie sur des traitements ascendants. Ainsi le conflit étudié est très différent de ce que l'on peut observer dans des tâches attentionnelles avec exploration visuelle. Ici, nous traitons de phénomènes automatisés, pré-attentionnels.

Il se trouve que le ralentissement global des sujets âgés dans notre étude n'explique pas l'augmentation de l'effet de congruence, puisque le temps de réaction moyen ne corrèle pas avec l'effet. Plusieurs hypothèses peuvent alors être émises concernant l'augmentation croissante avec l'âge de cet effet de congruence. Une première hypothèse repose sur un défaut d'inhibition des informations visuelles non pertinentes : l'inhibition de l'information de contexte, a priori inutile à la catégorisation d'objets, ne se ferait plus correctement. Ainsi, en condition incongruente, le traitement visuel serait influencé par le contexte, et les performances seraient diminuées. Une seconde hypothèse, qui n'exclut pas la précédente, rejoint ce que propose Joubert et collaborateurs (Joubert et al., 2008) : la co-activation de populations neuronales sélectives serait renforcée au cours de la vie du fait de la perception répétitive d'associations objet/contexte congruentes, générant un conflit d'autant plus grand lors de la perception de stimuli incongruents.

Object recognition in congruent and incongruent natural scenes: a life span study

Rémy F.*⁽¹⁾⁽²⁾, Saint-Aubert L.*⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾, Bacon-Macé N.⁽¹⁾⁽²⁾, Vayssière N.⁽¹⁾⁽²⁾, Barbeau E.⁽¹⁾⁽²⁾,
Fabre-Thorpe M.⁽¹⁾⁽²⁾

* these authors contributed equally to the study

⁽¹⁾ Université de Toulouse; UPS; Centre de recherche Cerveau et Cognition; Toulouse, France

⁽²⁾ CNRS; CerCo; Toulouse, France

⁽³⁾ Inserm; Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

(article soumis)

Abstract	p .179
Introduction	p.180
Materials & Methods	p. 182
Results	p. 187
Discussion	p.194
Conclusion	p.197
References	p. 198

3.1.b. Object recognition in congruent and incongruent natural scenes: a life span study

Abstract

Efficient processing of our complex visual environment is essential in everyday life, as appropriate behavioral interaction with surrounding stimuli strongly depends on this processing. In particular, many daily visual tasks rely on accurate and fast object recognition. It is therefore essential to evaluate how object recognition performance evolves during the course of adulthood. Surprisingly, this performance has not been to date investigated in the aged population, although several neuroimaging studies have reported altered activity in high-level visual ventral regions when elderly subjects process natural stimuli. In the present study, colored photographs of various objects embedded in contextual scenes were used to assess object categorization performance in 97 participants aged from 20 to 91. Objects were either animals or pieces of furniture, which were embedded in either natural outdoor or indoor contexts. Half of images contained *congruent* object-context associations, whereas the other half contained *incongruent* associations. In every age group (young, middle-aged, old, very old), subjects showed reduced categorization performance, both in terms of accuracy and speed, when objects were seen in incongruent vs. congruent contexts. In subjects over 60 years old, object categorization was greatly slowed down when compared to young and middle-aged subjects. Moreover, subjects over 75 years old evidenced a significant decrease in categorization accuracy when objects were seen in incongruent contexts. This indicates that incongruence of the scene may be particularly disturbing in late adulthood, therefore impairing object recognition. Our results suggest that daily visual processing of complex natural environments may be less efficient with age, which might impact on performance in everyday visual tasks. We propose that the observed age-related deficits mainly result from altered neural processing in high-level regions of the visual ventral pathway.

I. Introduction

Aging has for long been known to affect visual perception (Weale, 1975) and precise characterization of age-related vision impairments has been the object of many behavioral studies in the last decades. It is indeed essential to clearly specify these visual deficits, as they may potentially impact completion of common daily visual tasks and therefore alter everyday function of elderly people (Owsley, 2011). In particular, tasks such as detection or recognition of the various and numerous natural stimuli (e.g. faces, objects or scenes) surrounding us, which are obviously achieved on a daily basis, might be affected with age (Owsley, 2011). However, little is known on older adults' performance in such high-level visual tasks, and it is unclear which of the associated visual processes are impaired or preserved with age. So far, most behavioral research has focused on low-level visual deficits in aging (for review see (Owsley, 2011; Sekuler, Hutman, & Owsley, 1980; Werner, Peterzell, & Scheetz, 1990)). Optical and neural age-related changes in the visual system contribute to alterations of acuity (Pitts, 1982; Weale, 1975), color perception (Hardy, Delahunt, Okajima, & Werner, 2005), dark adaptation (Jackson, Owsley, & McGwin, 1999), motion perception (Sekuler et al., 1980; Wojciechowski, Trick, & Steinman, 1995), and contrast sensitivity (McKendrick, Sampson, Walland, & Badcock, 2007; Owsley, Sekuler, & Siemsen, 1983). These reported low-level deficits may impact completion of higher-level visual tasks. Moreover, high-level tasks recruit additional neural regions, and there is growing evidence that age-related changes in more integrated cortical processes also influence older adults' visual abilities (Anstey, Dain, Andrews, & Drobny, 2002). This underlines the importance of assessing elderly subjects' performance during processing of complex natural stimuli, in order to point out possible difficulties encountered in everyday life. To date, the latter performance has been measured in face recognition tasks, showing alterations in the processing of facial identity and emotional facial expressions from the age of 50 years old and increasing after 70 (Bartlett & Fulton, 1991; Boutet & Faubert, 2006; Crook & Larrabee, 1992; Daniel & Bentin, 2010; Grady, 2002; Isaacowitz et al., 2007). However, to our best knowledge, age effects on visual object recognition performance have not been assessed yet. In the present life-span study, adults from 4 groups of age were engaged in a rapid object categorization task. Importantly, naturalistic color pictures of various objects embedded in contextual scenes were used for the task, so that visual conditions were close to those met in everyday life. Our experiment thus

aimed to investigate whether and how object recognition performance is affected during the course of adulthood.

In daily life, objects of interest are embedded in rich visual backgrounds and object recognition in such condition is complex. However, our visual system is shaped from birth by the natural regularities it encounters, which helps processing efficiently such large volume of information. Studies in young subjects have shown that the human visual system is indeed extremely fast and efficient at detecting and categorizing objects presented in their natural context (Fabre-Thorpe, Delorme, Marlot, & Thorpe, 2001; Rousselet, Mace, & Fabre-Thorpe, 2003; Thorpe, Fize, & Marlot, 1996), even in absence of chromatic information (Delorme, Richard, & Fabre-Thorpe, 2000) or reduced contrasts (Mace, Delorme, Richard, & Fabre-Thorpe, 2010; Mace, Thorpe, & Fabre-Thorpe, 2005). The context surrounding the objects can also be a rich source of information. In Moshe Bar's popular model (Bar, 2004), the fast processing of contextual information activates, in the prefrontal cortex, expectations about the most likely objects present in the scene. The fast extraction of the contextual frame through the parahippocampal cortex can then be used to facilitate object recognition by substantially narrowing the possible candidate object representations that had to be considered (Bar, 2004; Bar & Aminoff, 2003; Bar et al., 2006). This influence of context on object recognition relies on the lifelong repetitive experience of the visual system processing our visual surrounding world. It can efficiently extract visual regularities and take advantage of them to facilitate perception. Such influence of the context on object recognition performance has been assessed in young subjects by controlling object/context congruence in visual scenes (Biederman, Mezzanotte, & Rabinowitz, 1982; Biederman, Rabinowitz, Glass, & Stacy, 1974; Palmer, 1975). When objects are embedded in a familiar context (e.g. a cow in a field), object recognition is both faster and more accurate than when objects are presented in an incongruent context, in which they are not usually expected (e.g. a cow in an office) (Davenport, 2007; Fize, Cauchoix, & Fabre-Thorpe, 2011; Joubert, Fize, Rousselet, & Fabre-Thorpe, 2008). Therefore, when faced with environmental scenes as in daily conditions, young adults are likely to process simultaneously objects and context in the scene. Both processes may interact early and result in either facilitated (if congruent) or dysfacilitated (if incongruent) object recognition.

How is visual object recognition performance affected with age? Does the context surrounding the object influence this recognition performance, i.e. is elderly subjects' performance decreased when objects are seen in incongruent contexts? Although behavioral

data on older adults' performance during object or scene processing are lacking, two previous imaging studies have reported age-related changes in activity in regions of the ventral pathway during shallow encoding (Park et al., 2004) or passive viewing (Chee et al., 2006) of natural stimuli. In the Park et al. (2004) study, subjects were presented with pictures of urban scenes and isolated objects. Elderly subjects evidenced a reduced selectivity in temporal and occipital areas of the visual ventral pathway, suggesting that fast bottom-up processing of natural stimuli may be less efficient with age. In the Chee et al. (2006) study, subjects passively viewed natural color pictures of objects embedded in contexts. Whereas activity in the parahippocampal cortex, which was related to context processing, appeared preserved with age, activity in the lateral occipital region evidenced age-related changes, suggesting altered object processing in elderly subjects. Accordingly, parallel bottom-up processing of both object and context in the scene may be deficient in older adults, due to reduced processing resources, which may result in impaired contextual binding (Chee et al., 2006). Based on these imaging results, we hypothesize that, when engaged in rapid categorization of natural objects embedded in contexts, elderly subjects' performance would be impaired when compared to younger subjects. Moreover, the influence of context on object recognition performance may increase with age. On the one hand, older subjects may be able to rely on a lifetime-based functional shaping of their visual system, ensuring optimal processing of familiar (congruent) contextual presentations of natural objects. On the other hand, incongruent object-context associations may be particularly disturbing for elderly subjects. Since these associations have not been previously experienced and registered in the visual system, contextual binding operations may be deficient and result in impaired object processing. The present behavioral experiment aimed to precisely characterize the visual object processing deficits that accompany the previously reported neural changes in elderly subjects. Knowledge of these deficits in object recognition performance is crucial to understand possible impact on everyday visual tasks.

Materials & Methods

Participants

Ninety-seven subjects aged from 20 to 91 were recruited for the study. Four age groups (young, middle-aged, old and very old) were considered as follows:

- group 1 (G1) included 20- to 30-years-old participants ($n = 22$),

- group 2 (G2) included 45- to 55-years-old participants ($n = 26$),
- group 3 (G3) included 60- to 75-years-old participants ($n = 23$),
- group 4 (G4) included participants over 75 years old ($n = 26$).

Demographic information on subjects is shown in Table 1. All subjects were free from any neurological disease. They all reported having normal or corrected-to-normal vision. Two visuo-motor tasks were used as inclusion tests to verify subjects' ability to participate to the study (see below). The study was approved by the Ethics Committee of Lille, France (CPP n°05/79 Nord-Ouest IV) and all subjects gave their written informed consent.

Stimuli

Two hundred stimuli (real-life color pictures, 778 x 518 pixels) were created for the study. Pictures were in 24-bit bitmap format (16 million colors). All stimuli consisted in a target-object embedded in a real-life background. Object pictures were selected from the Hemera Photo Objects library. Objects were either animals (excluding human and common domestic animals, e.g. rabbit, dog, cat, etc) or pieces of furniture (e.g. sofa, table, dresser, etc). Background pictures were selected from a large commercial CD-ROM library (Corel Stock Photo Libraries) or from the Internet. Backgrounds were either "natural" or "man-made" scenes. "Natural" scenes included seascapes and landscapes (mountain, desert, beach, iceberg, forest and fields) without any buildings, while "man-made" scenes were indoor scenes (room, kitchen, corridor, church, terrace, etc) without any salient objects.

To control for low-level visual differences between stimuli due to the use of real-life pictures, fifty sets of 4 images (object pasted in a background context) were created with a home-made software (Fize et al., 2011) and using the following procedure. Each set of four stimuli was alternatively combining two different backgrounds (natural and man-made) with two different objects (animal and furniture). In each set, care was taken to select natural and man-made backgrounds in the same range of colors, with similar layout and complexity. Also, animal and furniture objects were chosen with comparable colors and shapes. Backgrounds were equalized in luminance and contrast. Object sizes were equalized in number of pixels. Objects were pasted at identical positions in each of the backgrounds, and respecting rules for interposition, support and size (Biederman et al., 1982). The resulting 4 images were finally equalized again in contrast and luminance. Importantly in each set of 4 images, two resulted in *congruent* object-context associations (an animal in a natural context and a furniture in a

man-made context) and two resulted in *incongruent* object-context associations (an animal in a man-made context and a furniture in a natural context). Examples of sets of 4 stimuli are shown in Fig. 1 (all sets can be seen at <http://cerco.ups-tlse.fr/StimuliSaintAubert/>).

Considering all 200 stimuli, mean luminance was of 124.1 ± 0.3 , with a variance of 57.1 ± 0.7 . Average object size was rather large ($12.7 \pm 4.7\%$ of the image) so that stimuli were suitable for older subjects. Moreover, the power spectral signature of the stimuli was determined (Torralba & Oliva, 2003) and revealed classical features for both natural and man-made contexts (Fig. 1), consistent with the literature. This shows that our stimuli were fully representative of daily perception, although carefully controlled in terms of low-level visual features.

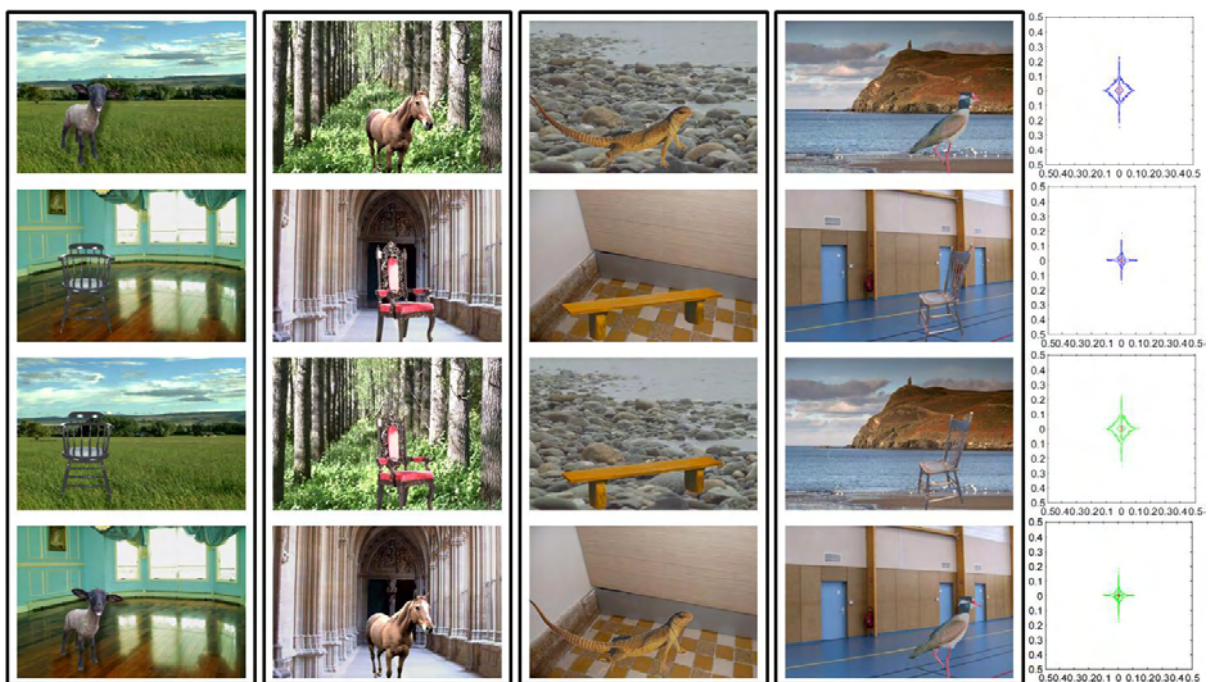


Figure 1: Examples of sets of 4 images. In each set, 2 backgrounds (natural and man-made) were combined with 2 objects (animal and furniture), resulting in 2 congruent and 2 incongruent scenes. The right panel of the figure indicates the average power spectral signatures in each of the 4 conditions.

Procedure and tasks

The experiment lasted about 45 minutes and comprised the inclusion tasks followed by the main object categorization task. Subjects sat 50cm from a computer screen (1680 x 1050 pixel resolution, 60-Hz vertically refresh rate) piloted by a laptop computer. They had a

computer mouse in each of their hands to give responses to the stimuli. Stimulus presentation and subjects' response collection were carried out using software developed by one of the authors (N. B-M.).

Inclusion tasks. Inclusion tasks aimed to check for subjects' motor, visual and cognitive abilities to achieve the main object categorization task. Moreover, the inclusion tasks were used to familiarize subjects with our experimental design. Two tasks were performed by subjects:

Basic color categorization task. This 2-min task included 40 trials. Each trial started with a fixation cross that appeared at the center of the screen randomly between 600 and 1000 ms. Then a 3-cm diameter disk (1.7° of visual angle), either red or green, was flashed at the center of the screen for 100ms. Subjects were instructed to mouse-click with their right (respectively left) hand if the disk was green (respectively red). They were told to answer as fast as possible. A trial lasted 3000 ms.

Object categorization training task. This second inclusion task lasted 2 mn and included 40 trials. The task had a similar design as the main object categorization task but used a separate set of 40 stimuli. In this training task, stimuli were pictures of objects embedded in real-life contexts, with all object-context associations being *congruent*, i.e. animals in natural contexts or pieces of furniture in indoor contexts. Subjects were instructed to categorize the object in the scene. In each group of age, half subjects had to click with their right (respectively left) hand when an animal (respectively furniture) was present in the scene. The other half of subjects had the reverse instruction. Subjects were asked to respond as fast as possible. Each trial started with a fixation cross displayed at the center of the screen randomly between 600 and 1000 ms, then a stimulus was flashed for 100ms. This brief presentation time prevented exploratory eye movements. The size of the image was 22 x 14.5 cm, corresponding to visual angles of 12.4° horizontally and 8.2° vertically. Each stimulus was followed by a black screen displayed for a duration between 1900 and 2300 ms, during which subjects' response was collected.

Main object categorization task. The main experiment included 10 blocks of 40 trials, during which each of the 200 stimuli was presented twice. The order of stimulus presentation was randomized for each subject. Subjects had to click with one of their hands to start a 2-min block when they felt ready for the task. The timing of stimulus presentation and the instructions given to subjects were identical as in the categorization training task. Again, subjects were asked to respond as fast as possible, and to rely on their first impression even

when they were not sure of their answer. Subjects were all naive regarding object-context incongruence of half of the stimuli.

Data analysis

For all subjects, accuracy (in %) and reaction time (RT) (in ms) were computed for each trial in the 3 different tasks (disk color categorization, object categorization training and main task). Any response with latency shorter than 150 ms or longer than 1200 ms after stimulus onset was discarded (less than 0.1% of the responses).

In any of the inclusion tasks, subjects who responded to less than 50% of the stimuli were excluded. Moreover, subjects with response accuracy below 2 standard deviations (SD) of mean accuracy were also excluded.

In the main object categorization task, accuracy and mean RT were computed separately for each condition. Accuracy data were transformed using arcsine-root function before analysis (Zar, 1999). In order to evaluate statistical effects of congruence and object category across the four groups of age, a $4 \times 2 \times 2$ repeated-measures ANOVA was used, with 3 factors being defined as follows:

- “Age” factor: a between-subject factor, with 4 levels (group 1, group 2, group 3, group4);
- “Congruence” factor: a within-subject factor, with 2 levels (congruent, incongruent);
- “Object category” factor: a within-subject factor, with 2 levels (animal, furniture).

Post-hoc Tukey tests were used when appropriate to specify significant differences between conditions and groups. Finally, performances between the first 5 and the last 5 blocks were compared using paired *t*-tests across all subjects to examine possible effects of either training or tiredness on performance.

Results

Out of 97 subjects initially recruited for the experiment, 5 were excluded due to low scores on the inclusion tests (see supplementary data 1). They all belonged to G4 (participants over 75 years old). All further data analyses were thus conducted on the remaining 92 subjects.

In these 92 subjects, mean performance in the object categorization training task was computed for each group of age (Table 1). Note that accuracy on the training task, which used congruent stimuli only, did not significantly decrease with age ($p=0.07$). This shows that our experimental setup (stimuli, timing, task, etc) was fully adapted to the elderly population.

In the main object categorization task, which used congruent and incongruent stimuli, mean accuracy across all subjects was of $94.4\pm 0.5\%$, and mean RT was of 558 ± 9 ms. Effects of age, object-context congruence and object category on task performance are detailed below.

	Group 1 (20-30)	Group 2 (45-55)	Group 3 (60-75)	Group 4 (> 75)	significance
Mean age (years)	24.0±0.6	50.5±0.5	65.1±1.0	82.1±1.3	
Gender (females/males)	12/10	15/11	11/12	12/9	$\chi^2=0.58, p=0.9$
Accuracy on training task (%)	94.6±0.9	96.4±0.7	93.2±2	92.0±1.2	$F(3,88)=2.4, p=0.07$
Mean RT on training task (ms)	501±16	543±12	588±21	617±22	$F(3,88)=8.6, p<0.001$

Table 1: Description of the four groups of age. Age ranges are mentioned in brackets. Groups' performance on the object categorization training task (used as one of the inclusion tasks) is indicated. Differences between groups were tested when appropriate. Values are mean \pm s.e.m.

1) Effect of age on categorization performance

Across all trials, accuracy on task was significantly decreased with age ($F(3,88)=10.5; p<0.001$). More precisely, accuracy in G4 ($90.5\pm 1.4\%$) was significantly reduced when

compared with G1 (94.4 ± 0.8 %; $p < 0.01$), G2 (96.0 ± 0.5 %; $p < 0.001$) and G3 (96.2 ± 0.5 %; $p < 0.001$) (data for each group are shown in supplementary data 2). Considering only *congruent* trials, categorization accuracy was significantly improved in G2 (97.5 ± 0.3 %) and G3 (97.9 ± 0.3 %) when compared to G1 (95.2 ± 0.8 %) and G4 (93.9 ± 1.1 %) (all $p < 0.05$). Importantly, accuracy scores in G1 and G4 were equivalent for congruent trials ($p = 0.53$). Considering only *incongruent* trials, accuracy was significantly reduced in G4 (86.8 ± 2 %) when compared to G1 (93.5 ± 0.8 %, $p < 0.001$), G2 (94.6 ± 0.7 %, $p < 0.001$) and G3 (94.4 ± 0.7 %, $p < 0.001$).

Moreover, mean RT on task was significantly increased with age ($F(3,88) = 27.9$; $p < 0.001$). Post-hoc Tukey tests showed that mean RT was significantly longer in G4 vs G1 (622 ± 14 ms vs 479 ± 14 ms; $p < 0.001$), and G4 vs G2 (622 ± 14 ms vs 522 ± 9 ms; $p < 0.001$), as well as in G3 vs G1 (616 ± 17 ms vs 479 ± 14 ms; $p < 0.001$) and G3 vs G2 (616 ± 17 ms vs 522 ± 9 ms $p < 0.001$) (supplementary data 2). Considering only *congruent* trials, categorization speed was significantly reduced in G3 (603 ± 16 ms) and G4 (609 ± 14 ms) when compared to G1 (472 ± 13 ms) and G2 (511 ± 9 ms) (all $p < 0.001$). Considering only *incongruent* trials, a similar decrease of speed was found in G3 (630 ± 16 ms) and G4 (637 ± 14 ms) when compared to G1 (486 ± 14 ms) and G2 (533 ± 9 ms) (all $p < 0.001$).

Subjects performed 10 blocks of 40 trials. When comparing performance between the first 5 and last 5 blocks, a training effect was found on response speed as mean RT decreased over time for all groups of age (G1: $p < 0.001$; G2: $p < 0.001$; G3: $p = 0.005$; G4: $p < 0.001$). Regarding accuracy, there was not any significant difference over time in groups G1, G2 and G3, while accuracy significantly increased in group G4 (block 1-5: 89.7 % ; block 6-10: 91 % ; $p = 0.03$).

2) Effect of age on the strength of the congruence effect

Considering all subjects, object-context incongruence induced a highly significant decrease in object categorization performance, in terms of both accuracy ($F(1,88) = 138.4$; $p < 0.001$) and mean RT ($F(1,88) = 227.5$; $p < 0.001$). Subjects scored 96.2 ± 0.4 % correct when the objects were embedded in a congruent context, while they scored 92.5 ± 0.6 % when the context was incongruent. Regarding RT, responses were produced with a mean latency of 547 ± 9 ms in the congruent condition, versus 570 ± 9 ms in the incongruent condition (Figure 2A).

The congruence effect was defined as within-subject difference in performance between congruent and incongruent conditions (drop in accuracy and increase in RT). Data showed an increase of this congruence effect with age, in terms of both accuracy ($F(3,88)=5.5$; $p<0.002$) and mean RT ($F(3,88)=4.9$; $p<0.003$). The drop in accuracy due to incongruence increased through age, from 1.8 ± 0.4 % in G1 up to 7.1 ± 1.6 % in G4. Post-hoc Tukey tests showed that this drop was significantly greater in G4 vs G1 ($p<0.01$), G4 vs G2 ($p<0.01$) and G4 vs G3 ($p=0.02$). Similarly, the increase in mean RT due to incongruence stepped up through age from 13 ± 3 ms in G1 to 29 ± 4 ms in G4. This increase in RT was significantly greater in G3 vs G1 ($p=0.02$) and in G4 vs G1 ($p<0.01$) (Figure 2B).

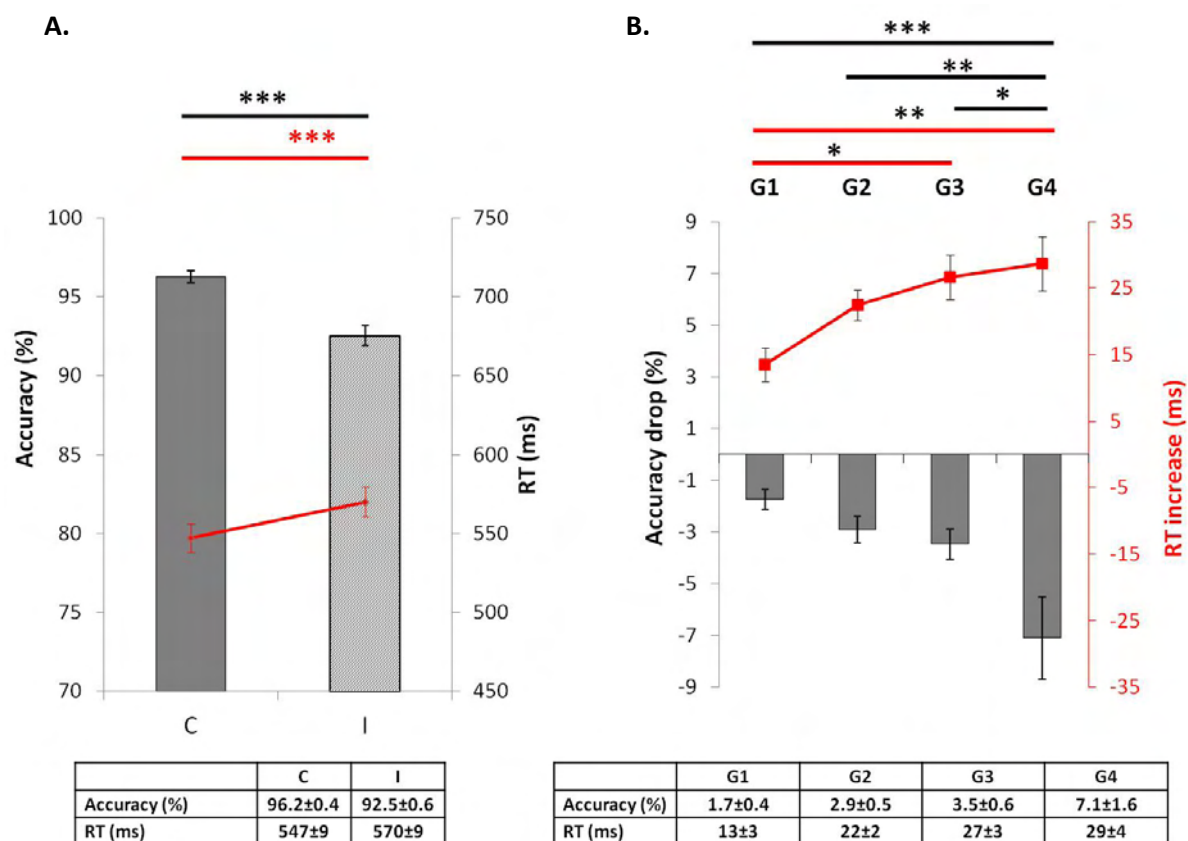


Figure 2: Congruence effect on accuracy and RT. **A.** Global performance on congruent (“C”) and incongruent (“I”) trials for all subjects. **B.** Congruence effect on accuracy and RT in each group of age. In both A and B, bar plots indicate average accuracy in each condition, and dots indicate mean RT. Error bars indicate s.e.m. Significant differences between conditions or groups are shown with asterisks (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$).

Considering the congruence effect at an individual level, 82 out of 92 subjects showed both a drop of accuracy and an increase in RT, enhancing the consistency of the effect among individuals. Note the high variability of the amplitude of this effect in group G4 subjects (Fig. 3). For the 10 remaining subjects, the effect observed in 9 individuals could be attributed, at least partially, to a speed-accuracy trade-off. For 5 subjects (two subjects in G1, one in G2, one in G3, and one in G4), stimulus incongruence resulted in an increase in mean RT but associated with a small accuracy improvement. Conversely, for 4 other subjects (3 in G1 and 1 in G3), stimulus incongruence resulted in an accuracy drop but associated with shorter mean RT. Finally, one subject from G2 showed an inverse effect with a performance improvement on incongruent scenes (Figure 3).

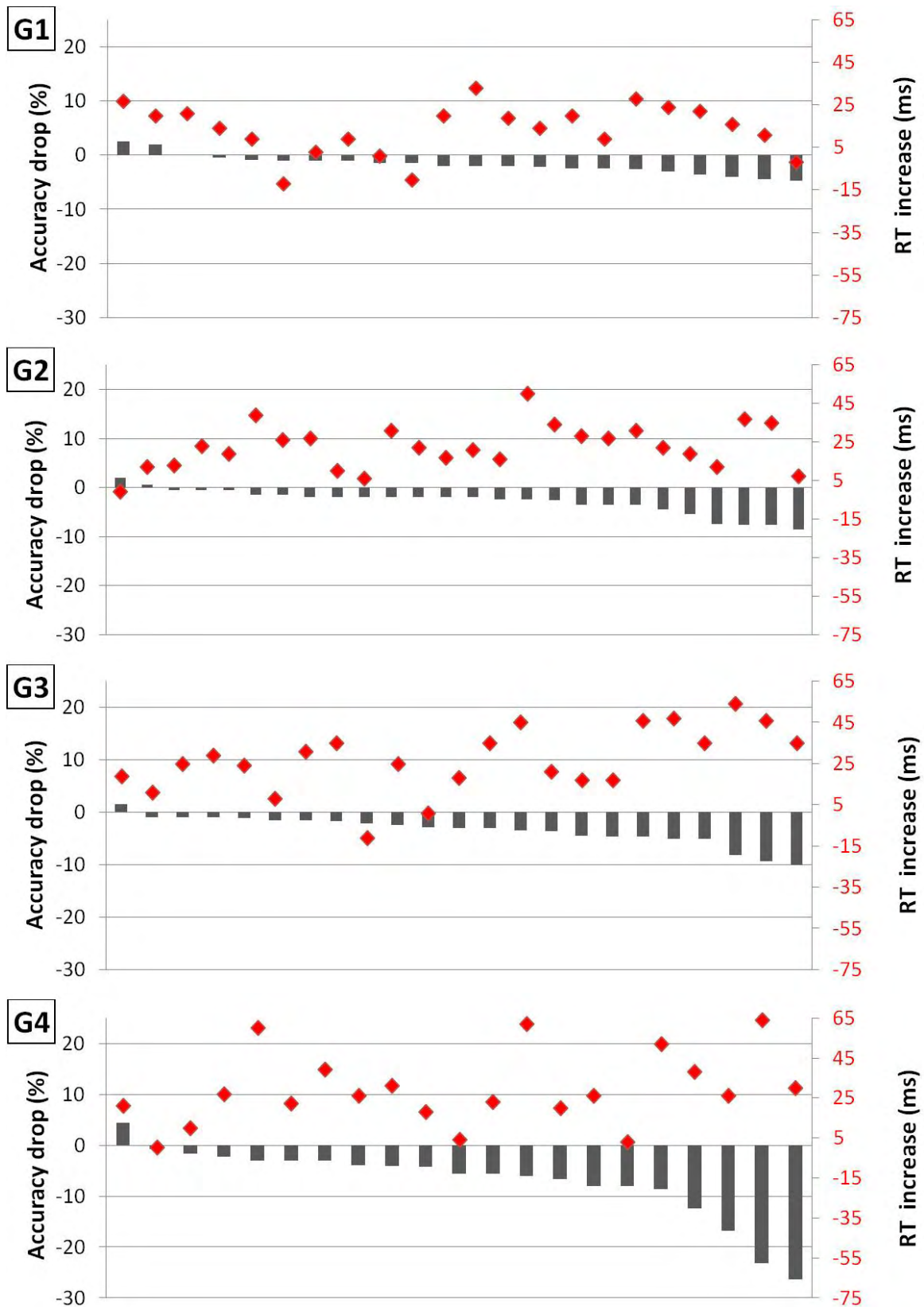


Figure 3: Individual congruence effect on accuracy (grey bar plots) and RT (red dots) in the 4 groups. Data are sorted out according to increasing congruence effect on accuracy.

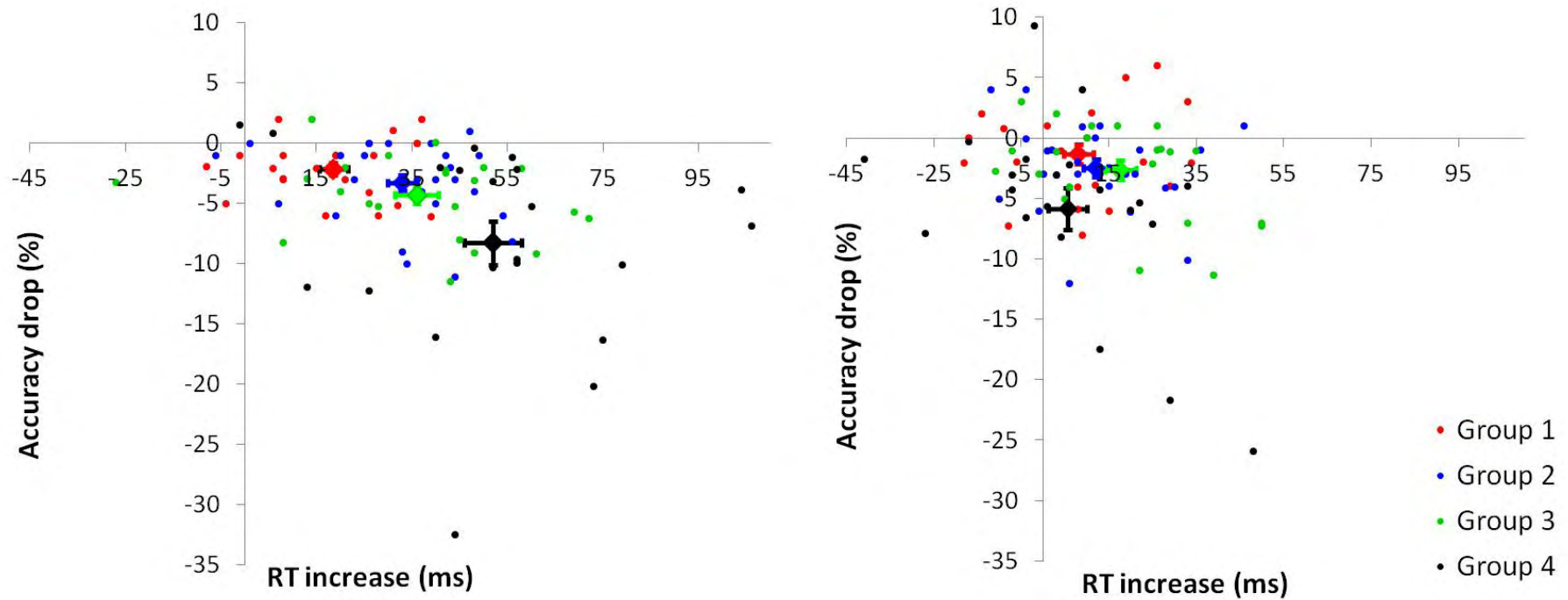


Figure 4 : Individual congruence effect on animal (left panel) and furniture (right panel) trials. Congruence effect on accuracy is plotted as a function of congruence effect on RT. Dots indicate effects in each individual. Diamonds indicated mean effects in each group, with error bars showing associated s.e.m.

In summary, for about 90% of our subjects, a congruence effect was associating both an increase in mean RT and a drop in accuracy. Moreover the strength of the two effects was shown to increase with age. As aging is also associated with a global increase of mean RT (as mentioned in 1.), one hypothesis is that the influence of the context on object categorization could just be strengthened when movements are produced with longer RT. As the motor response is produced later, context processing would have more time to influence object processing and would result in larger performance impairment when incongruent scenes are presented. To discard such hypothesis, we examined within each group of age the correlation between global RT and the amplitude of the congruence effect, in terms of accuracy and RT. We found no correlation of the global mean RT with the drop of accuracy; an inverted correlation was even observed in G2 ($p=0.04$, $r=-0.4$ on Pearson test) (see supplementary data 3) as longer RTs were correlated with smaller drops of accuracy. The increase of the contextual effect can thus be attributed to differences in the visual processing of natural stimuli with age.

3) Influence of object category

Global performance and congruence effect were also evaluated separately for each object category. Mean accuracy computed across all subjects regardless of congruence was similar for animal ($94.1\pm 0.6\%$) and furniture trials ($94.7\pm 0.4\%$) ($F(1,88)=1.37$; $p=0.25$). This result was also confirmed when examined independently in the four different groups of age ($F(3,88)=1.24$; $p=0.30$) (see supplementary data 2). On the opposite, mean RTs were significantly longer when categorizing furniture vs animal objects (565 ± 10 ms vs. 553 ± 9 ms respectively; $F(1,88)=19.49$; $p<0.001$). This effect was variable across age groups ($F(1,88)=6.14$; $p<0.001$). Post-hoc Tukey tests showed that subjects from G4 were significantly slower to categorize furniture vs animal objects (565 ms vs 533 ms respectively, $p<0.001$). No significant difference in RT was observed in the other groups between both object categories.

Differences in performance between congruent and incongruent conditions, i.e. the congruence effect, was significantly larger for furniture than for animal objects when considering both accuracy ($4.4\pm 0.5\%$ vs $3.0\pm 0.5\%$ respectively; $F(1,88)=8.0$; $p=0.006$), and mean RT (35 ± 2 ms vs 11 ± 2 ms respectively; $F(1,88)=94.5$; $p<0.001$). Object category did not influence the congruence effect on accuracy in the different groups of age ($F(3,88)=0.53$;

$p=0.66$). On the other hand, regarding mean RT, the congruence effect was differently influenced by object category depending on age groups ($F(3,88)=9.263$, $p<0.001$). For furniture objects, all groups of age showed a significant effect of congruence ($p<0.001$ for all groups). For animal objects, the congruence effect was significant only in G2 ($p=0.03$) and G3 ($p<0.001$). In G4, mean RTs for animal objects were equivalent in congruent and incongruent conditions ($p=0.97$), and similar with mean RT for furniture objects in congruent context ($p=0.99$ and $p=0.51$).

Discussion

This is the first behavioral study evaluating how objects presented in visual scenes, such as those we meet every day, are processed during the course of adulthood. Using naturalistic color photographs of objects embedded in either congruent or incongruent contexts, we asked participants, aged from 20 to 91, to categorize flashed objects as quickly as possible. Obviously, accurate and fast recognition of various objects in the visual contexts surrounding us is critical in everyday life. Likewise, deficits in this recognition process may affect completion of everyday visual tasks (such as searching out, detecting or identifying different objects we may need) and reduce autonomy and quality of life. Moreover, rapid detection and identification of *incongruent* objects in our visual environment may sometimes be crucial, as it strongly conditions proper behavioral response when this latter is needed. It is therefore essential to determine and characterize object recognition deficits, if they exist, in the elderly population.

In our study, the rapid object categorization task was nicely accepted and easily achieved by subjects from the 4 groups of age. Our data showed that task accuracy was equivalent in G1, G2 and G3, and was slightly reduced in G4. Importantly, the latter decrease of accuracy in G4 was specifically related to the processing of *incongruent* stimuli, i.e. subjects over 75 (G4) categorized objects presented in *congruent* contexts as accurately as G1 subjects. Regarding speed of categorization, reaction times were equivalent in G1 and G2, and significantly increased in G3 and G4. This latter age-related increase in reaction time was observed for both congruent and incongruent stimuli, but with greater amplitude for incongruent stimuli. What do these results tell us on how age affects object recognition performance? On the one hand, when objects are seen in their usual context, accuracy in object recognition may be preserved until very late adulthood, although recognition processes

are definitely slowed down from 60 years old. On the other hand, when objects are seen in highly unusual contexts, object recognition seems to be less accurate in very late adulthood around 80s. Moreover, in subjects over 60, recognition speed appears greatly reduced, suggesting that incongruent context is particularly disturbing for these subjects and strongly slows down object recognition processes. In the next sections, we will discuss these different results and propose possible neural mechanisms, which could underlie the observed age-related deficits.

Reaction times in our task were significantly longer in groups G3 and G4, when compared to G1 and G2. This result demonstrates a clear slowdown of visual object processing speed after 60 years old, coherent with the previous reports (Owsley, 2011), and may further contribute to age-related deficits in higher-order visual tasks involving executive functions or memory (Salthouse, 1996). Since neural propagation speed is reduced with age (Salthouse, 1992), slowdown of both visual and motor components required in our object categorization task likely contributed to increased RTs in elderly subjects. Indeed, focusing on the visual component, an age-related increase in latency of visual evoked potentials in response to checkerboard (Justino, Kergoat, & Kergoat, 2001) or sinusoidal grating (Porciatti, Burr, Morrone, & Fiorentini, 1992) patterns was observed, demonstrating slower neural transmission on the visual pathways. Moreover, age-related alterations at higher levels of visual processing in the ventral pathway have been reported, suggesting that fast bottom-up processing of various real-life stimuli may become less efficient with age. In particular, elderly subjects evidence a reduced selectivity in high-level visual areas when studying pictures of scenes (Park et al., 2004; Payer et al., 2006), isolated objects (Park et al., 2004) or faces (Goh, Suzuki, & Park, 2010; Park et al., 2004; Payer et al., 2006). These results suggest that, when elderly subjects process real-life stimuli, corresponding neural representations in the visual cortex are less distinctive. This neural dedifferentiation occurring with age (Park et al., 2004) was related with preserved accuracy but increased RTs in a face discrimination task (Goh et al., 2010). Accordingly, in our study, reduced selectivity of high-level ventral areas may contribute to slower object recognition. Moreover, as previously suggested (Goh et al., 2010), neural adaptation mechanisms in the aging brain may support maintenance of accuracy on task in late adulthood (Owsley, 2011). In particular, increased prefrontal activity in elderly vs. young subjects has been reported during various visual tasks (Grady, 2008), such as comparison of shape sizes (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008), perception of textures (Levine et al., 2000), letter search (Madden, 2007) and complex face (Grady et al.,

1994) or scene (Gutchess et al., 2005) encoding. These findings have been one of the bases for description of the posterior-anterior shift in aging (PASA) model (Davis et al., 2008). In our object categorization task, additional neural processing, possibly in prefrontal regions, may have compensated for less efficient visual processing in the ventral pathway, allowing preservation of accuracy on task in elderly subjects, at least for congruent stimuli.

When categorizing objects in *incongruent* contexts, significant impairment in performance was observed in all age groups, i.e. accuracy was decreased and RTs were increased when compared to performance in the *congruent* conditions. As the goal of our experiment was to test old adults and eventually patients in a later study, stimuli have been adapted in object size and context simplicity compared to previous tasks using this procedure (Fize et al., 2011; Joubert et al., 2008). This likely explains why the congruence effect in youngest subjects was smaller (although significant) than reported previously. In the latter 2 studies, which also used brief stimulus presentation, it was hypothesized that bottom-up parallel processing of object and context in the scene occurs in the visual ventral pathway. Reinforcement of synaptic connections may occur in anterior regions of the pathway as a result of repeated co-activations when processing our natural visual environment (Joubert et al., 2008). Accordingly, congruent object-context associations, already encoded and stored in the visual system (Aminoff, Gronau, & Bar, 2007; Bar & Aminoff, 2003), would be processed more accurately and faster. Interestingly, incongruence of the stimuli was particularly disturbing for elderly subjects, as suggested by the significant increase of the congruence effect with age. Specific top-down and bottom-up mechanisms, which have shown age-related deficits, could underlie this higher congruence effect with age, as detailed below.

In our experiment, top-down preparation mechanisms related to task instructions have been used by subjects in order to optimize performance. Executive processes could have been involved to guide visual attention towards the object, which had to be categorized. Moreover, although subjects were not initially informed about the incongruence of half of the scenes, it is likely that these top-down mechanisms have been reinforced after several trials, in an attempt to inhibit disturbing visual information, i.e. the context. Such inhibitory processes related to task instructions are thought to modulate activity in visual regions depending on task requirements. Modulation is effective on low-level areas of the ventral pathway (Zhang & Luck, 2009), as well as on high-level areas (Gazzaley, Cooney, McEvoy, Knight, & D'Esposito, 2005). Accordingly, activity in the posterior parahippocampal cortex, which consistently responds to scene layouts (Epstein & Kanwisher, 1998), is decreased when

subjects have to encode faces presented among distracting scenes (Chadick & Gazzaley, 2011). It has to be noted that failure to inhibit irrelevant information through top-down modulation of visual areas has been reported in elderly subjects (Gazzaley et al., 2008; Zanto & Gazzaley, 2009; Zanto, Hennigan, Ostberg, Clapp, & Gazzaley, 2010) and could result from decreased connectivity between frontal and temporal (Bollinger, Rubens, Masangkay, Kalkstein, & Gazzaley, 2011; Bollinger, Rubens, Zanto, & Gazzaley, 2010) or occipital regions (Kalkstein, Checksfield, Bollinger, & Gazzaley, 2011). Therefore in our object categorization task, elderly subjects may fail to inhibit non pertinent visual information from the surrounding context through top-down preparation mechanisms. For incongruent scenes, this would result in an increased difficulty to process the object among disturbing, irrelevant information.

Finally, specific age-related changes in bottom-up visual processing of natural scenes may also contribute to the increased congruence effect observed in our task. The simultaneous processing of both object and its context of presentation has been shown to be deficient in elderly subjects viewing natural photographs (Chee et al., 2006). Indeed, the authors showed impaired adaptation response to object processing in the lateral occipital region whereas adaptation response to scene contexts was well preserved in the posterior parahippocampal cortex. They suggested that elderly subjects might ‘prioritize’ context processing relatively to object processing, resulting in deficient object-context binding (Chee et al., 2006). In our task, the impaired performance of elderly subjects when processing incongruent object-context associations could be due to a biased visual processing towards contextual information at the expense of object information. On the other hand, the good level of performance of elderly subjects when processing congruent object-context associations may be due to the strengthening of encoded object-context associations in the parahippocampal cortex through lifetime visual experience (Aminoff et al., 2007; Bar & Aminoff, 2003; Goh et al., 2004). Older subjects could thus rely on visual networks shaped by experience that would facilitate object processing in familiar contextual presentations.

Conclusion

The ability to quickly and accurately recognize objects in our visual environment is critical in everyday life. In particular, the presence of incongruent objects has to be efficiently detected, as it may need rapid and appropriate response, for example when driving a car. For

these reasons, possible age-related deficits in object recognition need to be identified, as they may impact everyday function and well-being of elderly people (Owsley, 2011). In this life-span study, we have shown that object categorization in briefly presented scenes can be achieved until very late adulthood, although performance of elderly subjects is reduced in some aspects. First, object recognition speed is slowed down in subjects over 60 years old. Second, object recognition is particularly disturbed when objects are seen in incongruent contexts. We propose that top-down preparation mechanisms and bottom-up visual processes may be less efficient with age, leading to impaired behavior. Future studies are needed to investigate these different neural hypotheses.

References

- Aminoff, E., Gronau, N., & Bar, M. (2007). The parahippocampal cortex mediates spatial and nonspatial associations. *Cereb Cortex*, *17*(7), 1493-1503.
- Anstey, Dain, S., Andrews, S., & Drobny, J. V. (2002). Visual Abilities in Older Adults Explain Age-Differences in Stroop and Fluid Intelligence but Not Face Recognition: Implications for the Vision-Cognition (Vol. 9).
- Bar, M. (2004). Visual objects in context. *Nat Rev Neurosci*, *5*(8), 617-629.
- Bar, M., & Aminoff, E. (2003). Cortical analysis of visual context. *Neuron*, *38*(2), 347-358.
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Dale, A. M., et al. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *103*(2), 449-454.
- Bartlett, J. C., & Fulton, A. (1991). Familiarity and recognition of faces in old age. *Mem Cognit*, *19*(3), 229-238.
- Biederman, I., Mezzanotte, R. J., & Rabinowitz, J. C. (1982). Scene Perception - Detecting and Judging Objects Undergoing Relational Violations. *Cognitive Psychology*, *14*(2), 143-177.
- Biederman, I., Rabinowitz, J. C., Glass, A. L., & Stacy, E. W., Jr. (1974). On the information extracted from a glance at a scene. *J Exp Psychol*, *103*(3), 597-600.
- Bollinger, J., Rubens, M. T., Masangkay, E., Kalkstein, J., & Gazzaley, A. (2011). An expectation-based memory deficit in aging. *Neuropsychologia*, *49*(6), 1466-1475.
- Bollinger, J., Rubens, M. T., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2010). Expectation-driven changes in cortical functional connectivity influence working memory and long-term memory performance. *J Neurosci*, *30*(43), 14399-14410.
- Boutet, I., & Faubert, J. (2006). Recognition of faces and complex objects in younger and older adults. *Mem Cognit*, *34*(4), 854-864.
- Chadick, J. Z., & Gazzaley, A. (2011). Differential coupling of visual cortex with default or frontal-parietal network based on goals. *Nat Neurosci*, *14*(7), 830-832.

- Chee, M. W., Goh, J. O., Venkatraman, V., Tan, J. C., Gutchess, A., Sutton, B., et al. (2006). Age-related changes in object processing and contextual binding revealed using fMR adaptation. *J Cogn Neurosci*, 18(4), 495-507.
- Crook, T. H., 3rd, & Larrabee, G. J. (1992). Changes in facial recognition memory across the adult life span. *J Gerontol*, 47(3), P138-141.
- Daniel, S., & Bentin, S. (2010). Age-related changes in processing faces from detection to identification: ERP evidence. *Neurobiol Aging*, 33(1), 206 e201-228.
- Davenport, J. L. (2007). Consistency effects between objects in scenes. *Mem Cognit*, 35(3), 393-401.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*, 18(5), 1201-1209.
- Delorme, A., Richard, G., & Fabre-Thorpe, M. (2000). Ultra-rapid categorisation of natural scenes does not rely on colour cues: a study in monkeys and humans. *Vision Res*, 40(16), 2187-2200.
- Epstein, R., & Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, 392(6676), 598-601.
- Fabre-Thorpe, M., Delorme, A., Marlot, C., & Thorpe, S. (2001). A limit to the speed of processing in ultra-rapid visual categorization of novel natural scenes. *J Cogn Neurosci*, 13(2), 171-180.
- Fize, D., Cauchoix, M., & Fabre-Thorpe, M. (2011). Humans and monkeys share visual representations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(18), 7635-7640.
- Gazzaley, A., Clapp, W., Kelley, J., McEvoy, K., Knight, R. T., & D'Esposito, M. (2008). Age-related top-down suppression deficit in the early stages of cortical visual memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(35), 13122-13126.
- Gazzaley, A., Cooney, J. W., McEvoy, K., Knight, R. T., & D'Esposito, M. (2005). Top-down enhancement and suppression of the magnitude and speed of neural activity. *J Cogn Neurosci*, 17(3), 507-517.
- Goh, J. O., Siong, S. C., Park, D., Gutchess, A., Hebrank, A., & Chee, M. W. (2004). Cortical areas involved in object, background, and object-background processing revealed with functional magnetic resonance adaptation. *J Neurosci*, 24(45), 10223-10228.
- Goh, J. O., Suzuki, A., & Park, D. C. (2010). Reduced neural selectivity increases fMRI adaptation with age during face discrimination. *Neuroimage*, 51(1), 336-344.
- Grady, C. L. (2002). Age-related differences in face processing: a meta-analysis of three functional neuroimaging experiments. *Can J Exp Psychol*, 56(3), 208-220.
- Grady, C. L. (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1124, 127-144.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., et al. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *J Neurosci*, 14(3 Pt 2), 1450-1462.
- Gutchess, A. H., Welsh, R. C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, M., Liu, L. L., et al. (2005). Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *J Cogn Neurosci*, 17(1), 84-96.

- Hardy, J. L., Delahunt, P. B., Okajima, K., & Werner, J. S. (2005). Senescence of spatial chromatic contrast sensitivity. I. Detection under conditions controlling for optical factors. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 22(1), 49-59.
- Isaacowitz, D. M., Lockenhoff, C. E., Lane, R. D., Wright, R., Sechrest, L., Riedel, R., et al. (2007). Age differences in recognition of emotion in lexical stimuli and facial expressions. *Psychol Aging*, 22(1), 147-159.
- Jackson, G. R., Owsley, C., & McGwin, G., Jr. (1999). Aging and dark adaptation. *Vision Res*, 39(23), 3975-3982.
- Joubert, O. R., Fize, D., Rousselet, G. A., & Fabre-Thorpe, M. (2008). Early interference of context congruence on object processing in rapid visual categorization of natural scenes. *J Vis*, 8(13), 11 11-18.
- Justino, L., Kergoat, H., & Kergoat, M. J. (2001). Changes in the retinocortical evoked potentials in subjects 75 years of age and older. *Clinical Neurophysiology*, 112(7), 1343-1348.
- Kalkstein, J., Checksfield, K., Bollinger, J., & Gazzaley, A. (2011). Diminished top-down control underlies a visual imagery deficit in normal aging. *J Neurosci*, 31(44), 15768-15774.
- Levine, B. K., Beason-Held, L. L., Purpura, K. P., Aronchick, D. M., Optican, L. M., Alexander, G. E., et al. (2000). Age-related differences in visual perception: a PET study. *Neurobiol Aging*, 21(4), 577-584.
- Mace, M. J., Delorme, A., Richard, G., & Fabre-Thorpe, M. (2010). Spotting animals in natural scenes: efficiency of humans and monkeys at very low contrasts. *Anim Cogn*, 13(3), 405-418.
- Mace, M. J., Thorpe, S. J., & Fabre-Thorpe, M. (2005). Rapid categorization of achromatic natural scenes: how robust at very low contrasts? *Eur J Neurosci*, 21(7), 2007-2018.
- Madden, D. J. (2007). Aging and Visual Attention. *Curr Dir Psychol Sci*, 16(2), 70-74.
- McKendrick, A. M., Sampson, G. P., Walland, M. J., & Badcock, D. R. (2007). Contrast sensitivity changes due to glaucoma and normal aging: low-spatial-frequency losses in both magnocellular and parvocellular pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(5), 2115-2122.
- Owsley, C. (2011). Aging and vision. *Vision Research*, 51(13), 1610-1622.
- Owsley, C., Sekuler, R., & Siemsen, D. (1983). Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vision Res*, 23(7), 689-699.
- Palmer, S. E. (1975). The effects of contextual scenes on the identification of objects. *Mem Cogn*, 3, 519-526.
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(35), 13091-13095.
- Payer, D., Marshuetz, C., Sutton, B., Hebrank, A., Welsh, R. C., & Park, D. C. (2006). Decreased neural specialization in old adults on a working memory task. *Neuroreport*, 17(5), 487-491.
- Pitts, D. G. (1982). Visual acuity as a function of age. *J Am Optom Assoc*, 53(2), 117-124.
- Porciatti, V., Burr, D. C., Morrone, M. C., & Fiorentini, A. (1992). The Effects of Aging on the Pattern Electroretinogram and Visual Evoked-Potential in Humans. *Vision Research*, 32(7), 1199-1209.
- Rousselet, G. A., Mace, M. J., & Fabre-Thorpe, M. (2003). Is it an animal? Is it a human face? Fast processing in upright and inverted natural scenes. *J Vis*, 3(6), 440-455.
- Salthouse, T. A. (1992). *Mechanisms of age-cognition relations in adulthood*: Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*, 103(3), 403-428.

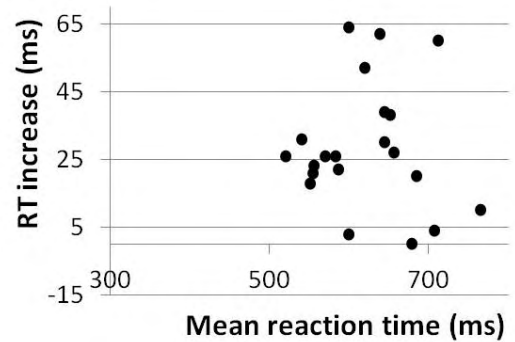
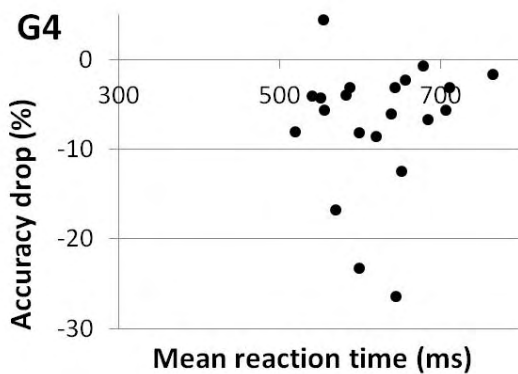
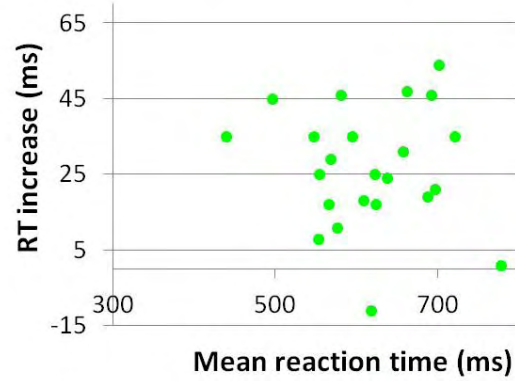
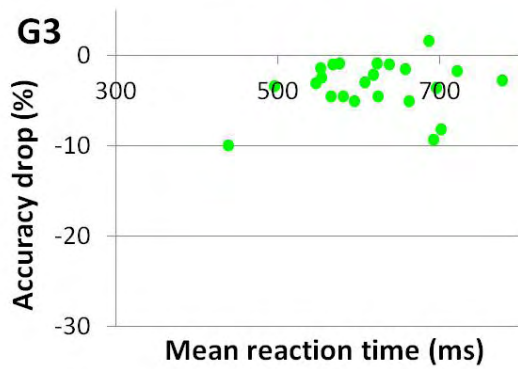
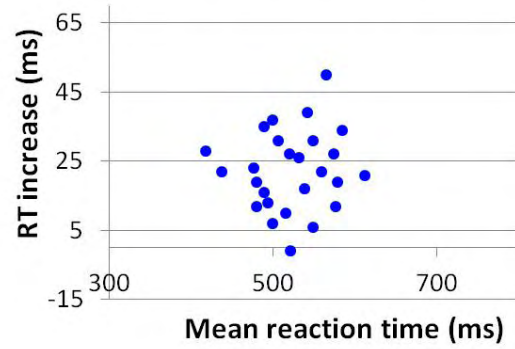
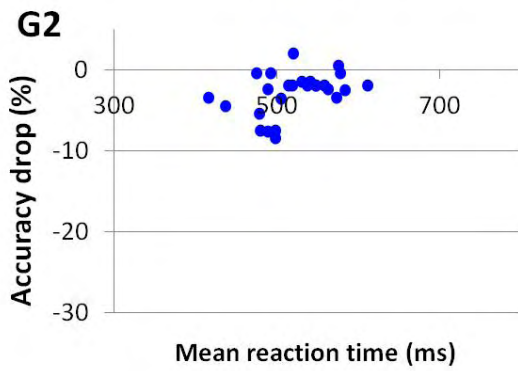
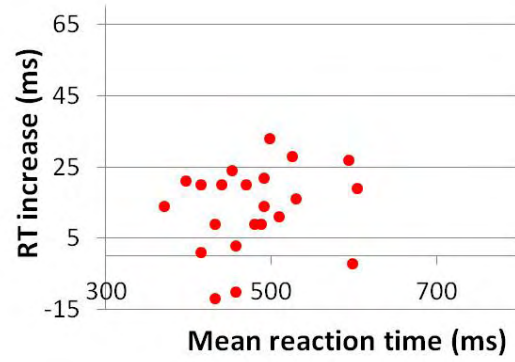
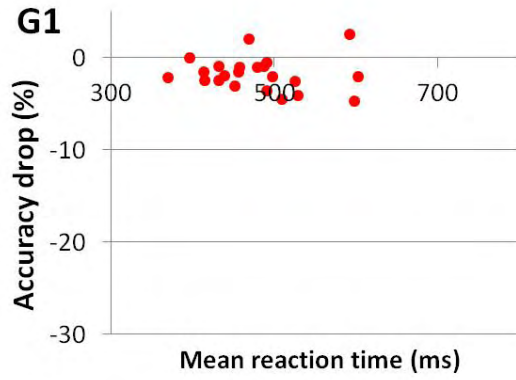
- Sekuler, R., Hutman, L. P., & Owsley, C. J. (1980). Human aging and spatial vision. *Science*, 209(4462), 1255-1256.
- Thorpe, S., Fize, D., & Marlot, C. (1996). Speed of processing in the human visual system. *Nature*, 381(6582), 520-522.
- Torralba, A., & Oliva, A. (2003). Statistics of natural image categories. *Network*, 14(3), 391-412.
- Weale, R. A. (1975). Senile changes in visual acuity. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 95(1), 36-38.
- Werner, J. S., Peterzell, D. H., & Scheetz, A. J. (1990). Light, vision, and aging. *Optom Vis Sci*, 67(3), 214-229.
- Wojciechowski, R., Trick, G. L., & Steinman, S. B. (1995). Topography of the age-related decline in motion sensitivity. *Optom Vis Sci*, 72(2), 67-74.
- Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2009). Neural suppression of irrelevant information underlies optimal working memory performance. *J Neurosci*, 29(10), 3059-3066.
- Zanto, T. P., Hennigan, K., Ostberg, M., Clapp, W. C., & Gazzaley, A. (2010). Predictive knowledge of stimulus relevance does not influence top-down suppression of irrelevant information in older adults. *Cortex*, 46(4), 564-574.
- Zar, J. H. (1999). *Biostatistical analysis*: Prentice Hall.
- Zhang, W., & Luck, S. J. (2009). Feature-based attention modulates feedforward visual processing. *Nat Neurosci*, 12(1), 24-25.

	Basic Color Categorization Task		Object Categorization Training Task	
	Percentage of responses (%)	Accuracy (%)	Percentage of responses (%)	Accuracy (%)
Mean	91.8	92.4	88.0	93.6
s.e.m	1.8	1.1	3.0	1.3
Subject 1	47.5	57.9	12.2	60.0
Subject 2	10.5	25.0	61.0	92.0
Subject 3	22.5	88.9	9.8	50.0
Subject 4	90.0	58.3	58.5	91.7
Subject 5	10.0	75.0	9.8	50.0

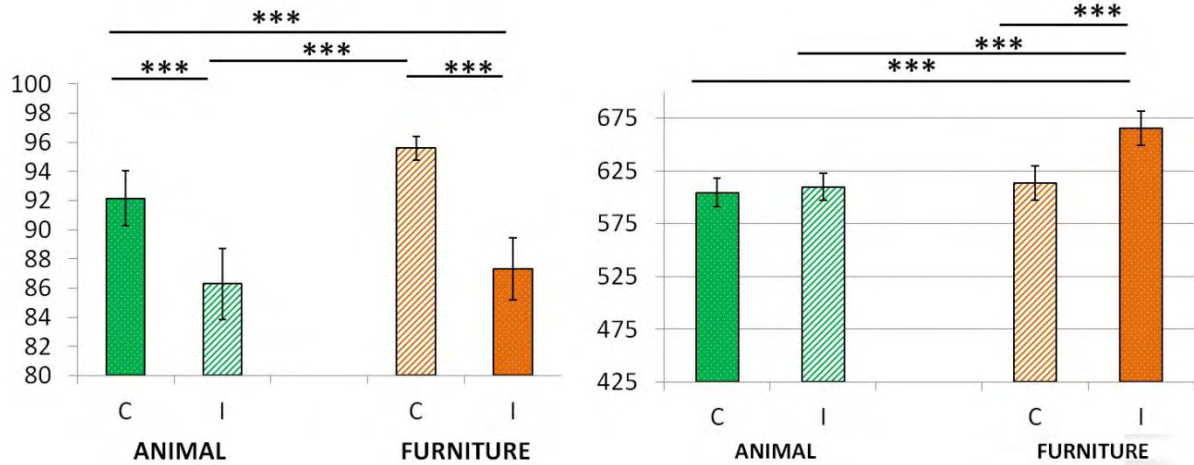
Supplementary Data n°1: Performances of the 5 excluded subjects (all from Group 4) at inclusion tests. The first 2 rows indicate the mean and s.e.m of performance in all subjects. Subjects were excluded when they responded to less than 50% of the trials, or when their percentage of correct responses was below -2 Z-score of the average accuracy in all subjects (these values are indicated in red).

	All trials		Animal trials		Furniture trials	
	Accuracy (%)	Reaction time (ms)	Accuracy (%)	Reaction time (ms)	Accuracy (%)	Reaction time (ms)
G1						
Mean	94.4	479	93.8	481	94.9	477
s.e.m	0.8	14	1.1	15	0.6	13
Min	83.4	370	77.4	386	89.4	357
Max	99.3	603	100.0	628	99.5	594
G2						
Mean	96.0	522	96.0	518	96.1	527
s.e.m	0.5	9	0.4	10	0.6	10
Min	88.8	417	91.0	423	86.5	411
Max	99.2	612	99.0	601	99.5	625
G3						
Mean	96.2	616	96.4	610	95.9	624
s.e.m	0.5	17	0.7	17	0.5	17
Min	90.7	439	85.7	455	91.2	425
Max	99.2	777	100.0	776	99.0	780
G4						
Mean	90.5	622	89.2	607	91.5	639
s.e.m	1.4	14	2.0	13	1.4	16
Min	78.0	520	64.0	519	74.4	524
Max	97.5	765	98.0	725	98.3	803
ALL SUBJECTS						
Mean	94.4	558	94.1	553	94.7	565
s.e.m	0.5	9.1	0.6	9	0.4	10
Min	78.0	370	64.0	386	74.4	357
Max	99.2	777	100.0	776	99.5	803

Supplementary Data n°2: Accuracy and reaction time in the different groups of age for the main object categorization task (on all trials, on animal trials subset and on furniture trials subset). For each group the mean, s.e.m, minimal and maximal performance scores are indicated.



Supplementary Data n°3: Correlations between mean reaction time and congruence effect on accuracy and reaction time, for each group.



Supplementary Data n°4: Performance on the object categorization task in Group 4. Accuracy (left panel) and RT (right panel) are shown separately for trials featuring animals (green bars) and trials featuring furniture (orange bars), in congruent (C) or incongruent (I) context. Striped bars correspond to man-made backgrounds, and plain ones to natural backgrounds. Error bars indicate s.e.m. Asterisks indicate statistically significant differences between conditions (***, $p < 0.001$).

3.2. Etude comportementale de l'effet de congruence chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer : étude en cours

Nous avons cherché à étudier l'effet de congruence en comportement chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Nous émettons l'hypothèse que les patients vont montrer un effet de congruence différent de celui de sujets sains appariés, soit avec une altération accrue, soit une absence d'altération des performances en contexte incongruent. Le recrutement de patients pour participer à l'étude est encore en cours. Les résultats présentés ici, bien que, préliminaires, portent sur une population de 13 patients inclus atteints de MA.

3.2.a. Paradigme de l'étude

Nous étudions deux sous-groupes de patients : un groupe présentant une maladie d'Alzheimer à un stade prodromal, et un autre groupe présentant une MA à un stade de démence légère. Tous les patients participant à cette étude sont recrutés à la consultation mémoire du service de neurologie du CHU Purpan.

Le paradigme expérimental pour la tâche de catégorisation visuelle est similaire à celui décrit précédemment pour l'étude sur le vieillissement. A cela ont été ajoutés un bilan ophtalmologique et un bilan neuropsychologique. Le bilan ophtalmologique teste l'acuité visuelle, la vision des contrastes, l'étendue du champ visuel, la vision des couleurs, et les fonctions maculaires des deux yeux (Annexe 3). Il permet de s'assurer notamment que l'acuité visuelle et la perception d'indices bas niveaux sont préservés. Le bilan neuropsychologique évalue quant à lui l'état cognitif des patients : il évalue les fonctions cognitives globales (MMSE), la mémoire verbale (Epreuve des 5 mots), les fonctions exécutives (test des codes, test du comptage de points, et fluences verbales), le langage (test de dénomination du Lexis, version abrégée), l'apathie (échelle de motivation de Starkstein), et la dépression (inventaire de dépression de la Beck). Ces tests sont détaillés en Annexe 2.

Ces bilans sont suivis d'une tâche de catégorisation de couleurs et d'une tâche d'entraînement à la catégorisation d'images naturelles sur ordinateur. Ces tâches permettent de s'assurer de la capacité des patients à comprendre la consigne et effectuer la tâche de catégorisation principale qui suit. Chaque tâche est strictement identique à celle effectuée dans l'étude sur le vieillissement. Pour rappel, la tâche principale de catégorisation se compose de 10 blocs de 40 essais, durant lesquels 200 images sont présentées deux fois. L'ordre de présentation est aléatoire pour chaque sujet. Les images sont des images réalistes présentant pour cible soit un animal soit un meuble, dans un contexte congruent ou

incongruent. Elles sont présentées 100ms, à intervalle de 2000ms. Les patients ne sont pas informés à l'avance du caractère incongruent de la moitié des images. Ils ont un bouton dans chaque main, chaque bouton correspondant à une des deux catégories cibles, et doivent répondre le plus rapidement possible en appuyant sur le bouton correspondant à la cible qu'ils pensent avoir vu (revoir la description détaillée du paradigme dans l'article précédent, A.III.3.1.b, « Material and methods »). Les patients devaient effectuer au minimum les cinq premiers blocs de la tâche afin que tous les stimuli leur soient présentés au moins une fois. En fonction de leur état de fatigue, il leur est laissé la possibilité de continuer jusqu'au 10^{ème} bloc. L'évaluation dure environ 1h30 dans son intégralité.

Pour participer à l'étude, les patients doivent présenter les critères diagnostiques actuels d'une MA (Dubois et al., 2007) et répondre en plus aux critères suivants :

- âgé de plus de 60ans
- score au MMSE \geq 20/30 ;
- acuité visuelle \geq 8/10 (avec ou sans correction) ;
- vision normale des couleurs ;
- langue maternelle française.

Les patients présentant une forme atypique de MA avec atrophie corticale postérieure avérée sont exclus. De même, tout patient avec une pathologie ophtalmique de type dégénérescence maculaire liée à l'âge, cataracte, glaucome, ou autre anomalie détectée en pré-inclusion est systématiquement exclu de l'étude. Le stade de la maladie est déterminé par le neurologue responsable du suivi du patient. Tous donnent leur consentement éclairé par écrit.

Les performances des patients sont comparées aux performances de sujets sains appariés en âge deux à deux, issus de la cohorte présentée dans l'étude sur le vieillissement. Pour tous les participants, la précision et le temps de réaction sont enregistrés pour chaque essai dans les tâches d'inclusion (tâche de catégorisation de couleur et tâche d'entraînement) et la tâche principale de catégorisation. La procédure d'analyse des performances est identique à celle réalisée dans l'étude sur le vieillissement.

3.2.b. Résultats préliminaires

A ce jour, 18 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ont été recrutés pour participer à cette étude comportementale. Une patiente n'a pas pu être incluse car elle n'était pas francophone. Quatre autres patients n'ont pas pu terminer le protocole car leurs

performances cognitives étaient trop basses (n=3), ou car ils ne parvenaient pas à réaliser la tâche de catégorisation correctement dès les tâches d'inclusion (incapacité à comprendre la consigne) (n=1 ; sujet STMMA avec MMSE=20). Ainsi, 13 patients ont terminé le protocole dans son intégralité. Parmi eux, 6 ont une MA prodromale (MAPD), et 7 ont une MA au stade léger. Pour des questions de puissance statistique, les résultats de l'ensemble des patients seront regroupés dans les analyses qui vont suivre, sauf si indiqué autrement. Les performances individuelles brutes des patients à l'évaluation neuropsychologique sont présentées dans la Table 2. Ces scores sont donnés à titre indicatif et ne sont pas normés.

Groupe clinique	Sujet	Age	Cognition globale	Mémoire verbale antérograde		Fonctions exécutives			Langage	Psychique	
			MMSE /30	5 mots de Dubois : Rappel libre immédiat /5	5 mots de Dubois : Rappel libre différé /5	CODE /90	Fluences phonémiques "P"	Fluences sémantiques "Animaux"	Test de dénomination du Lexis /32	Inventaire de dépression de la Beck /39	Echelle de motivation /42
MA	BOUJE	60	22	0	3	25	15	20	31	2	13
MA	FRUEM	74	24	2	1	22	12	12	28	6	10
MA	GAUJE	75	23	2	0	35	20	30	31	3	10
MA	DOMOD	77	20	2	0	25	14	14	30	4	8
MA	CASGU	77	21	2	2	26	10	10	18	2	7
MA	ROBMA	85	23	4	1	24	10	6	23	3	9
MA	FERRA	85	22	5	DM	15	17	16	27	6	19
MAPD	TROCH	65	26	3	1	31	29	30	31	1	9
MAPD	HAKGU	71	25	3	3	26	8	13	17	1	14
MAPD	MASES	74	26	5	1	40	21	14	30	2	10
MAPD	TORYV	77	25	4	DM	60	17	16	29	3	12
MAPD	BALEM	78	24	4	2	25	20	28	31	3	14
MAPD	PERMA	82	27	4	DM	38	16	22	28	8	15

Table 2 : Performances individuelles des patients aux tests neuropsychologiques.

DM=données manquantes.

Les performances en catégorisation de 13 sujets contrôles issus de l'étude précédente ont été utilisées comme référence pour l'analyse des données des patients. Les sujets contrôles ont été sélectionnés de sorte qu'ils soient appariés en âge deux à deux avec les patients. Le profil démographique des participants est décrit dans la Table 3.

	Patients Alzheimer	Sujets contrôles	valeur de p
Age (\pm écart-type)	75.4 \pm 7.1	75.6 \pm 7.1	p=1.00
Genre	8M/5F	7M/6F	p=0.69
Durée de la maladie (\pm écart-type)	3.4 \pm 1.7		

Table 3 : Profil démographique des 13 patients atteints de maladie d’Alzheimer et des 13 sujets contrôles appariés.

La durée de la maladie est exprimée en année. Le seuil de significativité est à $p < 0.05$

❖ Performance globale de catégorisation des patients

Précision

Sur l’ensemble des essais, les performances des patients en précision sont bien au-delà du niveau chance : tous les sujets montrent plus de 70% de bonnes réponses, pour une moyenne de groupe de 84,9 \pm 6,9%. En revanche, en comparaison au groupe contrôle qui montrent en moyenne 94,9 \pm 3,7% de bonnes réponses, la précision des patients est significativement diminuée ($F(1,25)=27,9$; $p < 0,001$) (Figure 32A). Cette différence est retrouvée à la fois sur les essais congruents (87,9 \pm 6,4% versus 97,1 \pm 2,1% ; $p < 0,001$) et sur les essais incongruents (81,8 \pm 7,9% versus 92,7 \pm 4,9% ; $p < 0,001$) (Figure 32B)

On observe en revanche une grande dispersion des performances de précision, près de deux fois supérieure à celle des sujets contrôles (Figure 33). A noter que, pour mieux rendre compte de cette hétérogénéité, l’ensemble des figures présentent les *écarts-types* des données de groupes, et non les erreurs standards des moyennes comme dans l’article sur le vieillissement.

Temps de réaction

Les patients présentent là encore de bonnes performances en temps de réaction (TR) sur l’ensemble des essais : la moyenne de groupe est de 657 \pm 110ms. En comparaison au groupe contrôle, le TR ne diffère pas statistiquement ($p=0,1$ au test de Student) (Figure 32A). C’est le cas quand on regarde séparément les essais congruents (647 \pm 113ms pour les patients versus 588 \pm 54ms pour les contrôles ; $p=0,32$) et les essais incongruents (669 \pm 107ms pour les patients versus 611 \pm 54ms pour les contrôles ; $p=0,35$) (Figure 32B).

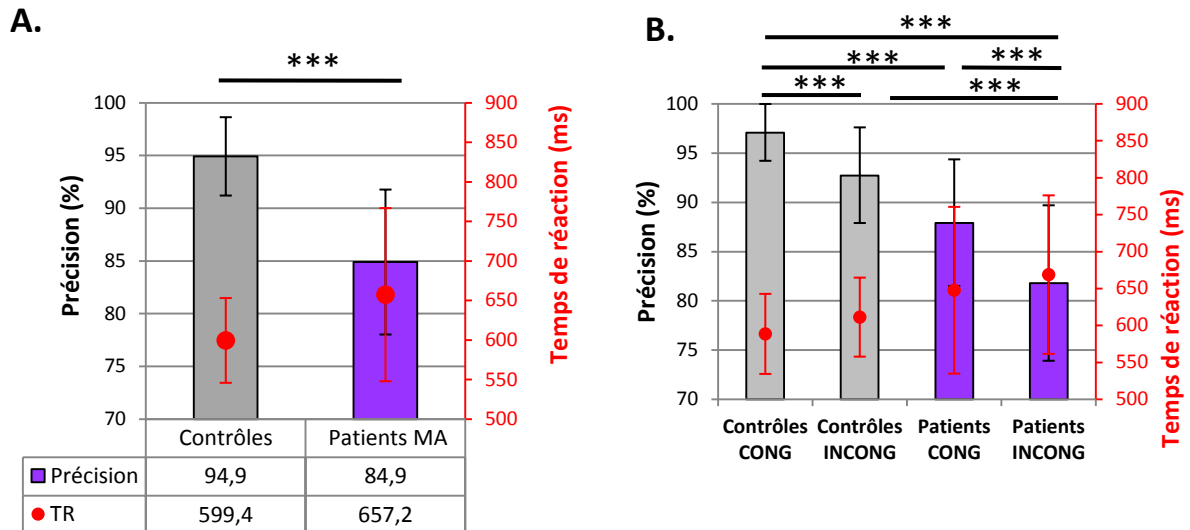
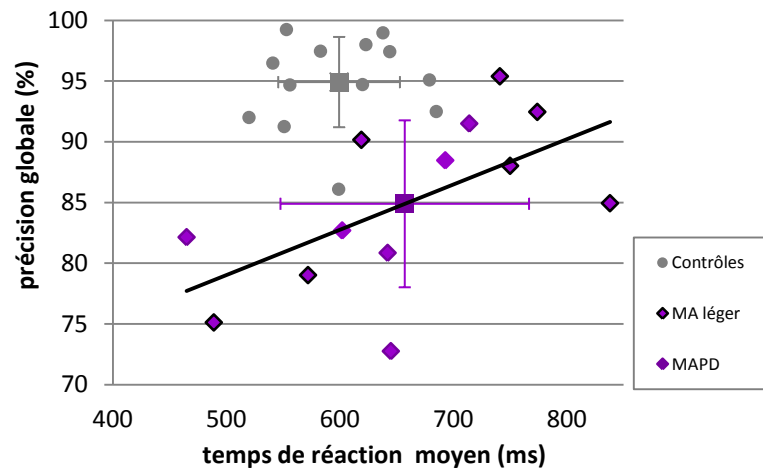


Figure 32 : Performance globale des sujets.

A. Performances globales sur l'ensemble des essais. TR=temps de réaction. Les astérisques indiquent la différence significative en précision révélée par un test de Student. Le seuil de significativité est à $p < 0,05$. **B.** Performances globales en condition congruente d'une part et incongruente d'autre part. CONG=condition congruente ; INCONG=condition incongruente. Les histogrammes de précision et les points (en rouge) de temps de réaction sont présentés avec les écarts-types associés. Les astérisques indiquent les différences significatives révélées par ANOVA. Le seuil de significativité est à $p < 0,05$.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

On observe là encore une très grande dispersion des TR moyens (Figure 33). Ces derniers se retrouvent corrélés à la précision globale ($r = 0,604$; $p < 0,05$), indiquant que la précision augmente lorsque le temps de réaction est plus long. Cet effet, appelé effet de « speed/accuracy trade-off », est bien connu en psychophysique, et explique que, de façon logique, un traitement prolongé de l'information visuelle va entraîner davantage de réponses correctes. Il est à noter que, si les TR moyens ne diffèrent pas significativement entre les groupes, les patients apparaissent généralement plus lents que le sujet contrôle qui leur est apparié en âge. Ceci est vrai pour 10 patients sur 13.



CONTRÔLES			PATIENTS				
Sujets	Performances globales		Sujets	Performances globales		Groupe	Age
	Précision (%)	Temps de réaction (ms)		Précision (%)	Temps de réaction (ms)		
ALAGI	98,0	623	TROCH	82,1	465	MAPD	65
JACDU	99,0	638	HAKGU	82,7	602	MAPD	71
GAUBE	97,5	583	MASES	80,9	642	MAPD	74
SYLMA	94,71	620	TORYV	91,5	714	MAPD	78
GAUJA	94,7	556	BALEM	72,8	645	MAPD	79
SARCE	97,4	644	PERMA	88,5	693	MAPD	82
ISAMU	99,2	553	BOUJE	88,0	750	MA	60
ROSCL	92,0	520	GAJE	79,0	572	MA	75
HEWAS	91,3	551	FRUEM	84,9	838	MA	76
BOUBE	95,1	679	CASGU	75,1	489	MA	76
ANMEN	96,5	541	DOMOD	92,5	774	MA	77
DEFAB	92,5	685	MAROB	95,4	741	MA	84
REFAB	86,1	599	FERRA	90,2	619	MA	85
Moyenne	94,9	599,4	Moyenne	84,9	657,2		
Ecart-type	1,0	14,9	Ecart-type	1,9	30,4		

Figure 33 : Performances individuelles globales des patients en comparaison au groupe contrôle.

L'axe des abscisses représente le temps de réaction moyen (en ms), et l'axe des ordonnées la précision globale sur l'ensemble des stimuli (en %). Les données individuelles des patients sont représentées par des losanges violets (entourés de noir pour les patients atteints de MA au stade léger, simples pour ceux atteints de MA prodromale) et celles des sujets contrôles par des ronds gris, et les moyennes de chaque groupe sont représentées par des carrés avec les écarts-types associés. Les noms des patients dans le tableau sont présentés face aux noms des sujets contrôles appariés. Ils sont classés par sous-groupes cliniques et par âge croissant.

❖ Effet de congruence chez les patients atteints de MA

Rappelons que l'effet de congruence consiste en une baisse de performance pour les images incongruentes par rapport aux images congruentes, à savoir une diminution de la précision et une augmentation du TR.

Précision

La précision moyenne des patients est de $87,9 \pm 6,4\%$ quand l'objet est en contexte congruent, alors qu'elle est de $81,8 \pm 7,9\%$ quand l'objet est en contexte incongruent. Cette diminution de la précision ($-6,1 \pm 4,1\%$), qui représente donc l'effet de congruence, apparaît significative ($p < 0,001$) (Figure 32B). Lorsque l'on compare cet effet à celui des contrôles appariés (qui est de $-4,3 \pm 2,9\%$), on observe que les effets ne diffèrent pas statistiquement ($p = 0,21$) (Figure 34).

Temps de réaction

Pour ce qui est du temps de réaction des patients, il est en moyenne de 647 ± 113 ms en condition congruente, versus 669 ± 107 ms en condition incongruente. Cet effet de congruence de 22ms se révèle significatif ($p = 0,02$) (Figure 32B). Là encore, lorsque l'on compare ces résultats aux données du groupe de contrôles (effet de congruence en TR de 23ms ; $p = 0,01$), aucune différence significative ne ressort entre les deux groupes ($p = 0,87$) (Figure 34).

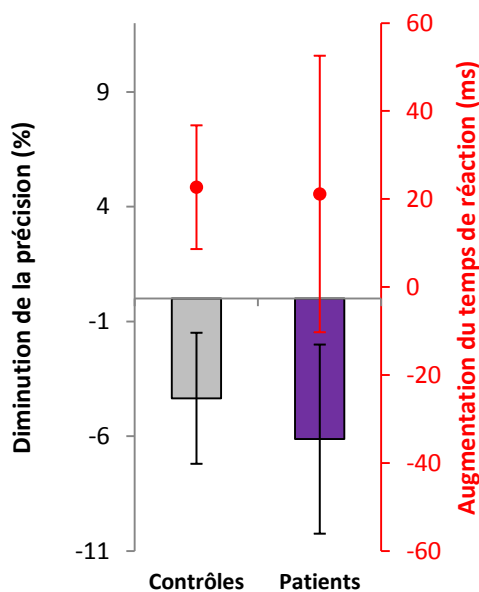
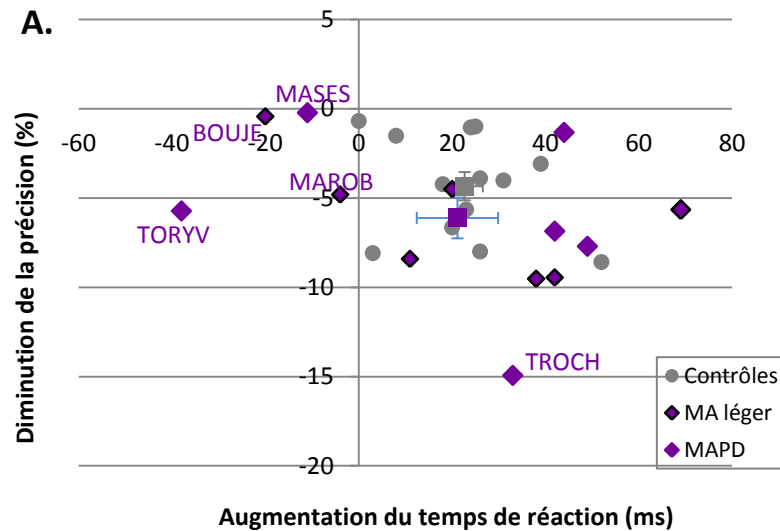


Figure 34 : Effet de congruence (condition incongruente – condition congruente).

Les histogrammes de précision et les points (en rouge) de temps de réaction sont présentés avec les écarts-types associés. Aucune différence significative n'est révélée par le test de Student (seuil de significativité à $p < 0,05$).

La faible significativité statistique de l'effet de congruence en TR chez les patients traduit en réalité une importante variabilité au sein des patients. En effet, lorsque l'on regarde les données individuelles, on observe que certains patients présentent une importante augmentation de leur temps de réaction en condition incongruente, tandis que d'autres présentent une diminution de ce temps de réaction (Figure 35). Quatre patients (BOUJE, MASES, MAROB, TORYV) ont un effet inversé de la congruence sur leur TR moyen. Deux d'entre eux ne présentent presque aucun effet de congruence en précision. Nous avons alors étudié plus en détails les performances de ces patients, et cherché d'éventuels liens avec leur profil cognitif. Toutefois aucune corrélation n'a été trouvée entre performances en catégorisation visuelle et performances aux évaluations neuropsychologiques. Nous avons également cherché d'éventuels liens avec des facteurs démographiques et cliniques tels que : l'âge, le sexe, le niveau socio-culturel, et la durée d'évolution de la maladie. A nouveau, aucune de ces données ne semble corrélée aux performances de catégorisation. Des investigations supplémentaires semblent nécessaires pour interpréter cette hétérogénéité.



CONTRÔLES			PATIENTS				
Sujets	Effet de congruence		Sujets	Effet de congruence		Groupe	Age
	Précision (%)	Temps de réaction (ms)		Précision (%)	Temps de réaction (ms)		
ALAGI	-1,0	25	TROCH	-14,9	33	MAPD	65
JACDU	-1,1	24	HAKGU	-6,9	42	MAPD	71
GAUBE	-3,9	26	MASES	-0,2	-11	MAPD	74
SYLMA	-8,6	52	TORYV	-5,7	-38	MAPD	78
GAUJA	-5,6	23	BALEM	-7,7	49	MAPD	79
SARCE	-3,1	39	PERMA	-1,3	44	MAPD	82
ISAMU	-1,5	8	BOUJE	-0,4	-20	MA	60
ROSCL	-8,0	26	GAJJE	-9,5	38	MA	75
HEWAS	-4,2	18	FRUEM	-5,7	69	MA	76
BOUBE	-0,7	0	CASGU	-9,4	42	MA	76
ANMEN	-4,0	31	DOMOD	-4,5	20	MA	77
DEFAB	-6,6	20	MAROB	-4,8	-4	MA	84
REFAB	-8,1	3	FERRA	-8,4	11	MA	85
Moyenne	-4,3	22,7	Moyenne	-6,1	21,2		
Ecart-type	0,8	3,9	Ecart-type	1,1	8,7		

Figure 35 : Effet de congruence individuel (incongruent-congruent) chez les patients et les contrôles.

A. L'axe des abscisses représente l'effet de congruence sur le TR (en ms), et l'axe des ordonnées l'effet sur la précision (en %). Les données individuelles sont représentées par des losanges bleus pour les patients (entourés de noir pour les patients atteints de MA au stade léger, simples pour ceux atteints de MA prodromale) et des ronds gris pour les sujets contrôles, et les moyennes de chaque groupe par des carrés avec les écarts-types associés. **B.** Les noms des patients dans le tableau sont présentés face aux noms des sujets contrôles appariés. Ils sont classés par sous-groupes cliniques et par âge croissant.

❖ Corrélations avec le temps de réaction moyen

Comme précédemment dans l'étude sur le vieillissement, nous avons étudié si l'effet de congruence que présentaient les patients n'était pas lié à leur temps de réaction. Nous avons donc étudié les corrélations entre le temps de réaction moyen sur l'ensemble de la tâche et la performance en condition congruente et incongruente. Nous trouvons une corrélation *positive* entre le TR moyen et la précision en condition *incongruente* chez les patients ($p=0,009$; $r=0,69$). Plus le TR augmente, plus la précision augmente. Cela signifie que le traitement de l'objet en condition incongruente est plus influencé par le contexte pour des TR courts. En revanche, cette corrélation n'est pas retrouvée en condition congruente, et n'est pas non plus retrouvée chez les sujets contrôles, pour aucune des conditions (Figure 36).

~ Partie expérimentale ~

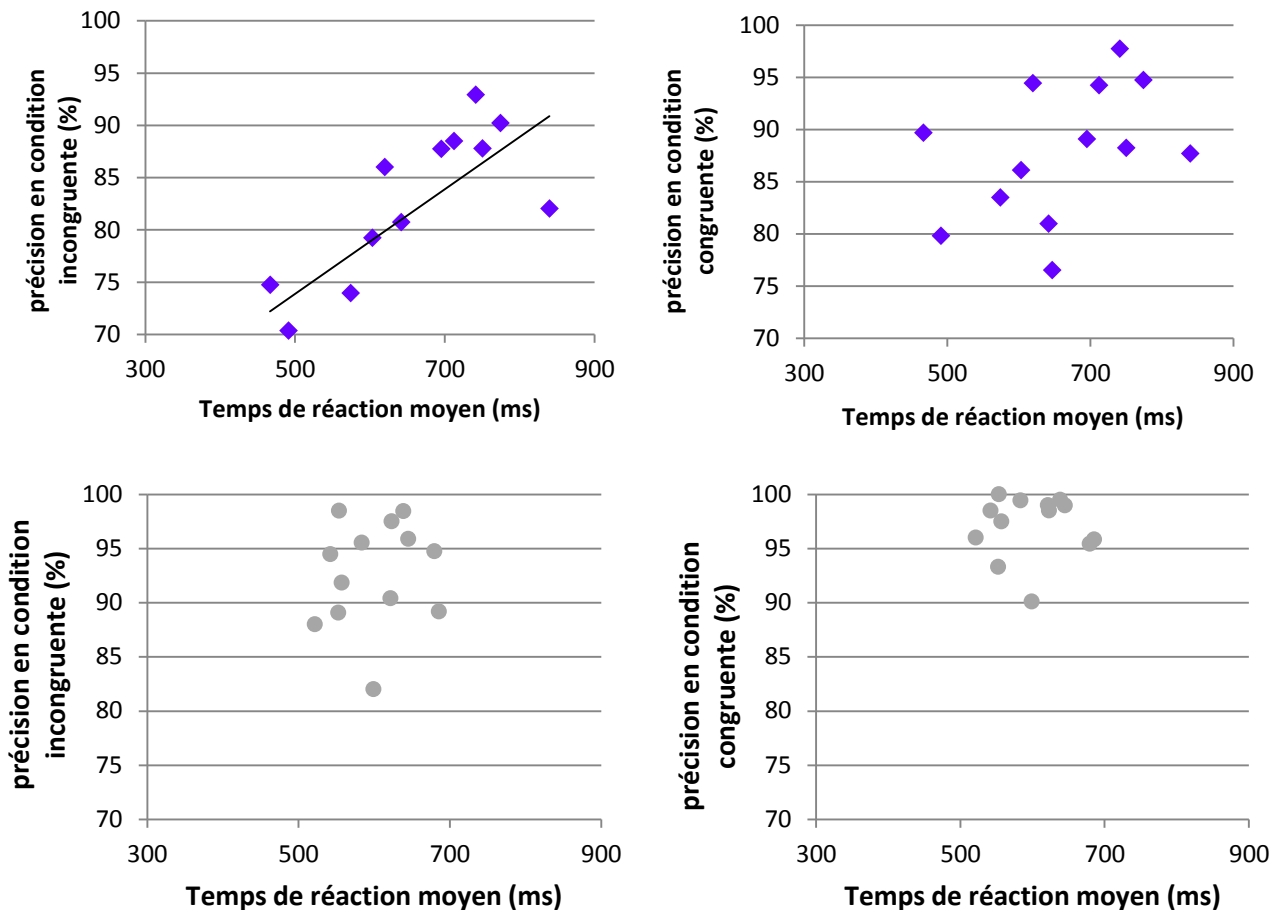


Figure 36 : Précision en condition incongruente (panneaux de gauche) et congruente (panneaux de droite) en fonction du temps de réaction moyen chez les patients (haut) et chez les sujets contrôles (bas).

On observe une corrélation seulement chez les patients entre le temps de réaction moyen et la précision en condition incongruente ($p=0.009$; $r=0.69$).

❖ Corrélations avec les performances cognitives

Pour finir, nous avons tenté d'établir un lien entre l'effet de congruence et le profil cognitif des patients. Nous avons étudié les corrélations entre les performances d'une part et l'effet de congruence d'autre part avec les scores aux tests neuropsychologiques.

Aucune corrélation n'a pour l'instant été trouvée. Il est possible que nous manquions de puissance statistique, le recrutement de patients supplémentaires nous permettra de confirmer ou infirmer ces premiers résultats.

3.2.c. Discussion

Un premier point à noter est que les performances globales des patients dans la tâche de catégorisation demeurent élevées. Ceci est vrai à la fois en précision et en temps de réaction. Seul un patient, STMMA, répondant aux critères d'inclusion avec score au MMSE de 20/30 (la limite inférieure pour l'inclusion), n'a pas réussi à effectuer la tâche de catégorisation, et a par conséquent été exclu de l'étude. Cela confirme que la tâche est réalisable par cette population de patients.

Bien que le temps de réaction moyen global des patients ne diffère pas de celui de sujets contrôles appariés en âge, les patients sont généralement plus lents que leurs homologues contrôles. Par ailleurs, on observe une très importante variabilité individuelle, avec des valeurs de TR moyen allant de 489 à 838ms, avec la moitié des patients présentant un TR supérieur à l'ensemble des TR des sujets contrôles. Cette variabilité se retrouve dans leur performance globale en précision : cela suggère l'existence d'un système défaillant du traitement de l'information dès les stades précoces de la MA, qui induirait l'apparition chez les patients de stratégies implicites d'adaptation ; certains patients vont se conformer à la consigne en répondant très vite, ce qui va générer des erreurs, tandis que d'autres vont voir leur déficit compensé du fait d'une diminution de leur rapidité de réponse. Plusieurs hypothèses quant à la nature de ce système défaillant peuvent être émises. Tout d'abord, l'on peut supposer qu'il s'agisse d'une atteinte des représentations mentales des objets ; les patients parviendraient moins bien à se représenter ce que sont un animal et un meuble. Une étude de Borg et collaborateurs sur la reconnaissance des visages suggère un déficit de l'imagerie mentale chez les patients atteints de MCI et de MA au stade léger (Borg et al., 2010). Un tel déficit altérerait alors la reconnaissance rapide de la cible. Il pourrait également s'agir d'un trouble d'ordre exécutif, avec une atteinte de la prise de décision. Quelques études ont rapporté que la prise de décision était altérée chez des patients avec MCI (Gleichgerrcht et al., 2010; Kim et al., 2002). Enfin, les résultats observés peuvent suggérer un trouble du traitement visuel rapide de l'information, causé par une atteinte de la voie visuelle ventrale. En particulier, les lésions temporales internes qui apparaissent au début de la MA pourraient altérer l'intégration rapide de ces informations visuelles par les régions impliquées dans la reconnaissance de l'objet et/ou du contexte.

La plupart des études sur la perception visuelle haut niveau dans la maladie d'Alzheimer se sont concentrées sur des tâches de reconnaissance sans contraintes de temps, faisant davantage appel à la sémantique. C'est ainsi que Laatu et al., ont étudié les

performances de patients au stade léger de MA dans plusieurs tâches de reconnaissance d'objets. Les patients présentaient une altération des performances pour toutes les tâches à composante sémantique, notamment les tâches de catégorisation sémantique, alors que la simple détection d'objets est préservée (Laatu et al., 2003). Les auteurs suggèrent que les troubles de reconnaissance d'objets qu'ils observent seraient plus le fait d'un trouble sémantique sous-jacent que de troubles visuo-perceptifs. Toutefois, deux points importants sont à noter. D'une part, la plupart des patients de notre étude présentent des performances de dénomination correctes (test du Lexis), qui ne se retrouvent pas corrélées aux performances de catégorisation. Cela semble exclure l'hypothèse d'une quelconque origine sémantique aux perturbations comportementales décrites. D'autre part, notre étude consiste en une catégorisation visuelle très rapide, dont les mécanismes neuronaux diffèrent de la reconnaissance d'objets. En effet, il a été montré que les troubles de reconnaissance n'altèrent pas nécessairement les performances en catégorisation visuelle rapide. Boucart et collaborateurs rapportent le cas d'une patiente atteinte d'une atrophie corticale postérieure présentant des troubles sévères de reconnaissance d'objets et de visages (Boucart et al., 2010). Malgré ces déficits de reconnaissance, la patiente était capable de réaliser correctement une tâche de catégorisation visuelle rapide d'images présentant un animal ou un visage. Cela traduit l'implication de processus automatisés rapides sans nécessiter de réels mécanismes de reconnaissance. Il y aurait en revanche un défaut d'association entre ce qui est implicitement perçu en catégorisation rapide et la reconnaissance explicite de l'objet. D'autres analyses sont à poursuivre afin de déterminer l'origine des troubles observés chez nos patients. Une analyse en IRMf nous donnera certainement de précieux éléments d'informations supplémentaires.

A l'échelle du groupe, la diminution des performances des patients se retrouve tant en condition congruente qu'en condition incongruente. Toutefois, l'hétérogénéité se retrouve à nouveau présente dans les deux conditions. Ainsi, même si l'effet de congruence du groupe de patients est semblable à celui du groupe de contrôles, les données individuelles de ces patients montrent un pattern de performances très divers, supposant là encore la survenue implicite de stratégies différentes sous-jacentes.

Une corrélation positive est retrouvée chez les patients entre le TR moyen et la précision en condition incongruente uniquement. Plus le TR moyen augmente, plus la précision augmente dans cette condition. Une première hypothèse serait que l'association acquise entre objet et contexte se dégrade dès les stades précoces de la MA, altérant la notion de congruent/incongruent. Ainsi, du fait d'un défaut de traitement de l'association

objet/contexte, les patients traiteraient prioritairement les informations contextuelles et ce indépendamment des informations liées à l'objet. Ainsi, pour des TR moyens courts, la plupart des patients se basent précocement sur les informations de scène pour répondre, ce qui induit davantage d'erreurs en condition incongruente. En revanche, lorsque le TR moyen est plus long, un traitement d'information supplémentaire lié à l'objet s'ajouterait, permettant de meilleures performances de catégorisation en condition incongruente. D'après les données de la littérature sur l'implication des structures sous-hippocampiques dans la perception visuelle d'images, et sachant que ce sont les structures les plus précocément atrophiées dans la MA, leur altération pathologique pourrait logiquement être à l'origine des modifications comportementales semblables à celles décrites. Tout particulièrement, le cortex parahippocampique semble jouer un rôle important dans le traitement de l'association objet/contexte chez le sujet sain, comme le proposent les travaux des équipes de Bar ou de Goh (Bar et al., 2008a; Goh et al., 2004). L'atteinte précoce de cette région, comme elle est observée dans la MA, serait à l'origine d'un défaut de traitement de cette association objet/contexte.

Une autre hypothèse peut également être formulée : celle d'une altération non pas de l'association objet/contexte, mais du traitement visuel rapide de l'objet seul. Un défaut de traitement de l'objet seul conduirait à un traitement plus précoce de l'information de contexte qui l'entoure. On retrouverait ainsi une influence forte du contexte dans la tâche de catégorisation, qui affecterait les performances en condition incongruente : le contexte est traité en premier, générant un conflit avec la cible qui se traduit par des erreurs et un ralentissement du TR. Cette hypothèse concorderait également avec la corrélation qui est retrouvée entre TR moyen et précision en condition incongruente. D'un point de vue anatomo-fonctionnel, ce modèle pourrait être rapproché de l'activité du cortex périrhinal, que l'on sait impliqué dans la perception de l'objet (Lee et al., 2006). Or nous nous situons dans cette étude au stade précoce de la MA, et d'après ce que l'on sait de la progression des lésions dans la MA, celles-ci apparaîtraient en premier lieu dans le cortex périrhinal (Delacourte et al., 1999). Une atteinte précoce et marquée du cortex périrhinal serait cohérente avec l'hypothèse d'un ralentissement du traitement de l'objet. De plus, la grande hétérogénéité des performances de catégorisation peut être le reflet d'une hétérogénéité des degrés d'atteintes lésionnelles.

Quatre patients montrent un profil qui se distingue des autres, avec un effet inverse de congruence en TR. Cela ne correspond pas non plus au profil classique d'une stratégie de

speed-accuracy trade-off, et il est pour l'instant difficile de les inclure dans un schéma interprétatif global.

Ces hypothèses sont formulées sur la base de ce qui a déjà été montré concernant la perception visuelle en imagerie et sur ce que l'on sait des atteintes cérébrales dans la MA. Cependant elles ne s'appuient pour l'instant sur aucune données fonctionnelles et demandent donc à être testées ; de plus le recrutement de davantage de patients pour cette étude est en cours. Toutefois, il semble clair que le traitement de l'information visuelle s'effectue différemment chez les patients par rapport à des sujets contrôles appariés.

Enfin, les performances cognitives des patients ne permettent pas d'expliquer leurs performances en tâche de catégorisation, quel que soit le domaine cognitif étudié. Nous ne pouvons toutefois pas comparer ce résultat avec les contrôles, puisque nous ne disposons pas du bilan cognitif pour ces derniers, ce qui constitue une limitation à cette étude comportementale.

Le projet de recherche ADVISE se poursuit en parallèle sur un versant d'imagerie, avec l'étude de l'effet de congruence en IRM fonctionnelle. Cette étude d'imagerie, en cours, comprend un bilan neuropsychologique exhaustif adressé aux patients mais aussi aux sujets contrôles. Elle va permettre, nous l'espérons, de mieux comprendre les modifications fonctionnelles du traitement rapide de l'information visuelle, et d'éclairer les résultats comportementaux qui viennent d'être présentés.

3.3. Effet de congruence en IRMf : étude en cours

Une précédente étude effectuée par notre équipe en IRM fonctionnelle a déjà étudié l'effet de congruence chez des sujets jeunes (20-35 ans) dans une tâche de catégorisation visuelle rapide (Rémy et al., en révision). La tâche était assez semblable à la tâche comportementale présentée précédemment. Les images flashées contenaient soit une cible « animal » soit une cible « non-animal » (meuble, voiture, maison, etc...) placée dans un contexte congruent ou incongruent. Il s'agissait pour les sujets, placés dans l'IRM, de catégoriser le plus rapidement possible les cibles. D'une part, l'étude retrouve un effet de congruence chez les sujets à la fois en précision et en TR, et montre que cet effet se maintient même lorsque le même set d'images est présenté plusieurs fois. L'effet de congruence est donc robuste à la répétition. Concernant l'activité cérébrale lors de la réalisation de la tâche, les auteurs montrent que les sujets activent différentes régions selon la congruence de la scène : en condition incongruente, l'activation des cortex parahippocampique (incluant la

PPA) et rétrosplénial ainsi que du gyrus frontal médian droit, augmente par rapport à la condition congruente. De plus, l'activité du cortex parahippocampique antérieur droit se retrouve corrélée avec la diminution des performances en condition incongruente. Cela suppose un traitement supplémentaire d'information, qui serait l'association nouvelle entre l'objet et un contexte inhabituel. Afin de déterminer les différences d'activation cérébrale chez des patients atteints de MA dans ce type de tâche, l'étude comportementale présentée ci-dessus a débuté en IRMf.

3.3.a. Paradigme de l'étude

L'étude de l'effet de congruence en catégorisation visuelle rapide a été mise en place en IRMf, et le recrutement des participants est actuellement en cours. Le déroulement de la participation consiste tout d'abord en une évaluation ophtalmologique, une évaluation neuropsychologique, un entretien médical. Tandis que le bilan ophtalmologique est identique à celui utilisé chez les patients en comportement, le bilan neuropsychologique est quelque peu différent et plus approfondi que celui présenté précédemment : il évalue également les fonctions cognitives globales (MMSE), les fonctions exécutives (test des codes, fluences verbales), le langage (test de dénomination DO80), mais également la mémoire de travail (empans auditivo-verbaux), la mémoire verbale antérograde (RL/RI 16-items), et l'association sémantique (Pyramid Palm Tree Test). L'entretien médical vise en particulier à s'assurer que le participant ne présente aucune contre-indication à passer un examen d'IRM.

S'ensuit un entraînement à la tâche de catégorisation sur écran d'ordinateur, constitué d'un bloc de 40 essais congruents (identique à celui de l'étude comportementale chez les patients), puis la tâche principale, cette fois dans l'appareil IRM.

Le paradigme d'IRM consiste en une acquisition par blocs, constituée de 10 acquisitions fonctionnelles, ainsi que d'une acquisition en T1 3D, et une acquisition T2 pour repérer la présence éventuelle de lésions de la substance blanche, qui sont un facteur d'exclusion. Chaque acquisition fonctionnelle est constituée de 75 stimuli, dont certains sont des croix de fixation centrales. Les stimuli sont toujours flashés pendant 100ms à intervalles de 2000ms. Pour finir, deux acquisitions fonctionnelles en visualisation passive sont réalisées dans le but de déterminer pour chaque individu les régions d'intérêt sélectives pour les scènes (PPA) et les objets (LOC). Pour se faire, il est demandé au sujet de simplement regarder attentivement les images, qui correspondent à des images normales ou « brouillées »

(« scrambled »), soit de scènes naturelles pour détecter la PPA, soit d'objets isolés pour le LOC.

L'examen IRM dure au total environ 1h30, et l'intégralité de l'évaluation ne dépasse pas 3h30.

3.3.b. Population

L'étude porte à la fois sur le vieillissement non pathologique et la MA. Elle porte ainsi sur trois populations distinctes :

- un premier groupe constitué de sujets contrôles jeunes, âgés de 20 à 30 ans. Le but est de reproduire les résultats précédemment obtenus en IRMf ;
- un second groupe constitué de sujets contrôles âgés de plus de 65 ans. Le but est de mettre en évidence les modifications d'activation cérébrales qui surviennent dans notre tâche de catégorisation, et qui engendrent l'augmentation de l'effet de congruence observée au cours du vieillissement ;
- un groupe de patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade prodromal ou de démence légère.

L'objectif de recrutement est de 25 sujets par groupe. Les sujets contrôles sont recrutés par voie d'affichage et par bouche-à-oreille. Pour être inclus, ils ne doivent pas présenter d'altération des performances cognitives au bilan neuropsychologique (une seule performance < - 1.5 déviation standard tolérée par rapport aux normes disponibles pour les tests), et doivent avoir une autonomie dans la vie quotidienne préservée (IADL=0).

Les conditions de recrutement des patients sont identiques à celles de l'étude comportementale (voir A.III.3.2.a). Les patients présentant une forme atypique de MA avec atrophie corticale postérieure avérée sont exclus.

Tous les participants doivent répondre aux critères suivants :

- facultés visuelles correctes aux tests ophtalmologiques utilisés (acuité visuelle >8 au test d'Armaignac, vision des couleurs et des contrastes correctes, champ visuel normal) et absence de pathologie ophtalmique ;
- langue maternelle française ;
- capacités auditives et expression orale et écrite suffisantes pour la réalisation convenable des tests ;

Tous les participants donnent leur consentement éclairé par écrit. La détection d'une anomalie à l'IRM est aussi un facteur d'exclusion.

Mon rôle dans cette étude consiste à recruter les participants et faire les évaluations ophtalmologique et neuropsychologique, faire passer les tâches d'entraînement sur ordinateur, et analyser ces résultats. L'acquisition et le traitement des données d'IRMf sont réalisés par d'autres membres de l'étude.

Le recrutement des participants est encore en cours. De ce fait, les analyses des données sont encore au stade préliminaire, notamment en imagerie. C'est pourquoi nous aborderons ici principalement les données comportementales des participants, et évoquerons succinctement les premiers résultats individuels d'activation en IRMf chez les sujets contrôles. Le but de cet exposé est donc simplement de présenter les pistes dont nous disposons à partir de ces premières analyses.

3.3.c. Analyses

Groupes contrôles : La comparaison des performances aux tests neuropsychologiques entre les deux groupes contrôles est réalisée à l'aide d'un test de Mann Whitney. Concernant les performances à la tâche de catégorisation (précision et temps de réaction), l'analyse des données est identique à celle utilisée pour l'étude comportementale (cf.A.III.3.1.b p.179).

Les données individuelles d'imagerie ont été intégralement traitées sous SPM8 (pré-traitement et analyses de 1^{er} niveau). Les activations cérébrales ont été étudiées séparément selon la condition (contexte congruent ou incongruent). Les régions impliquées dans l'effet de congruence sont définies comme celles étant plus actives lorsque l'objet est présent dans un contexte incongruent que dans un contexte congruent (incongruent>congruent). Le seuil de significativité utilisé est à $p < 0,001$ non-corrigé.

Patients atteints de MA : Les performances aux tests neuropsychologiques des patients sont comparées à celles du groupe de sujets contrôles âgés sous forme de z-scores, à partir de la moyenne et de l'écart-type.

3.3.d. Résultats préliminaires

i Population

Nous avons pour l'instant recruté 15 sujets contrôles jeunes, 15 sujets contrôles âgés, et 2 patientes atteintes d'une MA prodromale. 1 sujet contrôle jeune a été exclu du fait de contre-indications à passer dans l'IRM. 1 sujet contrôle âgé a été exclu après participation du

fait d'une anomalie découverte en IRM. Au total, nous avons pour l'instant 14 sujets contrôles jeunes, 14 sujets contrôles âgés, et 2 patientes atteintes d'une MA prodromale, ayant tous terminé le protocole. Les données démographiques ainsi que les performances cognitives moyennes des groupes contrôles ainsi que celles des patients sont renseignées dans les Tables 4 et 5. La moyenne d'âge du groupe contrôle jeune est semblable à celle du groupe jeune « G1 » de l'étude comportementale présentée précédemment, de même que la moyenne d'âge du groupe de sujets âgés est comparable à celle du groupe âgé « G3 ». Nous allons pouvoir contrôler que les performances et effet de congruence à différents âges précédemment observés en tâche de catégorisation sont reproductibles, et ce même dans les conditions contraignantes de l'IRM.

ii Evaluation neuropsychologique

On observe une légère diminution des performances en mémoire verbale antérograde au rappel libre chez les contrôles âgés par rapport aux contrôles jeunes. La diminution de performances en mémoire est largement documentée dans la littérature (pour revue voir (Craik, 2006; Hedden and Gabrieli, 2004)). On observe également une différence significative des performances au test des codes. Cela traduit un ralentissement des fonctions exécutives, classiquement observé au cours du vieillissement (Amodio et al., 2002).

	Sujets contrôles jeunes	Sujets contrôles âgés	Patient 1 (VENEL)	Patient 2 (AZAMA)
Sexe	7M/7F	6M/8F	F	F
Age	24,4±2,2	64,7±4,4	67	77
NSC	14,6±2,8	15,2±3,5	9	14
Test d'Armaignac (acuité visuelle /13,6)	13,6±0,0	12,1±2,1	13,6	13,6
Test de Pelli-Robson (vision des contrastes /2,25)	1,9±0,1	1,9±0,1	1,95	1,95

Table 4 : Données démographiques.

Données démographiques des sujets contrôles des deux groupes d'âge et des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Domaine cognitif évalué	Test neuropsychologique	Sujets contrôles jeunes	Sujets contrôles âgés	p value	Patient 1 (VENEL)		Patient 2 (AZAMA)	
					score	z-score	score	z-score
Cognition globale	MMSE /30	29,3±0,8	29,0±1,3	0,725	23	-4,6	24	-3,8
Mémoire verbale antérograde	Rappel immédiat (/16)	15,8±0,4	15,6±0,6	0,442	9	-10,2	13	-4,0
	3 rappels libres (/48)	38,2±4,6	35,3±4,5	0,052	9	-5,7	10	-5,5
	3 rappels totaux (/48)	47,5±0,9	47,3±1,1	0,480	21	-23,4	29	-16,2
	Rappel différé libre (/16)	15,2±0,9	13,7±1,7	0,008	5	-4,9	1	-7,2
	Rappel différé total (/16)	15,9±0,3	15,9±0,3	0,690	8	-29,7	9	-25,9
	Reconnaissance (/16)	15,9±0,2	15,7±0,8	0,213	9	-7,9	9	-7,9
Fonctions exécutives	Fluences phonémiques « P »	28,5±6,5	30,5±9,1	0,337	16	-1,6	18	-1,4
	Fluences sémantiques « animaux »	37,3±7,3	37,7±11,3	0,899	16	-1,9	18	-1,7
	CODE /90	66,3±9,9	55,1±11,9	0,004	33	-2,0	44	-0,9
Mémoire à court terme	Empan endroit	6,8±1,2	6,3±1,3	0,199	4	-1,7	6	-0,2
Mémoire de travail	Empan envers	5,9±1,5	5,4±1,0	0,335	3	-2,3	4	-1,3
Association sémantique	PPTT (/55)	53,4±1,3	53,7±1,3	0,378	50	-2,8	48	-4,3
Langage	DO80 (/80)	79,5±0,9	79,7±0,6	0,405	79	-1,2	80	0,5

Table 5 : Performances cognitives des sujets contrôles des deux groupes d'âge, et des deux patientes atteintes de maladie d'Alzheimer prodromale.

Le seuil de significativité pour les comparaisons entre groupes contrôles est à $p < 0,05$. Les différences significatives entre groupes contrôles sont indiquées en rouge.

Les différences de performances individuelles des patients par rapport au groupe de contrôles âgés sont indiquées sous forme de z-scores. Les valeurs de z inférieures à -2 sont indiquées en gras et considérées comme pathologiques.

iii Performances des sujets contrôles à la tâche de catégorisation en IRMf

✚ Performances globales

Sur l'ensemble des essais, les performances des deux groupes de sujets contrôles sont similaires à celles observées dans l'étude comportementale dans les groupes G1 et G3.

Précision : On retrouve de bonnes performances en précision dans les deux groupes contrôles, avec une moyenne de $93,7 \pm 1,1\%$ pour les sujets jeunes, et $92,1 \pm 1,3\%$ pour les sujets âgés. Ces performances ne diffèrent pas significativement. (Table 6).

Temps de réaction: Les performances en TR diffèrent significativement entre les groupes contrôles, avec 578 ± 13 ms pour le groupe de sujets jeunes contre 659 ± 22 ms pour le groupe de sujets âgés ($p=0,01$) (Table 6).

✚ Effet de congruence

Précision: La précision moyenne des sujets jeunes est de $94,7 \pm 1,1\%$ quand l'objet est en contexte congruent, alors qu'elle est de $92,6 \pm 1,2\%$ quand l'objet est en contexte incongruent. De même, la précision moyenne des sujets âgés est de $95,6 \pm 0,7\%$ en contexte congruent versus $88,5 \pm 2,2\%$ en contexte incongruent (Table 6). Cette diminution de la précision, qui représente donc l'effet de congruence, apparaît significative chez les sujets âgés ($F(1,26)=10,828$; $p<0,001$), et tend à la significativité dans le groupe de sujets jeunes, avec $p=0,056$. Cet effet ne diffère pas statistiquement entre les deux groupes contrôles ($p=0,36$) (Figure 34).

Temps de réaction : Concernant le TR moyen, il augmente dans les deux groupes en condition incongruente comparé à la condition congruente (Table 6). Cette augmentation est de 7 ± 3 ms chez les sujets jeunes, et de 17 ± 3 ms chez les sujets âgés pour lesquels elle est significative ($F(1,26)=5,821$; $p<0,001$). Cet effet de congruence sur le TR est significativement plus important dans le groupe âgé ($F(1,26)=9,124$; $p=0,006$).

iv Performances des patientes atteintes de MA à la tâche de catégorisation en IRMf

✚ Performance globale

Les deux patientes atteintes de MA présentent de très bonnes performances globales, avec 93,3% et 90,2% de bonnes réponses, et un temps de réaction moyen de 756ms et 660ms respectivement (Table 6). Ce TR moyen est un peu plus élevé que chez les contrôles, ce qui est en accord avec ce que nous observons dans l'étude comportementale présentée plus haut.

✚ Effet de congruence

Une d'entre elles présente un effet de congruence discret, avec une diminution de précision de 1,4% en condition incongruente versus la condition congruente, et une augmentation du TR moyen quasi inexistante de seulement 4ms (Table 6). Cela rejoint le profil observé chez plusieurs patients dans l'étude comportementale. L'autre patiente présente

quant à elle un effet de congruence marqué en précision avec une diminution de -4,9% de réponses correctes, associé à un effet de congruence inverse concernant le TR : ce dernier diminue de 12ms en condition incongruente. Ce profil a, lui aussi, déjà été observé chez 4 des patients de l'étude comportementale.

En résumé, nous retrouvons chez nos deux groupes contrôles en IRMf des performances semblables à celles observées en étude comportementale entre les groupes G1 et G3. Il y a donc bien une augmentation de l'effet de congruence au cours du vieillissement, qui s'observe de façon reproductible. En ce qui concerne les patientes atteintes de MA, elles montrent des profils de performances différents, reflet de l'hétérogénéité décrite précédemment. Il apparaît évidemment essentiel d'augmenter avant tout les effectifs dans chaque groupe, et en particulier de pouvoir recruter rapidement d'autres patients atteints de MA, afin d'étudier les performances au niveau du groupe, et mettre ces résultats en regard des données cliniques.

		Age	Précision globale (%)	TR global (ms)	Précision sur essais congruents (%)	Précision sur essais incongruents (%)	TR sur essais congruents (%)	TR sur essais incongruents (%)	Effet de congruence en précision (%)	Effet de congruence en TR (ms)
Etude comportementale	G1 (Sujets jeunes)	24±1	94,4±0,7	479±13	95,2±0,8	93,5±0,8	472±13	486±14	-1,7±0,4	13±3
	G3 (Sujets âgés)	65±1	96,2±0,4	616±16	97,9±0,3	94,4±0,7	603±16	630±16	-3,5±0,6	27±3
Etude en IRMf	Sujets jeunes	24±3	93,7±1,1	578±13	94,7±1,1	92,6±1,2	574±13	581±13	-2,1±0,4	7±3
	Sujets âgés	65±5	92,1±1,3	659±22	95,6±0,7	88,5±2,2	651±22	669±22	-7,1±1,8	17±3
	Patiente MA (VENEL)	67	93,3	756	94,0	92,6	754	758	-1,3	4
	Patiente MA (AZAMA)	77	90,2	660	92,6	87,7	666	654	-4,9	-12

Table 6 : Performance des sujets dans la tâche de catégorisation visuelle.

Cette table présente les performances des groupes de sujets jeunes G1 et âgés G3 de l'étude comportementale, les performances des groupes de sujets jeunes et âgés de l'étude en IRMf et celles des deux patientes atteintes de maladie d'Alzheimer prodromale de l'étude en IRMf.

Ces performances de précision et de temps de réaction sont présentées en % et ms respectivement, ± la déviation standard pour les groupes de sujets contrôles. L'effet de congruence correspond à la performance en condition incongruente moins celle en condition congruente.

v Activations cérébrales en IRMf : premiers résultats individuels

Les différences d'activation entre conditions ont été étudiées au niveau individuel pour les premiers sujets contrôles (n=2 sujets contrôles jeunes, et n=2 sujets contrôles âgés). On ne trouve pas chez ces 2 premiers sujets jeunes de différences d'activation cérébrale en contexte incongruent versus congruent (incongruent>congruent). On trouve en revanche des hyperactivations frontales chez les sujets âgés (Figure 37).

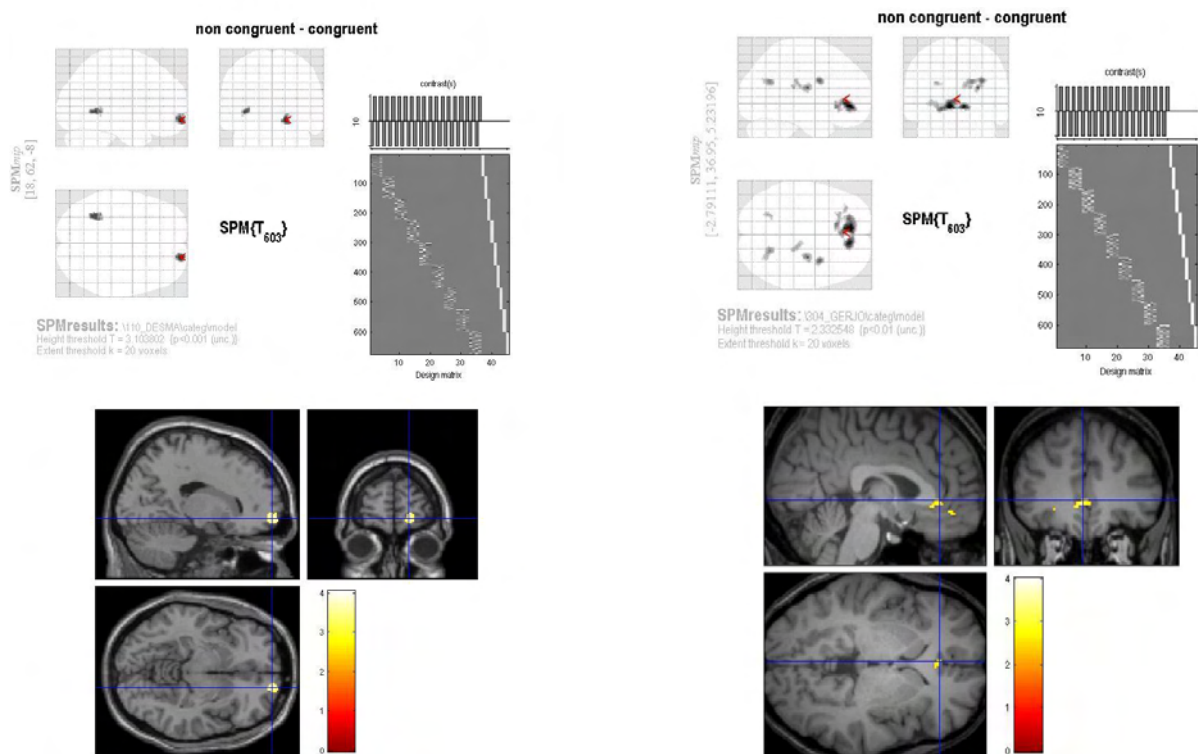


Figure 37 : Activations individuelles associées à l'effet de congruence chez deux sujets contrôles sains âgés (incongruent>congruent).

On observe chez le sujet de gauche une hyperactivation du cortex préfrontal latéral, et chez le sujet de droite une hyperactivation du cortex préfrontal médian.

Ces résultats ne sont qu'exploratoires, et il est nécessaire de procéder à des analyses de groupe pour pouvoir émettre des hypothèses valables. Des analyses supplémentaires par régions d'intérêt (PPA, LOC, et cortex rétrosplénial) sont elles aussi en cours, et nous permettront sans doute de déterminer de façon plus spécifique les modifications d'activation qui surviennent au sein de chaque groupe, et ce dans chaque condition. De plus, il apparaît essentiel d'investiguer les possibles relations entre l'activité cérébrale fonctionnelle et les performances à la tâche de catégorisation d'une part, et les scores aux épreuves neuropsychologiques d'autre part.

De même, les résultats d'activation chez les patients atteints de MA nous permettront de mieux comprendre, au niveau individuel, l'hétérogénéité observée chez les participants en comportement, mais également, nous l'espérons, de valider certaines de nos hypothèses à l'échelle de la population sur les modifications anatomo-fonctionnelles à l'origine des perturbations du traitement visuel.

4. Discussion

Ce projet de recherche sur la perception visuelle en tâche de catégorisation rapide a permis de mettre en avant plusieurs aspects importants du traitement de l'information visuelle, à la fois dans le vieillissement non pathologique, et dans la maladie d'Alzheimer précoce, en particulier en étude comportementale.

4.1. Etude comportementale dans le vieillissement non pathologique

Nos travaux ont permis de mettre en évidence que les processus de traitement visuel de l'association objet/contexte étaient modifiés au cours du vieillissement. L'altération des performances de catégorisation face à un contexte incongruent augmente avec l'âge.


Cette altération, dite « effet de congruence », avait déjà été montrée chez les sujets jeunes (Joubert et al., 2008). Nous avons pu reproduire ces résultats dans notre groupe de sujets jeunes et ce malgré l'utilisation dans nos stimuli d'objets dont la taille était particulièrement importante (Fize et al., 2011). Nous avançons deux hypothèses concernant l'augmentation de cet effet avec le vieillissement : 1/ cela traduirait un défaut d'inhibition du traitement du contexte, qui influencerait davantage la perception visuelle de l'objet ; 2/ la co-activation de neurones sélectifs serait renforcée au cours de la vie à mesure d'expériences visuelles congruentes répétées, facilitant le traitement de scènes congruentes, tandis que les scènes incongruentes engendreraient des activations conflictuelles. Très peu d'études se sont penchées jusqu'à présent sur le traitement visuel de haut-niveau au cours du vieillissement. Or ces résultats sont un pré-requis essentiel pour mieux appréhender le traitement de l'information visuelle dans des pathologies neurodégénératives.


4.2. Etude comportementale dans la maladie d'Alzheimer

Nous avons montré dans notre étude comportementale que les patients atteints d'une MA aux stades précoces présentent une importante hétérogénéité dans leur performance globale de catégorisation, ainsi qu'une hétérogénéité dans l'effet de congruence du contexte

sur ces performances (en précision et en TR). Le traitement de l'information visuelle serait donc altéré chez les patients atteints de MA comparativement à des sujets contrôles. On suppose ainsi une altération du traitement visuel chez les patients qui adopteraient en retour des stratégies d'adaptation variables, probablement non explicite. Par ailleurs, l'effet de congruence chez ces patients est lui aussi très variable d'un individu à l'autre. Nous émettons alors deux hypothèses : 1/ celle d'une dégradation dans la MA des associations acquises entre objet et contexte, menant les patients à un traitement dissocié des informations de contexte et d'objet (perte de la capacité de « binding » des informations). Ainsi, différentes stratégies seraient mises en place, la plupart des patients se reposant d'abord sur l'information de contexte et montrant d'importantes altérations des performances en condition incongruente, tandis que certains parviendraient à répondre en fonction de la cible uniquement. Nous rapprochons ce modèle d'une éventuelle atteinte parahippocampique. 2/ l'autre hypothèse suggère un ralentissement du traitement de l'information liée à l'objet, du fait de l'atteinte précoce du cortex périrhinal par les lésions cérébrales, ce qui induirait là aussi un traitement du contexte plus précoce que celui de l'objet.


4.3. Limitations et perspectives

 Etude comportementale sur le vieillissement : la limite majeure à soulever dans cette étude est qu'aucun bilan ophtalmologique ni neuropsychologique n'a été réalisé chez les participants. Néanmoins tous les participants subissaient un petit interrogatoire oral pour s'assurer de l'absence d'antécédents ophtalmiques et/ou neurologiques/psychiatriques, et étaient tous autonome dans la vie quotidienne. Nous avons par la suite corrigé cet aspect en ajoutant des tests visuels et cognitifs en inclusion pour l'étude comportementale chez les patients, et pour l'étude en IRMf. Cependant les premiers résultats de catégorisation trouvés dans l'étude en IRMf sont semblables à ceux de l'étude sur le vieillissement, ce qui nous permet de valider les premiers résultats.

 Etude comportementale sur la maladie d'Alzheimer : L'effectif du groupe de patients est encore faible. Nous nous sommes heurtés à des difficultés de recrutement des patients : en effet, nous ciblons une population assez délicate à recruter, puisque nous cherchons des personnes ayant eu un diagnostic de MA, mais dont les atteintes cognitives ne les empêchent pas de réaliser correctement la tâche de catégorisation, tâche qui requiert une attention

soutenue. Malgré cela, il demeure essentiel, d'autant plus au vu de l'hétérogénéité des premiers résultats, de recruter davantage de ces patients.

Par ailleurs, le recrutement de nouveaux volontaires sains appariés aux patients étant encore en cours, nous avons choisi de comparer les performances des patients à celles de sujets contrôles appariés issus de l'étude précédente. Toutefois, ne disposant pas d'évaluations ophtalmologiques et neuropsychologiques pour cette population contrôle, les performances des patients à ces évaluations sont donc simplement descriptives. Ces données une fois acquises chez les contrôles nous permettront une analyse statistique approfondie des performances de la population de patients.

 Etude comportementale en IRMf : Lorsque l'on étudie les différences d'activation cérébrale en contexte incongruent versus congruent (incongruent > congruent), on retrouve chez nos deux premiers sujets âgés sains des hyperactivations frontales. Ces hyperactivations sont semblables à celles décrites par Rémy et collaborateurs dans son étude chez le sujet jeune. On ne retrouve pas en revanche chez nos 2 premiers sujets jeunes de différence d'activation entre conditions congruente et incongruente. Il est cependant impossible de tirer des conclusions à partir d'effectifs aussi réduit. Cela est dû au fait que cette partie du protocole a démarré plus tardivement que les autres. Une fois de plus, le recrutement des participants de chaque groupe est en cours, de même que les analyses de l'activité cérébrale au niveau du groupe, qui n'ont donc pas pu être présentées dans ce travail. Ces données auront là aussi d'une importance majeure pour mieux comprendre les réseaux neuronaux impliqués dans notre tâche de catégorisation, et déterminer quelles sont les modifications que subissent ces systèmes fonctionnels lors de la MA.

C. Conclusion générale

Les résultats obtenus pour chacune des études présentées ont déjà fait l'objet d'une discussion spécifique dans les chapitres dédiés. Le but de cette discussion générale est donc de tenter d'offrir une vision globale des ces différents résultats.

Les travaux qui viennent d'être présentés portent sur différentes approches, permettant d'appréhender la maladie d'Alzheimer sous différents angles : celui de la physiopathologie et du diagnostic clinique, celui des formes rares de MA génétique, et enfin les aspects anatomo-fonctionnels.

Un intérêt tout particulier a été porté à la population de patients atteints de MA au stade prodromal. C'est en effet à ce stade qu'apparaissent les premiers troubles, qui restent relativement isolés. Comprendre les mécanismes impliqués dans l'altération cérébrale dès le début de la maladie représente un enjeu majeur de la recherche actuelle, tant sur le point de vue neuroscientifique que thérapeutique.

Ces études s'inscrivent dans un schéma multimodal, reliant les performances comportementales à l'étude structurelle et fonctionnelle du cerveau. Nous retrouvons d'une part les déficits cognitifs et les atteintes temporales précoces largement décrites dans la littérature. Nous montrons par ailleurs dans une étude sur le traitement de l'information visuelle que l'altération des performances des patients atteints de MA est différente de l'altération qui affecte le vieillissement normal. Cela suggère que les déficits neurodégénératifs survenant dans la MA, et probablement les atteintes temporales internes, auraient des conséquences sur la perception visuelle, et ce de façon précoce. L'analyse de données d'imagerie fonctionnelle nous permettra bientôt d'en savoir davantage sur l'implication de ses structures temporales dans l'altération du traitement visuel.

L'utilisation de l'imagerie multimodale nous a permis de caractériser à différents niveaux les altérations cérébrales dans une population très sélectionnée.

Une importante partie de nos travaux concerne l'étude en imagerie du peptide amyloïde et son implication dans le processus neurodégénératif. Nous avons pour cela utilisé un marqueur de l'amyloïde, l'AV-45, dans les formes sporadiques et génétiques de la MA.

Nous avons mis en évidence à la fois des avantages mais aussi des inconvénients et des limitations à l'utilisation de l'AV-45, en particulier à son utilisation clinique. Nous avons enfin évoqué plusieurs perspectives quant à l'analyse, encore peu décrite dans la littérature, de ce marqueur, et les travaux futurs au sein de notre équipe de recherche permettront certainement une meilleure utilisation de cet outil.

Selon l'hypothèse d'une véritable cascade amyloïde, sur laquelle s'accordent désormais de nombreux modèles de décours temporel de la maladie, l'ensemble des phénomènes délétères observés lors de l'évolution de la MA surviendraient consécutivement à un dérèglement de la production cérébrale du peptide amyloïde β . Une surproduction d'A β 42, s'agréant sous forme de plaques amyloïdes, entraînerait des dysfonctionnements à l'échelle moléculaire générant la production de dégénérescences neurofibrillaires ; s'en suivrait un dysfonctionnement axonal, une atteinte de la connectivité cérébrale et une mort neuronale localisée, qui seraient à l'origine des symptômes. Mais pourquoi les plaques amyloïdes sont-elle présentes avant tout dans le néocortex, tandis que les DNF apparaissent précocement dans les structures temporales internes ? Quels sont les phénomènes permettant d'expliquer cette opposition topographique ? Le lien entre l'agrégation amyloïde et le déclenchement des autres processus physiopathologiques consécutifs reste incompris, et aucun marqueur in vivo de la protéine tau n'est à ce jour disponible pour pouvoir marquer les DNF, laissant ces questions pour l'instant sans réponse.

L'imagerie multimodale nous a également permis de décrire l'importante hétérogénéité des profils de patients. Cette hétérogénéité se retrouve d'une part dans les performances en tâche de catégorisation visuelle, mais aussi dans les profils de présence de plaques amyloïdes en imagerie moléculaire. Nous avons également évoqué la grande hétérogénéité phénotypique observée dans les différentes formes génétiques de MA, selon les mutations impliquées. Cette hétérogénéité pourrait être due à des mécanismes individuels de modulation d'apparition des lésions. Certains facteurs, génétiques et/ou environnementaux, influençant la formation de plaques amyloïdes pourraient venir accélérer ou limiter la formation locale de plaques au début de la pathologie. Par ailleurs, des facteurs similaires pourraient moduler les processus délétères à d'autres niveaux de la cascade amyloïde, induisant une hétérogénéité métabolique et/ou atrophique.

~ Conclusion générale ~

Là encore, l'imagerie fonctionnelle, lors d'une tâche cognitive (de catégorisation visuelle ici) ou au repos (séquences anatomiques de diffusion) pourra, nous l'espérons, nous apporter des éléments de réflexion nouveaux dans un avenir proche.

Bibliographie

- Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinhaus N, Spielman DM, Pfefferbaum A. 2000. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet* 355(9216):1696-7.
- Aggleton JP, Brown MW. 1999. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 22(3):425-44; discussion 444-89.
- Aggleton JP, Pearce JM. 2001. Neural systems underlying episodic memory: insights from animal research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356(1413):1467-82.
- Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, Walter S, Trojanowski JQ, Shaw LM, Beckett LA and others. 2010. Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement* 6(3):239-46.
- Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolkowski SK, James JA, Snitz BE, Houck PR and others. 2008. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 65(11):1509-17.
- Amaral DG. 1999. Introduction: what is where in the medial temporal lobe? *Hippocampus* 9(1):1-6.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. 2008. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 64(5):492-8.
- Aminoff E, Gronau N, Bar M. 2007. The parahippocampal cortex mediates spatial and nonspatial associations. *Cereb Cortex* 17(7):1493-503.
- Amodio P, Wenin H, Del Piccolo F, Mapelli D, Montagnese S, Pellegrini A, Musto C, Gatta A, Umiltà C. 2002. Variability of trail making test, symbol digit test and line trait test in normal people. A normative study taking into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging Clin Exp Res* 14(2):117-31.
- Anderson KE, Brickman AM, Flynn J, Scarmeas N, Van Heertum R, Sackeim H, Marder KS, Bell K, Moeller JR, Stern Y. 2007. Impairment of nonverbal recognition in Alzheimer disease: a PET O-15 study. *Neurology* 69(1):32-41.
- Anderson SJ, Burr DC, Morrone MC. 1991. Two-dimensional spatial and spatial-frequency selectivity of motion-sensitive mechanisms in human vision. *J Opt Soc Am A* 8(8):1340-51.
- Anheim M, Hannequin D, Boulay C, Martin C, Champion D, Tranchant C. 2007. Ataxic variant of Alzheimer's disease caused by Pro117Ala PSEN1 mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(12):1414-5.
- Antonell A, Gelpi E, Sanchez-Valle R, Martinez R, Molinuevo JL, Llado A. 2012. Breakpoint sequence analysis of an AbetaPP locus duplication associated with autosomal dominant Alzheimer's disease and severe cerebral amyloid angiopathy. *J Alzheimers Dis* 28(2):303-8.
- Aoki M, Abe K, Oda N, Ikeda M, Tsuda T, Kanai M, Shoji M, St George-Hyslop PH, Itoyama Y. 1997. A presenilin-1 mutation in a Japanese family with Alzheimer's disease and distinctive abnormalities on cranial MRI. *Neurology* 48(4):1118-20.
- Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. 1992. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42(3 Pt 1):631-9.
- Assini A, Terreni L, Borghi R, Giliberto L, Piccini A, Loqui D, Fogliarino S, Forloni G, Tabaton M. 2003. Pure spastic paraparesis associated with a novel presenilin 1 R278K mutation. *Neurology* 60(1):150.
- Babalola KO, Patenaude B, Aljabar P, Schnabel J, Kennedy D, Crum W, Smith S, Cootes T, Jenkinson M, Rueckert D. 2009. An evaluation of four automatic methods of segmenting the subcortical structures in the brain. *Neuroimage* 47(4):1435-47.
- Bacon-Mace N, Mace MJ, Fabre-Thorpe M, Thorpe SJ. 2005. The time course of visual processing: backward masking and natural scene categorisation. *Vision Res* 45(11):1459-69.

- Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, Augustinack JC, Johnson KA, Irizarry MC, Klunk WE, Mathis CA, Dekosky ST and others. 2007. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol* 64(3):431-4.
- Bai F, Zhang Z, Yu H, Shi Y, Yuan Y, Zhu W, Zhang X, Qian Y. 2008. Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neurosci Lett* 438(1):111-5.
- Balasa M, Vidal-Pineiro D, Llado A, Antonell A, Bosch B, Castellanos F, Bargallo N, Bartres-Faz D, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R. 2012. PSEN1 mutation carriers present lower cerebrospinal fluid amyloid-beta₄₂ levels than sporadic early-onset Alzheimer's disease patients but no differences in neuronal injury biomarkers. *J Alzheimers Dis* 30(3):605-16.
- Bar M. 2003. A cortical mechanism for triggering top-down facilitation in visual object recognition. *J Cogn Neurosci* 15(4):600-9.
- Bar M. 2004. Visual objects in context. *Nat Rev Neurosci* 5(8):617-29.
- Bar M, Aminoff E. 2003. Cortical analysis of visual context. *Neuron* 38(2):347-58.
- Bar M, Aminoff E, Ishai A. 2008a. Famous faces activate contextual associations in the parahippocampal cortex. *Cereb Cortex* 18(6):1233-8.
- Bar M, Aminoff E, Schacter DL. 2008b. Scenes unseen: the parahippocampal cortex intrinsically subserves contextual associations, not scenes or places per se. *J Neurosci* 28(34):8539-44.
- Bar M, Kassam KS, Ghuman AS, Boshyan J, Schmid AM, Dale AM, Hamalainen MS, Marinkovic K, Schacter DL, Rosen BR and others. 2006. Top-down facilitation of visual recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(2):449-54.
- Bar M, Tootell RB, Schacter DL, Greve DN, Fischl B, Mendola JD, Rosen BR, Dale AM. 2001. Cortical mechanisms specific to explicit visual object recognition. *Neuron* 29(2):529-35.
- Barbeau E, Puel M, Pariente J. 2010. La mémoire déclarative antérograde et ses modèles. *Revue Neurologique* 166(8-9):661-672.
- Barense MD, Bussey TJ, Lee AC, Rogers TT, Davies RR, Saksida LM, Murray EA, Graham KS. 2005. Functional specialization in the human medial temporal lobe. *J Neurosci* 25(44):10239-46.
- Barnes J, Godbolt AK, Frost C, Boyes RG, Jones BF, Scahill RI, Rossor MN, Fox NC. 2007. Atrophy rates of the cingulate gyrus and hippocampus in AD and FTLD. *Neurobiol Aging* 28(1):20-8.
- Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA, Rossor M, Fox NC. 2006. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 63(10):1434-9.
- Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Perchet G, Landeau B, de la Sayette V, Eustache F. 2001. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 14(2):298-309.
- Bartko SJ, Winters BD, Cowell RA, Saksida LM, Bussey TJ. 2007. Perceptual functions of perirhinal cortex in rats: zero-delay object recognition and simultaneous oddity discriminations. *J Neurosci* 27(10):2548-59.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM and others. 2012. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*.
- Bear MF, Connors FW, Paradiso MA. 2007. *Neurosciences - à la découvertes du cerveau*. Pradel, editor.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-71.
- Becker JA, Hedden T, Carmasin J, Maye J, Rentz DM, Putcha D, Fischl B, Greve DN, Marshall GA, Salloway S and others. 2011. Amyloid-beta associated cortical thinning in clinically normal elderly. *Ann Neurol* 69(6):1032-42.

- Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST. 1996. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 46(3):692-700.
- Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. 2007. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(5):2285-9.
- Bertram L, Tanzi RE. 2012. The genetics of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 107:79-100.
- Biederman I, Mezzanotte RJ, Rabinowitz JC. 1982. Scene Perception - Detecting and Judging Objects Undergoing Relational Violations. *Cognitive Psychology* 14(2):143-177.
- Biederman I, Rabinowitz JC, Glass AL, Stacy EW, Jr. 1974. On the information extracted from a glance at a scene. *J Exp Psychol* 103(3):597-600.
- Bierer LM, Hof PR, Purohit DP, Carlin L, Schmeidler J, Davis KL, Perl DP. 1995. Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 52(1):81-8.
- Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol* 7(1):1-9.
- Biffi A, Greenberg SM. 2011. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol* 7(1):1-9.
- Binetti G, Cappa SF, Magni E, Padovani A, Bianchetti A, Trabucchi M. 1998. Visual and spatial perception in the early phase of Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 12(1):29-33.
- Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. 1996. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60(1):91-3.
- Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, De Santi S, Wegiel J, Tarshish CY, Saint Louis LA, Wisniewski HM. 1999. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet* 353(9146):38-40.
- Bokde AL, Lopez-Bayo P, Born C, Ewers M, Meindl T, Teipel SJ, Faltraco F, Reiser MF, Moller HJ, Hampel H. 2010. Alzheimer disease: functional abnormalities in the dorsal visual pathway. *Radiology* 254(1):219-26.
- Bollinger J, Rubens MT, Masangkay E, Kalkstein J, Gazzaley A. 2011. An expectation-based memory deficit in aging. *Neuropsychologia* 49(6):1466-75.
- Bollinger J, Rubens MT, Zanto TP, Gazzaley A. 2010. Expectation-driven changes in cortical functional connectivity influence working memory and long-term memory performance. *J Neurosci* 30(43):14399-410.
- Borg C, Thomas-Anterion C, Bogey S, Davier K, Laurent B. 2010. Visual imagery processing and knowledge of famous names in Alzheimer's disease and MCI. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 17(5):603-14.
- Bornebroek M, De Jonghe C, Haan J, Kumar-Singh S, Younkin S, Roos R, Van Broeckhoven C. 2003. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (A β PP 693): decreased plasma amyloid-beta 42 concentration. *Neurobiol Dis* 14(3):619-23.
- Boucart M, Moroni C, Desprez P, Pasquier F, Fabre-Thorpe M. 2010. Rapid categorization of faces and objects in a patient with impaired object recognition. *Neurocase* 16(2):157-68.
- Bouras C, Hof PR, Giannakopoulos P, Michel JP, Morrison JH. 1994. Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of elderly patients: a quantitative evaluation of a one-year autopsy population from a geriatric hospital. *Cereb Cortex* 4(2):138-50.
- Bourgeat P, Chetelat G, Villemagne VL, Fripp J, Raniga P, Pike K, Acosta O, Szoek C, Ourselin S, Ames D and others. 2010. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology* 74(2):121-7.
- Braak H, Braak E. 1991. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82(4):239-59.
- Braak H, Braak E. 1997. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18(4 Suppl):S85-8.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1-38.

- Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, Sheline YI, Klunk WE, Mathis CA, Morris JC and others. 2005. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 25(34):7709-17.
- Buerger K, Ewers M, Pirttila T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Soininen H and others. 2006. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 129(Pt 11):3035-41.
- Cabrejo L, Guyant-Marechal L, Laquerriere A, Verclletto M, De la Fourniere F, Thomas-Anterion C, Verny C, Letournel F, Pasquier F, Vital A and others. 2006. Phenotype associated with APP duplication in five families. *Brain* 129(Pt 11):2966-76.
- Cairns NJ, Ikonomic MD, Benzinger T, Storandt M, Fagan AM, Shah AR, Reinwald LT, Carter D, Felton A, Holtzman DM and others. 2009. Absence of Pittsburgh compound B detection of cerebral amyloid beta in a patient with clinical, cognitive, and cerebrospinal fluid markers of Alzheimer disease: a case report. *Arch Neurol* 66(12):1557-62.
- Campion D, Brice A, Hannequin D, Tardieu S, Dubois B, Calenda A, Brun E, Penet C, Tayot J, Martinez M and others. 1995. A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease: clinical, neuropathologic, and genetic characterization. *Neurology* 45(1):80-5.
- Camus V, Payoux P, Barre L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, La Joie R, Tafani M, Hommet C, Chetelat G and others. 2012. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39(4):621-31.
- Canu E, McLaren DG, Fitzgerald ME, Bendlin BB, Zoccatelli G, Alessandrini F, Pizzini FB, Ricciardi GK, Beltramello A, Johnson SC and others. 2011. Mapping the structural brain changes in Alzheimer's disease: the independent contribution of two imaging modalities. *J Alzheimers Dis* 26 Suppl 3:263-74.
- Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. 1990. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg* 90(4):207-17.
- Carpenter AP, Jr., Pontecorvo MJ, Hefti FF, Skovronsky DM. 2009. The use of the exploratory IND in the evaluation and development of 18F-PET radiopharmaceuticals for amyloid imaging in the brain: a review of one company's experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53(4):387-93.
- Cavanna AE, Trimble MR. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129(Pt 3):564-83.
- Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, DePeau K, Rentz DM, Selkoe DJ, Blacker D and others. 2006. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci* 26(40):10222-31.
- Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. 2012. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(2):124-37.
- Chee MW, Goh JO, Venkatraman V, Tan JC, Gutchess A, Sutton B, Hebrank A, Leshikar E, Park D. 2006. Age-related changes in object processing and contextual binding revealed using fMR adaptation. *J Cogn Neurosci* 18(4):495-507.
- Cheng PJ, Pai MC. 2010. Dissociation between recognition of familiar scenes and of faces in patients with very mild Alzheimer disease: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 121(9):1519-25.
- Cherubini A, Peran P, Spoletini I, Di Paola M, Di Iulio F, Hagberg GE, Sancesario G, Gianni W, Bossu P, Caltagirone C and others. 2010. Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 19(4):1273-82.
- Chetelat G, Desgranges B, Landeau B, Mezenge F, Poline JB, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. 2008. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* 131(Pt 1):60-71.

- Chetelat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, Ellis KA, Szoeka C, Martins RN, O'Keefe GJ and others. 2010. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 67(3):317-24.
- Choi SR, Golding G, Zhuang Z, Zhang W, Lim N, Hefti F, Benedum TE, Kilbourn MR, Skovronsky D, Kung HF. 2009. Preclinical properties of 18F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med* 50(11):1887-94.
- Choi SR, Schneider JA, Bennett DA, Beach TG, Bedell BJ, Zehntner SP, Krautkramer MJ, Kung HF, Skovronsky DM, Hefti F and others. 2012. Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F 18 binding with Abeta aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 26(1):8-16.
- Chupin M, Gerardin E, Cuingnet R, Boutet C, Lemieux L, Lehericy S, Benali H, Garnero L, Colliot O. 2009a. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus* 19(6):579-87.
- Chupin M, Hammers A, Liu RS, Colliot O, Burdett J, Bardinet E, Duncan JS, Garnero L, Lemieux L. 2009b. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage* 46(3):749-61.
- Church A, Prescott J, Lillis S, Rees J, Chance P, Williamson K, Morris HR. 2010. A novel presenilin 1 mutation, I202F occurring at a previously predicted pathogenic site causing autosomal dominant Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*.
- Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Reiman EM, Sabbagh MN, Sadowsky CH and others. 2012. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 11(8):669-678.
- Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML and others. 2011. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 305(3):275-83.
- Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, Morris JC, McKeel DW, Jr., Farlow M, Weitlauf SL and others. 2003. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch Neurol* 60(12):1696-702.
- Colliot O, Chetelat G, Chupin M, Desgranges B, Magnin B, Benali H, Dubois B, Garnero L, Eustache F, Lehericy S. 2008. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 248(1):194-201.
- Craik FI. 2006. Brain-behavior relations across the lifespan: a commentary. *Neurosci Biobehav Rev* 30(6):885-92.
- Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH. 1995. Visual dysfunction predicts cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Optom Vis Sci* 72(3):168-76.
- Cronin-Golomb A, Hof PR. 2004. Vision in Alzheimer's disease. P.R. Hof NY, N.Y., C.V. Mobbs NY, N.Y., editors. New York: Karger. 331 p.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44(12):2308-14.
- Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY, Carroll S, Gamble G. 2006. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology* 67(10):1852-4.
- Davenport JL. 2007. Consistency effects between objects in scenes. *Mem Cognit* 35(3):393-401.
- Davenport JL, Potter MC. 2004. Scene consistency in object and background perception. *Psychol Sci* 15(8):559-64.
- De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Engelborghs S, De Deyn PP, Coart E, Hansson O, Minthon L, Zetterberg H and others. 2010. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 67(8):949-56.

- de Souza LC, Chupin M, Lamari F, Jardel C, Leclercq D, Colliot O, Lehericy S, Dubois B, Sarazin M. 2011. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*.
- DeCarli C. 2000. Part IV. Neuroimaging in dementing disorders. *Dis Mon* 46(10):706-24.
- DeCarli C, Haxby JV, Gillette JA, Teichberg D, Rapoport SI, Schapiro MB. 1992. Longitudinal changes in lateral ventricular volume in patients with dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 42(10):2029-36.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, Ghzali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F and others. 1999. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 52(6):1158-65.
- Dermaut B, Kumar-Singh S, Engelborghs S, Theuns J, Rademakers R, Saerens J, Pickut BA, Peeters K, van den Broeck M, Vennekens K and others. 2004. A novel presenilin 1 mutation associated with Pick's disease but not beta-amyloid plaques. *Ann Neurol* 55(5):617-26.
- Desgranges B, Baron JC, Lalevee C, Giffard B, Viader F, de La Sayette V, Eustache F. 2002. The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain* 125(Pt 5):1116-24.
- Desgranges B, Eustache F, Rioux P, de La Sayette V, Lechevalier B. 1996. Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex* 32(3):387-412.
- Desikan RS, Fischl B, Cabral HJ, Kemper TL, Guttman CR, Blacker D, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. 2008. MRI measures of temporoparietal regions show differential rates of atrophy during prodromal AD. *Neurology* 71(11):819-25.
- Desimone R, Schein SJ, Moran J, Ungerleider LG. 1985. Contour, color and shape analysis beyond the striate cortex. *Vision Res* 25(3):441-52.
- deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, Wu J, Turner DA. 2004. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* 25(9):1197-203.
- Dickerson BC, Feczko E, Augustinack JC, Pacheco J, Morris JC, Fischl B, Buckner RL. 2009. Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiol Aging* 30(3):432-40.
- Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, Dale AM, Stern CE, Blacker D, Albert MS and others. 2004. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 56(1):27-35.
- Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, Jeng J, Nandigam RN, Becker JA, Kumar A, Neal KL, Betensky RA, Frosch MP and others. 2010. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 68(4):545-8.
- Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, Grundman M, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Fleisher AS and others. 2012. Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: A multicenter study. *Neurology*.
- Driscoll I, Troncoso JC, Rudow G, Sojkova J, Pletnikova O, Zhou Y, Kraut MA, Ferrucci L, Mathis CA, Klunk WE and others. 2012. Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. *Acta Neuropathol*.
- Drzezga A. 2009. Diagnosis of Alzheimer's disease with [18F]PET in mild and asymptomatic stages. *Behav Neurol* 21(1):101-15.
- Du AT, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, Miller BL, Weiner MW. 2007. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain* 130(Pt 4):1159-66.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D and others. 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 9(11):1118-27.

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G and others. 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6(8):734-46.
- Dubois B, Picard G, Sarazin M. 2009. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues Clin Neurosci* 11(2):135-9.
- Duyckaerts C. 2006. [Nosology of dementias: the neuropathologist's point of view]. *Rev Neurol (Paris)* 162(10):921-8.
- Eichenbaum H, Schoenbaum G, Young B, Bunsey M. 1996. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(24):13500-7.
- Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ, Mirra SS, Morris JC, Beekly D, Heyman A. 1996. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology* 46(6):1592-6.
- Endrass T, Schreiber M, Kathmann N. 2012. Speeding up older adults: age-effects on error processing in speed and accuracy conditions. *Biol Psychol* 89(2):426-32.
- Epstein R, Graham KS, Downing PE. 2003. Viewpoint-specific scene representations in human parahippocampal cortex. *Neuron* 37(5):865-76.
- Epstein R, Harris A, Stanley D, Kanwisher N. 1999. The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? *Neuron* 23(1):115-25.
- Epstein R, Kanwisher N. 1998. A cortical representation of the local visual environment. *Nature* 392(6676):598-601.
- Epstein RA. 2008. Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends Cogn Sci* 12(10):388-96.
- Epstein RA, Parker WE, Feiler AM. 2007. Where am I now? Distinct roles for parahippocampal and retrosplenial cortices in place recognition. *J Neurosci* 27(23):6141-9.
- Epstein RA, Ward EJ. 2010. How reliable are visual context effects in the parahippocampal place area? *Cereb Cortex* 20(2):294-303.
- Etienne V, Marin-Lamellet C, Laurent B. 2008. [Executive functioning in normal aging]. *Rev Neurol (Paris)* 164(12):1010-7.
- Eustache F, Piolino P, Giffard B, Viader F, De La Sayette V, Baron JC, Desgranges B. 2004. 'In the course of time': a PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain* 127(Pt 7):1549-60.
- Ewers M, Insel P, Jagust WJ, Shaw L, Trojanowski JJ, Aisen P, Petersen RC, Schuff N, Weiner MW. 2011. CSF Biomarker and PIB-PET-Derived Beta-Amyloid Signature Predicts Metabolic, Gray Matter, and Cognitive Changes in Nondemented Subjects. *Cereb Cortex*.
- Fabre-Thorpe M. 2011. The characteristics and limits of rapid visual categorization. *Front Psychol* 2:243.
- Fabre-Thorpe M, Richard G, Thorpe SJ. 1998. Rapid categorization of natural images by rhesus monkeys. *Neuroreport* 9(2):303-8.
- Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. 2007. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 64(3):343-9.
- Fagan AM, Shaw LM, Xiong C, Vanderstichele H, Mintun MA, Trojanowski JQ, Coart E, Morris JC, Holtzman DM. 2011. Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of beta-amyloid 1-42, total tau, and p-tau181 for identifying Alzheimer disease amyloid plaque pathology. *Arch Neurol* 68(9):1137-44.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. 1997. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 278(16):1349-56.

- Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, Pantoni L, Erkinjuntti T, Scheltens P, Schmidt R. 2002. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 13 Suppl 2:31-6.
- Fellgiebel A, Muller MJ, Wille P, Dellani PR, Scheurich A, Schmidt LG, Stoeter P. 2005. Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 26(8):1193-8.
- Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Jr., Jacobson MW, Dale AM, The Alzheimer's Disease Neuroimaging I. 2009. Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behav Neurol* 21(1):3-12.
- Finckh U, Alberici A, Antoniazzi M, Benussi L, Fedi V, Giannini C, Gal A, Nitsch RM, Binetti G. 2000. Variable expression of familial Alzheimer disease associated with presenilin 2 mutation M239I. *Neurology* 54(10):2006-8.
- Fize D, Cauchoix M, Fabre-Thorpe M. 2011. Humans and monkeys share visual representations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(18):7635-40.
- Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, Brewer JB, Dale AM. 2010. CSF biomarkers in prediction of cerebral and clinical change in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurosci* 30(6):2088-101.
- Fleisher AS, Chen K, Liu X, Ayutyanont N, Roontiva A, Thiyyagura P, Protas H, Joshi AD, Sabbagh M, Sadowsky CH and others. 2012. Apolipoprotein E epsilon4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*.
- Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, Thiyyagura P, Ayutyanont N, Joshi AD, Clark CM, Mintun MA, Pontecorvo MJ and others. 2011. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 68(11):1404-11.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3):189-98.
- Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. 2010. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med* 8:89.
- Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Langstrom B, Nordberg A. 2008. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 29(10):1456-65.
- Forstl H, Zerfass R, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Besthorn C, Hentschel F. 1995. Brain atrophy in normal ageing and Alzheimer's disease. Volumetric discrimination and clinical correlations. *Br J Psychiatry* 167(6):739-46.
- Fortea J, Llado A, Bosch B, Antonell A, Oliva R, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease families with PSEN1 mutations. *Neurodegener Dis* 8(4):202-7.
- Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. 1983. Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 33(8):961-5.
- Fouquet M, Desgranges B, Landeau B, Duchesnay E, Mezenge F, de la Sayette V, Viader F, Baron JC, Eustache F, Chetelat G. 2009. Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 132(Pt 8):2058-67.
- Fox MD, Raichle ME. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8(9):700-11.
- Fox NC, Freeborough PA. 1997. Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: validation and application to Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 7(6):1069-75.
- Frisoni GB, Ganzola R, Canu E, Rub U, Pizzini FB, Alessandrini F, Zoccatelli G, Beltramello A, Caltagirone C, Thompson PM. 2008. Mapping local hippocampal changes in Alzheimer's disease and normal ageing with MRI at 3 Tesla. *Brain* 131(Pt 12):3266-76.
- Frisoni GB, Lorenzi M, Caroli A, Kempainen N, Nagren K, Rinne JO. 2009. In vivo mapping of amyloid toxicity in Alzheimer disease. *Neurology* 72(17):1504-11.

- Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, Sabbatoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP. 2002. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73(6):657-64.
- Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. 2000. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 123 Pt 3:484-98.
- Gerardin E, Chetelat G, Chupin M, Cuingnet R, Desgranges B, Kim HS, Niethammer M, Dubois B, Lehericy S, Garnero L and others. 2009. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage* 47(4):1476-86.
- Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP, Morrison JH, Gold G, Hof PR. 2003. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 60(9):1495-500.
- Gleichgerricht E, Ibanez A, Roca M, Torralva T, Manes F. 2010. Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 6(11):611-23.
- Glenner GG, Wong CW. 1984. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120(3):885-90.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L and others. 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349(6311):704-6.
- Goh JO, Siong SC, Park D, Gutches A, Hebrank A, Chee MW. 2004. Cortical areas involved in object, background, and object-background processing revealed with functional magnetic resonance adaptation. *J Neurosci* 24(45):10223-8.
- Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, Crum WR, Rossor MN, Frackowiak RS. 2002. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage* 17(1):29-46.
- Goodale MA, Humphrey GK. 1998. The objects of action and perception. *Cognition* 67(1-2):181-207.
- Gould RL, Arroyo B, Brown RG, Owen AM, Bullmore ET, Howard RJ. 2006. Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. *Neurology* 67(6):1011-7.
- Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, Gillette J, Salerno JA, Gonzalez-Aviles A, Carson RE, Herscovitch P, Schapiro MB, Rapoport SI. 1993. Activation of cerebral blood flow during a visuo-perceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiol Aging* 14(1):35-44.
- Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. 2003. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 23(3):986-93.
- Graham KS, Scahill VL, Hornberger M, Barense MD, Lee AC, Bussey TJ, Saksida LM. 2006. Abnormal categorization and perceptual learning in patients with hippocampal damage. *J Neurosci* 26(29):7547-54.
- Greene JD, Hodges JR, Baddeley AD. 1995. Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia* 33(12):1647-70.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(13):4637-42.
- Grill-Spector K, Malach R. 2004. The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 27:649-77.
- Grimmer T, Riemenschneider M, Forstl H, Henriksen G, Klunk WE, Mathis CA, Shiga T, Wester HJ, Kurz A, Drzezga A. 2009. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry* 65(11):927-34.
- Guedj E, Barbeau EJ, Didic M, Felician O, de Laforte C, Ranjeva JP, Poncet M, Cozzone PJ, Mundler O, Ceccaldi M. 2009. Effects of medial temporal lobe degeneration on brain perfusion in

- amnesic MCI of AD type: deafferentation and functional compensation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36(7):1101-12.
- Guyant-Marechal I, Berger E, Laquerriere A, Rovelet-Lecrux A, Viennet G, Frebourg T, Rumbach L, Champion D, Hannequin D. 2008. Intrafamilial diversity of phenotype associated with app duplication. *Neurology* 71(23):1925-6.
- Guyant-Marechal L, Champion D, Hannequin D. 2009. [Alzheimer disease: autosomal dominant forms]. *Rev Neurol (Paris)* 165(3):223-31.
- Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. 2006. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 5(3):228-34.
- Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K. 1998. Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 156(2):195-200.
- Hardy JA, Higgins GA. 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256(5054):184-5.
- Hatashita S, Yamasaki H. 2010. Clinically different stages of Alzheimer's disease associated by amyloid deposition with [11C]-PIB PET imaging. *J Alzheimers Dis* 21(3):995-1003.
- Hedden T, Gabrieli JD. 2004. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 5(2):87-96.
- Henderson JM, Hollingworth A. 1999. High-level scene perception. *Annu Rev Psychol* 50:243-71.
- Heun R, Freymann K, Erb M, Leube DT, Jessen F, Kircher TT, Grodd W. 2007. Mild cognitive impairment (MCI) and actual retrieval performance affect cerebral activation in the elderly. *Neurobiol Aging* 28(3):404-13.
- Huang C, Wahlund LO, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, Winblad B, Julin P. 2003. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* 19(3):1137-44.
- Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. 2002. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol* 2:9.
- Ikonomovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolkowski S, Bi W, Paljug WR and others. 2008. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 131(Pt 6):1630-45.
- Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti AM, Partanen K, Vainio P, Laakso MP, Pitkanen A. 1998. MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(4):659-71.
- Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Mori E. 1997. Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of H215O positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 24(6):670-3.
- Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. 2010. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9(1):119-28.
- Jack CR, Jr., Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ and others. 2012. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 71(6):765-75.
- Jack CR, Jr., Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM, Knopman DS, Boeve BF, Klunk WE, Mathis CA and others. 2008. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 131(Pt 3):665-80.
- Jack CR, Jr., Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, Shiung MM, Gunter JL, Boeve BF, Kemp BJ and others. 2009. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and

- Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 132(Pt 5):1355-65.
- Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. 1999. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52(7):1397-403.
- Jack CR, Jr., Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Cha RH and others. 2004. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 62(4):591-600.
- Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. 2007. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 69(9):871-7.
- Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, Petersen RC, Weiner MW, Price JC and others. 2009. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 73(15):1193-9.
- Janke AL, de Zubizaray G, Rose SE, Griffin M, Chalk JB, Galloway GJ. 2001. 4D deformation modeling of cortical disease progression in Alzheimer's dementia. *Magn Reson Med* 46(4):661-6.
- Jellinger KA, Attems J. 2003. Incidence of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease: a postmortem study. *Acta Neuropathol* 105(1):14-7.
- Jimenez-Escrig A, Rabano A, Guerrero C, Simon J, Barquero MS, Guell I, Ginestal RC, Montero T, Orensanz L. 2004. New V272A presenilin 1 mutation with very early onset subcortical dementia and parkinsonism. *Eur J Neurol* 11(10):663-9.
- Jimenez Caballero PE, Llado A, de Diego Boguna C, Martin Correa E, Servia Candela M, Marsal Alonso C. 2008. A novel presenilin 1 mutation (V261L) associated with presenile Alzheimer's disease and spastic paraparesis. *Eur J Neurol* 15(9):991-4.
- Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ. 1989. Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 135(2):309-19.
- Johannsen P, Jakobsen J, Bruhn P, Gjedde A. 1999. Cortical responses to sustained and divided attention in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 10(3 Pt 1):269-81.
- Johannsen P, Jakobsen J, Gjedde A. 2000. Statistical maps of cerebral blood flow deficits in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 7(4):385-92.
- Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, Smith EE, Rosand J, Rentz DM, Klunk WE and others. 2007. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 62(3):229-34.
- Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J and others. 2012. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488(7409):96-9.
- Joubert OR, Fize D, Rousselet GA, Fabre-Thorpe M. 2008. Early interference of context congruence on object processing in rapid visual categorization of natural scenes. *J Vis* 8(13):11 1-18.
- Joubert OR, Rousselet GA, Fize D, Fabre-Thorpe M. 2007. Processing scene context: fast categorization and object interference. *Vision Res* 47(26):3286-97.
- Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, Wall A, Engler H, Langstrom B, Nordberg A. 2012. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33(1):198 e1-14.
- Kadir A, Marutle A, Gonzalez D, Scholl M, Almkvist O, Mousavi M, Mustafiz T, Darreh-Shori T, Nennesmo I, Nordberg A. 2011. Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain* 134(Pt 1):301-17.
- Kalkstein J, Checksfield K, Bollinger J, Gazzaley A. 2011. Diminished top-down control underlies a visual imagery deficit in normal aging. *J Neurosci* 31(44):15768-74.

- Kantarci K, Jack CR, Jr., Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG and others. 2001. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology* 219(1):101-7.
- Kantarci K, Knopman DS, Dickson DW, Parisi JE, Whitwell JL, Weigand SD, Josephs KA, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR, Jr. 2008. Alzheimer disease: postmortem neuropathologic correlates of antemortem 1H MR spectroscopy metabolite measurements. *Radiology* 248(1):210-20.
- Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, Shiung MM, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG and others. 2005. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 64(5):902-4.
- Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P, McKeith IG, Williams D, Ballard C, Barkhof F. 2003. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* 18(4):895-907.
- Karlstrom H, Brooks WS, Kwok JB, Broe GA, Kril JJ, McCann H, Halliday GM, Schofield PR. 2008. Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *J Neurochem* 104(3):573-83.
- Kazee AM, Eskin TA, Lapham LW, Gabriel KR, McDaniel KD, Hamill RW. 1993. Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease: assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 7(3):152-64.
- Kempton MJ, Underwood TS, Brunton S, Stylios F, Schmechtig A, Ettinger U, Smith MS, Lovestone S, Crum WR, Frangou S and others. 2011. A comprehensive testing protocol for MRI neuroanatomical segmentation techniques: Evaluation of a novel lateral ventricle segmentation method. *Neuroimage* 58(4):1051-9.
- Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. 1991. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 41(1):51-4.
- Kester MI, Verwey NA, van Elk EJ, Blankenstein MA, Scheltens P, van der Flier WM. 2009. Progression from MCI to AD: Predictive value of CSF Aβ₄₂ is modified by APOE genotype. *Neurobiol Aging*.
- Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. 1993. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 50(9):949-54.
- Kim SY, Karlawish JH, Caine ED. 2002. Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 10(2):151-65.
- Kirby E, Bandelow S, Hogervorst E. 2010. Visual impairment in Alzheimer's disease: a critical review. *J Alzheimers Dis* 21(1):15-34.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S and others. 2004. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55(3):306-19.
- Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolkowski SK, Bi W, Hoge JA, Cohen AD, Ikonomic MD and others. 2007. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* 27(23):6174-84.
- Knight WD, Kennedy J, Mead S, Rossor MN, Beck J, Collinge J, Mummery C. 2007. A novel presenilin 1 deletion (p.L166del) associated with early onset familial Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 14(7):829-31.
- Knight WD, Okello AA, Ryan NS, Turkheimer FE, Rodriguez Martinez de Llano S, Edison P, Douglas J, Fox NC, Brooks DJ, Rossor MN. 2011. Carbon-11-Pittsburgh compound B positron emission tomography imaging of amyloid deposition in presenilin 1 mutation carriers. *Brain* 134(Pt 1):293-300.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. 2001. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of

- the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56(9):1143-53.
- Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. 2001. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 56(4):537-9.
- Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M. 2000. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 41(7):1155-62.
- Koivunen J, Verkkoniemi A, Aalto S, Paetau A, Ahonen JP, Viitanen M, Nagren K, Rokka J, Haaparanta M, Kalimo H and others. 2008. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake shows predominantly striatal increase in variant Alzheimer's disease. *Brain* 131(Pt 7):1845-53.
- Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL. 2009. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images--an overview of current segmentation protocols. *Neuroimage* 47(4):1185-95.
- Laatu S, Revonsuo A, Jaykka H, Portin R, Rinne JO. 2003. Visual object recognition in early Alzheimer's disease: deficits in semantic processing. *Acta Neurol Scand* 108(2):82-9.
- Lacot E, Barbeau E, Thomas-Anterion C, Basaglia-Papas S, Pariente J, Puel M, Vaurtier S. 2011. TOP 12 : how to interpret the responses as a measure of collective memory ability ? . *Revue de Neuropsychologie* 4(3): 273-283.
- Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, Weiner MW, Jagust WJ. 2009a. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*.
- Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, Weiner MW, Jagust WJ. 2009b. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging* 32(7):1207-18.
- Lee AC, Barense MD, Graham KS. 2005. The contribution of the human medial temporal lobe to perception: bridging the gap between animal and human studies. *Q J Exp Psychol B* 58(3-4):300-25.
- Lee AC, Buckley MJ, Gaffan D, Emery T, Hodges JR, Graham KS. 2006. Differentiating the roles of the hippocampus and perirhinal cortex in processes beyond long-term declarative memory: a double dissociation in dementia. *J Neurosci* 26(19):5198-203.
- Lee AC, Levi N, Davies RR, Hodges JR, Graham KS. 2007. Differing profiles of face and scene discrimination deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 45(9):2135-46.
- Lehericy S, Marjanska M, Mesrob L, Sarazin M, Kinkingnehun S. 2007. Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 17(2):347-62.
- Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, Rossor MN, Fox NC. 2009. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*.
- Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. 2005. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb Cortex* 15(7):995-1001.
- Lewis DA, Campbell MJ, Terry RD, Morrison JH. 1987. Laminar and regional distributions of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci* 7(6):1799-808.
- Li FF, VanRullen R, Koch C, Perona P. 2002. Rapid natural scene categorization in the near absence of attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(14):9596-601.
- Li G, Sokal I, Quinn JF, Leverenz JB, Brodey M, Schellenberg GD, Kaye JA, Raskind MA, Zhang J, Peskind ER and others. 2007. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology* 69(7):631-9.

- Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, Bowen J, Teri L, Thompson J, Peskind ER and others. 1999. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 47(5):564-9.
- Lin KJ, Hsu WC, Hsiao IT, Wey SP, Jin LW, Skovronsky D, Wai YY, Chang HP, Lo CW, Yao CH and others. 2010. Whole-body biodistribution and brain PET imaging with [18F]AV-45, a novel amyloid imaging agent--a pilot study. *Nucl Med Biol* 37(4):497-508.
- Liu Y, Wang K, Yu C, He Y, Zhou Y, Liang M, Wang L, Jiang T. 2008. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia* 46(6):1648-56.
- Lleo A, Berezovska O, Growdon JH, Hyman BT. 2004. Clinical, pathological, and biochemical spectrum of Alzheimer disease associated with PS-1 mutations. *Am J Geriatr Psychiatry* 12(2):146-56.
- Lopera F, Ardilla A, Martinez A, Madrigal L, Arango-Viana JC, Lemere CA, Arango-Lasprilla JC, Hincapie L, Arcos-Burgos M, Ossa JE and others. 1997. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA* 277(10):793-9.
- Ly JV, Donnan GA, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O'Keefe G, Gong SJ, Gunawan RM, Saunderson T, Ackerman U and others. 2010. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology* 74(6):487-93.
- Mace MJ, Joubert OR, Nespoulous JL, Fabre-Thorpe M. 2009. The time-course of visual categorizations: you spot the animal faster than the bird. *PLoS One* 4(6):e5927.
- Machulda MM, Ward HA, Borowski B, Gunter JL, Cha RH, O'Brien PC, Petersen RC, Boeve BF, Knopman D, Tang-Wai DF and others. 2003. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 61(4):500-6.
- Maguire EA. 2001. Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356(1413):1441-51.
- Mahieux F, Onen F, Berr C, Volteau M, Habert MO, Legrain S, Dubois B. 2009. Early detection of patients in the pre demented stage of Alzheimer's disease: the Pre-AI Study. *J Nutr Health Aging* 13(1):21-6.
- Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR. 2003a. Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron* 37(1):171-80.
- Manns JR, Hopkins RO, Squire LR. 2003b. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron* 38(1):127-33.
- Manns JR, Squire LR. 1999. Impaired recognition memory on the Doors and People Test after damage limited to the hippocampal region. *Hippocampus* 9(5):495-9.
- Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A. 2002. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43(3):304-11.
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M and others. 2009. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 302(4):385-93.
- Mayas J, Fuentes LJ, Ballesteros S. 2012. Stroop interference and negative priming (NP) suppression in normal aging. *Arch Gerontol Geriatr* 54(2):333-8.
- Mayeux R, Honig LS, Tang MX, Manly J, Stern Y, Schupf N, Mehta PD. 2003. Plasma A[beta]40 and A[beta]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology* 61(9):1185-90.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34(7):939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R and others. 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:

- recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3):263-9.
- Mendez MF, Tomsak RL, Remler B. 1990. Disorders of the visual system in Alzheimer's disease. *J Clin Neuroophthalmol* 10(1):62-9.
- Mendola JD, Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH. 1995. Prevalence of visual deficits in Alzheimer's disease. *Optom Vis Sci* 72(3):155-67.
- Mielke MM, Kozauer NA, Chan KC, George M, Toroney J, Zerrate M, Bandeen-Roche K, Wang MC, Vanzijl P, Pekar JJ and others. 2009. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 46(1):47-55.
- Miklossy J, Taddei K, Suva D, Verdile G, Fonte J, Fisher C, Gnjec A, Ghika J, Suard F, Mehta PD and others. 2003. Two novel presenilin-1 mutations (Y256S and Q222H) are associated with early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24(5):655-62.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. 1997. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42(1):85-94.
- Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC. 2006. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67(3):446-52.
- Miralbell J, Spulber G, Hooshmand B, Besga A, Mataro M, Cedazo-Minguez A, Kivipelto M, Wahlund LO. 2012. Grey matter and cognitive patterns in cognitive impaired subjects using CSF biomarker cut-offs. *J Alzheimers Dis* 29(4):741-9.
- Mishkin M, Suzuki WA, Gadian DG, Vargha-Khadem F. 1997. Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352(1360):1461-7.
- Moffat SD, Szekely CA, Zonderman AB, Kabani NJ, Resnick SM. 2000. Longitudinal change in hippocampal volume as a function of apolipoprotein E genotype. *Neurology* 55(1):134-6.
- Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, Mintun MA. 2010. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* 67(1):122-31.
- Morris JC, Storandt M, McKeel DW, Jr., Rubin EH, Price JL, Grant EA, Berg L. 1996. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 46(3):707-19.
- Mosconi L, Mistur R, Switalski R, Tsui WH, Glodzik L, Li Y, Pirraglia E, De Santi S, Reisberg B, Wisniewski T and others. 2009. FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36(5):811-22.
- Moscovitch M, Nadel L, Winocur G, Gilboa A, Rosenbaum RS. 2006. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol* 16(2):179-90.
- Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, Addis DR, Westmacott R, Grady C, McAndrews MP, Levine B, Black S, Winocur G and others. 2005. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 207(1):35-66.
- Mudrik L, Lamy D, Deouell LY. 2010. ERP evidence for context congruity effects during simultaneous object-scene processing. *Neuropsychologia* 48(2):507-17.
- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. 2011. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 10(9):785-96.
- Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL, Fogarty J, Bartha R. 2008. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain* 131(Pt 9):2443-54.

- Niwa A, Matsuo K, Shindo A, Yata K, Shiraishi T, Tomimoto H. 2012. Clinical and neuropathological findings in a patient with familial Alzheimer disease showing a mutation in the PSEN1 gene. *Neuropathology*.
- Noda A, Murakami Y, Nishiyama S, Fukumoto D, Miyoshi S, Tsukada H, Nishimura S. 2008. Amyloid imaging in aged and young macaques with [11C]PIB and [18F]FDDNP. *Synapse* 62(6):472-5.
- O'Neil EB, Cate AD, Kohler S. 2009. Perirhinal cortex contributes to accuracy in recognition memory and perceptual discriminations. *J Neurosci* 29(26):8329-34.
- O'Riordan S, McMonagle P, Janssen JC, Fox NC, Farrell M, Collinge J, Rossor MN, Hutchinson M. 2002. Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities. *Neurology* 59(7):1108-10.
- Oishi K, Mielke MM, Albert M, Lyketsos CG, Mori S. 2011. DTI analyses and clinical applications in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 26 Suppl 3:287-96.
- Orwin A, Wright CE, Harding GF, Rowan DC, Rolfe EB. 1986. Serial visual evoked potential recordings in Alzheimer's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293(6538):9-10.
- Palmer SE. 1975. The effects of contextual scenes on the identification of objects. *Mem Cogn* 3:519-526.
- Pariante J, Cole S, Henson R, Clare L, Kennedy A, Rossor M, Cipoloti L, Puel M, Demonet JF, Chollet F and others. 2005. Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Ann Neurol* 58(6):870-9.
- Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, Hayenga AO, Jagust WJ. 2012. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol* 69(2):223-9.
- Peskind ER, Li G, Shofer J, Quinn JF, Kaye JA, Clark CM, Farlow MR, DeCarli C, Raskind MA, Schellenberg GD and others. 2006. Age and apolipoprotein E*4 allele effects on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in adults with normal cognition. *Arch Neurol* 63(7):936-9.
- Petersen RC. 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256(3):183-94.
- Petrella JR, Krishnan S, Slavin MJ, Tran TT, Murty L, Doraiswamy PM. 2006. Mild cognitive impairment: evaluation with 4-T functional MR imaging. *Radiology* 240(1):177-86.
- Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, Mathis CA, Klunk WE, Masters CL, Rowe CC. 2007. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 130(Pt 11):2837-44.
- Poisnel G, Dhilly M, Moustie O, Delamare J, Abbas A, Guilloteau D, Barre L. 2012. PET imaging with [18F]AV-45 in an APP/PS1-21 murine model of amyloid plaque deposition. *Neurobiol Aging*.
- Prakash RS, Heo S, Voss MW, Patterson B, Kramer AF. 2012. Age-related differences in cortical recruitment and suppression: implications for cognitive performance. *Behav Brain Res* 230(1):192-200.
- Price JL, Davis PB, Morris JC, White DL. 1991. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 12(4):295-312.
- Price JL, Morris JC. 1999. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45(3):358-68.
- Pruessner JC, Kohler S, Crane J, Pruessner M, Lord C, Byrne A, Kabani N, Collins DL, Evans AC. 2002. Volumetry of temporopolar, perirhinal, entorhinal and parahippocampal cortex from high-resolution MR images: considering the variability of the collateral sulcus. *Cereb Cortex* 12(12):1342-53.
- Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, Evans AC. 2000. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 10(4):433-42.

- Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, Puel M, Berry I, Fort JC, Celsis P. 2009. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* 132(Pt 8):2036-47.
- Quinn D, Katzman J. 2012. "The Wizard of Oz:" a depiction of TBI-related neurobehavioral syndromes. *Acad Psychiatry* 36(4):340-4.
- Quiroz YT, Budson AE, Celone K, Ruiz A, Newmark R, Castrillon G, Lopera F, Stern CE. Hippocampal hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 68(6):865-75.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(2):676-82.
- Raichle ME, Snyder AZ. 2007. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37(4):1083-90; discussion 1097-9.
- Raman A, Lin X, Suri M, Hewitt M, Constantinescu CS, Phillips MF. 2007. A presenilin 1 mutation (Arg278Ser) associated with early onset Alzheimer's disease and spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 260(1-2):78-82.
- Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, Thibodeau SN, Osborne D. 1996. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 334(12):752-8.
- Remes AM, Laru L, Tuominen H, Aalto S, Kemppainen N, Mononen H, Nagren K, Parkkola R, Rinne JO. 2008. Carbon 11-labeled pittsburgh compound B positron emission tomographic amyloid imaging in patients with APP locus duplication. *Arch Neurol* 65(4):540-4.
- Remy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. 2005. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage* 25(1):253-66.
- Ringman JM, Taylor K, Teng E, Coppola G, Gylys K. 2011. Longitudinal change in CSF biomarkers in a presymptomatic carrier of an APP mutation. *Neurology* 76(24):2124-5.
- Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Myers R, Ball K. 2000a. Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology* 54(10):1954-9.
- Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Nawrot M. 2000b. Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 38(8):1157-69.
- Rodrigue KM, Kennedy KM, Devous MD, Sr., Rieck JR, Hebrank AC, Diaz-Arrastia R, Mathews D, Park DC. 2012. beta-Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology* 78(6):387-95.
- Rosch E, Mervis CB, Gray WD, Johnson DM, Boyes-Braem P. 1976. Basic objects in natural categories. *Cogn Psychol* 8:382-439.
- Rousselet GA, Fabre-Thorpe M, Thorpe SJ. 2002. Parallel processing in high-level categorization of natural images. *Nat Neurosci* 5(7):629-30.
- Rousselet GA, Mace MJ, Fabre-Thorpe M. 2003. Is it an animal? Is it a human face? Fast processing in upright and inverted natural scenes. *J Vis* 3(6):440-55.
- Rovelet-Lecrux A, Frebourg T, Tuominen H, Majamaa K, Campion D, Remes AM. 2007. APP locus duplication in a Finnish family with dementia and intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(10):1158-9.
- Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillet S, Brice A, Vercelletto M and others. 2006. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 38(1):24-6.
- Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Frupp J, Tochon-Danguy H, Morandau L, O'Keefe G and others. 2010. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 31(8):1275-83.
- Rudzinski LA, Fletcher RM, Dickson DW, Crook R, Hutton ML, Adamson J, Graff-Radford NR. 2008. Early onset familial Alzheimer Disease with spastic paraparesis, dysarthria, and seizures and N135S mutation in PSEN1. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22(3):299-307.

- Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Wells JL, Bartha R. 2009. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*.
- Saint-Aubert L, Planton M, Hannequin D, Albucher JF, Delisle MB, Payoux P, Hitzel A, Viillard G, Peran P, Campion D and others. 2012. Amyloid imaging with AV45 ((18)F-florbetapir) in a cognitively normal AbetaPP duplication carrier. *J Alzheimers Dis* 28(4):877-83.
- Sandson TA, Felician O, Edelman RR, Warach S. 1999. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10(2):166-71.
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J and others. 2007. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 69(19):1859-67.
- Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. 2002. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(7):4703-7.
- Scheff SW, Price DA. 1993. Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 33(2):190-9.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. 2006. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 27(10):1372-84.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(10):967-72.
- Scher AI, Xu Y, Korf ES, Hartley SW, Witter MP, Scheltens P, White LR, Thompson PM, Toga AW, Valentino DJ and others. 2011. Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(4):373-6.
- Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. 2000. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 55(3):370-6.
- Scholl M, Almkvist O, Axelman K, Stefanova E, Wall A, Westman E, Langstrom B, Lannfelt L, Graff C, Nordberg A. 2011. Glucose metabolism and PIB binding in carriers of a His163Tyr presenilin 1 mutation. *Neurobiol Aging* 32(8):1388-99.
- Scholl M, Wall A, Thordardottir S, Ferreira D, Bogdanovic N, Langstrom B, Almkvist O, Graff C, Nordberg A. 2012. Low PiB PET retention in presence of pathologic CSF biomarkers in Arctic APP mutation carriers. *Neurology* 79(3):229-36.
- Schott JM, Bartlett JW, Fox NC, Barnes J. 2010. Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid Abeta1-42. *Ann Neurol* 68(6):825-34.
- Schuff N, Amend D, Ezekiel F, Steinman SK, Tanabe J, Norman D, Jagust W, Kramer JH, Mastrianni JA, Fein G and others. 1997. Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology* 49(6):1513-21.
- Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, Thompson PM, Jack CR, Jr., Weiner MW. 2009. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain* 132(Pt 4):1067-77.
- Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. 2011. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1(1):a006189.
- Serre T, Oliva A, Poggio T. 2007. A feedforward architecture accounts for rapid categorization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(15):6424-9.
- Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, Mackay CE, Ebmeier KP. 2011. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 32(12):2322 e5-18.

- Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. 2009. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 19(11):1055-64.
- Shrimpton AE, Schelper RL, Linke RP, Hardy J, Crook R, Dickson DW, Ishizawa T, Davis RL. 2007. A presenilin 1 mutation (L420R) in a family with early onset Alzheimer disease, seizures and cotton wool plaques, but not spastic paraparesis. *Neuropathology* 27(3):228-32.
- Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, Murdoch G, Sexton G, Kaye JA. 2003. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61(4):487-92.
- Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. 2006. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* 129(Pt 11):2885-93.
- Sisodia SS, St George-Hyslop PH. 2002. gamma-Secretase, Notch, Abeta and Alzheimer's disease: where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci* 3(4):281-90.
- Sleegers K, Brouwers N, Gijssels I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, Del-Favero J, Cruts M, van Duijn CM, Van Broeckhoven C. 2006. APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 129(Pt 11):2977-83.
- Smach MA, Charfeddine B, Ben Othman L, Lammouchi T, Dridi H, Nafati S, Ltaief A, Bennamou S, Limem K. 2009. Evaluation of cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as diagnostic markers for Alzheimer disease. *Eur Neurol* 62(6):349-55.
- Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ, Lavretsky H, Burggren AC, Cole GM, Vinters HV and others. 2006. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 355(25):2652-63.
- Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AM, Gerhard A, Neary D, Mann DM. 2011. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 134(Pt 9):2478-92.
- Sorg C, Riedl V, Muhlau M, Calhoun VD, Eichele T, Laer L, Drzezga A, Forstl H, Kurz A, Zimmer C and others. 2007. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(47):18760-5.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Jr., Kaye J, Montine TJ and others. 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3):280-92.
- Sperling RA, Johnson KA, Doraiswamy PM, Reiman EM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Carpenter A, Davis MD, Lu M and others. 2012. Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 ((18)F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiol Aging*.
- Spiers HJ, Maguire EA, Burgess N. 2001. Hippocampal amnesia. *Neurocase* 7(5):357-82.
- Squire LR, Bayley PJ. 2007. The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol* 17(2):185-96.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE. 2004. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27:279-306.
- Squire LR, Zola-Morgan S. 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science* 253(5026):1380-6.
- Stark CE, Squire LR. 2001. When zero is not zero: the problem of ambiguous baseline conditions in fMRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(22):12760-6.
- Stomrud E, Hansson O, Zetterberg H, Blennow K, Minthon L, Londos E. 2010. Correlation of longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers with cognitive decline in healthy older adults. *Arch Neurol* 67(2):217-23.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. 2007. Distinct memory profiles in Alzheimer's disease. *Cortex* 43(7):846-57.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. 2008. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex* 44(2):185-95.

- Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. 2003. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 60(4):652-6.
- Sutherland GR, Auer RN. 2006. Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci* 13(5):511-7.
- Suzuki WA. 2009. Perception and the medial temporal lobe: evaluating the current evidence. *Neuron* 61(5):657-66.
- Suzuki WA, Amaral DG. 2004. Functional neuroanatomy of the medial temporal lobe memory system. *Cortex* 40(1):220-2.
- Suzuki WA, Baxter MG. 2009. Memory, perception, and the medial temporal lobe: a synthesis of opinions. *Neuron* 61(5):678-9.
- Suzuki WA, Miller EK, Desimone R. 1997. Object and place memory in the macaque entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 78(2):1062-81.
- Svedberg MM, Hall H, Hellstrom-Lindahl E, Estrada S, Guan Z, Nordberg A, Langstrom B. 2009. [(11)C]PIB-amyloid binding and levels of Abeta40 and Abeta42 in postmortem brain tissue from Alzheimer patients. *Neurochem Int* 54(5-6):347-57.
- Takahashi S, Yonezawa H, Takahashi J, Kudo M, Inoue T, Tohgi H. 2002. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 332(1):45-8.
- Tanzi RE, Bertram L. 2005. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 120(4):545-55.
- Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttila T. 2009. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol* 66(3):382-9.
- Teipel SJ, Wegrzyn M, Meindl T, Frisoni G, Bokde AL, Fellgiebel A, Filippi M, Hampel H, Kloppel S, Hauenstein K and others. 2012. Anatomical MRI and DTI in the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A European Multicenter Study. *J Alzheimers Dis* 31(0):S33-47.
- Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, Herman D, Hong MS, Dittmer SS, Doddrell DM and others. 2003. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 23(3):994-1005.
- Thorpe S, Fize D, Marlot C. 1996. Speed of processing in the human visual system. *Nature* 381(6582):520-2.
- Tosun D, Schuff N, Mathis CA, Jagust W, Weiner MW. 2011. Spatial patterns of brain amyloid-beta burden and atrophy rate associations in mild cognitive impairment. *Brain* 134(Pt 4):1077-88.
- Trick GL, Silverman SE. 1991. Visual sensitivity to motion: age-related changes and deficits in senile dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 41(9):1437-40.
- Tucker AM, Stern Y. 2011. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res* 8(4):354-60.
- Tulving E. 2002. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53:1-25.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15(1):273-89.
- Ungerleider LG, Haxby JV. 1994. 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 4(2):157-65.
- Uttner I, Kirchheiner J, Tumani H, Mottaghy FM, Lebedeva E, Ozer E, Ludolph AC, Huber R, von Arnim CA. 2010. A novel presenilin1 mutation (Q223R) associated with early onset Alzheimer's disease, dysarthria and spastic paraparesis and decreased Abeta levels in CSF. *Eur J Neurol* 17(4):631-3.
- van de Pol L, Gertz HJ, Scheltens P, Wolf H. 2011. Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. *Neurodegener Dis* 8(6):465-9.
- van Rhijn SJ, Glosser G, de Vries JJ, Clark CM, Newberg AB, Alavi A. 2004. Visual processing impairments and decrements in regional brain activity in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 26(1):11-23.

- VanRullen R, Thorpe SJ. 2001a. Is it a bird? Is it a plane? Ultra-rapid visual categorisation of natural and artificial objects. *Perception* 30(6):655-68.
- VanRullen R, Thorpe SJ. 2001b. The time course of visual processing: from early perception to decision-making. *J Cogn Neurosci* 13(4):454-61.
- Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. 1999. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(2):184-8.
- Vemuri P, Weigand SD, Przybelski SA, Knopman DS, Smith GE, Trojanowski JQ, Shaw LM, Decarli CS, Carmichael O, Bernstein MA and others. 2011. Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain* 134(Pt 5):1479-92.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Shaw LM, Trojanowski JQ, Aisen PS, Weiner M, Petersen RC, Jack CR, Jr. 2010. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 67(3):308-16.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR, Jr. 2009. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology* 73(4):287-93.
- Verkkoniemi A, Somer M, Rinne JO, Myllykangas L, Crook R, Hardy J, Viitanen M, Kalimo H, Haltia M. 2000. Variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis: clinical characterization. *Neurology* 54(5):1103-9.
- Villain N, Fouquet M, Baron JC, Mezenge F, Landeau B, de La Sayette V, Viader F, Eustache F, Desgranges B, Chetelat G. 2010. Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain* 133(11):3301-14.
- Villemagne VL, Ataka S, Mizuno T, Brooks WS, Wada Y, Kondo M, Jones G, Watanabe Y, Mulligan R, Nakagawa M and others. 2009. High striatal amyloid beta-peptide deposition across different autosomal Alzheimer disease mutation types. *Arch Neurol* 66(12):1537-44.
- Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, Ackermann U, Jones G, Szoek C, Salvado O and others. 2011. Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 69(1):181-92.
- Vincent JL, Snyder AZ, Fox MD, Shannon BJ, Andrews JR, Raichle ME, Buckner RL. 2006. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J Neurophysiol* 96(6):3517-31.
- Vlassenko AG, Mintun MA, Xiong C, Sheline YI, Goate AM, Benzinger TL, Morris JC. 2011. Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: longitudinal [11C]Pittsburgh compound B data. *Ann Neurol* 70(5):857-61.
- Wais PE, Wixted JT, Hopkins RO, Squire LR. 2006. The hippocampus supports both the recollection and the familiarity components of recognition memory. *Neuron* 49(3):459-66.
- Walhovd KB, Fjell AM, Amlie I, Gramsate R, Stenset V, Bjornerud A, Reinvang I, Gjerstad L, Cappelen T, Due-Tonnessen P and others. 2009. Multimodal imaging in mild cognitive impairment: Metabolism, morphometry and diffusion of the temporal-parietal memory network. *Neuroimage* 45(1):215-23.
- Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Marechal L, Martinaud O, Pariente J, Puel M, Rollin-Sillaire A, Pasquier F and others. 2012. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis* 30(4):847-56.
- Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, Jiang T. 2007. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 28(10):967-78.
- Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, Wu T, Jiang T, Li K. 2006. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage* 31(2):496-504.

- Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR, Jr. 2007. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 130(Pt 7):1777-86.
- Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hull M, Hampel H, Kessler H, Frolich L, Schroder J, Peters O, Jessen F and others. 2007. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem* 101(4):1053-9.
- Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grunblatt E, Hock C, Scheltens P, Hampel H, Vanderstichele H, Iqbal K, Galasko D and others. 2005. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry* 6(2):69-84.
- Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S, Clark CM, Pontecorvo MJ, Arnold SE. 2012. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, Ravert HT, Dannals RF, Nandi A, Brasic JR, Ye W and others. 2010. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med* 51(6):913-20.
- Woodard JL, Grafton ST, Votaw JR, Green RC, Dabraski ME, Hoffman JM. 1998. Compensatory recruitment of neural resources during overt rehearsal of word lists in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 12(4):491-504.
- Xu Y, Jack CR, Jr., O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos RG, Petersen RC. 2000. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 54(9):1760-7.
- Yamada M. 2000. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 20(1):8-22.
- Yonelinas A. 2002. The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language* 46:441-517.
- Yoshiura T, Mihara F, Koga H, Ohyagi Y, Noguchi T, Togao O, Ogomori K, Miyoshi K, Yamasaki T, Kaneko K and others. 2006. Mapping of subcortical white matter abnormality in Alzheimer's disease using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Acad Radiol* 13(12):1460-4.
- Zekanowski C, Golan MP, Krzysko KA, Lipczynska-Lojkowska W, Filipek S, Kowalska A, Rossa G, Peplonska B, Styczynska M, Maruszak A and others. 2006. Two novel presenilin 1 gene mutations connected with frontotemporal dementia-like clinical phenotype: genetic and bioinformatic assessment. *Exp Neurol* 200(1):82-8.
- Zhang D, Wang Y, Zhou L, Yuan H, Shen D. 2011. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* 55(3):856-67.

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Anatomie du lobe temporal.	4
Figure 2 : Représentation schématique simplifiée des voies visuelles.	7
Figure 3 : Dégénérescences neurofibrillaires révélées en immunohistochimie par des anticorps anti- tau.	12
Figure 4 : Pattern spatio-temporel des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.	13
Figure 5 : Schéma représentatif du clivage de la protéine APP par trois sécrétases : α , β , γ	14
Figure 6 : Plaques amyloïdes β révélées en immunohistochimie par des anticorps anti-amyloïde β	15
Figure 7 : Illustration de la cascade amyloïde.	16
Figure 8 : Progression de l'atrophie cérébrale au cours du temps chez un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer.	17
Figure 9 : Représentation schématique de repères anatomiques en coupe coronale pour la segmentation manuelle de régions temporales internes.	18
Figure 10 : Illustration d'une segmentation automatisée d'un hippocampe gauche.	19
Figure 11 : Comparaison de l'épaisseur corticale entre un groupe de sujets contrôles et des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer typique (tAD)	21
Figure 12 : Carte d'orientation principale de diffusion des fibres.	23
Figure 13 : Imagerie en TEP-FDG chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer en comparaison à un sujet sain.	28
Figure 14 : Patterns de fixation de PiB chez un sujet contrôle et un patient atteint de maladie d'Alzheimer (AD).	30
Figure 15 : Patterns de fixation d'AV-45 chez un sujet contrôle (images du bas) et chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer (images du haut).	32
Figure 16 : Evolution des marqueurs de la maladie d'Alzheimer au cours de la progression de la pathologie.	36
Figure 17 : Modèle des modifications cliniques, cognitives, structurelles, métaboliques et biochimiques en fonction du temps restant avant le début symptomatique présumé.	52
Figure 18 : Description des stades de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer.	54
Figure 19 : Répartition des valeurs individuelles des marqueurs chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer et des sujets contrôles.	55

Figure 20 : Représentation schématique du déroulement du protocole NIMAD	76
Figure 21 : Effectif des populations sélectionnées durant le processus d'inclusion.....	80
Figure 22 : Profils individuels des marqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR).....	82
Figure 23 : Profils individuels des patients pour chaque marqueur.....	120
Figure 24 : Rétention du marqueur amyloïde AV-45 dans deux régions de référence.	121
Figure 25 : Convergence et liens hypothétiques à travers des mesures moléculaires, structurelles, et fonctionnelles.	125
Figure 26 : Représentation schématique du spectre de manifestations hémorragiques et ischémiques de l'angiopathie amyloïde cérébrale, visibles en IRM.	143
Figure 27 : Représentation axiale de la fixation de PiB chez (A) un sujet contrôle; (B) un sujet atteint de maladie d'Alzheimer; (C.a) un sujet avec HIC associé à une AAC, associée à (C.b) une coupe axiale du scanner cérébral correspondant montrant un HIC frontal gauche.	144
Figure 28 : Modèle hiérarchique « feedforward » du traitement de l'information visuelle lors d'une tâche de catégorisation animal/non animal.	169
Figure 29 : Illustration du modèle de Bar sur la facilitation top-down du cortex préfrontal pour la reconnaissance des objets.	170
Figure 30 : Stimuli et présentation de séquences utilisées dans l'étude de (Goh et al., 2004).	173
Figure 31 : Avec l'expertise, des connexions facilitatrices/inhibitrices pourraient se développer le long de la voie ventrale, entre des neurones sélectifs aux objets ou aux caractéristiques d'objets, qui sont souvent/rarement co-activés dans la vie quotidienne.	174
Figure 32 : Performance globale des sujets.....	210
Figure 33 : Performances individuelles globales des patients en comparaison au groupe contrôle.	211
Figure 34 : Effet de congruence (condition incongruente – condition congruente).	212
Figure 35 : Effet de congruence individuel (incongruent-congruent) chez les patients et les contrôles. .	214
Figure 36 : Précision en condition incongruente (panneaux de gauche) et congruente (panneaux de droite) en fonction du temps de réaction moyen chez les patients (haut) et chez les sujets contrôles (bas).	216
Figure 37 : Activations individuelles associées à l'effet de congruence chez deux sujets contrôles sains âgés (incongruent>congruent).	229

Tables

Table 1 : Données démographiques à l'inclusion..... 81

Table 2 : Performances individuelles des patients aux tests neuropsychologiques..... 208

Table 3 : Profil démographique des 13 patients atteints de maladie d'Alzheimer et des 13 sujets contrôles appariés..... 209

Table 4 : Données démographiques. 224

Table 5 : Performances cognitives des sujets contrôles des deux groupes d'âge, et des deux patientes atteintes de maladie d'Alzheimer prodromale..... 225

Table 6 : Performance des sujets dans la tâche de catégorisation visuelle..... 228

Encadrés

Encadré 1 : Caractérisation de la démence selon le DSM-IV (F02.8, 294.1)..... 43

Encadré 2 : Critères diagnostiques d'une maladie d'Alzheimer probable 44

Encadré 3 : Critères diagnostic de la maladie d'Alzheimer 46

Annexes

Annexe 1 : Anatomie cérébrale

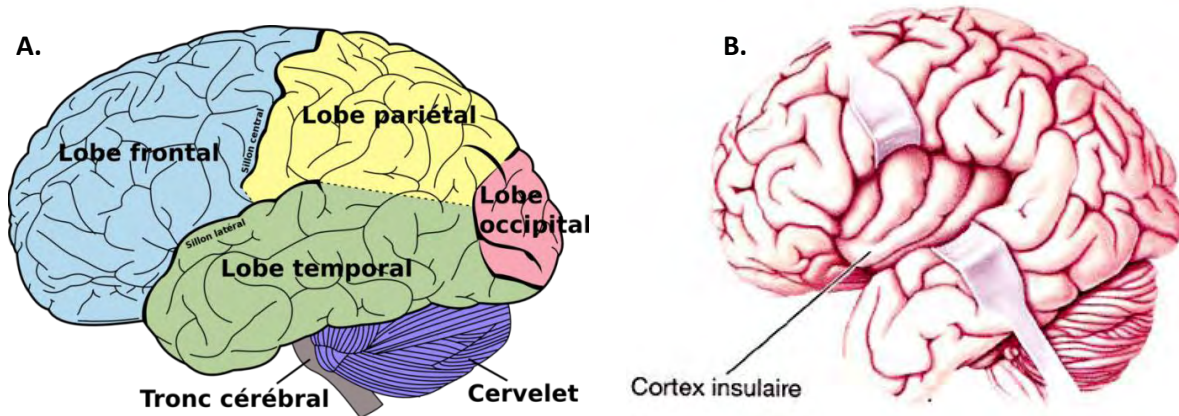
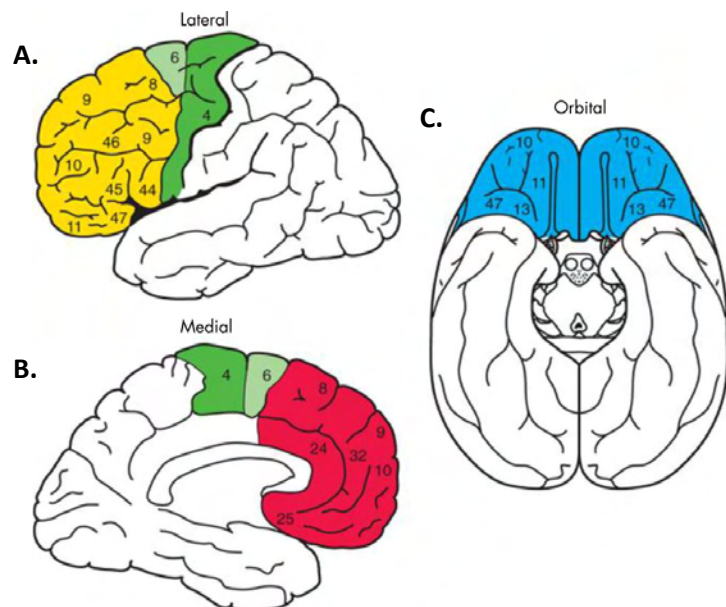


Figure 1 : Les lobes cérébraux. A. Les lobes externes. B. L'insula.

Source des images : A. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Lobe_\(cerveau\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Lobe_(cerveau)); B. (Bear et al., 2007)

Figure 2 : Anatomie du lobe frontal. A. Vue sagittale. B. Coupe sagittale inter-hémisphérique. C. Vue de dessous.

4. Cortex moteur primaire ; 6. Cortex prémoteur ; 8. Aire de coordination oculomotrice ; 9. Cortex préfrontal dorsolatéral ; 10. Cortex préfrontal antérieur ; 11. Aire frontale oculaire ; 24. Cortex cingulaire ventral antérieur ; 25. Cortex subgenua ; 32. Cortex cingulaire dorsal antérieur ; 44. Pars operculaire (partie de la région de Broca) ; 45. Pars triangulaire (partie de la région de Broca) ; 46. Cortex préfrontal dorsal ; 47. Gyrus préfrontal inférieur.



Source des images : (Quinn and Katzman, 2012)

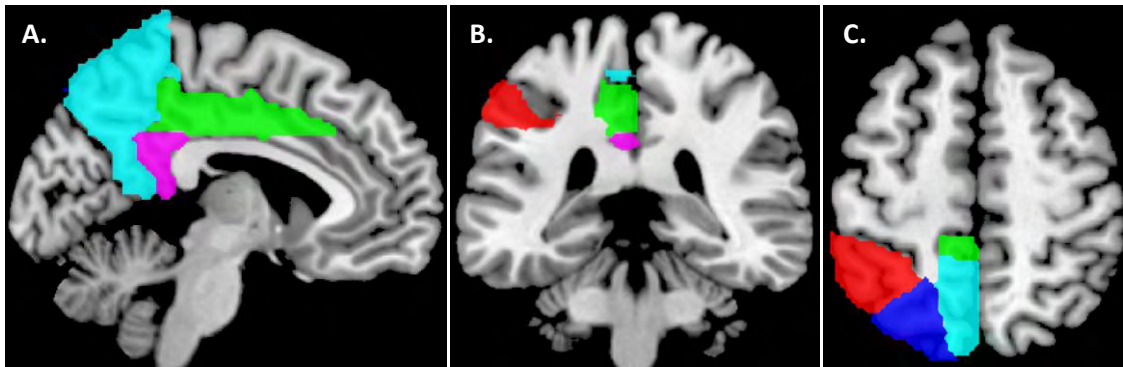


Figure 3 : Le lobe pariétal. A. Coupe sagittale. B. Coupe coronale. C. Coupe axiale.
En bleu : le précuneus ; en violet : cingulum postérieur ; en vert : cingulum moyen ; en rouge : cortex pariétal inférieur ; en bleu : cortex pariétal supérieur.
Source des images : Figure créée à partir du logiciel MRIcron ; régions d'intérêt issues de l'atlas AAL.

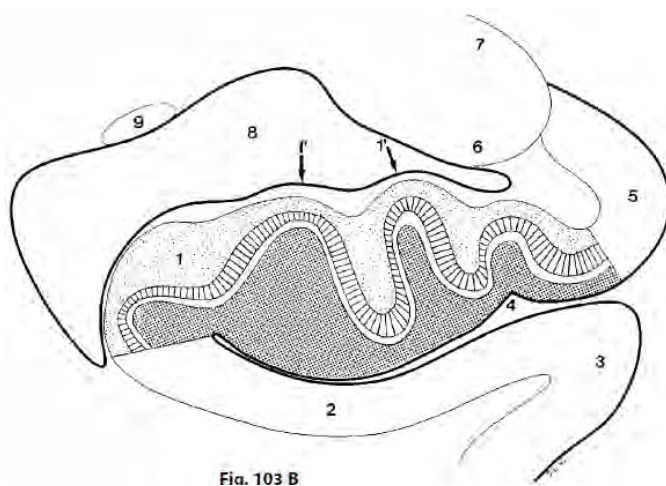


Figure 4 : Section coronale de la tête hippocampique
1. Corne d'Ammon (CA1); 1'. Digitations internes; 2. Subiculum; 3. Gyrus parahippocampique; 4. Sillon uncal; 5. Subiculum dans le gyrus unciné; 6-7. Amydale; 8. Corne temporale; 9. Queue du noyau caudé.
Source des images : D'après "The Human Hippocampus, Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI", H.M. Duvernoy, 2005. Springer 3rd edition.

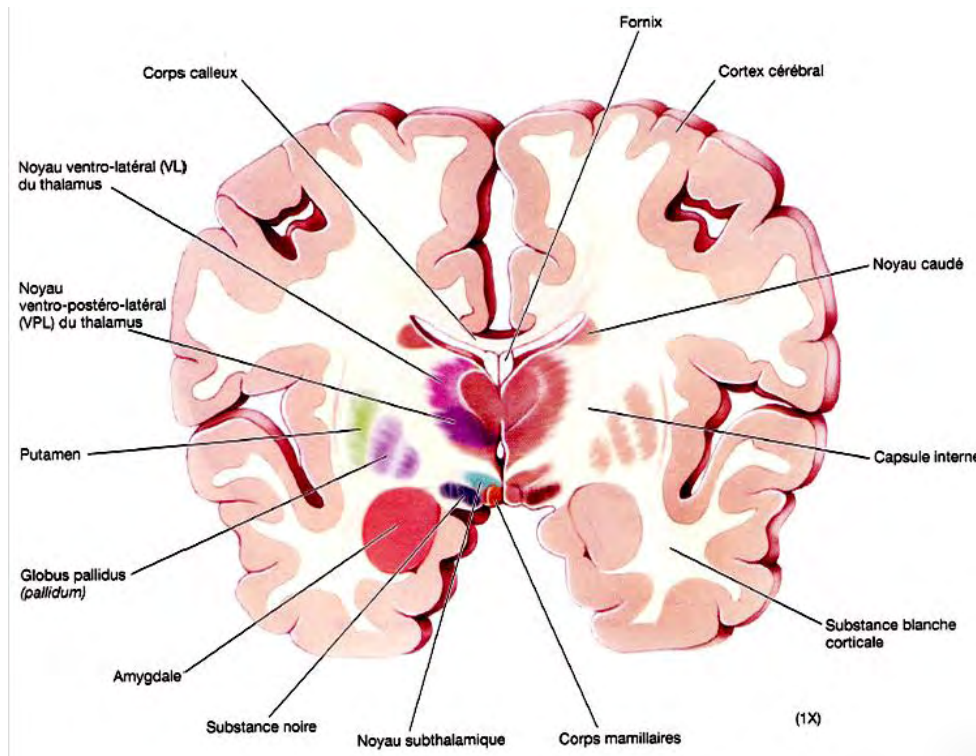


Figure 5 : Noyaux sous-corticaux en coupe coronale.

Le noyau caudé et le putamen forment le striatum.

Source des images : (Bear et al., 2007)

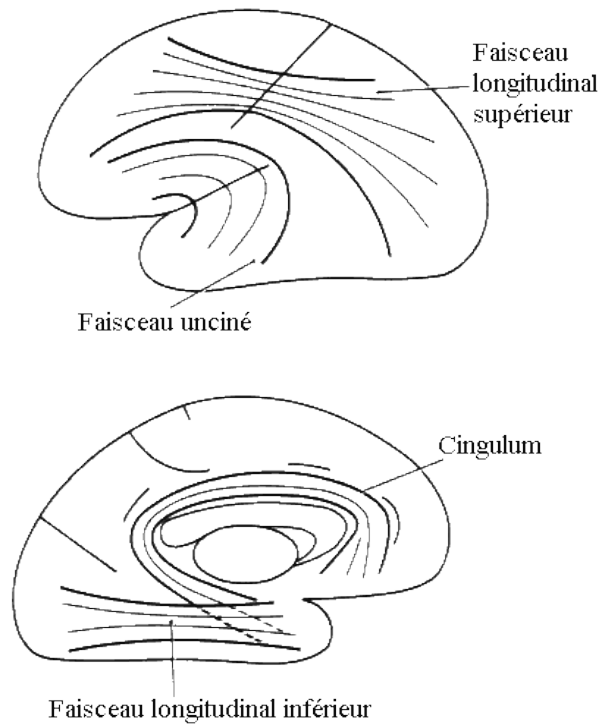


Figure 6 : Représentation schématique de certains faisceaux cérébraux.

Source des images : <http://intranet.tdmu.edu.ua/data/>

Annexe 2 : Batterie d'évaluation neuropsychologique du protocole utilisée dans les différents protocoles

◆ **Cognition globale :**

☰ Mini Mental Status Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975)

Le MMSE est une évaluation brève composée de trente questions évaluant le fonctionnement cognitif général de sujets adultes. Il évalue sept domaines cognitifs : l'orientation, le rappel immédiat de trois mots, l'attention, l'apprentissage, le rappel différé, le langage et les praxies constructives. Le score maximum est de 30 points.

◆ **Autonomie quotidienne :**

☰ Test 4-IADL (4-Instrumental Activities of Daily Living)

Il s'agit d'un test visant à évaluer l'état d'autonomie au quotidien du sujet. Il évalue quatre aspects spécifiques de la vie courante : l'utilisation du téléphone, l'utilisation des transports, la prise de médicaments, la gestion des finances.

Chacun de ces aspects est quantitativement évalué de façon binaire : 0 pour une autonomie complète, 1 pour un manque d'autonomie. Le score total est sur quatre. Une évaluation qualitative permet de préciser si l'état est comparable, détérioré, ou amélioré par rapport à l'état avant l'apparition de troubles.

☰ Clinical Dementia Rating (CDR) scale

Ce questionnaire permet d'évaluer la sévérité des symptômes de la démence chez les patients. L'évaluation est réalisée par le neurologue, et nécessite la présence d'un proche lors du rendez-vous. Le questionnaire se compose de deux grandes parties : la première s'adresse à l'accompagnant, qui s'entretient avec le neurologue en l'absence du patient ; plusieurs questions lui sont posées à propos du patient, afin d'évaluer les capacités de ce dernier concernant cinq grands axes : sa mémoire, son orientation temporelle et spatiale, ses capacités de jugement et de résolution de problèmes, ses activités à l'extérieur, ses activités à domicile et ses passe-temps, ainsi que sa prise en charge personnelle.

Une fois cet entretien achevé, le neurologue s'entretient seul avec le patient, afin de lui poser les questions de la seconde partie du questionnaire. Ces questions visent à évaluer sa mémoire, son orientation spatio-temporelle, et sa capacité de jugement et de résolution de

problèmes. Certains aspects sont évalués grâce à des informations et anecdotes fournies par l'accompagnant dans l'entretien qui a précédé.

Chacun des cinq axes évalués dans ce questionnaire est noté sur une échelle de 0 à 3, selon le barème suivant :

- 0 = aucune détérioration de l'état,
- 0,5 = détérioration discutable de l'état,
- 1 = détérioration légère de l'état,
- 2 = détérioration modérée de l'état,
- 3 = détérioration sévère.

Un score global moyen allant de 0 à 3 est calculé, à partir du site internet de la Washington University of Saint-Louis, qui a développé ce questionnaire (<http://alzheimer.wustl.edu/cdr/default.htm>).

◆ **Mémoire antérograde verbale:**

RL/RI 16-items

L'épreuve du RL/RI 16-items est un test qui consiste en l'apprentissage d'une liste de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes, dont l'encodage et la récupération sont contrôlés et favorisés par un indexage sémantique. Les 16 mots à mémoriser sont présentés 4 par 4 sur des fiches, présentées une à une ; le sujet est invité à lire le mot correspondant à l'indice catégoriel fourni : par exemple « gilet » pour « vêtement ». Un rappel indicé immédiat est effectué pour chacune des 4 fiches. Après une tâche interférente de comptage à rebours pendant 20 secondes, le sujet procède à un rappel libre des 16 mots dans n'importe quel ordre durant deux minutes, délai après lequel tout item non fourni est indicé par sa catégorie sémantique. Cette procédure de rappel, précédée de la tâche distractive, est répétée trois fois. Pour chaque série, le total des items fournis en rappel libre et en rappel indicé donne lieu à un score de rappel total. Le sujet doit réaliser la même procédure (rappel libre et indicé 20 minutes plus tard, après une tâche de reconnaissance et une tâche distractive d'environ 15 minutes. L'épreuve de reconnaissance en « oui/non » est effectuée immédiatement après le troisième rappel indicé : la tâche du sujet consiste à identifier les 16 items cibles mélangées parmi 16 distracteurs neutres et 16 distracteurs sémantiques. Ce test permet d'évaluer la mémoire épisodique antérograde et notamment les différents processus mnésiques en jeu tels que la récupération, le stockage et la consolidation. Il nous permet

notamment d'appréhender la réalisation effective de stratégies d'encodage et de récupération suscitées par la procédure (rappel libre n°1, 2 et 3).

☰ Epreuve des 5 mots

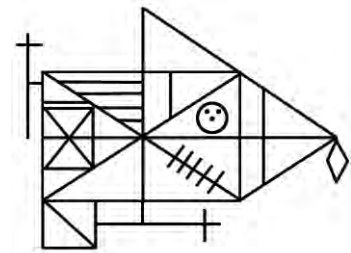
L'épreuve consiste à faire apprendre au sujet une liste de 5 mots et à étudier le rappel (libre et indicé) de cette courte liste. L'épreuve des 5 mots comporte deux temps. Le premier temps consiste à étudier l'apprentissage de la liste. Il s'agit de s'assurer que l'information (la liste de mots) a bien été mémorisée par le sujet (encodage). Une épreuve interférente est ensuite réalisée. L'étape de mémoire ou rappel différé consiste en l'étude de la mémorisation proprement dite.

D'après « Grémoire : tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés », collection GRECO, Edition Solal, 2008.

◆ **Mémoire visuelle:**

☰ Figure de Rey-Osterrieth

La figure complexe de Rey est à la fois une épreuve d'organisation perceptive et une épreuve de mémoire. Le sujet doit copier une figure géométrique complexe, puis, après un délai n'excédant pas 3 minutes, il doit la reproduire de mémoire sans avoir été alerté au préalable. Grâce à l'utilisation successive de crayons de différentes couleurs, le praticien peut



analyser le processus de reproduction utilisé. La cotation distingue d'une part, des types hiérarchisés de reproduction et d'autre part, tient compte du nombre de détails correctement reproduits.

☰ DMS48

Le test du DMS 48 est réalisé en deux temps. Dans une première partie, 48 images sont présentées une à une, représentant des objets ou des formes abstraites, et le sujet doit simplement dire s'il y a plus ou moins de 3 couleurs sur l'image présentée. A la fin de l'encodage implicite des 48 images, une tâche interférente de fluence verbale phonologique sur deux minutes est proposée au patient. Dans un second temps, une tâche de reconnaissance visuelle d'images est réalisée : 48 planches sont présentées une à une au sujet, sur lesquelles

se trouvent deux images, dont une a été vue précédemment. La tâche du sujet est de déterminer laquelle de l'image A ou B a été rencontrée précédemment.

◆ **Mémoire sémantique :**

☰ Sous-test d'information de la WAIS

Ce test évalue les connaissances du sujet sur des questions étendues de culture générale. Il est composé de 28 questions de difficulté croissante, l'examineur commence par poser la 5^{ème} question, si le sujet échoue à la 5^{ème} ou la sixième, l'examineur lui pose alors les questions précédentes à rebours (la quatrième, puis la troisième...) jusqu'à ce que le sujet réponde correctement à deux questions consécutives. Le questionnaire s'arrête si le sujet échoue à six questions consécutives.

☰ TOP12 visages

Cette épreuve évalue la mémoire sémantique relative à des célébrités. L'examineur présente au sujet successivement douze fiches comportant chacune le nom d'une célébrité (française ou internationale) ; pour chaque célébrité, l'examineur demande au sujet s'il la connaît, puis lui pose six questions avec réponses à choix multiples sur concernant cette même célébrité : si elle est vivante ou non, sa nationalité, sa profession, un question sur son aspect physique et deux questions plus spécifiques (par exemple, concernant Edith Piaf, « Quel était son surnom ? »). Enfin il est demandé au sujet s'il a un souvenir vivace d'un évènement personnel en relation avec la célébrité dont il est question.



◆ **Mémoire de travail :**

☰ Empans auditivo-verbaux de la WAIS-III

Des séries croissantes de chiffres (par exemple : 5-8-2) sont présentées une à une au patient qui doit les rappeler dans l'ordre de présentation. Les items sont énoncés auditivement par l'examineur et le patient doit effectuer un rappel sériel immédiat à l'oral. Cette tâche comporte une condition d'empan endroit (dans laquelle le sujet rappelle la série dans l'ordre de présentation) et d'empan envers (dans laquelle la série est rapportée à rebours). Le nombre de chiffres composant le pattern verbal à reproduire est progressivement augmenté et permet ainsi d'estimer les capacités verbales en mémoire de travail.

◆ **Praxies :**

☰ Figure de Rey-Osterrieth

(voir plus haut la section « Mémoire visuelle »)

☰ Protocole de praxies de Mahieux

Il s'agit d'évaluer la capacité du sujet à réaliser différents gestes à l'aide de ses mains, sur ordre verbal ou sur imitation. Cela permet d'évaluer ses fonctions exécutives et sa motricité. L'évaluation est subdivisée en trois parties :

- le sujet doit effectuer des gestes ayant une symbolique, sur ordre verbal de l'examineur (par exemple : faire le salut militaire)
- le sujet doit mimer une action sur ordre verbal de l'examineur, sans s'aider d'aucun objet, (par exemple : planter un clou avec un marteau). Il ne doit pas y avoir d'assimilation persistante partielle du corps à l'objet (dans l'exemple du clou et du marteau, le sujet ne doit pas mimer le marteau avec son poing).
- le sujet doit imiter des gestes abstraits qu'effectue l'examineur face à lui à l'aide de ses mains. Il doit veiller à réaliser les gestes que l'examineur, en utilisant les mêmes mains que lui (droite ou gauche).

◆ **Langage :**

☰ Test de dénomination DO80

Ce test de dénomination orale d'image est un test qui comporte 80 images en noir et blanc (score maximum = 80). Le sujet doit dénommer les images visuelles qui lui sont présentées une à une. Ce test permet de mettre en évidence d'éventuelles troubles de la reconnaissance ou de la dénomination, comme un manque du mot ou des paraphrasies (sémantique ou phonémique).

☰ Test de dénomination Lexis (version abrégée)

Ce test de dénomination orale d'image est un test qui comporte initialement 80 images en noir et blanc, réduite à 32 images pour les besoins de l'évaluation (score maximum = 32). Ces images correspondent à des objets classés en fonction de leur fréquence d'occurrence en français et de la longueur de leur nom. Le sujet doit dénommer les images visuelles qui lui sont présentées une à une. Ce test permet de mettre en évidence d'éventuelles

troubles de la reconnaissance ou de la dénomination, comme un manque du mot ou des paraphasies (sémantique ou phonémique).

◆ **Attention :**

☰ Trail Making Test A (TMT A)

Ce test permet d’apprécier les capacités attentionnelles et la vitesse d’exécution du sujet. Il précède une seconde phase, le TMT B (voir « Fonctions exécutives »). Dans un premier temps (TMT-A), une feuille de papier comportant des nombres allant de 1 à 25 est présentée au sujet. Il est demandé au sujet de relier les nombres par un trait en respectant leur ordre chronologique ascendant, en maintenant le crayon sur la feuille, et ce le plus rapidement possible. Le sujet s’exerce au préalable sur une feuille d’exemple numérotée de 1 à 8. Le nombre d’erreurs éventuellement commises et le temps nécessaire pour terminer la tâche sont comptabilisés.

☰ Test des Codes

Cette épreuve est issue de l’échelle d’intelligence de Weschler (1958), elle teste les capacités d’apprentissage et de mémoire à court terme. Des chiffres de 1 à 9 sont associés à des symboles. Il est demandé au sujet de recopier les signes associés

1	2	3	4	5	6	7	8	9	NOTE
									<input type="checkbox"/>
EXEMPLES									
2	1	3	7	2	4	8	1	5	4
2	1	3	2	1	4	2	3	5	2
3	1	4	2	7	6	3	5	7	2
8	5	4	6	3	7	2	8	1	9
5	8	4	7	3	6	2	5	1	9
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4
6	5	9	4	8	3	7	2	6	1
5	4	6	3	7	2	8	1	9	5
8	4	7	3	6	2	5	1	9	2
9	2	6	1	7	9	4	6	5	9
7	1	8	5	2	9	4	8	6	3
7	9	8	6	3	7	9	8	6	3

aux chiffres en respectant le modèle pendant un temps limité de 90sec. Une phase de test est préalablement réalisée par le sujet, elle comporte 10 chiffres à associer aux signes.

☰ Test du comptage de points de la VOSP

Il s’agit d’une épreuve évaluant l’attention et la perception spatiale. Elle consiste à présenter successivement 10 planches sur lesquelles sont dispersés 5 à 10 points que le sujet doit dénombrer.

◆ **Fonctions exécutives :**

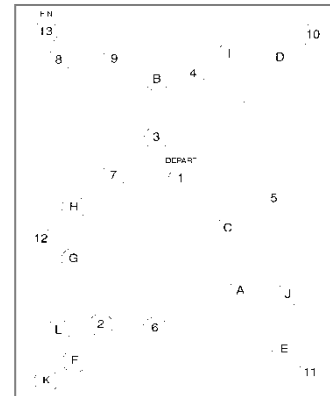
☰ Fluences verbales sémantiques (catégories « animaux ») et phonologiques (lettre « P »)

Dans les tâches de fluences verbales, le sujet doit produire en 2 minutes le plus de mots appartenant à une certaine catégorie sémantique (animaux, fruits, meubles) puis dans un

second temps le plus de mots commençant par une même lettre (ici, « P »). Pour les deux fluences, il est précisé au sujet qu'il est interdit de donner des répétitions, des mots de la même famille et des noms propres. Cette épreuve s'inspire des travaux de Cardebat et al. (Cardebat et al., 1990).

Trail Making Test B (TMT B)

Ce test permet d'apprécier la flexibilité du sujet dans le contrôle du déroulement d'une activité portant sur deux types de cibles. Il suit directement une première phase, le TMT A (voir « Attention »). Une feuille de papier comportant des nombres allant de 1 à 13 et des lettres allant de A à L est présentée au sujet. Il est demandé au sujet de relier les nombres allant de 1 à 13 et les lettres allant de A à L dans leur succession ascendante, en alternant les deux types de stimuli : 1 A 2 B 3 C, etc. Cela doit être



réalisé le plus rapidement possible, sans se tromper, le crayon maintenu sur la feuille. Le sujet doit relier les nombres allant de 1 à 13 et les lettres allant de A à L dans leur succession ascendante, en alternant les deux types de stimuli : 1 A 2 B 3 C, etc. Cela doit être réalisé le plus rapidement possible, sans se tromper, le crayon maintenu sur la feuille. Le sujet s'exerce au préalable sur une feuille d'exemple allant de 1A à 13. Outre le nombre d'erreurs éventuellement commises, la comparaison du temps nécessaire à la réalisation des deux parties de l'épreuve (A et B), permet d'évaluer la flexibilité du sujet, c'est-à-dire l'aisance avec laquelle il peut passer d'un type d'item à un autre tout en inhibant les processus de simple comptage ou d'énonciation automatique de l'alphabet.

BREF (Batterie Rapide d'Evaluation Frontale)

Il s'agit d'une échelle destinée à permettre l'évaluation rapide des fonctions exécutives du sujet. Elle comprend six items : similitudes, évocation lexicale, séquences motrices, consignes conflictuelles, Go-No Go, recherche du comportement de préhension. Chaque item est cotée de 0 à 3, permettant un score de 0 à 18.

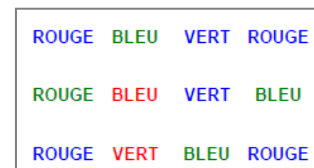
Stroop

Le test du Stroop évalue les capacités d'inhibition de processus automatiques, il comprend trois conditions :

- condition de dénomination : une fiche comportant sur plusieurs lignes des carrés de couleurs (rouge, vert, bleu) est présentée au sujet, qui doit nommer la couleur de chacun des carrés de la fiche et ce, le plus rapidement et correctement possible.

- condition de lecture : la fiche présentée au sujet comporte cette fois les noms écrits des trois couleurs vues précédemment, imprimés en noir. La tâche du sujet consiste à lire ces noms de couleurs le plus rapidement et correctement possible.

- condition d'interférence : le matériel est identique à celui utilisé pour la condition de lecture, si ce n'est que cette fois, chaque nom de couleurs est imprimé dans une encre qui ne correspond pas au nom de couleur écrit (par exemple, « ROUGE » imprimé en encre verte). Le sujet doit dénommer la couleur de l'encre du nom de couleur écrit sans le lire.



Chaque condition est précédée d'une ligne de test. L'examineur note pour chaque condition le temps de réalisation, ainsi que le nombre d'erreurs commises par le sujet (en distinguant les erreurs spontanément corrigées de celles qui ne le sont pas). La sensibilité à l'interférence est mesurée par la comparaison entre la condition d'interférence et la condition de dénomination.

◆ **Gnosies :**

☰ Test de reconnaissance de visages du Benton

Ce test est un test de reconnaissance de visages. Il se déroule en deux sets :

Dans le premier set, deux planches sont présentées simultanément au sujet, l'une avec une photo de visage en noir et blanc, l'autre planche avec six photos de visages assez ressemblants, dont l'un est identique au visage de la première planche. Il est demandé au sujet de reconnaître ce visage identique au premier parmi les six proposés. L'exercice est répété avec six paires de planches différentes.

Dans le second set, le principe est semblable au précédent, excepté que la seconde planche présente trois fois le même visage que celui de la première planche, mais dans des orientations et avec des jeux d'ombres différents. Le sujet doit déterminer quelles sont les trois photos présentant le même visage que celui de la première planche. L'exercice est répété avec sept paires de planches différentes.

◆ **Dépression :**

☰ Inventaire de dépression de la Beck

Ce test a pour rôle de détecter les éventuels symptômes de dépression chez le sujet. Il comporte 13 items, comportant chacune 4 propositions cotée de 0 à 3. Le score maximal est de 39. Ce test a été traduit de la Beck Depression Inventory (Beck et al., 1961).

◆ **Anxiété :**

☰ Inventaire d'anxiété Y-A

Cet inventaire est destiné à évaluer l'anxiété au travers de 20 items qui ne concernent que les aspects psychologiques et non somatiques de l'anxiété. Pour chaque item, le sujet choisit parmi les réponses « oui », « plutôt oui », « plutôt non », ou « non » (exemple d'item : « Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté »). Le score maximal est de 80.

◆ **Apathie :**

☰ Echelle de motivation de Starkstein

Cette échelle est destinée à évaluer la motivation au travers de 14 items concernant le quotidien du sujet. Pour chaque item, le sujet choisit parmi les réponses « pas du tout », « un peu », « oui », ou « beaucoup » (exemple d'item : « Apprendre des choses nouvelles vous intéresse-t-il ? »). Le score maximal est de 42.

Annexe 3 : Tests ophtalmologiques du protocole ADVISE

❖ Test d'Armaignac (de l'acuité visuelle) :

Test sur planche en carton.

Consigne : Allumer le dispositif. Placer le sujet à 5 mètres de l'échelle lumineuse (suivre le repère). Lui demander de porter ses lunettes si nécessaire. Remettre au sujet le trident témoin (feuille cartonnée représentant un E). Lui expliquer la procédure. Commencer par le haut de l'échelle (les tridents les plus gros). Demander au sujet d'orienter son trident témoin de la même façon que le trident à lire. Noter le chiffre à côté de la dernière ligne pour laquelle le sujet peut correctement identifier l'orientation de tous



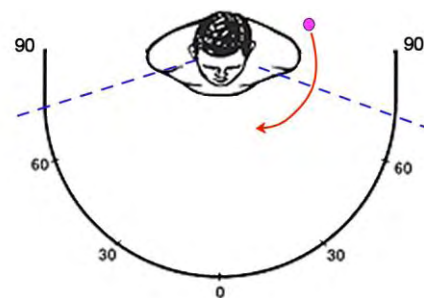
❖ Test de Pelli-Robson (de la sensibilité au contraste) :

Test sur planche en carton.

Consigne : Placer le sujet à 1m de l'échelle. Lui demander de porter ses lunettes si nécessaire. Demander au sujet de lire les lettres en commençant par le haut de l'échelle (les lettres les plus contrastées). Les lettres sur le test sont organisées en groupe de triplés à contraste différent (donc 2 triplés par ligne). Noter le dernier triplet de lettres que le sujet peut lire correctement.

❖ Evaluation du champ visuel :

Consigne : Placer le sujet confortablement sur une chaise, la tête droite. Lui demander de porter ses lunettes si nécessaire. Lui demander de fixer un point face à lui. Se placer derrière le sujet et prendre la baguette avec la boule colorée. Placer la boule à une trentaine de centimètres de la tête du sujet, un peu en arrière d'une de



ses oreilles. Amener doucement la boule dans le champ visuel du sujet, et lui demander d'indiquer le moment où il commence à apercevoir la boule colorée. Recommencer de l'autre côté.

❖ Test de Ishihara (vision des couleurs) :



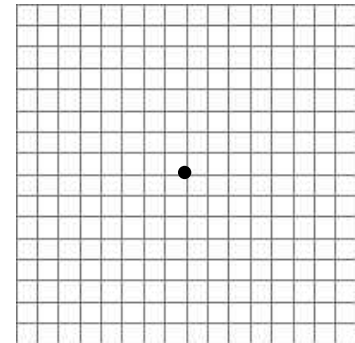
Test sur ordinateur.

Consigne : Placer le sujet bien en face de l'écran à 50cm environ. Lui demander de porter ses lunettes si nécessaire. Lancer le test. Demander au sujet de lire les chiffres vus dans les images comme dans l'exemple ci-dessous.

❖ Grille de Amsler (fonction maculaire) :

Test sur ordinateur.

Consigne : Placer le sujet bien en face de l'écran à 50cm environ. Lui demander de porter ses lunettes si nécessaire. Lancer le test. Une grille noire apparaît sur un fond blanc. Commencer par l'œil droit (fermer ou cacher l'œil gauche). Demander au sujet de regarder le point situé au milieu de la grille et de garder son attention sur ce point central. Poser les questions suivantes et rapporter la réponse du sujet : Les lignes sont-elles droites ou tordues, déformées, ondulées ? Présentent-elles des distorsions ? Voyez-vous des blancs, des endroits effacés, vides ou flous ?



Recommencer avec l'œil gauche.

Etude multimodale de la maladie d'Alzheimer : Forme sporadique prodromale, formes génétiques et altération du traitement visuel

Résumé

La maladie d'Alzheimer reste en 2012 un véritable problème de santé publique. Cette pathologie neurodégénérative est au cœur des nombreux projets de recherche scientifique dans des aspects physiopathologiques, neuropsychologique, d'imagerie ou thérapeutiques tant chez l'animal que chez l'homme. Les neurosciences tentent depuis plusieurs décennies de comprendre les mécanismes de son origine et de son évolution, afin d'arriver à freiner le plus précocement possible les atteintes cognitives, comportementales et la perte d'autonomie qui en découlent. Grâce à de nombreux progrès technologiques, en particulier en neuroimagerie, cliniciens et chercheurs disposent d'un panel d'outils de plus en plus performants pour aider au diagnostic et étendre nos connaissances sur la maladie.

Dans une première partie, nous verrons comment, à l'aide de l'utilisation combinée de marqueurs cliniques, anatomiques, et biologiques, il nous est possible de mieux caractériser une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer prodromale dans les formes sporadiques, et comment ceux-ci nous permettent d'avancer dans la compréhension des processus physiopathologiques à l'origine de la maladie. Nous aborderons ensuite dans une seconde partie le versant génétique de la maladie d'Alzheimer, au travers de deux cas cliniques. Enfin, nous verrons comment, par le biais d'une étude sur le traitement de l'information visuelle, nous pouvons tenter de mieux caractériser certains dysfonctionnements cérébraux impliquant des régions atteintes précocement dans la maladie d'Alzheimer, et ce dans le but d'une meilleure connaissance des réseaux neuronaux atteints.

Mots clés : maladie d'Alzheimer ; imagerie ; prodromal ; génétique ; perception visuelle

Abstract

Alzheimer's disease remains in 2012 a real public health issue. This neurodegenerative disease is the focal point of many scientific research projects regarding its physiopathological, neuropsychological, imaging or therapeutic aspects, both in animal or human models. Neuroscience has been trying for decades to understand the mechanisms of its origin and evolution, in order to slow down, at the earliest stages possible, the resulting cognitive and behavioral impairment as well as the autonomy loss. Thanks to numerous technological progresses, in particular in neuroimaging, clinicians and researchers have at their disposal more and more performing tools to help diagnosis and enlarge our knowledge about the disease.

In a first part, we will see how, using combined clinical anatomical and biological markers, we can better define a population of patients affected by sporadic prodromal Alzheimer's disease, and how those markers enable us to go ahead with the understanding of the physiopathological processes causing the disease. We will then address, in a second part, the genetic aspect of Alzheimer's disease, through two clinical cases. Finally, we will see how, by means of a study upon visual information processing, we can try to better assess some of the cerebral dysfunctions that involve early affected regions, with the purpose of a better knowledge of the impaired neuronal networks.

Key words: Alzheimer's disease; imaging; prodromal; genetic; visual perception