Corrélats neuroradiologiques des troubles du comportement dans la Maladie d'Alzheimer

Nawale Boublay

▶ **To cite this version:**

Nawale Boublay. Corrélats neuroradiologiques des troubles du comportement dans la Maladie d'Alzheimer. Neurosciences. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1158 . tel-01736328

HAL Id: tel-01736328
https://theses.hal.science/tel-01736328

Submitted on 16 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°d'ordre NNT : xxx

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 476
Ecole doctorale Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 27/09/2017, par :
BOUBLAY, Nawele

Corrélats neuroradiologiques des troubles du comportement dans la Maladie d'Alzheimer

---

Devant le jury composé de :

Mr D'AMATO, Thierry, PU-PH, Hôpital Le Vinatier, Président
Mr NOVELLA, Jean-Luc, PU-PH, CHU Reims, Rapporteur
Mme ROUCH, Isabelle, PH, Hospices Civils de Lyon, Rapporteur
Mr D'AMATO, Thierry, PU-PH, Hôpital Le Vinatier, Examinateur
Mme CHAINAY, Hanna, PR, Institut des Sciences Cognitives, Examinatrice
Mr KROLAK-SALMON, Pierre, PU-PH, Hospices Civils de Lyon, Directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. le Professeur Frédéric FLEURY**
Président du Conseil Académique	M. le Professeur Hamda BEN HMAID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Didier REVEL
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLÉE
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G.RODE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HMAID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

REMERCIEMENTS

A Hanna CHAINAY, Isabelle ROUCH, Thierry D'AMATO, Jean-Luc NOVELLA, je tiens à vous remercier de me faire l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

A Isabelle ROUCH et Jean-Luc NOVELLA, je vous remercie également d'avoir accepté d'évaluer mon manuscrit en tant que rapporteur.

A tous, membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour votre disponibilité.

A mon directeur de thèse, Pierre KROLAK-SALMON, Pierre, je tiens à vous remercier de m'avoir permis de concrétiser ce travail et de m'avoir confié la réalisation de ces travaux de recherche ainsi que des projets et études cliniques depuis quelques années maintenant. Merci à vous pour vos conseils, votre expertise, votre rigueur scientifique et surtout votre confiance.

Tant que vous ne me *raccrocherez pas au nez* (en souvenir à ce fou rire mémorable), ce sera toujours un réel plaisir de travailler à vos côtés.

A olivier BERTRAND et Romain BOUET, je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire. Un merci particulier à Romain pour ta collaboration, ton bon œil critique, ton soutien moral et ta compréhension dans les moments de doute et les moments difficiles.

A Anne-Marie SCHOTT, co-directrice de cœur. Merci pour votre bienveillance hors pair et votre considération. Vous avez toujours su exprimer des mots d'encouragements et des propos élogieux à mon égard ; quoi de plus vivifiant ?! Vous êtes un modèle féminin, en tous cas, le mien.

Aux personnes du laboratoire Inserm, CRNL avec qui j'ai eu l'occasion et le plaisir d'échanger, ou tout simplement de croiser un regard bienveillant, un sourire… Merci pour votre accueil. Merci à Laurie-Anne, Carolina, Pierre et Anne pour votre disponibilité !

A tous mes collaborateurs et collaboratrices hospices :

- du CRC et du CM2R : Merci à tous ceux qui se reconnaitront pour nos échanges toujours aussi sympathiques ! A Solveig, ne change pas tes sourires de profils. Merci pour tous ces moments de distraction, réelle bouffée d'oxygène depuis THE voyage à Monaco ;-). A Virginie, merci pour notre collaboration, tes encouragements, ta confiance…j'avais souvent l'impression d'échanger avec moi-même. A Isabelle, Jean-Michel et Catherine, sans vous, une partie de ce long travail n'existerait pas…vous êtes ma famille PACO ☺. Merci pour votre longue collaboration qui j'espère ouvrira la voie à de futurs projets ;
- de la CRI : à toute l'équipe, merci pour notre collaboration. A Adeline, ma plus fidèle collaboratrice CRI, et Sylvain, collègue de multi-affectation, merci d'avoir ménagé ma disponibilité ;
- du Pôle IMER : A toutes ces personnes que j'ai connu lors de mon arrivée, c'est toujours un plaisir de vous croiser au 6^{ième} de Lacassagne.

Aux collègues des Tilleuls/HEH : Estelle et Ouazna, c'est un bonheur de travailler avec vous. Nathalie, Elodie, Anne, Laure, Pascal, Amine, Chris et Laurent, c'est toujours un plaisir d'échanger dans mon bureau, votre bureau, au self ou dans le couloir ;-)

A Julie, même en direct du Canada, merci pour ton aide et pour ton intégrité

A Fatima, merci pour ta bienveillance, tes encouragements et ta disponibilité (stat et pas stat) lors du passage Tilleuls.

A Julien avec qui nous avons inauguré les Tilleuls. Voilà bientôt 10 ans d'amitié, d'échanges (sur nos mails pro notamment), de ronchonneries…j'avoue, ces derniers temps, je me suis un peu mise 'la rate au court bouillon'…merci à toi.

A Touria, 'tu es bête'… merci de donner au mot amitié tout son sens, d'avoir été, d'être cette oreille (ou ces oreilles, j'avais parfois besoin des 2) toujours à mon écoute.

A tous les autres compagnons de route, mes amis, qui sont ou ont été avec moi, de près ou de loin : Zabeth, Alice, Naima, Caro, Sandra, Maxou, Emilie, Fred, Delphine, Antoine, Nadia …merci à vous. Je suis toujours 'bonne public' ! Les Gros (Bat, Ben, Camos, Cédric, Elie, Jeanno, Math, Missiou, Mounch) et les Mahèses (Cam, Saly, Emilie, Lyds, Anne-So, Céline, Cyn, Marielle, Amandine)…merci pour votre amitié : ça y est, je tiens le bon bout…On se fera bientôt un repas… dinatoire ;-)

A ma famille, mes fréros grands (Mohamed et Rachid) et petits (Ratus et Foket ☺), Tata Fati, mes belles-sœurs, neveux et nièces, mes tatas, tontons, cousins, cousines… je ne suis pas très téléphone, mais même loin, vous êtes dans mon cœur. Les belles, Imane, Riab, Oumaima merci pour vos 'textos' de nouvelles et de soutien ; toujours un plaisir !

A ma belle-famille, Catherine et Didier, merci pour votre soutien sans faille et votre disponibilité. Aurel et Cyrille et les petites puces, merci d'être là.

A ma maman, il y aurait tant à dire… Soyons courageuses, soyons unies ! MERCI à toi ma petite maman.

A mes anges, ma grand-mère, mon frère, mon père, ma fille…On voudrait revenir à la page où l'on aime…vous étiez, êtes et resterez.

A Mikael, Mik, Merci à Toi mon amour qui partage ma vie et m'accompagne dans mes aventures. Merci d'être toujours à mes côtés, de me valoriser, et de surtout, croire toujours en moi comme tu le fais.

Et A mon fils, Camil, véritable concentré d'énergie, de bonheur et d'Amour.

Avec la Foi et la Patience, on arrive à bout de tout…

…

RESUME

Corrélats neuroradiologiques des troubles du comportement dans la Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus répandue des maladies neurodégénératives. Elle se caractérise par une déficience cognitive puis fonctionnelle souvent associée à des Symptômes Psychologiques et Comportementaux des Démences (SPCD). Les études longitudinales de corrélations physiopathologiques des SPCD sont rares et difficiles à évaluer en raison de grandes hétérogénéités dans les populations étudiées. Associée à l'expertise clinique, la neuroimagerie fournit des indices cruciaux pour comprendre les corrélats neuroanatomiques des SPCD les plus invalidants dans la MA. Dans les travaux de recherche, il apparaît déterminant de considérer la MA associée à certaines co-pathologies neurodégénératives et vasculaires. En effet, alors que les patients jeunes sont les plus touchés par des lésions pures, le vieillissement favorise l'apparition de co-lésions liées à la MA et aux Maladies à Corps de Lewy (MCL) et Maladies CérébroVasculaires (MCV).

Soutenu par un travail bibliographique sur la MA et ses co-lésions, ce travail de thèse s'appuie sur 3 études complémentaires. La 1ière porte sur une revue de littérature ayant pour objectif d'évaluer les corrélats neuroradiologiques des SPCD dans la MA. Différents moteurs de recherche de données bibliographiques ont permis d'identifier 118 études évaluant cet objectif. Un modèle global des corrélats cérébraux des SPCD a été proposé pour soutenir la forte implication de la région frontale. Aussi, des stratégies méthodologiques ont été suggérées pour aider à diriger de futures recherches. La 2ième étude avait pour objectif d'évaluer si le profil d'atrophie cérébrale pouvait déterminer le risque de développer des SPCD dans la MA. Une analyse volumétrique de données IRM a été effectuée pour évaluer l'atrophie régionale en incluant 53 patients MA sans SPCD significatifs à l'inclusion et 40 contrôles. Vingt-quatre structures dans les régions frontale, temporale, pariétale, occipitale et sous-corticale ainsi que dans le cervelet ont été identifiées comme associées aux SPCD. L'atrophie frontale semble être le prédicteur le plus significatif des SPCD. La 3ième étude s'inscrit en continuité et en perspective de ce travail de thèse. Elle a pour but d'explorer ces questions chez des patients atteints de MA associée à des co-lésions de MCL et MCV.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, SPCD, Imagerie, Co-lésions

ABSTRACT

Neural correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease. AD is characterized by cognitive and functional impairment often associated with Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). Longitudinal studies of pathophysiological correlations of BPSD are rare and difficult to evaluate due to large heterogeneities in the populations studied. Associated with clinical expertise, neuroimaging provides crucial clues to understand the neuroanatomic correlates of the most disabling BPSD in AD. It seems important to consider in the research, AD with some neurodegenerative and vascular co-pathologies. Indeed, while young patients are the most affected by pure lesions, aging favors the appearance of co-lesions related to AD and Lewy body disease and cerebrovascular diseases.

Supported by a bibliographic work on AD and its co-lesions, this work is based on 3 complementary studies. The first concerns a literature review aimed at evaluating neuroradiological correlates of BPSD in AD. Bibliographic search has led to 118 studies evaluating this objective. A global pattern of cerebral cortical brain regions has been proposed to support the strong involvement of the frontal region. Also, methodological strategies have been suggested to help direct future research. The aim of the second study was to evaluate whether the profile of cerebral atrophy could determine the risk of developing BPSD in AD. A volumetric analysis of MRI data was performed to evaluate regional atrophy by including 53 patients with no significant BPSD at baseline and 40 controls. Twenty-four structures in the frontal, temporal, parietal, occipital and subcortical regions as well as in the cerebellum were identified as associated with BPSD. Frontal atrophy appears to be the most significant predictor of BPSD. The third study is in continuity of this work of thesis. It is intended to explore these issues in patients with AD associated with co-lesions.

Key words: Alzheimer's disease, BPSD, Imaging, Co-lesions

TABLES DES MATIÈRES

PARTIE I - LA MALADIE D'ALZHEIMER 20

CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE 21

CHAPITRE 2 : DIAGNOSTIC 23

1. Caractéristiques neuropathologiques 23
   a. La plaque amyloïde 23
   b. Les dégénérescences neurofibrillaires 25
2. Caractéristiques cliniques 28
   a. Le déclin cognitif 28
   b. Le déclin fonctionnel 32
   c. Le déclin comportemental 36
3. Les critères diagnostiques 40

CHAPITRE 3 : LES BIOMARQUEURS 44

1. Biomarqueurs biologiques 44
2. Biomarqueurs radiologiques 48
   a. L'IRM 48
      i. IRM anatomique 48
      ii. Autres approches IRM 52
   b. La Tomographie par Emission de Positons 54
      i. La Tomographie par Emission de Positons - [18]FDG 54
      ii. La Tomographie par Emission de Positons - Amyloïde 55
      iii. La Tomographie par Emission de Positons - Tau 57
   c. Le scanner hybride TEP/ IRM 58

CHAPITRE 4 : LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS 59

1. Biomarqueurs en imagerie IRM 59
   a. L'atrophie 59
   b. Autres biomarqueurs IRM 60
2. Biomarqueurs en imagerie TEMP et TEP 61
3. Biomarqueurs biologiques 62

PARTIE II - LES SPCD : CORRELATS NEURO-ANATOMIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER 63

CHAPITRE 1 : TRAVAIL DE THESE N°1, LA REVUE DE LITTERATURE 64

1. Résumé du travail de thèse n°1 64
2. La revue de littérature – Article n°1 publié 66
CHAPITRE 2 : TRAVAIL DE THESE N°2, L'ETUDE CLINIQUE PACO 94
1. Description de la cohorte PACO 94
2. Résumé du travail de thèse n°2 99
3. L'étude Clinique PACO - Article n°2 en soumission 100
4. Facteurs Traitements Médicamenteux 123
   a. Approche standardisée 123
   b. Approche non-standardisée 126
5. L'apathie 130
PARTIE III - LA MALADIE D'ALZHEIMER ET SES CO-LESIONS 134
CHAPITRE 1 : LES CO-LESIONS 135
1. Maladie d'Alzheimer et Maladies Cérébrovasculaires 136
2. Maladie d'Alzheimer et Maladie à Corps de Lewy 141
3. Maladie d'Alzheimer, Maladies Cérébrovasculaires et Maladie à corps de Lewy 143
4. Conclusion 144
CHAPITRE 2 : TRAVAIL DE THESE N°3, L'ETUDE CLINIQUE CLEM 145
1. Description de la cohorte CLEM 145
2. Résumé du travail de thèse n°3 150
3. Le protocole de l'étude CLEM - Article n°3 en soumission 151
4. Conclusion 174
CHAPITRE 3 : FOCUS SUR LES SPCD DANS LES CO-LESIONS 175
1. SPCD chez des patients atteints de MA associée à une Maladie cérébrovasculaire 176
2. SPCD chez des patients atteints de MA associée à une Maladie à Corps de Lewy 177
CONCLUSION ET PERSPECTIVES 178
1. Importance du lobe frontal 180
2. Latéralisation hémisphérique 182
3. Corrélats neuro-radiologiques des SPCD et traitements médicamenteux 183
4. Corrélats neuro-radiologiques des SPCD dans la MA associée à des co-lésions 184
5. Limites 185
6. Perspectives 186
REFERENCES 188
ANNEXES 233

Annexe I : Protocole PACO 234
Annexe II : Protocole CLEM 276

CE TRAVAIL DE THESE A DONNE LIEU AUX COMMUNICATIONS SUIVANTES

Article publié:

- **Boublay N**, Schott AM, Krolak-Salmon P. Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a review of 20 years of research.
  Eur J Neurol. 2016 Oct;23(10):1500-9. doi: 10.1111/ene.13076. Epub 2016 Jul 20. Review. IF: 4

Article en révision:

- **Boublay N,** Fédérico D, Pesce A, Verny M, Blanc F, Paccalin M, Desmidt T, Grosmaître P, Moreaud O, Relland S, Bravant E, Bouet R, Krolak-Salmon P, CLEM Group. Alzheimer's disease and related disorders: Focus on clinical and imaging predictive markers in Co-existing Lesions.
  BMC Geriatrics. IF: 2.6

Article soumis:

- **Boublay N**, Bouet R, Dorey JM, Padovan C, Rouch I, Krolak-Salmon, P.
  PACO Group. Brain volume predicts behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease.
  Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. IF : 7.3

Communication orale:

- Personality, behavior and neural networks in healthy subjects and Alzheimer's disease. Is regional brain volume predictive of behavioral troubles in Alzheimer's disease: results from PACO study. Congrès Français de Psychiatrie. Lyon, décembre 2017.

Articles publiés en relation avec ce travail de thèse :

- Rouch I, Dorey JM, **Boublay N,** Henaff MA, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, Harston S, Benoit M, Barrellon MO, Fédérico D, Laurent B, Padovan C, Krolak-Salmon P; PACO group. Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol.
  BMC Geriatr. 2014 Oct 10;14:110. doi: 10.1186/1471-2318-14-110. IF : 2.6

– Sapey-Triomphe LA, Heckemann RA, **Boublay N**, Dorey JM, Hénaff MA, Rouch I, Padovan C, Hammers A, Krolak-Salmon P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Neuroanatomical Correlates of Recognizing Face Expressions in Mild Stages of Alzheimer's Disease. PLoS One. 2015 Dec 16;10(12):e0143586. doi: 10.1371/journal.pone.0143586. eCollection 2015. IF : 3.54

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Mise en évidence de dépôts de plaques amyloïdes par marquage immunohistologique dans un cerveau de patient atteint de MA (*Claiborn*, *2011*).

Figure 2: Modèle spatiotemporel des dépôts de plaques amyloïdes selon (*Thal et al.*, *2002*). Vues coronale (A), axiale (B), et sagittale (C). Stade 1 dans le néocortex, en rouge; stade 2 dans les structures limbiques, en orange; stade 3 dans les structures sous-corticales et le cervelet, en jaune. Amyg = Amygdala; EC = Entorhinal cortex; Hipp = Hippocampus; Cg = Cingulate cortex; Cd = Caudate nucleus; Put = Putamen; Gpe = Globus pallidus externus; Gpi = Globus pallidus internus; Cl = Claustrum; Ins = Insular cortex; Die = Diencephalon; Mid = Midbrain; Med = Medulla oblongata; Cblm = Cerebellum (*Serrano-Pozo et al.*, *2011*).

Figure 3: Dégénérescence neurofibrillaire mis en évidence par un marquage immunohistochimique de la protéine tau. Echelle = 25 µm (*Nelson et al.*, *2009*).

Figure 4: Processus de dégénérescence neurofibrillaire (*National Institutes of Health. www.nih.gov*)

Figure 5: Progression de l'accumulation des dégénérescences neurofibrillaires dans la MA (*Serrano-Pozo et al.*, *2011*). Amyg = Amygdala; EC = Entorhinal cortex; CA1 = Cornus ammonis 1 hippocampal subfield; Cg = Cingulate cortex; Prec = Precuneus; 4 = Primary motor cortex; 3-1-2 = Primary sensory cortex; 17 = Primary visual cortex; 18 = Associative visual cortex.

Figure 6: Evolution de la MA en fonction du niveau de réserve cognitive. L'étoile indique le seuil critique à partir duquel le déclin des fonctions cognitives du patient à réserve cognitive élevée va s'accélérer (*Kalpouzos*, *2008*).

Figure 7: Schéma du diagnostic pouvant être posé. Troubles cognitifs légers (TNC), majeurs (TNC_M) et MA.

Figure 8: Modèle évolutif des marqueurs de la MA (*Jack et al.*, *2013a*).

Figure 9: IRM coronal en série d'une personne atteinte de la MA. L'atrophie progressive de l'hippocampe est montrée (région zoomée décrite en jaune) (*Scheltens et al.*, *2002*).

Figure 10: Atrophie de la substance blanche (WM) et de la substance grise (GM) chez des patients atteints de forme tardive (LOAD) et précoce (EOAD) de la MA en comparaison à un groupe contrôle (HC) (*Canu et al.*, *2012*).

Figure 11: Accumulation d'amyloïde corticale visible à la TEP-Florbetapir chez des patients atteints de MA (à gauche) en comparaison à des sujets contrôles (à droite) (*Teipel et al.*, *2015*).

Figure 12: Analyse VBM et Image IRM montrant les zones atrophiées comme prédicteurs du comportement moteur aberrant (threshold $p < 0.05$ (uncorrected)).

Figure 13: Analyse VBM et Image IRM montrant les zones atrophiées comme prédicteurs des hallucinations (threshold $p < 0.05$ (uncorrected)).

Figure 14: Image IRM après analyse VBM montrant le volume du gyrus frontal moyen comme étant associé à la survenue de l'apathie quelque soit l'échelle utilisée (NPI ou IA) et la méthodologie appliquée (avec ou sans facteur d'ajustement 'prise de traitement) (threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and extent threshold of 100 voxels).

Figure 15: Patient atteint d'une MA associée à une MCV (IRM, séquence FLAIR). Elargissement des sillons corticaux et des ventricules cérébraux associé à une MA. Hypersignaux de la substance blanche périventriculaire et infarctus lacunaire bilatérale des ganglions de la base associés à une MCV (*Scheltens*, *2009*).

Figure 16: Microbleeds visibles sur une séquence IRM en T2* de patients atteints de MA. Les microbleeds sont principalement localisés dans les ganglions de la base (à gauche) et au niveau cortical (à droite) (*Scheltens*, *2009*).

Figure 17: Représentation de la fixation d'amyloïde (Traceur PIB) chez des sujets contrôles et des patients atteints de maladie de Parkinson, de démence de Parkinson, de MA et de MCL. A

noter que la fixation d'amyloïde est plus élevée chez les patients MA et MCL que chez les autres sujets (*Gomperts et al.*, *2008*).

Figure 18: Nombre de microbleeds dans chaque région du cerveau. Les microbleeds sont plus nombreux chez les patients atteints de MCL (DLB) que chez ceux atteints de MA (AD) (différence non significative) (*Fukui et al.*, *2013*).

Figure 19: Illustration des réseaux neuronaux, des structures qui les composent et de leurs interactions (*Rossi*, *2016*). CPFVM : cortex préfrontal ventromédian ; CCP : cortex cingulaire postérieur ; CIA : cortex insulaire antérieur ; CCA : cortex cingulaire antérieur ; CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; CPP : cortex pariétal postérieur.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Analyses factorielles des SPCD évalués par l'échelle NPI. CMA = Comportements moteurs aberrants (*Robert*, *2014*).

Tableau 2: Résumé des critères de MA du NINCDS-ADRDA (*Krolak-Salmon*, *2017*).

Tableau 3: Les critères des troubles neurocognitifs selon le DSM-V (*Krolak-Salmon*, *2017*).

Tableau 4: Validation du diagnostic biologique par le diagnostic neuropathologique (*Sarazin*, *2011*).

Tableau 5: Score de pondération des médicaments considérés. Scores des anti-dépresseurs en vert, des anxiolytiques en orange et des neuroleptiques en rouge.

Tableau 6 : Evaluation de l'atrophie cérébrale comme facteurs prédictifs des SPCD (threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and extent threshold of 100 voxels).

Tableau 7 : Evaluation de l'atrophie cérébrale comme facteurs prédictifs de l'apathie (threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and extent threshold of 100 voxels).

Tableau 8 : Résumé des travaux de la thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAC : Angiopathie Amyloïde Cérébrale

ADL : Activities Daily Living - Echelle d'évaluation fonctionnelle

APOE : Apolipoprotéine E

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Aβ : Amyloïde β

CA : Cornu Ammonis – Secteur hippocampique

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

CEN : Central Executive Network - Réseau Neural Exécutif Central

COF : Cortex Orbito-Frontal

DAD : Disability Assessment for Dementia – Echelle d'évaluation fonctionnelle

DAT-Scan® : Traceur dopaminérgique TEP

DBI : Drug Burden Index – Echelle d'évaluation médicamenteuse

DFT : Démence Fronto-Temporale

DM : Diffusivité Moyenne – Marqueur IRM

DMN : Default Mode Network – Réseau du mode par défaut

DNF : Dégénérescence NeuroFibrillaire

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DV: Démence Vasculaire

DTI: Diffusion Tensor Imaging – Composante IRM

EADC : European Alzheimer's Disease Consortium

FA: Fraction Anisotropique – Marqueur IRM

FAQ : Functional Activities Questionnaire – Echelle d'évaluation fonctionnelle

FDG : Fluoro Déoxy Glucose – Traceur TEP

FRV : Facteur de Risque Vasculaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IA : Inventaire de l'Apathie - Echelle d'évaluation de l'apathie

IADL : Instrumental Activities Daily Living - Echelle d'évaluation fonctionnelle

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IWG : International Working Group

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MCJ : Maladie de Creutzfeld-Jacob

MCL : Maladie à Corps de Lewy

MCV : Maladie CérébroVasculaire

MMSE : Mini Mental State Examination

MND : Maladie NeuroDégénérative

NPI : Neuropsychiatric Inventory - Echelle d'évaluation comportementale

NPI-Q : Version réduite du NPI

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PiB : Pittsburgh Compound B – Traceur TEP

P-tau: protéine tau (Tubulin associated unit) hyperphosphorylée

SB: Substance Blanche

SN : Salient Network – Réseau de Saillance

SPCD : Symptômes Psychologiques et Comportementaux des Démences

SRM : Spectroscopie par Résonnance Magnétique

Tau : Tubulin associated unit - protéine tau totale

TDM : Tomodensitométrie

TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNC : Trouble neurocognitif

TNC_M : Trouble neurocognitif Majeur

VBM : Voxel Based Morphometry – Technique d'analyse de données IRM

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Article sur le protocole PACO

Annexe II : Protocole de l'étude CLEM

PARTIE I - LA MALADIE D'ALZHEIMER

CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE

La Maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence ou trouble neurocognitif majeur du sujet âgé. En France, elle affecte plus de 900 000 individus et 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Selon les dernières estimations d'Alzheimer's Disease International en 2015 *(World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, costs and trends)*, 46,8 millions de personnes étaient atteintes de Maladie Neurodégénérative (MND) dans le monde. Ce chiffre devrait atteindre le nombre de 74,7 millions en 2030, dont près de 70 % des cas seraient imputables à la MA, et devrait tripler d'ici 2050 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

La forme de MA la plus fréquente, et aussi la plus connue, est la forme sporadique. Celle-ci survient de façon spontanée, sans cause directe connue, généralement après l'âge de 65 ans ; âge à partir duquel le risque de développer une MA augmente d'années en années. En effet, moins de 2 % des cas de MA surviennent avant 65 ans, essentiellement chez des personnes atteintes de formes familiales héréditaires rares. Après 65 ans, la fréquence de la maladie augmente de 2 à 4 %, pour atteindre 15 % après 80 ans *(Inserm, 2014)*.

Ces estimations pourraient cependant être revues à la baisse suite aux résultats de différentes études mettant en évidence une diminution du risque de développer une MA ces dernières années. Les résultats issus de l'étude « Framingham heart study », la plus ancienne étude épidémiologique (1947) dans le monde, montrent que certains cas de MND pourraient être évités ou que l'âge du début de la maladie pourrait être retardé. Les chercheurs ont ainsi mis en évidence un déclin progressif de l'incidence des MND à tout âge, avec une réduction moyenne de 20 % tous les dix ans (*Satizabal et al.*, *2016*).
D'autres études ont incité à l'optimisme : une revue de littérature a évalué les résultats de 14 études qui ont étudié les tendances de la prévalence (neuf études) et de l'incidence (cinq études) des MND. Ces études ont montré un déclin ou une stabilité de la prévalence et de l'incidence des MND. Aucun facteur de risque ou de protection n'a été évalué dans cette étude, mais les changements majeurs de la société et l'amélioration des conditions de vie, de l'éducation et des soins de santé pourraient avoir une influence favorable sur la santé

physique, mentale et cognitive (*Grasset et al.*, *2016*) et pourraient être responsables d'un risque réduit de développer une MND (*Wu et al.*, *2017*).

La MA est une maladie multifactorielle en lien avec un ensemble conjugué de facteurs génétiques (*Wingo et al.*, *2012*), biologiques (*Gamba et al.*, *2012*; *Minter et al.*, *2016*; *Baglietto-Vargas et al.*, *2016*), environnementaux et sociétaux (*Marioni et al.*, *2015*), et cognitifs (*Xu et al.*, *2016*). L'âge reste le facteur de risque majeur de la MA (*Helmer*, *2006*).

CHAPITRE 2 : DIAGNOSTIC

1. Caractéristiques neuropathologiques

La physiopathologie caractéristique de la MA correspond à une accumulation protéique aboutissant à des dépôts extraneuronaux formant des plaques neuritiques, encore appelées plaques séniles ou β-amyloïdes (Aβ) et des enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires ou dégénérescence neurofibrillaire (DNF).

a. La plaque amyloïde

Les dépôts amyloïdes (Figure 1) furent les premiers décrits. Ces dépôts sont principalement constitués de peptides Aβ physiologiquement produits dans le cerveau (*Seubert et al.*, *1992*). Différents types de peptides s'accumulent dans le cerveau (*Thinakaran and Koo*, *2008*), avec les peptides Aβ40 et Aβ42 particulièrement représentés chez les patients atteints de MA (*Ittner and Götz*, *2011*). Ils sont issus du clivage de la protéine APP (Amyloid Precursor Protein) sous l'action enzymatique de β et γ-sécrétases (*Duyckaerts et al.*, *2009*). L'accumulation des peptides Aβ40 et Aβ42 s'expliquerait par l'hypothèse récente d'un défaut de clairance des protéines β-amyloïdes, contribuant à terme au processus de neurodégénérescence (*Duara et al.*, *2015*).

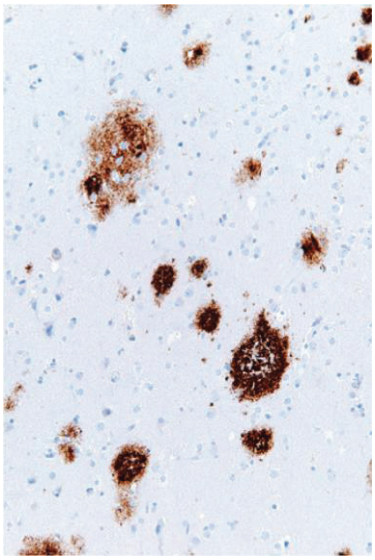


Figure 1: Mise en évidence de dépôts de plaques amyloïdes par marquage immunohistologique dans un cerveau de patient atteint de MA (*Claiborn*, *2011*)

Ces dépôts amyloïdes se retrouvent dans différentes MND dites « amyloïdopathies ». C'est le cas de l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) sporadique. Cette maladie cérébrovasculaire (MCV), qui peut être associée à la MA, présente des dépôts de peptides amyloïdes sur la paroi des vaisseaux. L'accumulation des plaques Aβ dans la MA se produit essentiellement dans le néocortex. L'évolution de la topographie de ces dépôts a été décrite sous la forme de trois stades par Braak et Braak (*Braak and Braak*, *1991*), puis de manière plus précise, en cinq stades évolutifs par Thal et al. en 2002 : les dépôts débuteraient de façon étendue dans le néocortex frontal, pariétal, temporal et occipital (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 pons et le cervelet (stade 5) (*Thal et al.*, *2002*). Ces étapes ont été regroupées en trois stades : néocortical, limbique, et sous-cortical (*Serrano-Pozo et al.*, *2011*) (Figure 2).

Figure 2 : Modèle spatiotemporel des dépôts de plaques amyloïdes selon (*Thal et al.*, *2002*). Vues coronale (*A*), axiale (*B*), et sagittale (*C*). Stade 1 dans le néocortex, en rouge; stade 2 dans les structures limbiques, en orange; stade 3 dans les structures sous-corticales et le cervelet, en jaune. Amyg = Amygdala; EC = Entorhinal cortex; Hipp = Hippocampus; Cg = Cingulate cortex; Cd = Caudate nucleus; Put = Putamen; Gpe = Globus pallidus externus; Gpi = Globus pallidus internus; Cl = Claustrum; Ins = Insular cortex; Die = Diencephalon; Mid = Midbrain; Med = Medulla oblongata; Cblm = Cerebellum (*Serrano-Pozo et al.*, *2011*).

L'étude de Kovari et al., a comparé les changements neuropathologiques liés aux dépôts amyloïdes chez 1 599 cas autopsiés âgés de 65 ans et plus (âge moyen d'environ 82,8 ans) entre 1972 et 2006 chez des patients atteints de MA. Ils ont ainsi constaté une diminution moyenne des dépôts amyloïdes au cours des années (*Kövari et al.*, *2014*), venant corroborer les résultats de diminution du risque de développer une MA ces dernières années.

b. Les dégénérescences neurofibrillaires

Trois types de lésions neurofibrillaires sont caractérisés dans la MA (*Duyckaerts et al.*, *2009*). Toutes impliquent une accumulation anormale de la protéine tau (tubulin associated unit) hyperphosphorylée (*Grundke-Iqbal et al.*, *1986*). Ainsi, devant les neurites dystrophiques et les fibres tortueuses, la DNF est la composante lésionnelle majoritaire de la MA (figure 3).

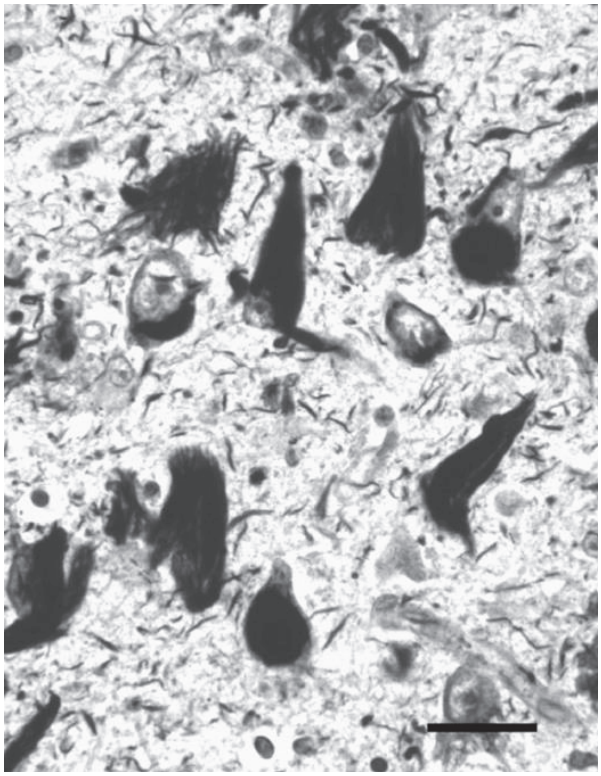


Figure 3 : DNF mis en évidence par un marquage immunohistochimique de la protéine tau. Echelle = 25 µm. (*Nelson et al.*, *2009*).

La protéine tau fait partie de la famille des protéines MAP (Microtubule Associated Proteins) associées aux microtubules. Une des principales fonctions des protéines tau est d'interagir avec la tubuline afin de moduler la stabilité des microtubules (*Maccioni and Cambiazo*, *1995*). L'interaction de la protéine tau avec les microtubules est régulée par phosphorylation. La régulation de l'état de phosphorylation de la protéine tau résulte des activités conjointes de protéines kinases et de protéines phosphatases. De façon schématique, une hyperphosphorylation des protéines tau diminue leur affinité pour les microtubules, entraînant une déstabilisation de ces microtubules, menant ensuite à une neurodégénérescence (*Fischer et al.*, *2009*) (Figure 4).

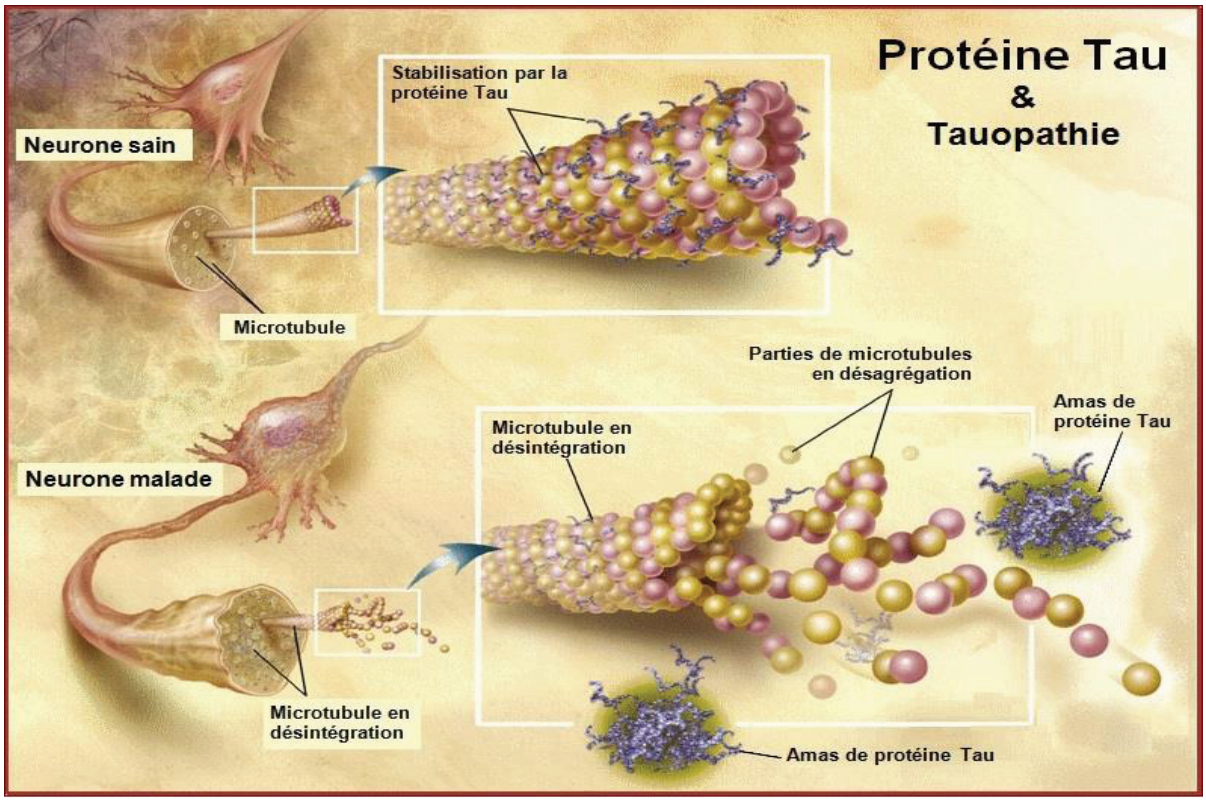


Figure 4: Processus de dégénérescence neurofibrillaire (*National Institutes of Health.* www.nih.gov)

Les DNF ont été retrouvées dans des structures telles que le cortex entorhinal, le champ CA1, ainsi que le cortex temporal (*Bouras et al., 1993*) ; structures en lien avec les plaintes de mémoire et d'apprentissage rapportées classiquement en premier dans la MA. Ainsi, la progression des DNF suit, au sein du cortex, un pattern spatio-temporel caractéristique qui semble expliquer le développement des signes cliniques (*Giannakopoulos et al., 2003*). D'après les premières études anatomopathologiques de Braak et Braak, l'évolution des DNF suit six stades principaux: 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 aux aires sensorielle primaire, motrice, et visuelle (stade 6), ainsi qu'à d'autres structures sous-corticales telles que le striatum et la substantia nigra (*Braak and Braak, 1991*). Comme pour les plaques Aβ, Serrano et al., ont proposé de résumer ces étapes en 3 stades à partir de données issues de différentes études (*Arnold et al., 1991*; *Braak and Braak, 1991*; *Arriagada et al., 1992*; *Braak et al., 1994*) (Figure 5) (*Serrano-Pozo et al., 2011*).

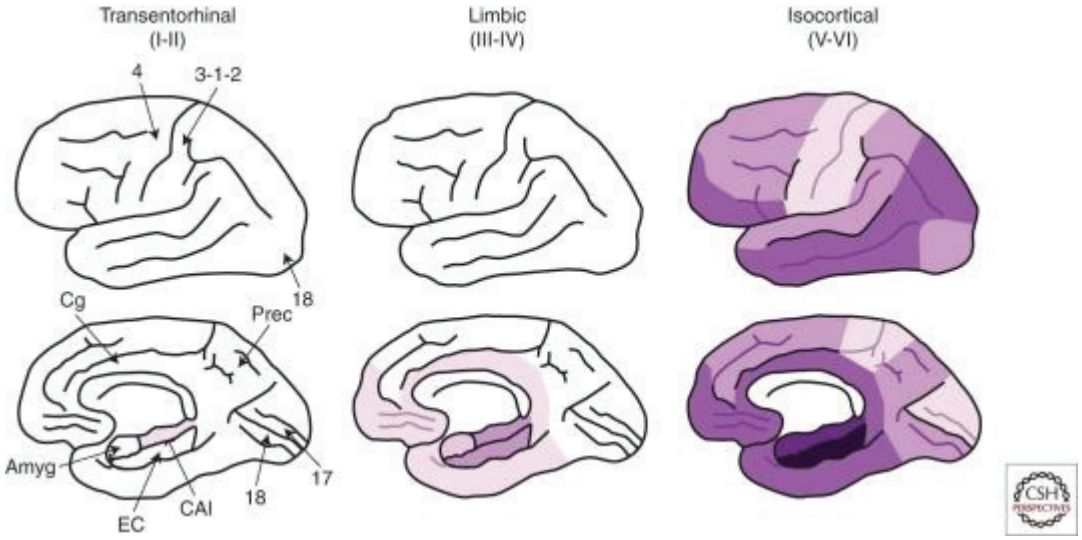


Figure 5: Progression de l'accumulation des DNF dans la MA (*Serrano-Pozo et al.*, *2011*). Amyg = Amygdala; EC = Entorhinal cortex; CA1 = Cornus ammonis 1 hippocampal subfield; Cg = Cingulate cortex; Prec = Precuneus; 4 = Primary motor cortex; 3-1-2 = Primary sensory cortex; 17 = Primary visual cortex; 18 = Associative visual cortex.

De nombreux travaux post-mortem ont évalué l'association entre les changements neuropathologiques (plaques Aβ et DNF) et le déclin cognitif ante-mortem. La méthodologie de ces études varie considérablement selon les zones anatomiques évaluées, les méthodes de conservation des prélèvements cryopréservés et les techniques de comptage des DNF et plaques Aβ. Cependant, les résultats observés semblent converger vers un modèle commun mettant en évidence trois groupes distincts: 1) un groupe ayant peu de plaques Aβ et peu de DNF ne présenterait aucun déclin cognitif; 2) un groupe ayant de nombreuses plaques et peu de DNF ne présenterait aucun déclin cognitif; 3) un groupe ayant de nombreuses plaques et de nombreuses DNF présenterait un déclin cognitif (*Nelson et al.*, *2009*).

2. Caractéristiques cliniques

a. Le déclin cognitif

La principale caractéristique sémiologique de la MA est un déficit cognitif qui s'accentue au cours du temps. Le déclin cognitif n'est pas linéaire dans le temps (*Neumann et al.*, *2001*; *Wilkosz et al.*, *2010*) ni homogène (*Aisen et al.*, *2000*; *Mulnard et al.*, *2000*). Il est plus lent aux stades légers et sévères de la maladie et plus rapide aux stades intermédiaires (*Teri et al.*, *1995*; *Storandt et al.*, *2002*).

Selon le Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), différents domaines cognitifs peuvent être touchés tels que les capacités d'apprentissage et la mémoire, les fonctions exécutives, le langage, les fonctions perceptivo-motrices, la cognition sociale (*American Psychiatric Association.*, *2013*).

L'évaluation de ces domaines cognitifs présents chez les patients atteints de MA a fait l'objet de nombreux travaux qui ont permis de confirmer cette hétérogénéité cognitive (*McKhann et al.*, *2011*). Dans une étude récente, Scheltens et al. ont montré que les différents patterns cognitifs observés étaient associés à des caractéristiques démographiques et neurobiologiques distinctes (*Scheltens et al.*, *2016*). Plus précisément, ils ont effectué une analyse en classes latentes sur les performances neuropsychologiques obtenues auprès de 938 patients ayant reçu un diagnostic de MA probable ; le score Mini Mental State Examination (MMSE) était intégré dans le modèle d'analyse comme variable d'ajustement. Les tests neuropsychologiques évaluaient la mémoire épisodique, le fonctionnement exécutif, l'attention et le fonctionnement visuo-spatial. Les résultats ont mis en évidence 8 clusters cognitifs :

- Deux clusters, incluant 49% de l'échantillon, étaient caractérisés par des troubles prédominants de la mémoire : un cluster avec un MMSE moyen de 24 (*cluster mémoire stade léger*) et un cluster avec un MMSE moyen de 19 (*cluster mémoire stade modéré)*.
- Trois clusters, incluant 29% de l'échantillon, avaient un fonctionnement mnésique relativement préservé : un cluster montrait des scores faibles aux tests de langage et visuo-spatiaux (MMSE moyen de 25 ; *cluster langage/visuo-spatial stade léger*) ; un cluster avait principalement des troubles exécutifs et un MMSE moyen de 23 (*cluster exécutif stade léger*) ; et le troisième cluster avait des déficits marqués dans le domaine visuo-spatial et présentait un MMSE moyen de 19 (*cluster visuo-spatial stade modéré*).

– Enfin, trois clusters, incluant 28% de l'échantillon, n'étaient caractérisés ni par des troubles de mémoire prédominants, ni par un fonctionnement mnésique préservé : un cluster avait un trouble cognitif global et un MMSE moyen de 21 (*cluster diffus stade léger*); un cluster avait des déficits diffus, mais manifestait surtout des troubles du langage et avait un MMSE moyen de 20 (*cluster langage stade modéré*) ; le dernier cluster avait aussi des troubles cognitifs diffus, mais avec un MMSE moyen de 14 (*sous-type diffus stade sévère*).

Dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), il est préconisé d'effectuer une évaluation globale du niveau cognitif de manière standardisée à l'aide du MMSE dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO). L'âge, le niveau socioculturel, l'activité professionnelle et sociale, ainsi que l'état affectif (anxiété et dépression) doivent être pris en considération dans l'interprétation des résultats.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant le choix des autres tests de repérage à effectuer dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives. Parmi les tests utilisés et de passation brève, il existe :

- ⇨ des tests de mémoire épisodique (par-exemple, épreuve de rappel des 5 mots, Memory Impairment Screen (MIS));
- ⇨ des tests de repérage (par-exemple, test de l'horloge, tests de fluence verbale). Il existe aussi des batteries composites pouvant être réalisées au cours d'une consultation spécialisée et permettant une évaluation cognitive plus détaillée.

Le choix des tests neuropsychologiques standardisés et validés à effectuer dans le cadre d'une consultation spécialisée est laissé à l'appréciation du professionnel qui les réalise. Le bilan neuropsychologique doit évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage verbal, praxies, gnosies, fonctions visuo-constructives, calcul). Les tests appréciant notamment la mémoire verbale épisodique avec un apprentissage, comportant un contrôle de l'encodage sémantique, des rappels libres, indicés, immédiats et différés, ainsi qu'une reconnaissance, sont recommandés (par-exemple, les RL/RI-16 items et RI-48 items).

L'investigation de chacune des fonctions cognitives permet de dresser un profil cognitif qui peut être très variable d'un patient à un autre de par le mode et la vitesse de

progression du déclin cognitif. Notamment, un tiers des déclins cognitifs observés chez les patients sont des «déclins rapides» définis par une perte supérieure ou égale à 3 points au score MMSE (*Jia et al.*, *2017*).

L'intérêt de recouper des données d'évaluation des performances cognitives avec d'autres marqueurs de la pathologie pourrait permettre d'anticiper sur l'évolution du déclin cognitif (*Zhang et al.*, *2011*). 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 cérébrales apparues plus précocement encore. Certains phénomènes de réserve cognitive masquent d'ailleurs les effets de ces lésions sur le plan clinique (*Tucker and Stern*, *2011*; *Vemuri et al.*, *2011a*).

La théorie de la réserve cognitive (*Stern*, *2012*) a été proposée au cours des dernières années comme l'hypothèse la plus plausible pour expliquer la variabilité interindividuelle de la pathologie et de l'expression clinique de la MA (Figure 6). La réserve cognitive est définie comme la capacité d'optimiser ses performances par le recrutement de réseaux cérébraux différents et/ou par l'utilisation de stratégies cognitives alternatives (*Barulli and Stern*, *2013*). Elle implique une notion de *compensation neurale* qui correspond à la capacité de modifier et optimiser les stratégies cognitives en recrutant d'autres zones cérébrales (*Stern*, *2012*; *Whalley et al.*, *2004*). La réserve cognitive est dépendante du niveau d'étude, de l'activité professionnelle, de l'activité mentale et des loisirs (*Meng and D'Arcy*, *2012*; *Stern*, *2012*). Le nombre et la taille des neurones, la densité des synapses et la plasticité (capacité à réorganiser les réseaux neuronaux) sont également des facteurs déterminant de la réserve cognitive (*Head et al.*, *2009*; *Honer et al.*, *2012*; *Riudavets et al.*, *2007*; *Wilson et al.*, *2013*).

La réserve cognitive a un impact sur les manifestations cliniques cognitives et exécutives des participants (*Dufouil et al.*, *2003*; *Elkins et al.*, *2006*). Plusieurs études retrouvent une relation inverse entre le niveau de réserve cognitive (en considérant le niveau d'étude, le niveau professionnel et les loisirs) et les lésions d'imagerie chez les patients atteints de MA à niveau de déficit cognitif égal (*Friedland et al.*, *1985*; *Perneczky et al.*, *2006*; *Stern et al.*, *1992*, *1995*). Une réserve cognitive forte est un facteur protecteur du déclin cognitif dans les MND type Alzheimer. Sa base physiopathologique reste encore incertaine. La variabilité anatomique principalement dans le cortex entorhinal pourrait jouer un rôle important dans la préservation des fonctions cognitives (*Xekardaki et al.*, *2015*).

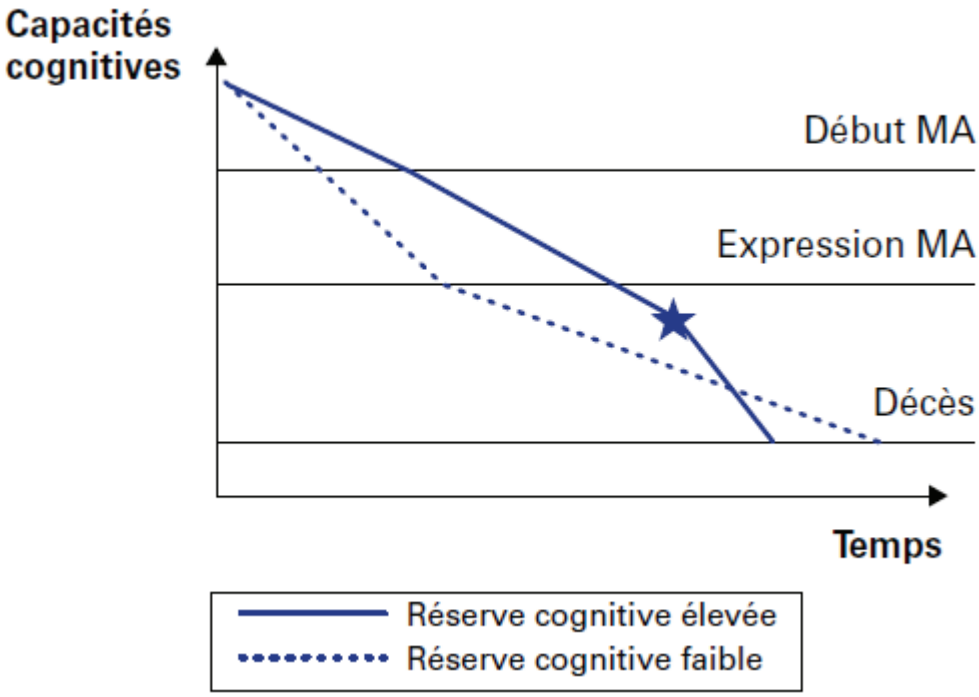


Figure 6 : Evolution de la MA en fonction du niveau de réserve cognitive. L'étoile indique le seuil critique à partir duquel le déclin des fonctions cognitives du patient à réserve cognitive élevée va s'accélérer (*Kalpouzos*, *2008*).

b. Le déclin fonctionnel

La différenciation entre les troubles neurocognitifs légers et majeurs - en rapport avec la nouvelle version du DSM-V (*se reporter à la partie ' les critères diagnostiques, p39')* - insiste sur l'importance de considérer la perte d'autonomie dès les premières démarches diagnostiques (*Blazer*, *2013*; *Ganguli*, *2013*; *Sachdev et al.*, *2014*; *Sachs-Ericsson and Blazer*, *2015*). Cette distinction entre troubles cognitifs légers et majeurs est ainsi déterminée par la mesure dans laquelle le déclin cognitif entrave le fonctionnement quotidien du patient (*Tay et al.*, *2015*).

La perte d'autonomie peut être estimée au moyen de questionnaires validés portant sur la capacité des patients à réaliser des tâches quotidiennes. Parmi ces questionnaires figurent l'IADL (Instrumental Activities of Daily Living) de Lawton (*Lawton and Brody*, *1969*) et l'ADL (Activities of Daily Living) de Katz (*Katz and Akpom*, *1976*) qui, dans le cas des patients atteints de MA, permet d'évaluer respectivement les activités instrumentales et les activités basiques de la vie quotidienne au stade précoce de la maladie (*Vellas et al.*, *2008*).

L'usage du questionnaire IADL s'est répandu auprès de populations atteintes de troubles neurodégénératifs (*Gold*, *2012*). Les activités instrumentales de la vie quotidienne peuvent être définies comme "des activités complexes pour lesquelles des processus cognitifs multiples sont nécessaires", comme la cuisine, la gestion des finances et la conduite automobile (*Lawton and Brody*, *1969*). Le délai entre le diagnostic de la MA et la perte d'indépendance et d'autonomie est très variable d'un patient à un autre. Détecter le déclin fonctionnel le plus précocement possible permettra de proposer une prise en charge adaptée au patient. L'échelle IADL permet d'identifier les perturbations dans les activités de la vie quotidienne dès un stade de déficit cognitif léger (MCI - Mild Cognitive Impairment) et permet de prédire la progression de la MA (*Albert et al.*, *2011*; *Luck et al.*, *2012*; *Petersen et al.*, *2014*). Ces résultats suggèrent que l'évaluation de l'IADL peut être utilisée pour sélectionner des sujets MCI à risque accru de développer une MA (*Tabert et al.*, *2002*). Enfin, l'évaluation de l'IADL joue un rôle central dans les essais cliniques, en particulier dans l'évaluation du traitement symptomatique de la MA (*Vellas et al.*, *2008*; *Woodcock et al.*, *2010*; *Vellas et al.*, *2015*).

Un autre outil d'évaluation de la capacité fonctionnelle de plus en plus populaire est l'échelle Disability Assessment for Dementia (DAD) (*Gélinas et al.*, *1999*). Cette échelle est utilisée pour évaluer la capacité fonctionnelle des activités de base et instrumentales de la vie

quotidienne ainsi que des loisirs. En comparaison à d'autres échelles fonctionnelles spécifiques aux MND, la DAD considère pour chaque activité de la vie quotidienne, la capacité d'exécution, l'initiative, la planification et l'organisation. Ainsi, cette échelle fournit des informations sur les dimensions cognitives, en termes de fonctionnement exécutif et d'incapacité fonctionnelle. La version originale de la DAD a démontré de bonnes reproductibilité et fiabilité (*Gélinas et al.*, *1999*). Une version réduite à 6 éléments a également été développée (DAD-6) (*de Rotrou et al.*, *2012*).

D'autres outils existent et peuvent être utilisés pour évaluer les activités instrumentales de la vie quotidienne tels que le Questionnaire d'Activités Fonctionnelles (ou FAQ – Functional Activities Questionnaire) (*Pfeffer et al.*, *1982*) ou pour proposer en clinique une prise en charge répondant aux besoins du patient en fonction de son degré d'autonomie tels que la grille AGGIR (ou New-AGGIR) (Autonomie Gérontologie Groupe Iso-Ressources) (*Coutton*, *2001*).

De nouveaux outils ont récemment été proposés pour déterminer leur pouvoir à discriminer des sujets contrôles de patients atteints de troubles neurocognitifs légers chez le sujet âgé à des fins de diagnostic ou de pronostic (*Cornelis et al.*, *2017*; *Jutten et al.*, *2017*).

Les performances liées à ces différentes échelles ont été associées au déclin cognitif dans de nombreuses études. Le MMSE a été significativement corrélé à la dépendance évaluée à l'échelle ADL (*Matsuda and Saito*, *2005*). Les scores des échelles ADAS-cog, MMSE et Clinical Dementia Rating (CDR) ont été trouvés très prédictifs de la perte d'autonomie évaluée par l'échelle IADL (*Lechowski et al.*, *2005*). Une corrélation entre les scores ADAS-cog et le score DAD a également été trouvée, ce qui reflèterait la morbidité globale des patients atteints de MA (*Feldman et al.*, *2005*). Une autre étude a montré que les patients atteints de déficit cognitif à un stade sévère étaient plus dépendants (évaluations par les échelles ADL et IADL) que les patients atteints de déficit cognitif à un stade léger ou modéré (*Riccio et al.*, *2007*).

Le déclin fonctionnel a aussi une incidence importante sur la qualité de vie des personnes atteintes de MA, ainsi que sur leurs aidants et leurs soignants (*Arrighi et al.*, *2013*; *Giebel et al.*, *2014*). Les patients perdent progressivement leur capacité à effectuer des activités quotidiennes et ont besoin d'une assistance accrue pour exercer ces fonctions ; augmentant ainsi le fardeau des aidants (*Zucchella et al.*, *2016*).

De nombreux travaux suggèrent que l'évolution du déclin fonctionnel suit une hiérarchie ou un ordre séquentiel, impliquant les activités instrumentales les plus complexes de la vie quotidienne en début de maladie comme la préparation des repas, l'utilisation du téléphone et les dépenses, puis, seulement plus tard, à mesure que la maladie progresse, les activités de bases de la vie quotidienne comme se laver, s'habiller, aller aux toilettes. Ces résultats s'expliqueraient par des activités considérées comme « sur-apprises» et donc apparentées à des automatismes (*Hauber et al.*, *2014*).

Le déclin fonctionnel a également été évalué dans des études de neuroimagerie. Les performances aux échelles DAD et FAQ ont été associées à l'atrophie de structures frontale, temporale et occipitale chez des sujets atteints de MA (*Vasconcelos et al.*, *2011*). A un stade MCI, des études ont montré que le déficit fonctionnel (évalué par l'échelle FAQ) était associé à une augmentation de la charge amyloïde (*Marshall et al.*, *2011*) et à une atrophie dans les régions temporale et pariétale (*Marshall et al.*, *2014*). D'autres résultats ont montré que les hypersignaux de SB serait un facteur prédictif important de l'altération de certaines activités de la vie quotidienne telles que le shopping ou la cuisine (*Ogama et al.*, *2017*). Les études évaluant les corrélats neuroradiologiques du déficit fonctionnel sont rares mais les résultats présentés soutiennent la nécessité d'intégrer la neuroimagerie dans une stratégie préventive de la perte d'autonomie.

L'un des objectifs thérapeutiques dans les premiers stades de la maladie est de promouvoir l'indépendance et de réduire le déclin fonctionnel (*Kurrle*, *2012*). Pourtant, une revue de littérature récente, faisant état elle-même de revues systématiques évaluant l'effet pharmacologique ou non sur les activités de la vie quotidienne, a montré que sur 23 revues de littérature identifiées, seules six ont reporté une efficacité de la prise de traitement sur la réduction du déclin fonctionnel (*Laver et al.*, *2016*). Les résultats révèlent une amélioration des activités de la vie quotidienne grâce à la prise de traitements tels que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine. Ainsi, peu d'études intègrent dans leurs objectifs, l'évaluation de ce type de traitement sur les performances fonctionnelles. Une autre revue de littérature a montré que sur 23 études évaluant les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine, seulement 12 ont étudié l'effet de ces traitements sur le déclin fonctionnel (*Tan et al.*, *2014*). Les études interventionnelles se concentrent souvent sur l'évaluation du déclin cognitif considérant ce dernier comme étant le facteur clé lié à la MA. Pourtant, il paraît

important d'évaluer l'impact de la prise de traitement sur les activités quotidiennes dès lors que l'amélioration des fonctions cognitives ne se traduit pas nécessairement par un gain des performances fonctionnelles ou de la qualité de vie.

c. Le déclin comportemental

Des modifications comportementales, invalidantes pour le patient et son entourage, sont fréquemment retrouvées dans la MA. Ces troubles du comportement sont communément appelés symptômes psychologiques et comportementaux des démences (SPCD) ou symptômes neuropsychiatriques. Affectant plus de 80% des patients atteints de la MA (*Finkel et al.*, *1996*; *Cummings*, *2004*; *Youn et al.*, *2011*), les SPCD peuvent être présents dès le stade précoce (*Serra et al.*, *2010*) alors que leur gravité ne progresse pas linéairement, mais augmente exponentiellement au cours de la maladie (*M et al.*, *2010*; *Thompson et al.*, *2010*). Les études de corrélations physiopathologiques des SPCD sont rares et difficiles à évaluer en raison de la grande hétérogénéité dans les populations étudiées, en particulier liée aux changements environnementaux, aux anomalies neurochimiques, aux antécédents psychiatriques (y compris la personnalité prémorbide), à l'histoire sociale, aux antécédents familiaux et aux facteurs de susceptibilité génétique, qui influent sur ces SPCD (*Casanova et al.*, *2011*).

Les SPCD suscitent un intérêt croissant parce qu'ils sont responsables d'une part importante de la souffrance des patients et des aidants, et conditionnent fortement le mode de vie du patient et son parcours de soin. Selon *l'International Psychogeriatric Association*, on distingue des symptômes comportementaux, identifiables en procédant à l'observation du patient, et des symptômes psychologiques, évaluables au cours d'un entretien avec le patient et son entourage habituel. Classiquement, 12 SPCD sont considérés selon l'échelle Neuropsychiatric Inventory (NPI) (*Cummings et al.*, *1994a*): l'apathie, les idées délirantes, la dépression, l'agitation, les hallucinations, l'anxiété, le comportement moteur aberrant, la désinhibition, les troubles de l'humeur, l'irritabilité, et les troubles du sommeil et de l'appétit.

Plusieurs analyses factorielles ont permis de regrouper ces SPCD en clusters cohérents et conjointement exprimés afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et favoriser le développement d'interventions thérapeutiques (Tableau 1). Des différences méthodologiques et des résultats disparates existent entre ces analyses factorielles comme des troubles du sommeil qui peuvent ne pas être liés à des symptômes psychotiques ou des troubles de l'appétit qui peuvent ne pas être liés à l'apathie. Cependant, certains symptômes sont régulièrement associés en un cluster commun, comme les idées délirantes et les hallucinations, l'anxiété et la dépression.

Auteur	Population	Clusters			
		1	2	3	4
(*Mirakhur et al.*, *2004*)	MA (n=435) Patients ambulatoires	Apathie Appétit CMA Sommeil	Délire Hallucination	Agitation Anxiété Dépression Irritabilité	Désinhibition Euphorie
(*Matsui et al.*, *2006*)	MA (stade léger à modéré) (n=140) Patients ambulatoires	Apathie Dépression	Délire Hallucination Agitation Anxiété Désinhibition Irritabilité CMA		Euphorie
(*Hollingworth et al.*, *2006*)	MA (stade léger à sévère) (n=1120) Patients ambulatoires et EHPAD	Désinhibition Sommeil Appétit Euphorie	Délire Hallucination	Dépression Anxiété Apathie	Agitation Irritabilité
(*Aalten et al.*, *2007*)	MA (n=2354) Patients ambulatoires	Apathie Appétit	Délire Hallucination	Dépression Anxiété	Agitation Irritabilité Désinhibition CMA Euphorie
(*Kang et al.*, *2010*)	MA (n=778) Patients hospitalisés	Sommeil Appétit	Délire Hallucination	Dépression Anxiété	Agitation Désinhibition irritabilité
(*Spalletta et al.*, *2010*)	MA (n=1015) Patients ambulatoires	Apathie	Délire Hallucination	Anxiété Dépression	Agitation Irritabilité CMA
(*Selbæk and Engedal*, *2012*)	Démence (n=895) Patients EHPAD	Apathie Appétit	Délire Hallucination Dépression Anxiété		Agitation Euphorie Désinhibition Irritabilité CMA Sommeil

Tableau 1 : Analyses factorielles des SPCD évalués par l'échelle NPI. CMA = Comportements moteurs aberrants (*Robert*, *2014*).

L'évaluation quantitative des SPCD se fait par des échelles d'évaluation ou des entretiens semi-structurés. Certains de ces instruments relèvent directement de la pratique de l'évaluation psychiatrique chez l'adulte jeune. D'autres ont été spécifiquement développés pour le sujet âgé. Parmi ces derniers, il faut distinguer les instruments permettant une évaluation de l'ensemble de la symptomatologie comme les échelles Behave-AD (Behavioral pathology in Alzheimer's disease scale) (*Reisberg et al.*, *1987*), Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease Behavior Rating Scale for Dementia (CERMA-BRSD)

(*Tariot*, *1996*), Neurobehavioral Rating Scale (NRS) (*Sultzer et al.*, *1995a*), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (*Overall and Gorham*, *1962*), Dementia Behavior Disturbance Scale (DBDS) (*Baumgarten et al.*, *1990*), Geriatric Mental State Schedule (GMSS) (*Copeland et al.*, *1976*), Stockton Geriatric Rating Scale (SGRS) (*Meer and Baker*, *1966*), Scale for the Assessment of Negative Symptoms in Alzheimer Disease (SANS-AD) (*Reichman et al.*, *1996*) and Present State Examination (PSE) (*Wing et al.*, *2012*) et Neuropsychiatric Inventory (NPI) (*Cummings et al.*, *1994b*).

Cette dernière échelle est largement utilisée dans les études internationales ; elle est actuellement une échelle de référence en raison de sa validité et de sa fiabilité. Elle a été intégrée dans des études de neuroimagerie pour évaluer les corrélats neuroradiologiques des SPCD chez les patients souffrant de MA ou d'autres maladies apparentées. Le NPI est également sensible au changement et a été utilisé pour identifier les changements de comportement liés au traitement chez les patients recevant des inhibiteurs de la cholinestérase ou de la mémantine, ainsi que des composés psychotropes (*Gareri et al.*, *2004*; *Li et al.*, *2012*).

D'autres échelles s'intéressent spécifiquement à un type donné de SPCD comme les échelles Apathy Evaluation Scale (AES) (*Marin et al.*, *1991*), Apathy Inventory (AI) (*Robert et al.*, *2002*), Apathy Scale (AS), Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) (*Alexopoulos et al.*, *1988*), Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) (*Hamilton*, *1960*), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (*Montgomery and Asberg*, *1979*), Geriatric Depression Scale (GDS) (*Yesavage et al.*, *1982*), Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) (*Cohen-Mansfield*, *1986*), et Irritability Scale (IS) (*Starkstein et al.*, *1995*).

Les auto-évaluations du patient sont moins utilisées et dans la plupart des cas, l'évaluation est effectuée à partir d'un entretien avec un accompagnant informé des comportements du patient. De nombreuses études ont montré que la présence, la sévérité et la fréquence des SPCD apparaissaient être liées à la charge ressentie par l'aidant. Des évaluations telles que l'échelle de Zarit (*Zarit et al.*, *1980*) ou l'échelle NPI permettent de recueillir le fardeau et le retentissement des troubles du comportement sur l'aidant.

Les conséquences des SPCD sont nombreuses tout au long de la maladie. Parmi celles qui ont fait l'objet de nombreux travaux, il faut citer le rôle des SPCD comme un des facteurs:

- évoluant avec l'atteinte cognitive (*Hein et al.*, *2011*). Plusieurs travaux ont aussi rapporté une accélération et une aggravation du déclin cognitif associées au développement des SPCD (*Miyamoto et al.*, *2010*; *Zahodne et al.*, *2015*);
- ayant une conséquence irréversible sur le déclin fonctionnel dans les activités instrumentales de la vie quotidienne (*Holthoff et al.*, *2005*; *Mioshi et al.*, *2013*);
- augmentant l'hospitalisation des patients (*Voisin et al.*, *2010*);
- menant à une institutionnalisation du patient (*Rocca et al.*, *2010*);
- influençant le plus le fardeau de l'aidant. Une revue systématique de la littérature et une méta-analyse de données publiées entre 1990 et 2001 ont montré que les SPCD étaient associés à une charge de soins plus élevée, une détresse psychologique et une dépression de l'aidant (*Black and Almeida*, *2004*). Une autre étude a analysé chez 5788 patients les caractéristiques des aidants et a mis en évidence que les aidants plus jeunes, avec un niveau d'éducation moins élevés, moins déprimés, ou qui passaient peu de temps aux soins du patient, rapportaient un retentissement plus élevé des SPCD (*Sink et al.*, *2006*) ;
- intervenant et aggravant la qualité de vie des patients (*Hoe et al.*, *2006*; *Missotten et al.*, *2008*);
- et ayant des répercussions économiques en augmentant les coûts par patient liés par-exemple à l'aide informelle, aide prodiguée par une personne de l'entourage du patient telle que les soins d'hygiène corporelle, l'aide à l'habillage, à la marche, au ménage et à la gestion du budget (*Gillespie et al.*, *2015*).

La prise en charge des SPCD est multimodale. Elle doit être guidée par le niveau d'évolution de la maladie, mais aussi d'une manière plus spécifique par le type et les caractéristiques des symptômes présentés. La prise en charge d'une maladie intercurrente ou des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées est fondamentale afin de permettre l'amélioration voire la résolution de certains SPCD.

Une revue systématique de la littérature a mis en évidence sur un total de 1 632 études portant sur des traitements non pharmacologiques des SPCD, que seulement 162 répondaient à des critères méthodologiques de qualité évalués par le score Oxford Centre for Evidence-Based Medicine criteria, critères d'évaluation du niveau de preuve dans différentes recherches cliniques (par-exemple, randomisation, groupe contrôle, taille d'échantillon, validité interne et externe) (*Livingston et al.*, *2005*).

3. Les critères diagnostiques

Les critères diagnostiques actuels de la MA reposent sur des critères cliniques issus du « National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association » (NINCDS-ADRDA) (*Albert et al.*, *2011*; *McKhann et al.*, *2011*) (Tableau 2).

Dans le DSM-V (*American Psychiatric Association.*, *2013*), des critères diagnostiques de la MA ont également été définis. Les atteintes neurocognitives, qu'elles soient d'ordre neurodégénérative, métabolique, liées à une affection générale ou une lésion intracrânienne, décrivent un déficit clinique primaire observé dans une ou plusieurs fonctions cognitives. Cette atteinte, quand elle est majeure, était nommée démence dans les DSM antérieurs. La nomenclature décrite dans le DSM-V propose ainsi de différencier les atteintes sévères (majeures) des atteintes légères (mineures). Les critères diagnostiques proposent de différencier l'atteinte mineure par des déficits cognitifs qui n'interfèrent pas avec l'accomplissement autonome des activités quotidiennes contrairement à l'atteinte majeure (Tableau 3).

Pour permettre d'évaluer ces critères diagnostiques et de poser un diagnostic possible ou probable de MA, l'examen global du patient doit inclure :

- l'histoire médicale, familiale et un examen de l'état mental ou cognitif (par exemple à l'aide du score MMSE),
- un examen physique et neurologique complet,
- une évaluation de l'état thymique (éliminer la dépression) et de l'environnement physique et social de la personne,
- divers tests biologiques, le plus souvent pour éliminer des facteurs métaboliques ou endocriniens,
- un examen neuroradiologique : une Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) cérébrale est principalement recommandée (les délais d'attente peuvent être long), ou une tomodensitométrie (TDM) cérébrale (pour son accessibilité et en cas de contre-indication de l'IRM),
- et des tests génétiques si le contexte est évocateur.

Résumé des critères diagnostiques au stade du trouble cognitif léger

- ⇨ Critères cliniques et cognitifs
  - ➢ Constat de déclin évolutif par le patient, l'entourage ou un clinicien
  - ➢ Altération objective d'un ou plusieurs secteurs cognitifs, incluant typiquement la mémoire (consultation ou bilan neuropsychologique)
  - ➢ Préservation des activités de vie quotidienne
  - ➢ Pas de démence

- ⇨ Physiopathologie compatible avec la MA
  - ➢ Eliminer une encéphalopathie vasculaire, une cause médicale générale, traumatique
  - ➢ Documenter un déclin progressif (si possible)
  - ➢ Documenter une histoire familiale évoquant une cause génétique

Résumé des critères diagnostiques au stade du trouble cognitif majeur (démence)

- ⇨ Début insidieux
- ⇨ Déclin cognitif clairement observé
- ⇨ Déficit cognitif initial le plus important mis en évidence à l'histoire clinique et à l'examen dans l'une des catégories suivantes :
  - ➢ Présentation amnésique : forme syndromique la plus commune de la MA, incluant déficit d'apprentissage et de rappel de l'information et dysfonctionnement dans au moins un autre des domaines cognitifs définis précédemment.
  - ➢ Présentation non-amnésique : un déficit prédominant et présence de déficits dans d'autre domaines cognitifs)
    - o Forme langagière : trouble de dénomination
    - o Forme visuospatiale : trouble de cognition spatiale (y compris agnosie d'objet, prosopagnosie, simultagnosie, alexie)
    - o Dysfonctionnement exécutif : troubles du raisonnement, du jugement, de la résolution de problèmes
- ⇨ Le diagnostic de MA probable ne doit pas être appliquée lorsqu'il existe des preuves de :
  - ➢ a. maladie cérébrovasculaire concomitante conséquente (AVC temporellement liés à apparition/aggravation déficience cognitive, infarctus multiples ou étendus, hypersignaux de la SB)
  - ➢ b. caractéristiques spécifiques de maladie à corps de Lewy
  - ➢ c. traits significatif de démence frontotemporale variant comportemental
  - ➢ d. traits significatifs d'aphasie progressive primaire variants sémantique ou non fluent/agrammatique
  - ➢ e. autre maladie neurologique évolutive, comorbidité non-neurologique ou médicaments, ayant un effet significatif sur la cognition

Tableau 2 : Résumé des critères de MA du NINCDS-ADRDA - Albert et al., 2011 ; McKahnn et al, 2011(*Krolak-Salmon, 2017*).

Le trouble neurocognitif majeur

A. Présence d'un déclin cognitif significatif à partir d'un niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs domaines de la cognition (attention, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, cognition perceptivo-motrice ou sociale) basé sur :

1. la perception par le patient, un informant fiable ou le clinicien, d'un déclin cognitif significatif ;
2. l'existence d'une diminution importante des performances cognitives, préférablement documentée par des examens neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, par une autre évaluation clinique quantitative.

B. Le déclin cognitif retentit sur l'autonomie dans les activités quotidiennes (c'est-à-dire nécessite au minimum une assistance dans les activités instrumentales complexes comme payer ses factures ou gérer ses médicaments).

C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas uniquement dans le contexte d'un syndrome.

D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par une autre affection mentale (par exemple épisode dépressif majeur, schizophrénie).

Le trouble neurocognitif mineur

A. Présence d'un déclin cognitif modéré à partir d'un niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs domaines de la cognition (attention, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, cognition perceptivo-motrice ou sociale) basé sur :

1. la perception par le patient, un informant fiable ou le clinicien, d'un léger déclin cognitif;
2. l'existence d'une diminution modérée des performances cognitives, préférablement documentée par des examens neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, par une autre évaluation clinique quantitative.

B. Le déclin cognitif n'interfère pas avec l'autonomie dans la vie quotidienne (c'est-à-dire les IADL comme payer des factures ou ses médicaments sont préservés, mais nécessitent un plus grand effort des stratégies compensatrices ou un ajustement).

C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas uniquement dans le contexte d'un syndrome confusionnel.

D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par une autre affection mentale (par exemple, épisode dépressif majeur, schizophrénie).

Tableau 3 : Les critères de troubles neurocognitifs selon le DSM-V (2013) (*Krolak-Salmon*, *2017*).

Même s'il n'existe, pour l'heure, aucun traitement curatif, il est essentiel de se donner les moyens de poser rapidement un diagnostic (figure 7) afin de proposer au patient et son aidant une prise en charge adaptée et optimisée. Comme nous venons de le décrire, le diagnostic est pluridisciplinaire et peut-être long à établir. Afin d'améliorer la prise de décision diagnostique, les cliniciens s'appuient souvent sur un faisceau d'arguments cliniques mais aussi, biologiques et neuroradiologiques.

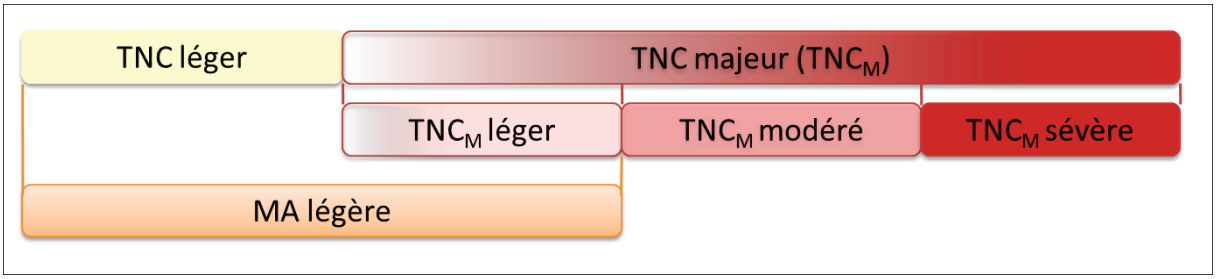


Figure 7 : Schéma du diagnostic pouvant être posé. Troubles cognitifs légers (TNC), majeurs (TNC$_M$) et MA.

CHAPITRE 3 : LES BIOMARQUEURS

Un biomarqueur est « une donnée mesurée objectivement et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments » (*Biomarkers Definitions Working Group.*, *2001*).

Les récents progrès en neuroimagerie et neuropathologie ont permis la mise au point de biomarqueurs qui reflètent, *in vivo,* les changements neuropathologiques traditionnellement reconnus pour définir la MA: la formation de plaques amyloïdes (niveaux réduits de l'amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et augmentation de la charge du cerveau en Aß), les DNF (réduction des protéines tau totale (tau) et tau hyperphosphorylée (Ptau) mesurées dans le LCR) (*Forlenza et al.*, *2013*), ainsi que la dysfonction synaptique (réduction du métabolisme du glucose) et la perte neuronale (atrophie à l'IRM) qui y sont associées (*Jack et al.*, *2013b*).
Ces biomarqueurs ont une utilité clinique dans la mesure où ils peuvent aider au diagnostic et prédire le risque de progression de troubles cognitifs légers vers une MA (*Wallin et al.*, *2006*; *Buchhave et al.*, *2012*).

1. Biomarqueurs biologiques

En 2007, *l'International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* a proposé des critères destinés à des fins de recherche communément appelés les « critères de Dubois », permettant de diagnostiquer la MA dans sa phase prodromale, avant qu'elle n'interfère avec le fonctionnement quotidien (*Dubois et al.*, *2007*). En 2014, la deuxième version de ces critères (IWG-2) suggèrent que les biomarqueurs du LCR (Aβ42, tau, p-tau) devraient être considérés comme des marqueurs pathologiques diagnostiques de la MA (*Dubois et al.*, *2014*).

Développés depuis déjà plusieurs décennies, les dosages des protéines Aβ, tau et P-tau dans le LCR prélevé par ponction lombaire s'utilisent de plus en plus en pratique clinique pour détecter la présence des lésions cérébrales *in vivo* et aider au diagnostic.

Les niveaux des protéines Aβ42, tau et P-tau dans le LCR ont été montrés comme étant associés aux plaques β-amyloïdes et aux DNF composés de protéines tau agrégées hyperphosporylées (*Fagan et al.*, *2006*; *Forsberg et al.*, *2008*; *Tapiola et al.*, *2009*; *Blennow et al.*, *2010*; *Mattsson et al.*, *2015*).

L'hypothèse de la cascade amyloïde domine largement la littérature traitant de la physiopathologie de la MA. Elle est basée sur l'hypothèse que la MA serait initiée par une dégradation du peptide amyloïde conduisant à la constitution des plaques amyloïdes et qu'elle progresserait avec l'apparition des phénomènes de neurodégénérescence (DNF, pertes neuronales et synaptiques). De nombreuses études ont montré que c'est au stade très précoce, voire préclinique, qu'il pourrait exister un lien entre la charge amyloïde et les performances cognitives (*Chételat et al.*, *2010*; *Pike et al.*, *2007*). Une étude récente a d'ailleurs montré une association directe entre le déclin cognitif et la diminution de l'Aβ42 et une augmentation des concentrations de protéines tau, P-tau a été rapportée chez des patients à un stade pré-MCI (*Wolfsgruber et al.*, *2015*).

Cependant, cette hypothèse de la cascade amyloïde semble être remise en cause lorsque la maladie évolue vers les stades cliniques du trouble cognitif léger ou trouble cognitif majeur (démence). A ces stades, les dépôts amyloïdes atteindraient un plateau déconnecté de l'évolution clinique. Des processus de neurodégénérescence, en aval et indépendant du métabolisme amyloïde, pourraient ainsi conditionner cette évolution clinique (*Schönheit et al.*, *2004*; *Chételat*, *2013*). Ces résultats ont conduit au développement d'un modèle évolutif des marqueurs de la MA (*Jack et al.*, *2013a*) (Figure 8).

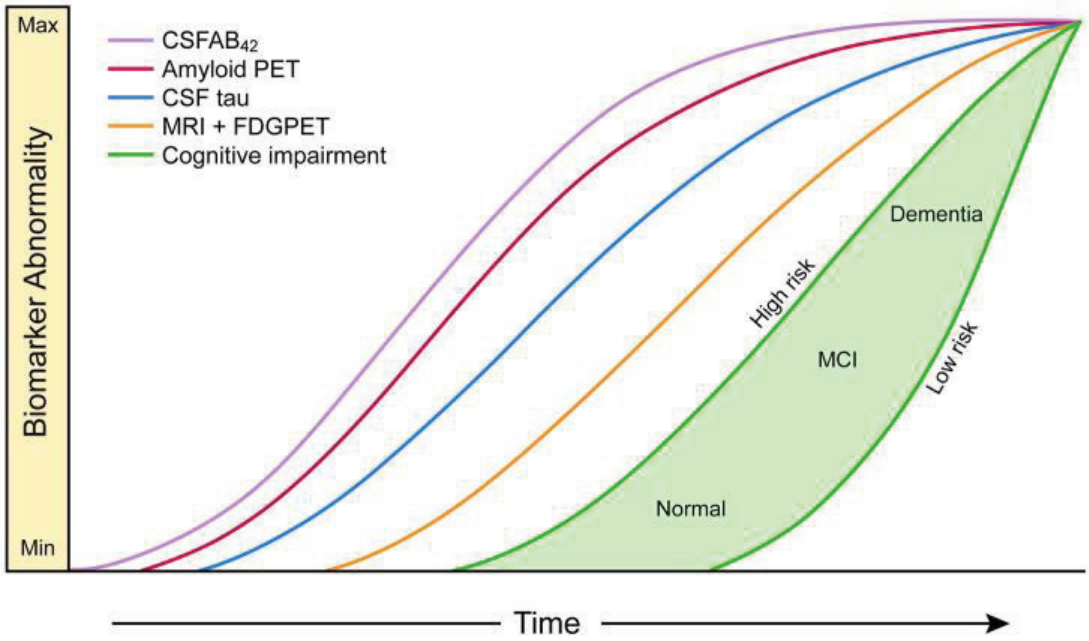


Figure 8: Modèle évolutif des marqueurs de la MA (*Jack et al.*, *2013a*).

Le dosage de biomarqueurs du LCR montre de bonnes sensibilité et spécificité dans le diagnostic de la MA. La combinaison des taux d'Aβ42 et de protéine tau permet d'atteindre des sensibilités de 85 à 94 % et des spécificités de 83 à 100 % (*Blennow and Hampel*, *2003*). Bien que l'intervalle de ces performances dépend fortement des cohortes analysées et de l'âge des patients, une valeur seuil consensuelle est couramment utilisée à des fins diagnostiques (*Humpel*, *2011*).

Plusieurs ratios de concentrations des protéines du LCR ont été évalués pour tenter d'améliorer le diagnostic de la MA. Le ratio Aβ42/Aβ40 semble être un bon marqueur diagnostique de la MA (*Janelidze et al.*, *2016*), montrant une plus grande spécificité que celle des concentrations de protéines tau et P-tau (*Hansson et al.*, *2007*; *Spies et al.*, *2010*). L'intérêt des ratios Aβ42/P-tau et P-tau/Aβ42 dans le diagnostic de la MA a été confirmé par des études ayant comparé le diagnostic posé par les biomarqueurs à celui obtenu par neuropathologie en post-mortem (Tableau 4). Le ratio Aβ42 / P-tau a par ailleurs été corrélé à la connectivité fonctionnelle du réseau de mode par défaut (*Li et al.*, *2013*) et des concentrations de protéines tau ont également été corrélées à l'atrophie cérébrale régionale à un stade léger de la MA (*Miralbell et al.*, *2012*; *de Souza et al.*, *2012*; *Tarawneh et al.*, *2015*). Ces résultats suggèrent que les processus fonctionnels et morphologiques dans le cerveau sont en lien avec des concentrations anormales de certaines protéines du LCR (*Tapiola et al.*, *2009*; *Li et al.*, *2014*).

Population	Ratio	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	
MA versus témoins	P-tau/ Aβ42	91.6	85.7	(*Tapiola et al.*, *2009*)
MA versus témoins	Aβ42/P-tau	100	94	(*De Meyer et al.*, *2010*)

Tableau 4 : Validation du diagnostic biologique par le diagnostic neuropathologique (*Sarazin*, *2011*).

D'autres candidats biologiques ont été évalués ces dernières années comme biomarqueurs de la MA mais n'ont pas été concluants d'un point de vue diagnostique ou mérite davantage d'explorations devant la présentation de résultats contradictoires :

- le peptide Aβ38 (*Lewczuk et al.*, *2003*),
- l'α-synucléine (*Ohrfelt et al.*, *2009*; *Slaets et al.*, *2014*; *Unterberger et al.*, *2014*; *Llorens et al.*, *2015*),
- la protéine 1 de la chitinase-3 (CHI3L1 ou YKL-40) (*Craig-Schapiro et al.*, *2010*),
- la protéine D-Sérine (*Madeira et al.*, *2015*),
- les protéines synaptiques de neurogranine et SNAP-25 (*Clinton et al.*, *1993*; *Gawinecka et al.*, *2013*; *Brinkmalm et al.*, *2014*; *Kvartsberg et al.*, *2015*; *Portelius et al.*, *2015*),
- la ferritine (*House et al.*, *2007*; *Ayton et al.*, *2015*),
- l'ARN mitochondrial (*Podlesniy et al.*, *2013*, *2016*),
- certains microARN (*Sala Frigerio et al.*, *2013*),
- et la métabolomique (*Jové et al.*, *2014*).

Malgré la pertinence des biomarqueurs du LCR dans le diagnostic de la MA, leur utilisation dans la pratique clinique est difficile en raison du geste relativement invasif, de la variabilité de la dose nécessaire, des valeurs seuils considérées dans les différents laboratoires, de la variabilité liée à l'opérateur, et de la gestion technique et pratique de la ponction lombaire (*Mattsson et al.*, *2013*; *Cicognola et al.*, *2015*). Ces facteurs pré-analytiques, parmi d'autres, sont la cause au moins de 50% de la variabilité totale (*Lippi et al.*, *2006*).

2. Biomarqueurs radiologiques

L'atteinte neurodégénérative de la MA est particulière par son évolution longtemps insidieuse, débutant plusieurs décades avant l'apparition des signes cliniques et par sa prédilection pour les régions temporales antéro-internes. L'imagerie cérébrale occupe une place préférentielle dans l'évaluation clinique des patients présentant des troubles cognitifs avérés récents. Les objectifs de l'imagerie sont multiples ; il s'agit :

1) d'éliminer une étiologie neurochirurgicale, c'est-à-dire une cause non dégénérative grâce à l'IRM anatomique (atrophie) ;
2) de mettre en évidence des lésions vasculaires, souvent 'silencieuses' ou asymptomatiques sur le plan neurologique et pouvant avoir une présentation cognitive trompeuse ;
3) et de contribuer au diagnostic positif de la MA grâce à la Tomographie par Emission de Positions (TEP) ou à la Tomographie Par Emission Monophotonique (TEMP), utilisées en seconde intention devant un tableau de démence atypique ou en cas de doute sur une dégénérescence frontotemporale (DFT) ou autre atrophie focale.

Par ailleurs, l'imagerie dans le monde de la recherche tient également une place prépondérante dans la course à l'exploration de biomarqueurs potentiellement utiles au diagnostic et au pronostic de la MA.

a. L'IRM

Les techniques liées à l'IRM peuvent détecter avec précision les altérations, dans les matières grises et blanches, de structures corticales et sous-corticales associées à la MA même à un stade prodromal (*Pini et al.*, *2016*).

i. IRM anatomique

Les études en IRM anatomique offrent des possibilités inégalées d'analyse macroscopique in vivo de la perte neuronale et synaptique, en objectivant l'atrophie résultante. Une atrophie focale particulière peut ainsi être reconnue par simple analyse visuelle de l'IRM, quelques mois, voire quelques années avant le stade de la MA au sens clinique. La surveillance de l'atrophie corticale est aussi un moyen de suivre la progression de la MA. Pour cette raison, l'IRM est considérée comme un biomarqueur de la lésion neuronale chez les patients ayant un déficit cognitif léger (*Albert et al.*, *2011*) et chez les patients atteints de MA (*Dubois et al.*, *2014*).

L’atrophie corticale touche en premier lieu le lobe temporal médian avant de s’étendre aux régions temporales, pariétales et frontales, avec le cortex sensitif et visuel étant uniquement affecté à un stade avancé de la MA (*Del Sole et al.*, *2016*).

Pour améliorer la précision de la détection de l'atrophie et permettre son utilisation comme biomarqueur dans le diagnostic de la MA et des maladies apparentées, une quantification standardisée de l'atrophie est requise (*Jack et al.*, *2011*). Cette quantification nécessite une segmentation manuelle de la matière grise. Il s'agit d'un processus qui nécessite beaucoup de temps et des protocoles spécifiques de segmentation ainsi qu’une forte expertise de l'opérateur. Il n'est par conséquent, pas possible d'en effectuer une pratique clinique de routine.

L'application de méthodes automatisées de quantification de l'atrophie a permis de développer la contribution de la recherche utilisant l'IRM. Parmi ceux-ci, l'atrophie de l'hippocampe est particulièrement pertinente. Elle est atteinte dès le stade présymptomatique de MCI (*Gaugler et al.*, *2013*). La diminution du volume hippocampique est corrélée avec la progression clinique de la maladie (*Scheltens et al.*, *2002*) (Figure 9). Par rapport aux sujets sains, la littérature rapporte une réduction de 10 à 15 % à un stade MCI amnésique (*Shi et al.*, *2009*), une réduction de 15 à 30 % à un stade léger de la MA (*van der Flier et al.*, *2005*) et une réduction de 15 à 40 % à un stade clinique de la MA (*Pantel et al.*, *1998*).

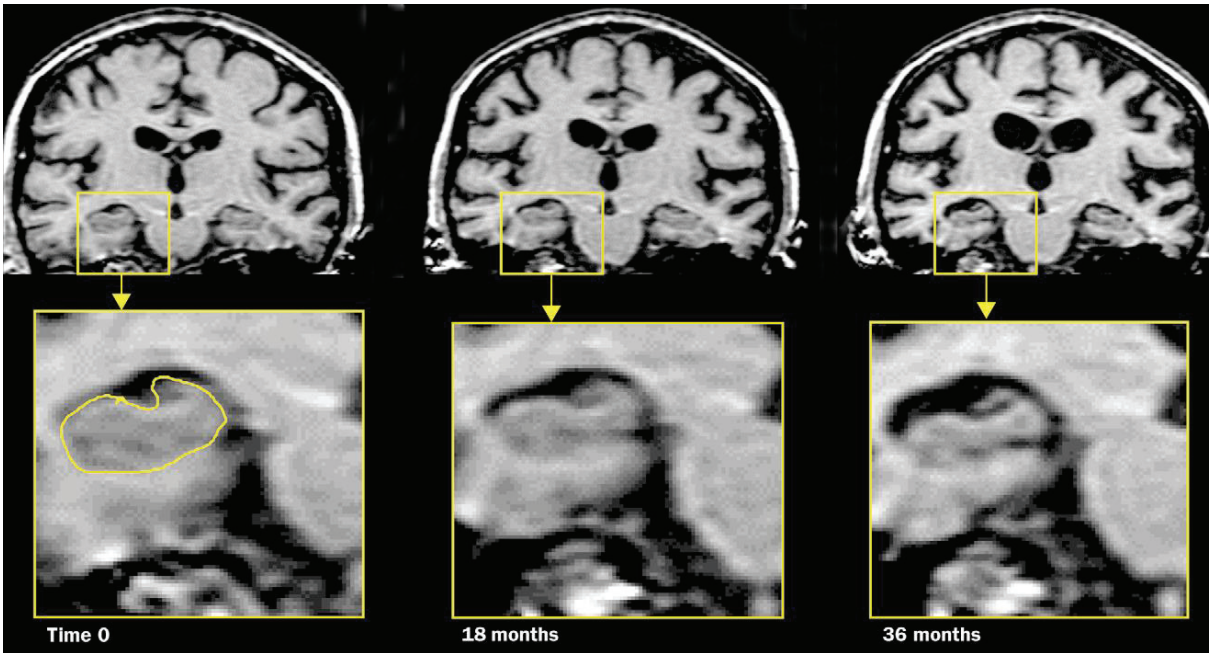


Figure 9 : IRM coronal en série d'une personne atteinte de la MA. L'atrophie progressive de l'hippocampe est montrée (région zoomée décrite en jaune) (*Scheltens et al.*, *2002*).

L'atrophie corticale a également été corrélée à l'atteinte neuropathologique dans la MA. L'atrophie hippocampique dans le secteur cornu ammonis 1 (CA1) est conforme à la distribution des DNF, de la perte synaptique et neuronale détectée par voie histopathologique, qui apparaissent aussi dans le sous-champ CA1 avant de se propager dans d'autres régions de l'hippocampe (*Boutet et al.*, *2014*). Une revue récente a permis de mettre en évidence, chez des patients atteints de MA, des corrélations significatives entre données issues de l'IRM ante-mortem dont le volume d'atrophie hippocampique et du lobe temporal médian et données issues de la neuropathologie telles que les plaques diffuses et neuritiques, les DNF, les lésions vasculaires et les corps de Lewy (*Dallaire-Théroux et al.*, *2017*).

D'autres régions du cerveau présentent également une atrophie chez des patients atteints de MA. L'atrophie du cortex entorhinal a été rapportée chez des patients atteints de MA avec une grande précision diagnostique (*Teipel et al.*, *2006*). La morphométrie du cortex entorhinal pourrait aussi être un bon prédicteur de la progression vers une MA (*Teipel et al.*, *2006*). Situé bilatéralement dans le lobe temporal médian, c'est une région clé dans la connexion entre l'hippocampe et le néocortex qui joue également un rôle dans la mémoire.

Parmi les structures sous-corticales, le volume de l'amygdale est réduit de 15 à 20 % chez des patients atteints de MA à un stade modéré. On a constaté que l'atrophie de cette structure était plus sévère lors de l'apparition tardive de la MA (*Möller et al.*, *2015*). Différents modèles d'atrophie ont d'ailleurs été décrits dans la littérature entre l'apparition précoce et l'apparition tardive de la MA à un stade cognitif similaire. Une réduction de l'épaisseur corticale a été observée dans les lobes temporaux médians à la forme tardive de la MA alors qu'elle a été observée dans le cortex pariétal et frontal, ainsi que dans les régions temporales néocorticales à la forme précoce de la MA; le lobe temporal médian semble relativement préservé (*Seo et al.*, *2011*). Une autre étude a effectivement montré que les patients atteints de MA de forme d'apparition précoce présentent des atrophies de la SG et de la SB plus importantes que les patients à forme tardive de MA en comparaison à un groupe contrôle (*Canu et al.*, *2012*) (Figure 10).

De nombreuses études ont évalué ces atrophies (hippocampe, cortex entorhinal ou amygdale) soit par appréciation d'analyse visuelle qualitative (*Scheltens et al.*, *2002*; *Duara et al.*, *2008*; *Min et al.*, *2017*) soit par analyse quantitative (volumétrique, segmentation automatisée) (*Chupin et al.*, *2007*; *Matsuda et al.*, *2012*; *Min et al.*, *2017*). Ces techniques

permettent ainsi de discriminer des patients atteints de MA de sujets contrôles avec des taux de sensibilité ou spécificité supérieurs à 85%. Ces mesures d'atrophie sont également d'intérêt dans la prédiction du risque futur de développer une MA chez des sujets MCI avec une précision diagnostique allant de 65 à 80% (*Teipel et al.*, *2015*).

À l'heure actuelle, la morphométrie à l'IRM n'a aucun rôle dans la définition de la MA préclinique, bien qu'elle soit considérée comme un outil utile pour le repérage de sujets à risque (*Dubois et al.*, *2016*). Les critères diagnostiques révisés ont reconnu la perte de volume du lobe temporal médian parmi les critères de soutien pour un diagnostic de troubles cognitifs légers de la MA et de la MA probable (*Dubois et al.*, *2010*; *Albert et al.*, *2011*; *McKhann et al.*, *2011*). L'atrophie du lobe temporal médian permet également de discriminer les patients MCI qui développeront une MA de ceux qui resteront à un stade MCI (*Ferreira et al.*, *2011*).

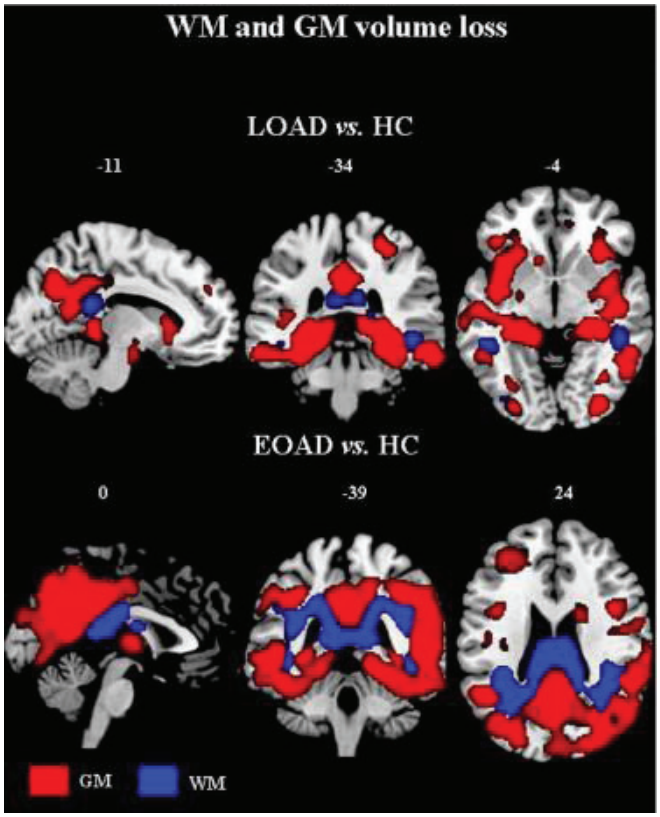


Figure 10 : Atrophie de la substance blanche (WM) et de la substance grise (GM) chez des patients atteints de forme tardive (LOAD) et précoce (EOAD) de la MA en comparaison à un groupe contrôle (HC) (*Canu et al.*, *2012*).

ii. Autres approches IRM

L'IRM de diffusion est une méthode qui exploite la diffusion des molécules d'eau pour générer un contraste dans les images IRM. Dans le cerveau, la diffusion de l'eau n'est pas libre, mais reflète les interactions avec les membranes cellulaires et la myéline, entraînant un mouvement de l'eau qui dépend également de la direction. ***L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI – Diffusion Tensor Imaging)***, une spécificité de l'IRM de diffusion, peut analyser la forme tridimensionnelle de la diffusion et a été largement utilisée pour cartographier la tractographie de la SB dans le cerveau. La diffusivité des réseaux de fibres nerveuses est évaluée, au travers de facteurs particuliers, tels que la fraction d'anisotropie (FA), reflet de la direction de la diffusion et de l'intégrité structurelle des fibres de SB, et la diffusivité moyenne (DM), reflet du degré de mobilité des molécules d'eau.

Des altérations de la SB, détectées par un rapport MD / FA, ont été identifiées avec une atteinte à prédominance postérieure chez des patients atteints de MA (*Nir et al.*, *2015*). La contribution potentielle de l'IRM-DTI dans l'aide en un diagnostic plus précoce et plus précis de la MA a reçu une attention grandissante au cours des dernières années (*Teipel et al.*, *2015*). Une méta-analyse sur les mesures de l'IRM-DTI a montré un pouvoir discriminatif de la DM hippocampique, plus grand que celui de l'atrophie hippocampique, entre des patients MCI et des témoins sains (*Clerx et al.*, *2012*). Toujours en comparaison à l'atrophie hippocampique, d'autres études ont montré que les modifications de la SB limbique (fornix, cingulum postérieur et parahipocampique) permettaient de mieux prédire la conversion vers une MA de patients atteints de MCI (*Douaud et al.*, *2013*; *Scola et al.*, *2010*). Les travaux de Nowrangi et al., ont confirmé que ces mêmes structures limbiques étaient les meilleurs prédicteurs de la progression de la MA, avec une précision avoisinant les 96% (*Nowrangi et al.*, *2013*).

Une autre approche de l'IRM est la ***spectroscopie par résonnance magnétique (SRM).*** Cette technique relativement rapide, fournit une image détaillée de la biochimie in vivo du cerveau. Les spectres peuvent être obtenus soit à partir d'un seul voxel d'intérêt, soit à partir de plusieurs zones simultanément (spectroscopie multivoxel), ce qui rend la technique sensible aux changements métaboliques dans les régions du cerveau. Les métabolites les plus fréquemment étudiés sont le N-acétyl aspartate (NAA), la choline (Cho), le myoinositol (mI) et le glutamate et la glutamine (Glx), généralement rapportés sur la quantité de Créatinine (Cr). Ces ratios semblent être modifiés de façon importante dans la MA indépendamment de

l'atrophie temporale (*Adalsteinsson et al.*, *2000*; *Rupsingh et al.*, *2011*) et être corrélés avec l'anatomopathologie (stades de Braak, plaques neuritiques) (*Kantarci et al.*, *2008*).

Une méta-analyse récente a révélé que le NAA était fortement réduit dans le cingulaire postérieur et l'hippocampe bilatéral (avec une réduction plus marquée sur le côté gauche) chez les patients atteints de MA. Le ratio NAA / Cr était également nettement diminué dans le cingulaire postérieur. Le ratio de mI / Cr a été trouvé élevé dans le cingulaire postérieur et dans la substance grise pariétal. Ces métabolites pourraient être des biomarqueurs potentiels du dysfonctionnement cérébral dans la MA (*Wang et al.*, *2015*). Targosz-Gajniak et al., ont constaté que chez les patients MCI ayant développé une MND, le ratio NAA / Cr dans l'hippocampe était significativement plus faible que chez les témoins. Aucune différence n'a été observée entre les patients MCI qui ont évolué vers une MND et ceux qui sont restés à un stade MCI (*Targosz-Gajniak et al.*, *2013*).

Les études d'***IRM fonctionnelle d'état de repos (ou resting state)*** chez des patients MCI et atteints de MA ont montré un dysfonctionnement du réseau du mode par défaut, qui se compose des régions cingulaire antérieure et postérieure, pariétale inférieure, temporale inféro-latérale, préfrontale et hippocampique (*Greicius et al.*, *2004*; *Agosta et al.*, *2012*). Des études ont montré que l'hypo-connectivité de ce réseau du mode par défaut avait une bonne précision diagnostique pour différencier les patients atteints de MA des témoins, avec une sensibilité et une spécificité allant de 70 à environ 95% (*Greicius et al.*, *2004*; *Koch et al.*, *2012*). Ce réseau suscite un intérêt majeur dans la MA car il serait impliqué dans la mémoire épisodique autobiographique (*Andrews-Hanna et al.*, *2014*), la planification et la conscience du soi (*Davey et al.*, *2016*), et dans la consolidation mnésique (*Fox and Raichle*, *2007*). L'utilité clinique de l'IRM d'état de repos dans la prédiction de la conversion de la MA chez les patients MCI a été suggérée par quelques études (*Bai et al.*, *2011*; *Petrella et al.*, *2011*).

L'IRM est unique dans son évaluation simultanément morphologique et fonctionnelle du cerveau. Elle aide à mieux comprendre l'évolution in vivo de la pathologie cérébrale chez les patients atteints de MA. Son accessibilité relative et son innocuité ont d'ailleurs contribué à son intégration dans la stratégie diagnostique de la MA, grâce notamment à la quantification de l'atrophie cérébrale, déjà utilisée pour compléter le tableau clinique et soutenir le diagnostic. Les autres techniques d'IRM-DTI, de resting-state et de SRM sont encore utilisées principalement dans la recherche afin de mieux comprendre les mécanismes pathologiques.

L'amélioration des techniques IRM a conduit au développement de scanners fonctionnant dans des champs magnétiques ultra-élevés, de 7 à 11.7 Tesla, avec un potentiel d'une résolution d'image plus élevée et une définition anatomique plus fine. Ce développement pourrait augmenter la précision de la quantification de l'atrophie cérébrale et améliorer la définition et la quantification des spectres dans la SRM (*Balchandani and Naidich*, *2015*). En outre, un nouveau biomarqueur potentiel pour la MA est l'augmentation du décalage de phase cortical démontré chez les sujets MA sur des images pondérées en T2* avec un scanner 7T, un paramètre sensible au contenu en fer qui pourrait refléter la pathologie amyloïde (*van Rooden et al.*, *2014*) et qui nécessite à l'heure actuelle d'autres validations.

b. La Tomographie par Emission de Positons

Une autre imagerie du cerveau reconnue dans l'évaluation de la MA est la TEP. Cette technique est largement utilisée pour identifier les régions du cerveau impliquées dans les fonctions cognitives et diverses autres fonctions neurologiques. Les critères de l'IWG-2 suggèrent que les mesures du métabolisme du glucose reflètent, comme les mesures d'atrophie de l'IRM, la progression et la neurodégénérescence de la MA et que la charge amyloïde devrait être considérée comme un des marqueurs pathologiques diagnostiques de la MA (*Dubois et al.*, *2014*).

i. La Tomographie par Emission de Positons - [18]FDG

Les changements dans l'activité neuronale, à la fois dans des conditions physiologiques et pathologiques, déterminent les variations régionales du métabolisme du glucose. Le [18F]FDG se comporte comme du glucose et est facilement détectable dans les études qualitatives en TEP. Il est considéré comme une sonde idéale pour évaluer la dégénérescence neuronale et pour le diagnostic des troubles cognitifs et de la MA.

Dans plusieurs études post-mortem, la TEP a pu discriminer la présence ou l'absence de MA dans 88% des cas, avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 73% (*Silverman et al.*, *2001*). La TEP-FDG présente aussi des schémas distincts de distribution corticale du FDG en fonction des différentes MND; permettant ainsi d'apporter un diagnostic plus orienté (*Shivamurthy et al.*, *2015*). Comme l'IRM, la TEP-FDG n'est pas actuellement considérée comme l'option appropriée pour définir un stade de MA préclinique (*Dubois et al.*, *2016*). Elle semble cependant en mesure d'identifier les changements métaboliques qui marquent la transition vers une MA (*Roy et al.*, *2014*).

ii. La Tomographie par Emission de Positons - Amyloïde

L'Association de la Maladie d'Alzheimer et *la Société de la médecine nucléaire et de l'imagerie moléculaire* ont proposé des recommandations sur l'utilisation appropriée de l'imagerie amyloïde chez les patients atteints (*Johnson et al.*, *2013*):

- d'un stade MCI stable,
- de MA avec une progression atypique (présentation plus rares, avec un déficit cognitif non-mnésique et un marquage amyloïde anormal (*Dubois et al.*, *2010*)),
- de MA avec une présentation étiologique mixte (révélant la présence de co-morbidité associée à la MA),
- et de MND progressive ou MND à forme d'apparition précoce.

Différents agents radiopharmaceutiques sont utilisés pour évaluer la charge amyloïde cérébral dont certains sont des traceurs amyloïdes fluorés tels que le Florbetaben, le florbetapir (ou AV45) et le Flutemetamol et d'autres, carbonés tels que le Pittsburgh Compound-B (ou [11C] PiB). Une méta-analyse récente sur les 3 traceurs amyloïdes fluorés, a révélé une sensibilité élevée de 95%, avec un intervalle de confiance de 89 à 97%, et une spécificité allant de 63% à 93% pour discriminer les patients MA de sujets contrôles, sans différences significatives entre ces différents traceurs (*Morris et al.*, *2016*). Le composé carboné [11C] PiB semble aussi discriminer les patients atteints de MA des sujets sains avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 66% (*Drzezga*, *2009*; *Rowe et al.*, *2010*).

Une étude TEP-amyloïde a montré que la fixation de Florbetapir est corrélée à la densité de β-amyloïde (*Clark et al.*, *2011*; *Choi et al.*, *2012*; *Poisnel et al.*, *2012*) (Figure 11). La correspondance entre fixation de PiB et présence de plaques amyloïdes a également été confirmée par d'autres études anatomopathologiques. Le PiB semble fixer spécifiquement l'amyloïde fibrillaire de plaques retrouvées en post-mortem chez des patients MA (*Kadir et al.*, *2012*) mais ne semble pas fixer les DNF (*Klunk et al.*, *2004*). 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 atteints de MA à des stades plus avancés (*Ewers et al.*, *2012*; *Kadir et al.*, *2012*). Ainsi, il apparait que la fixation de PiB peut révéler efficacement la présence de plaques amyloïdes, mais qu'elle ne reflète pas bien l'évolution clinique.

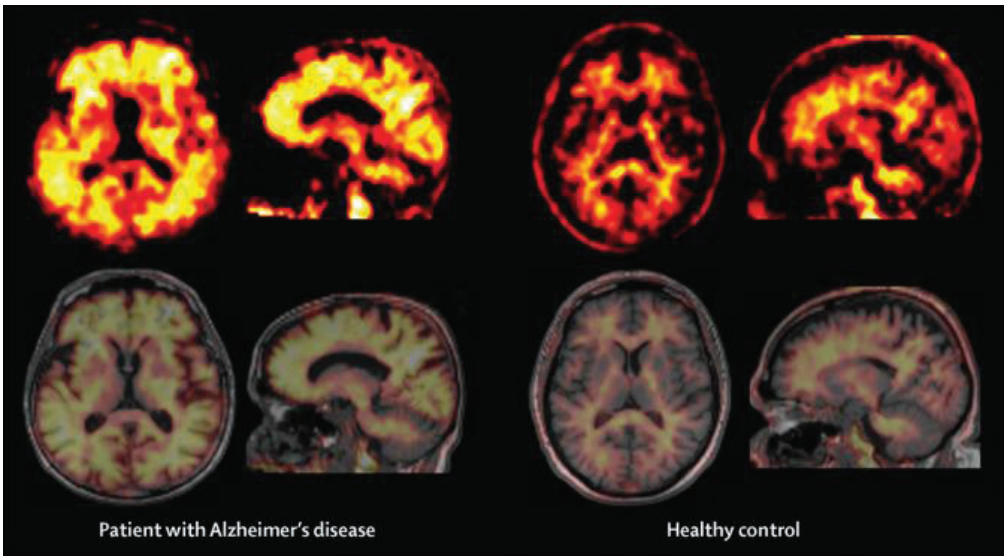


Figure 11 : Accumulation d'amyloïde corticale visible à la TEP-Florbetapir chez des patients atteints de MA (à gauche) en comparaison à des sujets contrôles (à droite) (*Teipel et al.*, *2015*).

Plusieurs travaux ont montré que 60% des patients MCI (*Okello et al.*, *2009*; *Jagust et al.*, *2010*; *Koivunen et al.*, *2011*) et 85 à 90% des patients atteints de MA (*Jack et al.*, *2009*; *Jagust et al.*, *2010*; *Rowe et al.*, *2010*) avaient une TEP-amyloïde positive. Ces résultats ont aussi été confirmés par des études post-mortem (*Jicha et al.*, *2006*). D'autres études ont également montré que les patients ayant une TEP-amyloïde négative et ayant eu un diagnostic de MA ont reçu un diagnostic étiologique clinique erroné (*Rabinovici et al.*, *2007*, *2008*).

Des résultats de TEP-amyloïde positives ont également été mis en évidence chez des sujets contrôles. Une étude a montré que des sujets contrôles AV45-positifs (14% de l'échantillon du groupe contrôle) présentaient un déclin cognitif plus prononcé que des sujets contrôles AV45-négatifs sur une période de 18 mois (*Doraiswamy et al.*, *2012*). D'autres études ont décrit une fixation du marqueur amyloïde corrélée à une diminution du niveau de performances cognitives chez les sujets contrôles (*Rodrigue et al.*, *2012*), en particulier aux tests de mémoire épisodique (*Sperling et al.*, *2012*). Une étude a confirmé cette association entre troubles de la mémoire épisodique et fixation de marqueur amyloïde chez des sujets contrôles (*Doré et al.*, *2013*). Cette dernière étude a également révélé l'existence d'une corrélation entre une TEP-amyloïde positive et une épaisseur corticale réduite dans le précuneus et l'hippocampe chez ces sujets contrôles. Aussi, cette étude a montré qu'une atrophie dans le lobe temporal progressait plus rapidement chez les sujets contrôles ayant une TEP-amyloïde positive que chez ceux ayant une TEP négative.

Le profil TEP-amyloïde positive pourrait ainsi être utilisé comme prédicteur d'une progression future vers une MA clinique. D'ailleurs, une étude a montré qu'une charge

amyloïde élevée visible à la TEP chez des sujets contrôles était corrélée à la présence du génotype ApoEε4, qui représente un des facteurs de risque du développement d'une MA chez les personnes âgées (*Rodrigue et al.*, *2013*).

Selon Frey et Perani, les résultats obtenus suite à une TEP-amyloïde ne doivent pas être considérés comme marqueurs diagnostiques de la MA, mais plutôt comme reflet de la présence ou de l'absence de dépôts amyloïdes cérébraux (*Frey and Perani*, *2015*). L'imagerie amyloïde fournit des informations utiles sur la distribution spatiale et temporelle du dépôt d'amyloïde, mais n'est pas un marqueur de la progression de la maladie, en raison d'un effet plateau du dépôt amyloïde (*Dani et al.*, *2016*). Cependant, une analyse positive de la TEP-amyloïde rend le clinicien plus confiant dans le diagnostic de la MA, avec des implications pratiques pour la gestion thérapeutique et l'information aux patients et aux soignants (*Nordberg*, *2015*). D'autres marqueurs spécifiques aux protéines tau et P-tau semblent davantage corrélés à l'évolution des symptômes.

iii. La Tomographie par Emission de Positons - Tau

La protéine tau agrégée, dû à l'hyperphosphorylation, est une caractéristique pathologique d'un groupe de MND connus sous le nom de Tauopathies (*Spillantini and Goedert*, *2013*). Le traceur sélectif de la protéine tau, présente dans le cerveau à des concentrations plus faibles que la protéine amyloïde, a été développé en imagerie TEP in vivo pour refléter la charge des DNF.

Le dépôt de plaque amyloïde peut commencer des décennies avant les symptômes, tandis que l'accumulation des protéines tau est plus étroitement associée à l'apparition des symptômes en raison d'un dysfonctionnement neuronal. Le niveau de protéine tau à l'autopsie a été montré comme étant corrélé au statut cognitif ante-mortem des patients atteints de MA (*Gómez-Isla et al.*, *1997*; *Ingelsson et al.*, *2004*). Cliniquement, bien que l'imagerie amyloïde joue un rôle clé dans l'évaluation de la MA, la corrélation plus étroite de la protéine tau avec le déficit cognitif et le dysfonctionnement neuronal la rend plus approprié en tant que biomarqueur de la progression de la maladie.

Plusieurs traceurs tau ont été testés et d'autres sont encore en développement : 2- (1-{6- [2- [1 8F] fluoroéthyl) (méthyl) amino] -2-naphtyléthylidène) malononitrile (FDDNP), composés THK, [18F] AV-1451 (T807) et [18F] T808.

c. Le scanner hybride TEP/ IRM

Au cours des 25 dernières années, la compréhension et l'utilisation de l'IRM et de la TEP dans la MA et les MND ont progressé en parallèle et de manière indépendante. Il est devenu la mission du clinicien de rassembler, pour un même patient, les résultats de chaque technique afin d'affiner le diagnostic. En effet, l'imagerie multimodale et l'évaluation combinée des données TEP et IRM augmentent considérablement la précision diagnostique (*Dukart et al.*, *2011*). Récemment disponibles, des scanners hybrides TEP/IRM semblent être des outils plus prometteurs dans la perspective de recherche de biomarqueurs sensibles à la MA et aux MND (*Garibotto et al.*, *2013*).

L'utilisation de cette technologie hybride présente plusieurs avantages. Toutes les données d'intérêt peuvent être capturées en une seule session, réduisant le temps d'acquisition des examens que prendrait distinctement l'IRM (ou TDM) et la TEP. Pour le patient, la technologie hybride est associée à une exposition moins élevée aux rayonnements. L'acquisition simultanée TEP/IRM permet également l'introduction de méthodes de correction comme l'effet de volume partiel ou le mouvement du patient, parmi d'autres, limitant ainsi une cause récurrente d'artefacts dans l'imagerie TEP et IRM (*Drzezga et al.*, *2014*). D'intérêt dans l'aide au diagnostic, un examen TEP/IRM permettrait un recueil homogénéisé des données et une comparaison simultanée de différents biomarqueurs.

L'expérience avec l'imagerie hybride TEP/IRM dans la pathologie neurodégénérative est encore partielle en raison du nombre limité de scanners disponibles. Récemment, il a été montré que l'imagerie hybride TEP-amyloïde/IRM était bien tolérée par les patients. Elle permettrait une quantification de la charge amyloïde et de l'atrophie du lobe temporal médian, suggérant ainsi une classification diagnostique plus rapide des patients selon les critères IWG-2 (*Schütz et al.*, *2016*).

CHAPITRE 4 : LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Les biomarqueurs de biologie et d'imagerie peuvent également être utiles au diagnostic différentiel de la MA.

1. Biomarqueurs en imagerie IRM

L'IRM est le premier outil utilisé en pratique clinique pour éliminer une cause non dégénérative, y compris pour différencier les MCV. La Société internationale pour les troubles vasculaires comportementaux et cognitifs (VASCOG) a proposé des critères pour les troubles cognitifs vasculaires, conformément au DSM-V (*American Psychiatric Association.*, *2013*), afin de prendre en compte les autres troubles cognitifs tels que la MA (*Sachdev et al.*, *2014*).

a. L'atrophie

Afin d'objectiver la distribution de l'atrophie suggérant une démence, l'IRM reste l'outil de choix. En effet, des travaux ont montré que si l'atrophie hippocampique était un marqueur intéressant pour le diagnostic de la MA, celui-ci n'est pas toujours sensible, et reste peu spécifique puisque retrouvé dans d'autres pathologies neurodégénératives (*Boccardi et al.*, *2003*).

Entre MA et Maladies à Corps de Lewy (MCL), l'atrophie du lobe temporal médian est principalement associée au diagnostic de la MA (*Mak et al.*, *2016*), avec un bon pouvoir discriminatoire dans les cas pathologiquement confirmés de MCL (*Burton et al.*, *2009*). L'atrophie hippocampique dans la MCL implique préférentiellement les sous-régions CA2 et CA3 (*Firbank et al.*, *2010*) comparativement à la MA qui implique la sous-région CA1. A statut cognitif égal, la MCL semble avoir une plus grande implication de l'atrophie sous-corticale que la MA (*Kantarci et al.*, *2010*).

L'atrophie de l'hippocampe peut également être observée dans la démence vasculaire (DV) (*van de Pol et al.*, *2011*; *Scher et al.*, *2011*; *Delli Pizzi et al.*, *2015*) et dans la DFT (*Barnes et al.*, *2007*). Laakso et al. ont constaté que l'atrophie de l'hippocampe était significativement moins importante chez les patients atteints de DV que chez les patients atteints de MA (*Laakso et al.*, *1996*). En comparaison à la MA, dans la DFT, l'atrophie dans le

lobe temporal implique préférentiellement la partie antérieure du lobe temporal médian plutôt que l'hippocampe (*Du et al.*, *2007*).

Aussi, des atrophies d'autres structures ont également été évaluées dans le diagnostic différentiel. Des résultats ont montré une tendance différente de l'atrophie du cingulum : plus antérieure dans la DFT et plus postérieure dans la MA (*Barnes et al.*, *2007*). Un niveau élevé d'atrophie de l'amygdale, plus élevé que celui observé chez les patients atteints de MA, a été décrit chez les patients atteints de DFT (*Möller et al.*, *2015*). Le mésencéphale et le putamen ont été montrés comme étant plus atrophiques dans la MCL que dans la MA (*Vemuri et al.*, *2011b*).

b. Autres biomarqueurs IRM

L'IRM-DTI peut également être utile pour différencier la DFT de la MA avec des altérations de la SB frontale plus marquées chez les patients DFT (*Mahoney et al.*, *2014*).
Une étude longitudinale récente a évalué les changements de la SB à l'IRM-DTI chez les patients atteints de MA et MCL au cours d'un an et a constaté que les changements de la SB apparaissaient au début de la MCL et ne progressaient plus ensuite (*Firbank et al.*, *2016*) contrairement à la MA où le processus de dégénérescence de la SB continue pendant toute la progression de la maladie.

Des niveaux similaires d'hyperintensités de la SB ont été signalés dans la MA et la MCL (*Kenny et al.*, *2012*) alors qu'un plus grand nombre de microhémorragies disséminées («microbleeds») était signalé dans la MCL comparativement à la MA (*Peraza et al.*, *2014*).

Dans plusieurs études d'IRM en resting state, les régions occipitales et le précuneus présentaient moins de connectivité dans la MCL par rapport aux patients atteints de MA (*Galvin et al.*, *2011*; *Lowther et al.*, *2014*). Ce résultat reste à confirmer étant donné que d'autres études ont trouvé des résultats discordants (*Kenny et al.*, *2012*; *Peraza et al.*, *2014*).

2. Biomarqueurs en imagerie TEMP et TEP

La TEP et la TEMP sont également d'utilité au diagnostic différentiel (*Du et al.*, *2007*; *Seeley et al.*, *2008*).

La TEMP-DAT-Scan®, traceur fixant spécifiquement les transporteurs présynaptiques de la dopamine (DAT), a montré que la neurotransmission dopaminergique pré-synaptique dans la substantia nigra et le striatum était typiquement déficiente dans la MCL alors qu'aucun déficit n'était observé dans la MA (*Rohrer et al.*, *2011*). Cet examen permet surtout d'enrichir les critères diagnostiques de la MCL.

Le dépôt d'amyloïde évalué en TEP-amyloïde peut se produire dans des pathologies autres que la MA, telles que la MCL et l'angiopathie amyloïde, mais ne se retrouve pas dans certains autres troubles neurodégénératifs, tels que ceux du spectre DFT, de la Maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ) et d'autres pathologies (*Catafau and Bullich*, *2015*; *Frey and Petrou*, *2015*).

D'autres marqueurs d'imagerie cérébrale, tels que la TEMP-HMPAO et la TEP-FDG, soutiennent des signes corroborant l'atrophie focale. Ils peuvent aider à différencier la MA, la DFT, la DV et la MCL (*Yeo et al.*, *2013*).

Cliniquement, l'imagerie TEP-tau peut aussi apporter un soutien précieux au diagnostic différentiel précoce permettant ainsi de différencier les pathologies MA des non-MA et aussi de différencier le MCI du vieillissement normal (*Okamura et al.*, *2014*; *Shah and Catafau*, *2014*; *Villemagne et al.*, *2015*).

3. Biomarqueurs biologiques

Des modifications de concentrations des protéines du LCR ont été détectées jusqu'à des décennies avant l'apparition de symptômes cliniques dans la MA (*Thordardottir et al.*, *2015*). L'analyse du LCR semble de ce fait également pertinente dans le diagnostic différentiel.

Une association directe entre le déclin cognitif et la diminution de concentrations d'Aβ42 ou l'augmentation de protéines tau, P-tau chez des patients présentant un déficit cognitif léger (*Wolfsgruber et al.*, *2015*), n'est pas limitée à la MA, et est également rapportée dans la MCJ et la MCL (*Llorens et al.*, *2016*). Cependant, des niveaux élevés de concentrations de protéines P-tau sont pertinents dans le diagnostic de la MA, car ils permettent une discrimination entre la MA et la DFT, la MCL, la DV et la Maladie de Parkinson (*Hampel and Teipel*, *2004*; *Kaerst et al.*, *2013*).

De nombreuses études ont évalué le pouvoir discriminatoire des concentrations de protéines tau, P-tau et Aβ dans la MA et la DV. Une étude a montré que ces biomarqueurs du LCR pouvaient permettre de distinguer la MA de la DV avec une spécificité de 80% (*Kapaki et al.*, *2003*). Une méta-analyse a montré que les concentrations de protéines P-tau étaient beaucoup plus élevées dans la MA que dans la DV (*Tang et al.*, *2014*). D'autres études n'avaient cependant trouvé aucune différence significative de la concentration P-tau entre les patients atteints de MA et ceux atteints de DV (*Andreasen et al.*, *1998*; *Kaerst et al.*, *2013*).
Une diminution de concentration d'Aβ42 a été rapportée comme étant similaire entre la MA et la DV dans plusieurs études (*Formichi et al.*, *2010*; *Kaerst et al.*, *2013*). Ces résultats peuvent s'expliquer par des cas de DV ayant une pathologie amyloïde concomitante. Les ratios Aβ42 / P-tau (*de Jong et al.*, *2006*) et Aβ42 / Aβ40 (*Spies et al.*, *2010*) ont montré qu'ils pouvaient aider à discriminer une MA d'une DV. Ces ratios pourraient être utilisés pour pallier aux discordances observées lors d'évaluation de concentrations d'Aβ42 ou de P-tau seules dans le diagnostic différentiel de la MA et de la DV.

Les niveaux d'Aβ40 dans la MA, bien que non significativement différents de ceux des contrôles, sont significativement supérieurs à ceux détectés dans la DV et dans la MCL (*Spies et al.*, *2010*). Cependant, une étude antérieure avait montré que les concentrations de protéines Aβ dans le LCR ne permettaient pas de discriminer une MA d'une MCL (*Gómez-Tortosa et al.*, *2003*). Des explorations complémentaires sont nécessaires pour apporter un consensus aux résultats (notamment MA et DV) et aider au diagnostic différentiel en général.

PARTIE II - LES SPCD : CORRELATS NEURO-ANATOMIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

CHAPITRE 1 : TRAVAIL DE THESE N°1, LA REVUE DE LITTERATURE

1. Résumé du travail de thèse n°1

L'évaluation des changements anatomiques ou fonctionnels précédant ou associés aux SPCD pourrait aider à mieux comprendre les processus physiopathologiques sous-jacents liés à la MA. Ce travail de revue de littérature visait à mettre en évidence les principaux résultats d'associations significatives entre la neuroimagerie et les SPCD (NPS – Neuropsychiatric Symptoms dans l'article).

Cent dix-huit études, publiées de janvier 1990 à octobre 2015, ont été identifiées dans les bases de données PsycInfo, Embase, PubMed et Medline, en utilisant des mots clés liés au SPCD et aux techniques d'imagerie. En complément, une recherche manuelle a également été effectuée d'après les citations signalées et identifiées comme étant intéressantes dans les différents articles. Les troubles du comportement considérés sont ceux évalués par l'échelle Neuropsychiatric Inventory (NPI). Douze troubles ont ainsi été évalués. Une hypothèse par région a été posée pour évaluer les corrélats neuroradiologiques des SPCD, avec les régions frontale, temporale, occipitale, de l'insula et une région sous-corticale considérant aussi bien la substance grise que la substance blanche.

Aucune revue exhaustive de la littérature concernant les corrélats neuroradiologiques des SPCD n'avait été réalisée à notre connaissance.

Les symptômes de délires, d'apathie et de dépression ont été identifiés comme étant particulièrement associés aux changements cérébraux dans la MA. La plupart des études ont révélé une association entre les changements structurels et / ou métaboliques de la région frontale et les SPCD. Le cortex cingulaire antérieur a été, de façon intéressante, associé aux 12 SPCD. Dans une moindre mesure, les SPCD ont également été corrélés aux régions temporale, sous-corticale, pariétale et de l'insula. Un schéma a été proposé pour mettre en évidence l'hétérogénéité des résultats des régions impliquées. C'est dans ce cadre que l'hypothèse par région posée a priori dans la méthodologie pour évaluer les corrélats avait pris tout son sens : au sein d'une même région, plusieurs structures pouvaient être associées à

différents SPCD. Par ailleurs, pour un même trouble du comportement, plusieurs régions pouvaient également y être associées, soutenant la confirmation d'une participation de réseaux neuronaux avec un poids relatif plus marqué autour des régions fronto-temporo-sous-corticales.

De nombreux problèmes méthodologiques ont été identifiés avec des tailles d'échantillon souvent négligées et une utilisation de différentes techniques d'imagerie et d'approches méthodologiques pour analyser un même objectif ; rendant ainsi compliqué la notion de reproductibilité des résultats d'une étude à l'autre. Des solutions ont été proposées afin d'aider à réduire l'hétérogénéité des résultats et progresser sur les mécanismes physiopathologiques liés aux SPCD dans la MA.

2. La revue de littérature – Article n°1 publié

EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a review of 20 years of research

N. Boublay[a,b,c,f,*], A. M. Schott[c,d] and P. Krolak-Salmon[a,b,e,f,*]

[a]*Memory Clinical and Research Center of Lyon, Hospital of Charpennes, University Hospital of Lyon, Lyon;* [b]*University of Lyon, Lyon;* [c]*Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Lyon;* [d]*University Lyon 1, Lyon;* [e]*Clinical Research Centre CRC – VCF (Vieillissement – Cerveau – Fragilité), Hospital of Charpennes, University Hospital of Lyon, Lyon; and* [f]*INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France*

Keywords:
Alzheimer's disease, neuroimaging correlates, neuropsychiatric symptoms, review

Received 2 February 2016
Accepted 8 June 2016

European Journal of Neurology 2016, **23**: 1500–1509

doi:10.1111/ene.13076

Assessing morphological, perfusion and metabolic brain changes preceding or associated with neuropsychiatric symptoms (NPSs) will help in the understanding of pathophysiological underlying processes in Alzheimer's disease (AD). This review aimed to highlight the main findings on significant associations between neuroimaging and NPSs, the pathophysiology to elucidate possible underlying mechanisms, and methodological issues to aid future research. Research papers published from January 1990 to October 2015 were identified in the databases PsycInfo, Embase, PubMed and Medline, using key words related to NPSs and imaging techniques. In addition to a semi-systematic search in the databases, we also performed hand searches based on reported citations identified to be of interest. Delusions, apathy and depression symptoms were particularly associated with brain changes in AD. The majority of studies disclosed an association between frontal lobe structural and/or metabolic changes and NPSs, implicating, interestingly, for all 12 NPSs studied, the anterior cingulate cortex although temporal, subcortical and parietal regions, and insula were also involved. Given the high degree of connectivity of these brain areas, frontal change correlates of NPSs may help in the understanding of neural network participation. This review also highlights crucial methodological issues that may reduce the heterogeneity of results to enable progress on the pathophysiological mechanisms and aid research on NPS treatments in AD. Based on a broad review of the current literature, a global brain pattern to support the huge heterogeneity of neuroimaging correlates of NPSs in AD and methodological strategies are suggested to help direct future research.

Introduction

Neuropsychiatric symptoms (NPSs), also called behavioral and psychological symptoms of dementia, may be described as a heterogeneous range of psychological reactions, psychiatric symptoms and behaviors occurring in people with dementia of any etiology. Affecting more than 80% of patients during the course of Alzheimer's disease (AD) [1], NPSs are often the triggering events for the recognition of dementia and have been associated with several negative outcomes in AD including functional decline in instrumental activities of daily living [2], greater caregiver's distress and burden [3], higher hospitalization [4] and institutionalization [5] rates and worsened quality of life [6]. NPSs may be present at the earliest AD stages, whereas their severity progresses exponentially over the course of the disease [7].

Pathophysiological studies are difficult to assess because of huge heterogeneity in studied populations, in particular environmental changes, neurochemical abnormalities, past psychiatric history (including pre-

Correspondence: N. Boublay, Hôpital des Charpennes, 27 rue Gabriel Péri, 69100 Villeurbanne, France (tel.: +33 427 856 302; fax: +33 427 859 267; e-mail: nawele.boublay@chu-lyon.fr).
*These authors have contributed equally to the paper.

© 2016 EAN

morbid personality), social history, family history and genetic susceptibility factors [8], which influence NPSs. Structural and metabolic neuroimaging studies provide crucial clues to understand the pathophysiology of the most disabling NPSs. Given the high degree of connectivity of most multimodal areas depicted in the first neuroimaging studies on NPS correlates, large neural networks must be considered, often in frontal, associative temporal and subcortical regions [9,10].

We provide an extensive review to highlight:

1. the main findings on significant associations between neuroimaging and NPSs,
2. the pathophysiology to elucidate possible underlying mechanisms, and
3. the methodological issues to assist with future research.

Methods

This review was conducted according to Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.

Research papers published from January 1990 to October 2015 were identified in the databases PsycInfo, Embase and PubMed, using the following terms: 'Alzheimer disease', 'mild cognitive impairment', 'dementia', 'apathy', 'delusions', 'depression', 'agitation', 'hallucination', 'anxiety', 'elation', 'euphoria', 'disinhibition', 'irritability', 'aberrant motor behavior', 'wander*', 'night time', 'sleep', 'appetite', 'eat', 'magnetic resonance imaging', 'MRI', 'positron emission tomography', 'PET', 'single photon emission computed tomography', 'SPECT' and 'computed tomography', 'CT'. Abstracts were reviewed to assess the relevance of the articles. In addition, we also performed hand searches based on reported citations identified to be of interest. We reviewed data qualitatively because different neuroimaging techniques and methodological approaches were compared.

Twelve NPSs were considered and six regions have been defined: the frontal, temporal, parietal and occipital lobe, the insula and the subcortical white and gray matter. The term 'changes' was used to equate anatomic (volumetric), perfusion and metabolic abnormalities.

Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms

A total of 118 studies in over 20 years were identified in the assessment of neuroimaging correlates of NPSs. Studies of neuroimaging associations of NPSs are mentioned explicitly in Supporting Information Table S1. In the 118 reported studies, 283 significant neuroimaging associations of NPSs were identified (Fig. 1).

Delusions, apathy and depression were the most prevalent NPSs associated with brain changes. Results are consistent with several studies finding that these NPSs were the most common behavioral manifestations in patients with AD [11,12]. In this review, delusion was the symptom most associated with brain changes but, within the literature not necessarily related to neuroimaging, apathy was the most prevalent symptom in AD. Irritability, appetite disorder, sleep disturbances and elation/euphoria were the rarest symptoms associated with neuroimaging.

The NPSs were mostly associated with frontal region changes, predominantly to the anterior cingulate cortex (ACC) and orbitofrontal cortex (OFC). The least highlighted brain changes associated with NPSs were found in the insula and occipital region.

Delusions

Affecting 30–40% of patients [13], delusions are common in AD and are generally a sign of a worse prognosis [14]. Attentional, visuoperceptual and memory deficits contribute to delusions with paranoid features [15]. The link between delusions and hippocampic atrophy supports the hypothesis of a memory involvement in the genesis of delusions. Frontal, especially OFC and ACC, temporal and subcortical structures may be considered as part of a collaborative network associated with the genesis of delusions. Breakdown in the function of and connectivity among these multimodal associations was associated with delusions [16].

Apathy

Apathy is defined as a loss of the ability to initiate a motivated behavioral response. This is a complex concept including several dimensions such as behavior, emotion and cognition. Apathy has been shown to be the most common behavioral symptom in AD, its prevalence reaching 40–60% in some series [17]. This behavioral disorder is detectable in a high proportion of patients with mild cognitive impairment and may be considered as an early clinical marker of developing dementia.

Frontal metabolism [18] and both plaque burden [2] and neurofibrillary tangles [19] in the ACC at autopsy have been correlated with apathy scores in patients with AD. Apathy is a hallmark behavior in patients with lesions in the ACC [20] and has been

© 2016 EAN

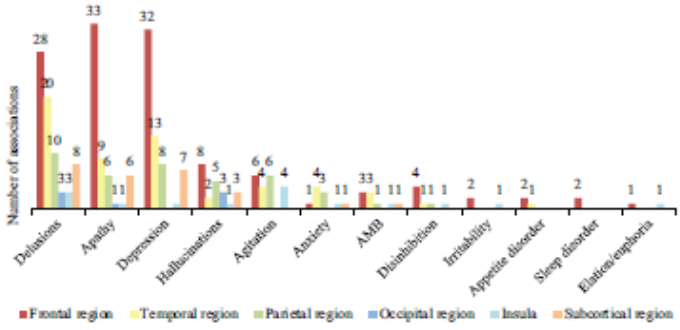


Figure 1 Number of associations between neuropsychiatric symptoms and brain regions. A total of 283 associations (including nine associations not related to a specific region) were identified. AMB, aberrant motor behavior.

seldom associated with additional structures such as parietal and temporal regions [21,22]. Interestingly, neuroimaging changes associated with apathy are all located on the path between the basal ganglia and frontal cortex.

Depression

The prevalence of depression ranges from 20% to 45% in the AD population [23]. Links between depression and dementia are complex. Depression should be considered (i) as a risk factor for clinical AD as it is linked to cognitive reserve impairment and thus a shortening of the asymptomatic phase of the disease [24] and (ii) as a comorbid with dementia favored by neural lesions and psychological reaction to disability [25]. It has been suggested that the presence of depression can precede the development of cognitive decline in AD [26] and may accelerate the rate of this cognitive decline [27]. On the one hand, a significant correlation between hippocampal atrophy and depression may be mediated by concomitant atrophy in the ACC. A direct impact of depression on the integrity of episodic memory-related brain structures has been suggested, involving cortisol-related neural consequences [28]. On the other hand, primary depression has been associated with frontal and cingulate changes in AD, which is consistent with reports on neurological focal lesion depression [29].

Other neuropsychiatric symptoms associated with neuroimaging

There are few studies on the association between the other NPSs and neuroimaging observed in AD but all have been found to have an association with ACC changes.

As the ACC has extensive projections to the prefrontal cortex, insula, premotor cortex, amygdala, entorhinal cortex, parahippocampus, hippocampus, hypothalamus/thalamus and brainstem [30], dysfunction anywhere along this communicating network may result in NPSs.

Lateralization

Neuroimaging correlates with NPSs were identified in 83 associations for the right hemisphere and 86 for the left hemisphere. Predominantly right-side changes are associated with delusions, disinhibition, irritability, elation and sleep disorder, and predominantly left-side changes are associated with apathy, agitation, hallucinations and appetite disorder. The changes in the two hemispheres are involved in the same proportions for depression, aberrant motor behavior and anxiety.

Whereas the left frontal activity is related to positive emotion and approach motivation, the right frontal activity is related to negative emotion [31]. The two hemispheres compete and cooperate with each other to maintain an online balance of two fundamentally opposed dispositions [32]. Descriptive results show left-side dominance of neuroimaging correlates of NPSs. The importance of left hemisphere dysfunction in the genesis of apathy has been suggested in the literature. In a study of 31 autopsies of patients with a diagnosis of definite AD, a significant association between apathy and the amount of neurofibrillary tangles in the left ACC was reported [2]. The left prefrontal cortex and paralimbic frontal structures have been repeatedly demonstrated to be the most crucial sites involved in depression [33]. However, the published findings on brain changes in lateralization related to depressive symptoms in AD are conflicting. Levy-Cooperman *et al.* [34] showed a decrease of regional cerebral blood flow in the right dominant dorsolateral and superior prefrontal regions, and several studies demonstrated right ACC changes related to depression [32]. Links between the right brain

© 2016 EAN

dysfunction and the development of delusional misidentification phenomena have been suggested [35]. The right hemisphere is dominant for the regulation of higher social and emotional behaviors [36]. The association between behavior and the right hemisphere also supports results from other studies on dementia [18].

Pathophysiology

The global brain pattern proposed in Fig. 2 supports the huge heterogeneity of neuroimaging correlates of NPSs in AD. The results of brain changes are part of a well-known fronto-temporal-subcortical network, which is selectively involved in the higher level control of complex human behaviors [37]. Although neural networks are involved in NPS manifestations, the frontal region, the most commonly affected area, should draw particular attention. Moreover, the ACC is, interestingly, associated with all 12 NPSs, although this structure is anatomically quite heterogeneous in its function [38]. The role of frontal regions is supported in the regulation of behavior and emotions in patients with AD, which is consistent with findings in other neurological disease [39–41] and in the healthy elderly [42].

A frontal predominance

The ACC is known as a crossroads in a wide cortico-subcortical network [43]. Two major functional and anatomical networks have been studied in neurodegenerative diseases, i.e. the default mode network (DMN) and salient network (SN). The DMN is a posterior network including the hippocampus, posterior cingulate cortex/precuneus complex, lateral parietal cortex and rostromedial prefrontal cortex [44]. Regions of the DMN seem to participate in episodic memory and visuospatial imagery [45]. The SN is a large anterior network that includes the ACC, OFC, insula, amygdala and striatum. The SN seems to be related to socially/emotionally relevant information processing [46]. The ACC serves as an interface between emotions [47], motor control [48], cognition [49] and in intentional and motivated behavioral responses [50].

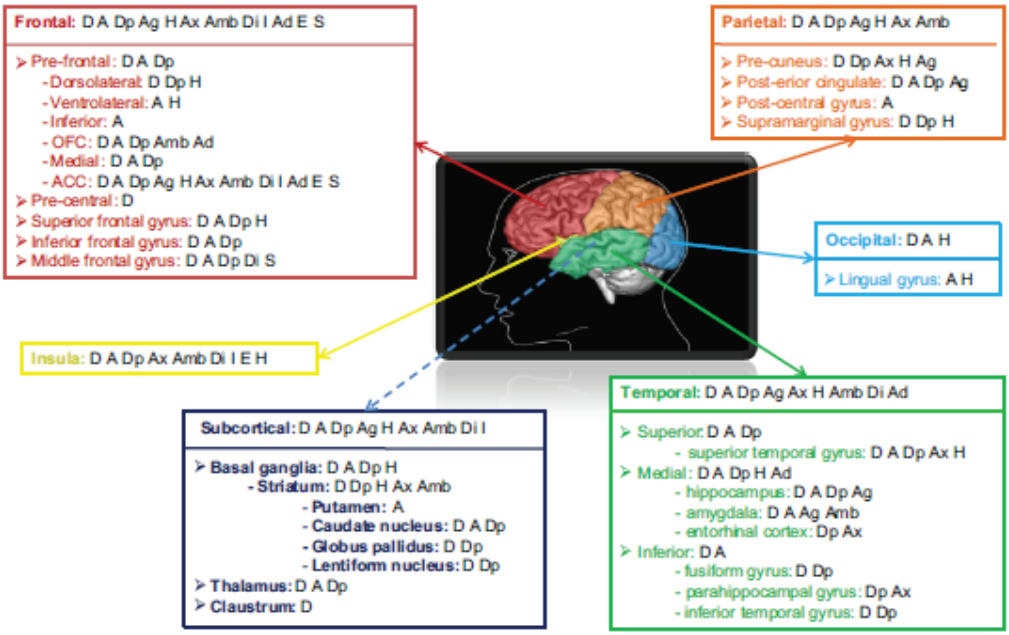


Figure 2 Associations between neuropsychiatric symptoms and brain regions. D, delusions; A, apathy; Dp, depression; Ag, agitation; H, hallucinations; Ax, anxiety; Amb, aberrant motor behavior; Di, disinhibition; I, irritability; Ad, appetite disorders; E, euphoria; S, sleep disorders. ACC, anterior cingulate cortex; OFC, orbitofrontal cortex.

© 2016 EAN

The ACC has strong connections with the OFC that is defined as part of the prefrontal cortex and integrates sensory inputs [51,52]. The OFC circuits, in particular, may provide information regarding the emotional relevance of external stimuli to the ACC circuit from internal and external environments [53] and allow the integration of limbic drives with social context [54]. According to Wallis *et al.* [55], the OFC plays a key role in processing reward and integrates multiple sources of information to derive a value signal that can be held in working memory. The lateral prefrontal cortex can thus participate in planning behavior.

Network involvement

Neurotransmitters found to be involved in behavior may explain the involvement of the fronto-temporal subcortical network. Deficiencies in central cholinergic, noradrenergic, serotonergic and dopaminergic systems may play a critical role in clinical manifestation of NPSs in AD.

The cholinergic system represents one of the most important neuromodulatory neurotransmitter systems in the brain. The cholinergic projections from the nucleus basalis of Meynert to the frontal limbic cortical regions, medial dorsal nucleus of the thalamus and midline thalamus appear to participate in various NPS manifestations of AD [56] and particularly in apathy [53].

The dopaminergic neuron system is also important in pathological behavioral symptoms. Dopamine terminal projections are able to modulate the efficacy of cortico-striatal synapses [57], which have been linked to behavioral choice in healthy subjects [58]. Volkow *et al.* [59] mentioned the association between decline in dopamine activity and impairment in cingulate metabolism and particularly in the ACC.

Disruption of the chemical neuroanatomy related to the frontal-temporal lobe basal ganglia ventral brainstrem circuitry may also result in dysfunction of the serotonergic system [60], which is shown to be implicated in the occurrence of some NPSs.

Suggested methodological strategies

The demographic characteristics of selected studies are given in Table 1.

Some studies were unable to find associations between NPSs and neuroimaging changes (11 of 118 studies). Negative results may be due to methodological issues identified in the review.

Methodological approaches

As the sample size differs from one study to another (Table S1), an increase of sample size is recommended to assess both neuroimaging associations with specific NPSs and all NPSs. Also, the review highlights the large number of scales that could be used to assess NPSs (Table 2). Future studies should consider validated scales to evaluate specific NPSs. Different techniques and data analysis approaches were also used to assess brain changes (Table 3). Hybrid imaging, which is an integrated technology that combines functional/molecular imaging and structural imaging technologies [61], may be the best way to study multivariant NPSs and overcome the heterogeneity of imaging techniques and analysis software [62].

Co-occurrence of neuropsychiatric symptoms

Pharmacological studies have shown that drugs have an effect on behavioral features in dementia when neuropsychiatric subsyndromes are considered but not when individual symptoms are considered.

Apathy and depression may commonly co-occur but must not be misdiagnosed [63]. Loss of interest, which is a major dimension of apathy, is also a depressive symptom in the description of major depressive state of the DSM-IV. In the geriatric depression scale (GDS), there is an apathy dimension and both depression and apathy are characterized by

Table 1 Study population characteristics

	AD dementia	AD MCI	Healthy control group
Number of studies	108	18	24
Number of patients [mean (range)]	58 (9–259)	128 (16–395)	46 (7–229)
Gender (F/M)[a]	36/22	52/76	26/20
Age [mean (range)]	74.3 (64.4–80.8)	73.1 (69.4–75.4)	72.5 (63.9–78.8)
MMSE score [mean (range)]	19.6 (14.05–23.7)	26.4 (22.4–28.6)	28.7 (28.1–30)

AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, mini-mental state examination to assess global cognition. [a]Mean of study population size.

© 2016 EAN

Table 2 Neuropsychiatric symptom (NPS) scale: number of studies (*n*)

NPS assessment	
For all NPSs (*n*)	Neuropsychiatric inventory (67)
	Behavioral pathology in Alzheimer's disease rating scale (6)
	Neurobehavioral rating scale (4)
	Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease behavior rating scale for dementia (2)
	Brief psychiatric rating scale (2)
	Geriatric mental state schedule (2)
	Dementia behavior disturbance scale (1)
	Present state examination (1)
	Stockton geriatric rating scale (1)
	Scale for the assessment of negative symptoms in Alzheimer's disease (1)
For specific NPS (*n*)	Clinical interview (16)
	Geriatric depression scale (14)
	Hamilton rating scale for depression (12)
	Cornell scale for depression in dementia (4)
	DSM-IV
	Apathy inventory (4)
	Montgomery–Asberg depression rating scale (4)
	Apathy evaluation scale (3)
	Apathy scale (3)
	Cohen–Mansfield agitation inventory (1)
	Irritability scale (1)

Some studies used more than one scale to assess NPSs and more than one neuroimaging approach.

Table 3 Neuroimaging assessments: number of studies (*n*)

	Imaging approach				
Imaging technique	Volumetric (VBM)	ROI	Rating scale	Cortical thickness	Other
MRI ($n = 60$)	19 (17)	14	17	6	10
SPECT ($n = 39$)	7 (5)	18	0	0	15
PET ($n = 19$)	7 (6)	14	0	0	1
CT scan ($n = 7$)	0	1	3	0	3

Some studies used more than one imaging technique or method. Rating scales are visual, i.e. age-related white matter change scale, Fazekas scale or Scheltens' scale. CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; ROI, region of interest; SPECT, single photon emission computed tomography; VBM, voxel-based morphometry.

the loss of initiative, psychomotor slowing and lack of energy [64].

It is important to note, however, that apathy must be distinguished from depression. Apathy and depression have a different neuroanatomical basis in AD, which corroborates different presumed psychiatric and neurological pathophysiological dynamics [65]. Consistently, apathy and depression have dissociating clinical features in Huntington's disease [66] and Parkinson's disease [67].

Apathy and disinhibition symptoms have been shown to occur together. The frontal regions associated with both symptoms are closely linked to emotional processing and sometimes behave similarly in functional imaging paradigms [68].

Anxiety and sleep disturbances often co-occur in patients with AD [69] and may be linked to common pathological processes occurring in the white matter [70].

Defining an *a-priori* hypothesis of symptom clusters and associating them with neuroimaging may help to better identify brain correlates of NPSs.

Vascular risk factor correlate to neuropsychiatric symptoms

Specific associations between white matter lesions regardless of regions and NPSs were highlighted in 43 of the 283 associations. White matter lesions are regarded as being suggestive of vascular pathology. Given the current literature demonstrating a strong relationship between vascular risk factors and the prevalence of white matter hyperintensities [71], the evidence points to the possibility of vascular risk having a moderating effect on the relationship between NPSs and white matter disease [72]. Studies provide additional evidence that vascular copathology, multi-infarct lesions or small vessel disease are associated with the emergence of symptoms of anxiety [70], depression [63] and sleep disturbances [73] in patients with AD. Stroke and vascular risk factors, such as hypertension, have been associated with apathy [74] and depression [75].

Including the assessment of vascular lesions as a systematic evaluation of white matter changes or, if it is not feasible, considering the effect of vascular risk factors in statistical analysis models may better highlight specific associations between neuroimaging and NPSs.

Subsymptoms

The NPS studies mainly considered each symptom as a single entity. However, some NPSs have been described with subdivision within one symptom in AD. For example, delusions were identified to have different subtypes such as delusions of persecution, theft, abandonment, jealousy, phantom boarder symptoms (belief that some people are in his/her house although no one is actually there), misidentification of people, belief that his/her house is not his/her home, delusions relating to the television (i.e. the belief that television or magazine images or reports are actually present in the home), delusional,

© 2016 EAN

misidentification of a mirror image and the belief that a deceased family member is still alive [76–79]. In the same way, depression can be represented by melancholic and atypical symptoms [80]. The use of different scales may be required to assess the entirety of these subsyndromes. Most of the studies disclosing dorsolateral frontal region changes linked to depressive symptoms in AD used the Neuropsychiatric Inventory (NPI) depression scale [33]. A study using GDS found hypoperfusion in the left inferior frontal region [81]. These inconsistent results may reflect the fact that GDS scores were capturing somatic and behavioral dimensions as subjective scores, and NPI depression scores were capturing only the affective dimension as objective scores, thus assessing different dimensions of depression.

The existence of different NPS scales may explain the heterogeneity of findings. To complete global evaluation with the NPI scale (the most commonly used), dedicated scales should explore different dimensions within the same symptom.

Disease stage

Previous studies have established that the incidence of NPSs increases with disease progression [82]. The investigation of patients at different stages of the disease may be seen as a limitation in terms of the full development of NPS symptomatology. For example, delusions are rarely observed at terminal stages of dementia. Indeed, patients need to be relatively cognitively preserved in order to elaborate the context of their delusions [83]. Agitation tends to occur later in the progression of AD [84]. Hallucinations seem to be more present at a moderate stage of AD disease [83]. Apathy has been shown to appear early in AD pathology, even earlier than in patients with mild cognitive impairment [85]. Considering the stage of the disease as a cofactor in statistical analysis models would help to disclose specific links between neuroimaging findings and NPSs.

Pharmacological therapeutic effects

Although treatments of NPSs have not been standardized and currently entail various pharmacological and non-pharmacological approaches, some therapeutics have been shown to modify the natural characteristics of some NPSs [86,87]. For example, a double-blind and placebo-controlled study suggested that memantine and donepezil may be effective in the improvement of NPSs in patients with mild to moderate AD [88]. Pharmacologically treated patients with AD were included in neuroimaging studies exploring brain changes correlated to NPS studies. Also, the influence of drugs may be considered as a cofactor in statistical analysis models.

Conclusion and future research directions

The huge heterogeneity of findings on brain changes associated with NPSs supports the main disruption of fronto-temporal-subcortical networks.

Assessment of neuroimaging correlates of NPS manifestations should enter into a model including several cofounding factors in order to help future research directions. Aspects that deserve further consideration would be frontal region involvement and pharmacological treatments.

The frontal region seemed to be of crucial interest in NPS manifestation. More precisely, the ACC merits further exploration. No study has assessed exclusively ACC correlates of NPSs in AD.

Few studies have investigated the impact of drug treatments on NPSs relating to neuroimaging changes. Only three were identified in the selected studies in this review. A positron emission tomography study revealed that the binding potential of dopamine receptor was increased after administration of risperidone, a serotonin–dopamine antagonist, associated with improved night-time sleeping hours and with reduced aggressiveness and aberrant motor behavior [89]. Symptoms of dysphoria, anxiety and apathy significantly improved after treatment with donepezil, a selective acetylcholinesterase inhibitor, in the responder group, which has significantly higher cerebral blood flow in the premotor and parietotemporal cortices [90]. Responders to donepezil had significantly reduced irritability, disinhibition and euphoria than non-responders and significantly lower lateral orbitofrontal and dorsolateral frontal perfusion bilaterally [91].

Acknowledgements

The authors sincerely thank Romain Bouet for supplying the brain in Fig. 2, Thomas Liles for correcting the English, Florience Bouriot and Yanis Mimouni for supplying articles, and Pierre-Adrien Bolze for skillful assistance.

Disclosure of conflicts of interest

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

© 2016 EAN

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Detailed brain change correlates of neuropsychiatric symptoms (NPSs) in Alzheimer's disease (AD).

References

1. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; **351:** 56–67.
2. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, *et al.* Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001; **49:** 355–361.
3. Germain S, Adam S, Olivier C, *et al.* Does cognitive impairment influence burden in caregivers of patients with Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2009; **17:** 105–114.
4. Voisin T, Andrieu S, Cantet C, Vellas B, REAL.FR Group. Predictive factors of hospitalizations in Alzheimer's disease: a two-year prospective study in 686 patients of the REAL.FR study. *J Nutr Health Aging* 2010; **14:** 288–291.
5. Rocca P, Leotta D, Liffredo C, *et al.* Neuropsychiatric symptoms underlying caregiver stress and insight in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; **30:** 57–63.
6. Missotten P, Squelard G, Ylieff M, *et al.* Relationship between quality of life and cognitive decline in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; **25:** 564–572.
7. M F-M, Molano A, Castro J, Zarranz JJ. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, and its relationship with cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2010; **7:** 517.
8. Casanova MF, Starkstein SE, Jellinger KA. Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta Neuropathol* 2011; **122:** 117.
9. Guimarães HC, Levy R, Teixeira AL, Beato RG, Caramelli P. Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; **66:** 436–443.
10. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 2002; **53:** 647–654.
11. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; **157:** 708–714.
12. Lee DY, Choo IH, Kim KW, *et al.* White matter changes associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; **18:** 191–198.
13. Shinno H, Inagaki T, Miyaoka T, *et al.* A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2007; **260:** 132–138.
14. Stern Y, Mayeux R, Sano M, Hauser WA, Bush T. Predictors of disease course in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1987; **37:** 1649–1653.
15. Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, Pestell SJ, Gemmell HG, Venneri A. Delusions in Alzheimer's disease: spet evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex* 1999; **35:** 549.
16. Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B, *et al.* Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: a positron emission tomography study in Alzheimer disease. *Biol Psychiatry* 1995; **38:** 438–449.
17. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; **288:** 1475–1483.
18. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005; **128:** 2612–2625.
19. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; **21:** 144–147.
20. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; **118** (Pt 1): 279–306.
21. Kile SJ, Ellis WG, Olichney JM, Farias S, DeCarli C. Alzheimer abnormalities of the amygdala with Klüver-Bucy syndrome symptoms: an amygdaloid variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; **66:** 125–129.
22. Förstl H, Burns A, Levy R, Cairns N, Luthert P, Lantos P. Neuropathological correlates of behavioural disturbance in confirmed Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1993; **163:** 364–368.
23. Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, de Gracia Blanco M, Vilarrasa AB. Grouping and trajectories of the neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease, part I: symptom clusters. *J Alzheimers Dis* 2010; **22:** 1157.
24. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; **11:** 1006–1012.
25. Raskind MA. Diagnosis and treatment of depression comorbid with neurologic disorders. *Am J Med* 2008; **121:** S28–S37.
26. Jicha GA, Carr SA. Conceptual evolution in Alzheimer's disease: implications for understanding the clinical phenotype of progressive neurodegenerative disease. *J Alzheimers Dis* 2010; **19:** 253–272.
27. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Wysocki M, *et al.* Cognitive decline in patients with dementia as a function of depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; **19:** 357–363.
28. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 2002; **159:** 1424–1427.
29. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, *et al.* Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; **46:** 243–250.
30. Arikuni T, Sako H, Murata A. Ipsilateral connections of the anterior cingulate cortex with the frontal and

© 2016 EAN

medial temporal cortices in the macaque monkey. *Neurosci Res* 1994; **21:** 19–39.
31. Ismail Z, Nguyen M-Q, Fischer CE, Schweizer TA, Mulsant BH. Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2012; **202:** 89–95.
32. Minnix JA, Kline JP, Blackhart GC, Pettit JW, Perez M, Joiner TE. Relative left-frontal activity is associated with increased depression in high reassurance-seekers. *Biol Psychol* 2004; **67:** 145–155.
33. Hirono N, Mori E, Ishii K, *et al*. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; **50:** 380–383.
34. Levy-Cooperman N, Burhan AM, Rafi-Tari S, *et al*. Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer disease. *J Psychiatry Neurosci* 2008; **33:** 218–226.
35. Shanks MF, Venneri A. Thinking through delusions in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 2004; **184:** 193–194.
36. Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999; **3:** 11.
37. Serra L, Perri R, Cercignani M, *et al*. Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *J Alzheimers Dis* 2010; **21:** 627–639.
38. Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992; **2:** 435–443.
39. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994; **165:** 333.
40. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; **125:** 391–403.
41. Gur RE, Keshavan MS, Lawrie SM. Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophr Bull* 2007; **33:** 921–931.
42. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, *et al*. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2004; **161:** 99–108.
43. Mega MS, Cummings JL. The cingulate and cingulate syndromes. In: Trimble MR, Cummings JL, eds. *Contemp. Behav. Neurol*. Woburn: Butterworth-Heinemann, 1997: 189–222.
44. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98:** 676–682.
45. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, *et al*. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2010; **133:** 1352–1367.
46. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, *et al*. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; **27:** 2349–2356.
47. Peng H, Zheng H, Li L, *et al*. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2012; **136:** 249–257.
48. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000; **288:** 1835–1838.
49. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2001; **2:** 417–424.
50. Zhou J, Seeley WW. Network dysfunction in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: implications for psychiatry. *Biol Psychiatry* 2014; **75:** 565–573.
51. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 1992; **360:** 339–340.
52. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron* 2002; **33:** 653–663.
53. Mori T, Shimada H, Shinotoh H, *et al*. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85:** 449–455.
54. Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, *et al*. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013; **9:** S95.e1
55. Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 2007; **30:** 31–56.
56. Minger SL, Esiri MM, McDonald B, *et al*. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology* 2000; **55:** 1460–1467.
57. O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 2002; **33:** 815–826.
58. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 2006; **442:** 1042–1045.
59. Volkow ND, Logan J, Fowler JS, *et al*. Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *Am J Psychiatry* 2000; **157:** 75–80.
60. Kim JS, Choi-Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology* 2000; **54:** 1805–1810.
61. Hricak H, Choi BI, Scott AM, *et al*. Global trends in hybrid imaging. *Radiology* 2010; **257:** 498–506.
62. Burhan AM, Marlatt NM, Palaniyappan L, Anazodo UC, Prato FS. Role of hybrid brain imaging in neuropsychiatric disorders. *Diagnostics (Basel)* 2015; **5:** 577–614.
63. Palmqvist S, Sarwari A, Wattmo C, *et al*. Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; **32:** 417–423.
64. Adams KB. Depressive symptoms, depletion, or developmental change? Withdrawal, apathy, and lack of vigor in the Geriatric Depression Scale. *The Gerontologist* 2001; **41:** 768–777.
65. Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, *et al*. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *NeuroImage* 2001; **13:** 896–902.
66. Naarding P, Janzing JGE, Eling P, van der Werf S, Kremer B. Apathy is not depression in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; **21:** 266–270.
67. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Fernandez HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and

© 2016 EAN

depression in Parkinson disease. *Neurology* 2006; **67:** 33–38.
68. Simpson JR, Drevets WC, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98:** 688–693.
69. Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2005; **6:** 347–352.
70. Berlow YA, Wells WM, Ellison JM, Sung YH, Renshaw PF, Harper DG. Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; **25:** 780–788.
71. Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, *et al*. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 2006; **67:** 2192–2198.
72. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; **341:** c3666.
73. Aharon-Peretz J, Masiah A, Pillar T, Epstein R, Tzischinsky O, Lavie P. Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1991; **41:** 1616–1619.
74. Treiber KA, Lyketsos CG, Corcoran C, *et al*. Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Int Psychogeriatr* 2008; **20:** 538–553.
75. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain* 1984; **107**(Pt 1): 81–93.
76. Förstl H, Burns A, Jacoby R, Levy R. Neuroanatomical correlates of clinical misidentification and misperception in senile dementia of the Alzheimer type. *J Clin Psychiatry* 1991; **52:** 268–271.
77. Hirono N, Mori E, Ishii K, *et al*. Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; **10:** 433–439.
78. Cook SE, Miyahara S, Bacanu S-A, *et al*. Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for subtypes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; **11:** 406–413.
79. Nakano S, Yamashita F, Matsuda H, Kodama C, Yamada T. Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; **21:** 16–21.
80. Fountoulakis KN, Iacovides A, Gerasimou G, *et al*. The relationship of regional cerebral blood flow with subtypes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **28:** 537–546.
81. Honda H, Terada S, Sato S, *et al*. Subjective depressive mood and regional cerebral blood flow in mild Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2014; **26:** 817–823.
82. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; **46:** 130–135.
83. Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* 2005; **162:** 2022–2030.
84. Gonfrier S, Andrieu S, Renaud D, Vellas B, Robert PH. Course of neuropsychiatric symptoms during a 4-year follow up in the REAL-FR cohort. *J Nutr Health Aging* 2012; **16:** 134–137.
85. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007; **68:** 1596–1602.
86. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, *et al*. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998; **155:** 1512–1520.
87. Street JS, Clark WS, Gannon KS, *et al*. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; **57:** 968–976.
88. Howard R, McShane R, Lindesay J, *et al*. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; **366:** 893–903.
89. Meguro K, Meguro M, Tanaka Y, Akanuma K, Yamaguchi K, Itoh M. Risperidone is effective for wandering and disturbed sleep/wake patterns in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; **17:** 61–67.
90. Tanaka M, Namiki C, Thuy DHD, *et al*. Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2004; **225:** 135–141.
91. Mega MS, Dinov ID, Lee L, *et al*. Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; **12:** 209–218.

© 2016 EAN

eTable 1
Detailed brain changes correlates of NPS in AD

NPS items	Neuroimaging markers	Structures associated	Nb of patients	Study
Delusions	***Structural brain changes***			
	Lacunes	Left basal ganglia	259	(1)
	WM changes / WMH	Bilateral frontal, parieto-occipital region and left basal ganglia	55	(2)
		-	163	(3)
	Lower FA	Left parieto-occipital regions on the body of the corpus callosum and in the superior temporal gyrus WM	25	(4)
	Atrophy	Right hippocampus	27	(5)
		Medial temporal lobe	41	(6)
		Medial temporal lobe	41	(7)
		Right frontal lobe	128	(8)
		Frontal and temporal asymmetry of brain	41	(7)
		Frontal and temporal asymmetry of brain	41	(9)
	Decreased GM density	Left frontal lobe, in the right frontoparietal cortex and left claustrum	31	(10)
	Reduced cortical thickness	Left medial OF and left superior temporal regions	113	(11) (11)
	Perfusion changes			
	Hypoperfusion	Prefrontal cortex, ACC, inferior to middle temporal cortices and parietal cortex of the right hemisphere	64	(12)
		Right medial posterior parietal region	18	(13)
		Dorsolateral frontal, left anterior cingulate, and left ventral striatal regions along with the left pulvinar and dorsolateral parietal cortex	30	(14)
		Left frontal lobe	46	(15)
		Right frontal	45	(16)
		Left dorsolateral prefrontal and left medial temporal cortex	9	(17)
		Right frontal and right limbic regions	33	(18)
		Right infero-lateral prefrontal cortex	103	(19)
		Right temporal pole, precuneus, frontal regions, bilateral thalami and left posterior cingulate gyrus	25	(20)
	Hyperperfusion	Medial frontal and precentral regions, insula, thalamus, middle frontal gyrus, left inferior frontal regions and cingulate gyrus	25	(20)
	Decreased rCBF	Right anterior insula	35	(21)
		Left and right temporal lobes	45	(22)
		Temporal poles, right inferior temporal gyrus, right parahippocampal gyrus, insula and right amygdala	54	(23)
		Lower prefrontal blood flow	22	(24)
		Right anterior temporal	15	(25)
	Metabolic changes			
	Hypometabolism	Right lateral frontal cortex, OFC, and bilateral temporal cortex	88	(26)
		ACC	30	(27)
		OFC and cingulate areas bilaterally and left medial temporal areas	24	(28)
		Right superior dorsolateral frontal cortex, the right inferior frontal pole, bilateral ACC	25	(29)
	Hypermetabolism	Bilateral superior temporal and inferior parietal	24	(28)

		Right lateral OF region	25	(29)
		Left inferior temporal gyrus	53	(30)
		ACC	30	(27)
	Receptor changes			
	Increased striatal dopamine receptor	Striatum	23	(31)
Apathy	***Structural brain changes***			
	WM changes / WMH	Frontal region	79	(32)
		WM lesions in the anterior thalamic	31[#]	(33)
	Lower FA	Left ACC	51	(34)
		Right ACC, right thalamus, and bilateral parietal regions	21	(35)
		ACC	23	(36)
	Atrophy	Bilateral ACC and left medial frontal cortex	35	(37)
		Ventromedial OFC and left insula	17	(38)
	Decreased GM density	ACC and frontal cortex bilaterally, the head of the left caudate nucleus and in bilateral putamen.	31	(10)
	Reduced cortical thickness	Left caudal ACC, left lateral OFC, left superior and ventrolateral frontal regions	111	(39)
		Inferior temporal region	188	(40)
	Perfusion changes			
	Hypoperfusion	Anterior cingulate region	28	(41)
		Left anterior cingulate, right inferior and medial gyrus frontalis, left orbitofrontal gyrus and right gyrus lingualis	30	(42)
		Right OFC and left ACC	51	(43)
		Right amygdala, temporal, posterior cingulate, right superior frontal, postcentral and left superior temporal gyri	36	(44)
		bilateral basal ganglia	38	(45)
		Right temporo-parietal	40	(46)
		Right ACC and right frontal and inferior temporal lobes	31	(47)
		Right cingulate region	20	(48)
		Left and right superior OFC, and in left middle frontal gyrus	30	(49)
	Hyperperfusion	Right and left hippocampi, left medial superior temporal gyrus, and right and left middle medial temporal cortex	51	(43)
	Decreased rCBF	Anterior temporal, OFC and ACC	31	(50)
	Metabolic changes			
	Hypometabolism	Left OF regions	53	(51)
		Posterior cingulate cortex	65[#]	(52)
		Bilateral ACC extending to the medial OF region	41	(53)
	Aβ deposition	Bilateral frontal and right ACC	28	(54)
	Dopamine transporter uptake	Bilateral putamen	14	(55)
Depression	***Structural brain changes***			
	Lacunes	Right basal ganglia	259	(1)
	WM changes / WMH	Basal ganglia, thalamus	162	(56)
		frontal region	28	(57)
		Frontal, parietal, temporal WM atrophy	243[#]	(58)
		larger volume of right parietal WMH	79	(32)
		lesions anterior to the genu of the corpus callosum hyperintensities	31	(59)
		Deep WM changes	86	(60)
		Higher frontal WMH scores	45	(61)
		Volume in the frontal lobe	93	(62)

		Lower FA	ACC	23	(36)
		Atrophy	Medial temporal lobe	37	(63)
			Left inferior temporal gyrus and right hippocampal gyrus	49	(64)
			Right hippocampal	100	(65)
			Right frontal, temporal and insular cortices	33	(66)
		Decreased GM density	Caudate nucleus and lentiform nucleus	127	(67)
		Reduced cortical thickness	Left superior and inferior temporal gyri and fusiform gyrus and supramarginal gyrus (inferior parietal lobe)	148/41*	(68)
			Prefrontal and temporal areas	53	(69)
			Entorhinal cortex and atrophy in ACC	334[#]	(70)
Depression (next)		Higher functional connectivity	Right hippocampal	29[#]	(71)
		Decreased resting-state regional brain activity	Right precentral gyrus, right superior frontal gyrus, right middle frontal gyrus, and right inferior frontal cortex	32	(72)
		Decreased size	Third ventricle	178	(73)
	Perfusion changes				
		Hypoperfusion	Right OF and inferior frontal gyri	36	(44)
			Left frontal cortex	35	(74)
			Left prefrontal areas	44	(75)
			Left inferior frontal region	76	(76)
			Right superior and bilateral middle frontal gyri, left superior frontal and ACC	56	(77)
			Bilateral anterior cingulate gyri, left posterior cingulate gyri, and bilateral precunei	43	(78)
			Left medial frontal lobe	31	(47)
		Decreased rCBF	Left middle frontal gyrus	79	(79)
			Left temporal superior and parietal regions	49	(80)
	Metabolic changes				
		Hypometabolism	Dorsolateral prefrontal regions	53	(51)
			Right superior frontal region	36[#]	(81)
			Parietal lobe	21	(82)
			Superior frontal gyri and in left anterior cingulate gyrus	53	(83)
		Hypermetabolism	Left dorsolateral prefrontal cortex and left and right cingulate gyri	26	(84)
			Higher Abeta deposition in the bilateral frontal cortex	78[#]	(85)
	Receptor changes				
		Reduced serotonin 2A (5-HT2A) receptor	Striatum	16[#]	(86)
Agitation / agression	***Structural brain changes***				
		Atrophy	Left insula, and ACC bilaterally	31	(10)
			Temporal lobe	178	(87)
			Frontal, insular, amygdala, cingulate and hippocampal regions	163	(88)
			posterior cingulate, parieto-occipital sulcus, sulci of the parietal lobe and precuneus	129	(89)
		Lower FA	ACC	23	(36)
		Higher functional connectivity	Salience networks in ACC and right insula	20	(90)
	Metabolic changes				
		Hypometabolism	Left posterior cingulate gyrus	26	(84)
			Frontal and temporal lobes	21	(82)
Hallucinations	***Structural brain changes***				
		Lacunes	Left basal ganglia	259	(1)
		Atrophy	Overall cerebral atrophy and enlarged lateral ventricles	32	(91)

		Occipital lobe	14	(92)
		Atrophy in anterior part of the right insula, left superior frontal gyrus and lingual gyri	78	(93)
	Reduced cortical thickness	Supramarginal region	188	(40)
	Volume correlation	Precentral gyrus, superior temporal gyrus and left precuneus	78	(93)
	WM changes / WMH	Higher occipital periventricular hyperintensities	10	(94)
	Perfusion changes			
	Hypoperfusion	Dorsolateral frontal, left ACC, and left ventral striatal regions along with the left pulvinar and dorsolateral parietal cortex	30	(14)
		Parietal lobe	46	(15)
		Right parietal, left dorsolateral prefrontal and left medial temporal lobe	9	(17)
Halucinations (next)	***Metabolic changes***			
	Hypometabolism	Right ventral and dorsolateral prefrontal area and left midcingulate gyrus	78	(93)
Anxiety	***Structural brain changes***			
	Atrophy	Right precuneus and inferior parietal lobule	26	(95)
		Decrease in entorhinal cortex volume	376[#]	(96)
	WM changes / WMH	Increased WMH	37	(97)
	Perfusion changes			
	Hyperpefusion	Bilateral ACC	26	(95)
	Metabolic changes			
	Hypometabolism	Bilateral entorhinal cortex, anterior parahippocampal gyrus, and left superior temporal gyrus and insula	41	(98)
		Parietal lobe	21	(82)
	Receptor changes			
	Reduced serotonin 2A (5-HT2A) receptor	Striatum	16	(86)
AMB	***Structural brain changes***			
	WM changes / WMH	-	37	(97)
	Atrophy	Amygdala	174	(99)
	Higher functional connectivity	Salience networks in ACC and right insula	20	(90)
	Perfusion changes			
	Decreased rCBF	Left parietal-temporal lobe	26	(100)
	Metabolic changes			
	Hypometabolism	Striatum and frontal and temporal lobes	10	(101)
	Hypermetabolism	hypermetabolism in the bilateral OFC	135	(102)
Disinhibition	***Structural brain changes***			
	WM changes / WMH	-	37	(97)
	Atrophy	Bilateral cingulate and right middle frontal gyri	27	(5)
	Higher functional connectivity	Salience networks in ACC and right insula	20	(90)
	Metabolic changes			
	Hypometabolism	Frontal and temporal lobes	21	(82)
Irritability	***Structural brain changes***			
	Lower FA	ACC	23	(36)
	Higher functional connectivity	Increased connectivity of the salience networks in ACC and right insula	20	(90)
Appetite disorders	***Perfusion changes***			

	Hypoperfusion	Left ACC and left OFC and relative sparing perfusion in the right ACC, right OF and left middle mesial temporal cortices	55	(103)
Euphoria	***Structural brain changes***			
	Higher functional connectivity	Salience networks in ACC and right insula	20	(90)
Sleep disturbances	***Structural brain changes***			
	WM changes / WMH	-	37	(97)
	Lower FA	ACC	23	(36)
	Perfusion changes			
	Hyperperfusion	hyperperfusion in the right middle frontal gyrus	64	(104)
NPS score	***Structural brain changes***			
	WM changes / WMH	Periventricular and total WMH	122	(105)
		Bilateral frontal, parieto-occipital region and left basal ganglia	55	(2)
	Atrophy	Bilateral middle frontal gyri, left inferior temporal gyrus, right OF gyrus	19	(106)
No association				
	Depression	Left and right total hemispheric perfusion deficit	39	(107)
		Whole brain atrophy	64	(108)
	Apathy	FDG metabolism in the ACC, OFC, temporal and parietal regions	24[#]	(109)
	BPSD score	WMH	167	(110)
		WMH and MTA	111	(111)
		Amygdala or hippocampus volume	27	(112)
		ACC, frontal cortex, medial frontal cortex, occipital cortex, parietal cortex, putamen, thalamus, temporal cortex 5-HT_{2A} binding	9	(113)
		Entorhinal cortex and parahippocampal gyrus atrophy	107	(114)
		Deep WML	28	(115)
		Periventricular WM radiolucencies	44	(116)
		Periventricular changes and deep WMH lesions	63	(117)

AMB: Aberrant Motor Behavior, FA: Fractionnal anisotropy, ACC: Anterior Cingulate Cortex, OF: Orbito-Frontal, OFC: Orbito-Frontal Cortex, WM: White Matter, WML: WM Lesion, WMH: WM hyperintensity.
*Two cohorts in one study. [#] Alzheimer's disease population with mild cognitive impairment.

Références eTable 1 : articles répondant à l'objectif de la revue de littérature

1. Palmqvist S, Sarwari A, Wattmo C, Bronge L, Zhang Y, Wahlund LO, et al. Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32(6):417‑23.

2. Lee DY, Choo IH, Kim KW, Jhoo JH, Youn JC, Lee UY, et al. White matter changes associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006;18(2):191‑8.

3. Ogawa Y, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Honda K, Yuuki S, et al. Association of cerebral small vessel disease with delusions in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. janv 2013;28(1):18‑25.

4. Nakaaki S, Sato J, Torii K, Oka M, Negi A, Nakamae T, et al. Decreased white matter integrity before the onset of delusions in patients with Alzheimer's disease: diffusion tensor imaging. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:25‑9.

5. Serra L, Perri R, Cercignani M, Spanò B, Fadda L, Marra C, et al. Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? J Alzheimers Dis JAD. 2010;21(2):627‑39.

6. Geroldi C, Akkawi NM, Galluzzi S, Ubezio M, Binetti G, Zanetti O, et al. Temporal lobe asymmetry in patients with Alzheimer's disease with delusions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 2000;69(2):187‑91.

7. Geroldi C, Bresciani L, Zanetti O, Frisoni GB. Regional brain atrophy in patients with mild Alzheimer's disease and delusions. Int Psychogeriatr IPA. déc 2002;14(4):365‑78.

8. Förstl H, Burns A, Jacoby R, Levy R. Neuroanatomical correlates of clinical misidentification and misperception in senile dementia of the Alzheimer type. J Clin Psychiatry. juin 1991;52(6):268‑71.

9. R R, C G, L B, O Z, G.b F. Delusions in ad are associated with less severe brain structural changes. Res Pract Alzheimers Dis. 2003;

10. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Brain J Neurol. sept 2008;131(Pt 9):2455‑63.

11. Whitehead D, Tunnard C, Hurt C, Wahlund LO, Mecocci P, Tsolaki M, et al. Frontotemporal atrophy associated with paranoid delusions in women with Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr IPA. janv 2012;24(1):99‑107.

12. Nakano S, Yamashita F, Matsuda H, Kodama C, Yamada T. Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(1):16‑21.

13. Fukuhara R, Ikeda M, Nebu A, Kikuchi T, Maki N, Hokoishi K, et al. Alteration of rCBF in Alzheimer's disease patients with delusions of theft. Neuroreport. 8 août 2001;12(11):2473‑6.

14. Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 2000;69(2):167‑71.

15. Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, Doody R. SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. oct 1995;152(10):1470‑5.

16. Staff RT, Venneri A, Gemmell HG, Shanks MF, Pestell SJ, Murray AD. HMPAO SPECT imaging of Alzheimer's disease patients with similar content-specific autobiographic delusion: comparison using statistical parametric mapping. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. sept 2000;41(9):1451‑5.

17. Lopez OL, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, DeKosky ST. The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13(1):50‑5.

18. Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, Pestell SJ, Gemmell HG, Venneri A. Delusions in Alzheimer's disease: spet evidence of right hemispheric dysfunction. Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav. sept 1999;35(4):549‑60.

19. Moran EK, Becker JA, Satlin A, Lyoo IK, Fischman AJ, Johnson KA. Psychosis of Alzheimer's disease: Gender differences in regional perfusion. Neurobiol Aging. août 2008;29(8):1218‑25.

20. Nomura K, Kazui H, Wada T, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshiyama K, et al. Classification of delusions in Alzheimer's disease and their neural correlates. Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc. sept 2012;12(3):200‑10.

21. Matsuoka T, Narumoto J, Shibata K, Taga C, Fukui K. Jealous delusions and dysfunction of the right parietal lobe in early-onset Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011;23(4):E29‑30.

22. Starkstein SE, Vázquez S, Petracca G, Sabe L, Migliorelli R, Tesón A, et al. A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. Neurology. nov 1994;44(11):2055‑9.

23. Nakatsuka M, Meguro K, Tsuboi H, Nakamura K, Akanuma K, Yamaguchi S. Content of delusional thoughts in Alzheimer's disease and assessment of content-specific brain dysfunctions with BEHAVE-AD-FW and SPECT. Int Psychogeriatr IPA. juin 2013;25(6):939‑48.

24. Lee E, Kinomura S, Meguro K, Akanuma K, Meguro M, Fukuda H. Confabulations on episodic and semantic memory questions are associated with different neurologic backgrounds in Alzheimer disease. Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol. juin 2009;22(2):81‑8.

25. Ponton MO, Darcourt J, Miller BL, Cummings JL, Schumann SW, Maen I. Psychometric and SPECT studies in Alzheimer's disease with and without delusions. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 1995;8(4):264‑70.

26. Sultzer DL, Leskin LP, Melrose RJ, Harwood DG, Narvaez TA, Ando TK, et al. Neurobiology of Delusions, Memory, and Insight in Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 7 sept 2013;

27. Shinno H, Inagaki T, Miyaoka T, Okazaki S, Kawamukai T, Utani E, et al. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 15 sept 2007;260(1-2):132‑8.

28. Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B, McIntosh AR, Pietrini P, Alexander GE, et al. Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: a positron emission tomography study in Alzheimer disease. Biol Psychiatry. 1 oct 1995;38(7):438‑49.

29. Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, Mendez MF, Chen ST, et al. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. févr 2003;160(2):341‑9.

30. Hirono N, Mori E, Ishii K, Kitagaki H, Sasaki M, Ikejiri Y, et al. Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998;10(4):433‑9.

31. Reeves S, Brown R, Howard R, Grasby P. Increased striatal dopamine (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease. Neurology. 10 févr 2009;72(6):528‑34.

32. Starkstein SE, Mizrahi R, Capizzano AA, Acion L, Brockman S, Power BD. Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2009;21(3):259‑65.

33. Torso M, Serra L, Giulietti G, Spanò B, Tuzzi E, Koch G, et al. Strategic lesions in the anterior thalamic radiation and apathy in early Alzheimer's disease. PloS One. 2015;10(5):e0124998.

34. Kim JW, Lee DY, Choo IH, Seo EH, Kim SG, Park SY, et al. Microstructural alteration of the anterior cingulum is associated with apathy in Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. juill 2011;19(7):644‑53.

35. Ota M, Sato N, Nakata Y, Arima K, Uno M. Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. juill 2012;27(7):722‑6.

36. Tighe SK, Oishi K, Mori S, Smith GS, Albert M, Lyketsos CG, et al. Diffusion tensor imaging of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2012;24(4):484‑8.

37. Apostolova LG, Akopyan GG, Partiali N, Steiner CA, Dutton RA, Hayashi KM, et al. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(2):91‑7.

38. Stanton BR, Leigh PN, Howard RJ, Barker GJ, Brown RG. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. J Neurol. oct 2013;260(10):2481‑90.

39. Tunnard C, Whitehead D, Hurt C, Wahlund LO, Mecocci P, Tsolaki M, et al. Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. juill 2011;26(7):741‑8.

40. Donovan NJ, Wadsworth LP, Lorius N, Locascio JJ, Rentz DM, Johnson KA, et al. Regional Cortical Thinning Predicts Worsening Apathy and Hallucinations Across the Alzheimer Disease Spectrum. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 24 juill 2013;

41. Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P, et al. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. NeuroImage. mai 2001;13(5):896‑902.

42. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, Darcourt J, Pringuey DJ, Robert PH. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. Psychiatry Res. 15 juin 2002;114(2):103‑11.

43. Lanctôt KL, Moosa S, Herrmann N, Leibovitch FS, Rothenburg L, Cotter A, et al. A SPECT study of apathy in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(1):65‑72.

44. Kang JY, Lee JS, Kang H, Lee H-W, Kim YK, Jeon HJ, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities associated with apathy and depression in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. sept 2012;26(3):217‑24.

45. Starkstein SE, Sabe L, Vázquez S, Di Lorenzo G, Martínez A, Petracca G, et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. juill 1997;63(1):66‑73.

46. Ott BR, Noto RB, Fogel BS. Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996;8(1):41‑6.

47. Robert PH, Darcourt G, Koulibaly MP, Clairet S, Benoit M, Garcia R, et al. Lack of initiative and interest in Alzheimer's disease: a single photon emission computed tomography study. Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc. juill 2006;13(7):729‑35.

48. Benoit M, Dygai I, Migneco O, Robert PH, Bertogliati C, Darcourt J, et al. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion. Dement Geriatr Cogn Disord. déc 1999;10(6):511‑7.

49. Benoit M, Clairet S, Koulibaly PM, Darcourt J, Robert PH. Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. sept 2004;19(9):864‑9.

50. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J, et al. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. Arch Neurol. nov 1996;53(11):1116‑20.

51. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Kalbe E, Lüdecke S, Lenz O, Zündorf G, et al. Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. Biol Psychiatry. 15 févr 2005;57(4):412‑21.

52. Delrieu J, Desmidt T, Camus V, Sourdet S, Boutoleau-Bretonnière C, Mullin E, et al. Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: an FDG-PET ADNI study. Int J Geriatr Psychiatry. 20 juin 2014;

53. Marshall GA, Monserratt L, Harwood D, Mandelkern M, Cummings JL, Sultzer DL. Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. Arch Neurol. juill 2007;64(7):1015‑20.

54. Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, et al. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 2014;85(4):449‑55.

55. David R, Koulibaly M, Benoit M, Garcia R, Caci H, Darcourt J, et al. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. Clin Neurol Neurosurg. janv 2008;110(1):19‑24.

56. Moon Y, Kim H, Ok Kim J, Han S-H. Vascular factors are associated with the severity of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Int J Neurosci. 13 nov 2013;

57. Barber R, Scheltens P, Gholkar A, Ballard C, McKeith I, Ince P, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. J Neurol Neurosurg Psychiatry. juill 1999;67(1):66‑72.

58. Lee GJ, Lu PH, Hua X, Lee S, Wu S, Nguyen K, et al. Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in Alzheimer's disease-related regions. Biol Psychiatry. 1 mai 2012;71(9):814‑21.

59. Clark LM, McDonald WM, Welsh-Bohmer KA, Siegler IC, Dawson DV, Tupler LA, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression in early- and late-onset Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 1 oct 1998;44(7):592‑9.

60. Bracco L, Piccini C, Moretti M, Mascalchi M, Sforza A, Nacmias B, et al. Alzheimer's disease: role of size and location of white matter changes in determining cognitive deficits. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005;20(6):358‑66.

61. B B, A B, H.a H, A T, P U, G S, et al. The relationship of white matter hyperintensities with depressive symptoms and daily living activities in early-stage Alzheimer's disease patients. Noropsikiyatri Arsivi. 2013;

62. Lee JJ, Lee EY, Lee SB, Park JH, Kim TH, Jeong H-G, et al. Impact of White Matter Lesions on Depression in the Patients with Alzheimer's Disease. Psychiatry Investig. oct 2015;12(4):516‑22.

63. Dhikav V, Sethi M, Anand KS. Medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease/mild cognitive impairment with depression. Br J Radiol. 28 août 2014;20140150.

64. Son JH, Han DH, Min KJ, Kee BS. Correlation between gray matter volume in the temporal lobe and depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 26 août 2013;548:15‑20.

65. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE, Avedissian C, Madsen SK, et al. Automated 3D mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. Hum Brain Mapp. sept 2009;30(9):2766‑88.

66. Hayata TT, Bergo FPG, Rezende TJ, Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F, et al. Cortical correlates of affective syndrome in dementia due to Alzheimer's disease. Arq Neuropsiquiatr. juill 2015;73(7):553‑60.

67. Brommelhoff JA, Spann BM, Go JL, Mack WJ, Gatz M. Striatal Hypodensities, Not White Matter Hypodensities on CT, Are Associated with Late-Onset Depression in Alzheimer's Disease. J Aging Res. 2011;2011:187219.

68. Lebedeva A, Westman E, Lebedev AV, Li X, Winblad B, Simmons A, et al. Structural brain changes associated with depressive symptoms in the elderly with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 2014;85(8):930‑5.

69. Lebedev AV, Beyer MK, Fritze F, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cortical changes associated with depression and antidepressant use in Alzheimer and Lewy body dementia: an MRI surface-based morphometric study. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. janv 2014;22(1):4‑13.e1.

70. Zahodne LB, Gongvatana A, Cohen RA, Ott BR, Tremont G, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Are apathy and depression independently associated with longitudinal trajectories of cortical atrophy in mild cognitive impairment? Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. nov 2013;21(11):1098‑106.

71. Xie C, Li W, Chen G, Ward BD, Franczak MB, Jones JL, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment and hippocampal functional network architecture. NeuroImage Clin. 2013;3:311‑20.

72. Guo Z, Liu X, Jia X, Hou H, Cao Y, Wei F, et al. Regional Coherence Changes in Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms: A Resting-State Functional MRI Study. J Alzheimers Dis JAD. 2015;48(3):603‑11.

73. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. Br J Psychiatry J Ment Sci. juill 1990;157:81‑6, 92‑4.

74. Kataoka K, Hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S, Akiyama H, Shimada A, et al. Frontal hypoperfusion in depressed patients with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT. Psychiatry Clin Neurosci. juin 2010;64(3):293‑8.

75. Akiyama H, Hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S, Kai T, Kataoka K, et al. The relationship between depressive symptoms and prefrontal hypoperfusion demonstrated by eZIS in patients with DAT. Neurosci Lett. 29 août 2008;441(3):328‑31.

76. Honda H, Terada S, Sato S, Oshima E, Ikeda C, Nagao S, et al. Subjective depressive mood and regional cerebral blood flow in mild Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr IPA. mai 2014;26(5):817‑23.

77. Levy-Cooperman N, Burhan AM, Rafi-Tari S, Kusano M, Ramirez J, Caldwell C, et al. Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer disease. J Psychiatry Neurosci JPN. mai 2008;33(3):218‑26.

78. Liao Y-C, Liu R-S, Lee Y-C, Sun C-M, Liu C-Y, Wang P-S, et al. Selective hypoperfusion of anterior cingulate gyrus in depressed AD patients: a brain SPECT finding by statistical parametric mapping. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;16(4):238‑44.

79. Terada S, Oshima E, Sato S, Ikeda C, Nagao S, Hayashi S, et al. Depressive symptoms and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. Psychiatry Res. 30 janv 2014;221(1):86‑91.

80. Starkstein SE, Vazquez S, Migliorelli R, Teson A, Petracca G, Leiguarda R. A spect study of depression in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 1 mai 1995;37(9):642‑642.

81. Lee HS, Choo IH, Lee DY, Kim JW, Seo EH, Kim SG, et al. Frontal Dysfunction Underlies Depression in Mild Cognitive Impairment: A FDG-PET Study. Psychiatry Investig. sept 2010;7(3):208‑14.

82. Sultzer DL, Berisford MA, Gunay I. The Neurobehavioral Rating Scale: reliability in patients with dementia. J Psychiatr Res. juin 1995;29(3):185‑91.

83. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, et al. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. Neurology. févr 1998;50(2):380‑3.

84. Tsai CF, Hung CW, Lirng JF, Wang SJ, Fuh JL. Differences in brain metabolism associated with agitation and depression in Alzheimer's disease. East Asian Arch Psychiatry Off J Hong Kong Coll Psychiatr Dong Ya Jing Shen Ke Xue Zhi Xianggang Jing Shen Ke Yi Xue Yuan Qi Kan. sept 2013;23(3):86‑90.

85. Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Chow TW, Chakravarty MM, Caravaggio F, et al. Lifetime History of Depression Predicts Increased Amyloid-β Accumulation in Patients with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis JAD. 1 janv 2015;45(3):907‑19.

86. Hasselbalch SG, Madsen K, Svarer C, Pinborg LH, Holm S, Paulson OB, et al. Reduced 5-HT2A receptor binding in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. déc 2008;29(12):1830‑8.

87. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. Br J Psychiatry J Ment Sci. juill 1990;157:86‑94.

88. Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, Willis B, Forrester T, Tabas L, et al. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. oct 2013;9(5 Suppl):S95‑104.e1.

89. Hsu J-L, Lee W-J, Liao Y-C, Lirng J-F, Wang S-J, Fuh J-L. Posterior Atrophy and Medial Temporal Atrophy Scores Are Associated with Different Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. PloS One. 2015;10(9):e0137121.

90. Balthazar MLF, Pereira FRS, Lopes TM, da Silva EL, Coan AC, Campos BM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. Hum Brain Mapp. avr 2014;35(4):1237‑46.

91. Howanitz E, Bajulaiye R, Losonczy M. Magnetic resonance imaging correlates of psychosis in Alzheimer's disease. J Nerv Ment Dis. août 1995;183(8):548‑9.

92. Holroyd S, Shepherd ML, Downs JH. Occipital atrophy is associated with visual hallucinations in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2000;12(1):25‑8.

93. Blanc F, Noblet V, Philippi N, Cretin B, Foucher J, Armspach J-P, et al. Right anterior insula: core region of hallucinations in cognitive neurodegenerative diseases. PloS One. 2014;9(12):e114774.

94. Lin S-H, Yu C-Y, Pai M-C. The occipital white matter lesions in Alzheimer's disease patients with visual hallucinations. Clin Imaging. déc 2006;30(6):388‑93.

95. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, et al. Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 8 avr 2014;38(3-4):153‑60.

96. Mah L, Binns MA, Steffens DC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Anxiety Symptoms in Amnestic Mild Cognitive Impairment Are Associated with Medial

Temporal Atrophy and Predict Conversion to Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 29 oct 2014;

97. Berlow YA, Wells WM, Ellison JM, Sung YH, Renshaw PF, Harper DG. Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. août 2010;25(8):780‑8.

98. Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Shimomura T, Kazui H, et al. Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies: a volumetric MRI study. Neurology. août 1998;51(2):357‑62.

99. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. Psychiatry Res. 31 oct 2011;194(1):7‑13.

100. Rolland Y, Payoux P, Lauwers-Cances V, Voisin T, Esquerré JP, Vellas B. A SPECT study of wandering behavior in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. sept 2005;20(9):816‑20.

101. Meguro K, Yamaguchi S, Itoh M, Fujiwara T, Yamadori A. Striatal dopamine metabolism correlated with frontotemporal glucose utilization in Alzheimer's disease: a double-tracer PET study. Neurology. oct 1997;49(4):941‑5.

102. Reilly TJ, Staff RT, Ahearn TS, Bentham P, Wischik CM, Murray AD. Regional cerebral blood flow and aberrant motor behaviour in Alzheimer's disease. Behav Brain Res. 23 sept 2011;222(2):375‑9.

103. Ismail Z, Herrmann N, Rothenburg LS, Cotter A, Leibovitch FS, Rafi-Tari S, et al. A functional neuroimaging study of appetite loss in Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 15 août 2008;271(1-2):97‑103.

104. Ismail Z, Herrmann N, Francis PL, Rothenburg LS, Lobaugh NJ, Leibovitch FS, et al. A SPECT study of sleep disturbance and Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;27(3):254‑9.

105. Kandiah N, Chander R, Zhang A, Yee CC. Cerebral white matter disease is independently associated with BPSD in Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 4 déc 2013;

106. Vasconcelos L de G, Jackowski AP, Oliveira MO de, Flor YMR, Bueno OFA, Brucki SMD. Voxel-based morphometry findings in Alzheimer's disease: neuropsychiatric symptoms and disability correlations - preliminary results. Clin São Paulo Braz. 2011;66(6):1045‑50.

107. Sabbagh MN, Lynn P, Jhingran S, Massman P, Villanueva-Meyer J, Olup J, et al. Correlations between SPECT regional cerebral blood flow and psychometric testing in patients with Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1997;9(1):68‑74.

108. Sturm VE, Yokoyama JS, Seeley WW, Kramer JH, Miller BL, Rankin KP. Heightened emotional contagion in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with temporal lobe degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 11 juin 2013;110(24):9944‑9.

109. Marshall GA, Donovan NJ, Lorius N, Gidicsin CM, Maye J, Pepin LC, et al. Apathy is associated with increased amyloid burden in mild cognitive impairment. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2013;25(4):302‑7.

110. Klugman A, Marshall J, Tabet N. Impact of cerebrovascular pathology on behavioural and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's dementia: findings from a retrospective, naturalistic study. Int J Clin Pract. juill 2009;63(7):1024‑30.

111. Staekenborg SS, Gillissen F, Romkes R, Pijnenburg YAL, Barkhof F, Scheltens P, et al. Behavioural and psychological symptoms are not related to white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. avr 2008;23(4):387‑92.

112. Horínek D, Petrovický P, Hort J, Krásenský J, Brabec J, Bojar M, et al. Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. Acta Neurol Scand. janv 2006;113(1):40‑5.

113. Santhosh L, Estok KM, Vogel RS, Tamagnan GD, Baldwin RM, Mitsis EM, et al. Regional distribution and behavioral correlates of 5-HT(2A) receptors in Alzheimer's disease with [(18)F]deuteroaltanserin and PET. Psychiatry Res. 30 sept 2009;173(3):212‑7.

114. Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, Aoki R, Kasahara H, Nukariya K, et al. Association between executive dysfunction and hippocampal volume in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr IPA. juin 2011;23(5):764‑71.

115. Lopez OL, Becker JT, Reynolds CF, Jungreis CA, Weinman S, DeKosky ST. Psychiatric correlates of MR deep white matter lesions in probable Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1997;9(2):246‑50.

116. Lopez OL, Becker JT, Rezek D, Wess J, Boller F, Reynolds CF 3rd, et al. Neuropsychiatric correlates of cerebral white-matter radiolucencies in probable Alzheimer's disease. Arch Neurol. août 1992;49(8):828‑34.

117. Harrell LE, Duvall E, Folks DG, Duke L, Bartolucci A, Conboy T, et al. The relationship of high-intensity signals on magnetic resonance images to cognitive and psychiatric state in Alzheimer's disease. Arch Neurol. nov 1991;48(11):1136‑40.

NB : 118 études ont été identifiées. 117 références sont ici recensées car un article a évalué deux populations différentes avec une approche méthodologique différente, aboutissant à des résultats différents pour un même objectif.

CHAPITRE 2 : TRAVAIL DE THESE N°2, L'ETUDE CLINIQUE PACO

Le travail de thèse n°1 sur la revue de littérature des corrélats neuro-radiologiques des SPCD dans la MA avait pour objectif secondaire d'optimiser les analyses de ce deuxième travail sur l'évaluation des données de l'étude clinique PACO et de nous guider dans les hypothèses a priori concernant le choix des SPCD et des régions à évaluer.

L'objectif de ce travail n°2 a ainsi été d'évaluer si le profil d'atrophie cérébrale pouvait influencer le risque de développer des SPCD dans la MA. C'est une étude sur laquelle j'ai été activement impliquée dès le début du recrutement des patients en 2009 (mise en place, coordination, analyses en lien avec les données d'imagerie).

1. Description de la cohorte PACO

Article du protocole (Annexe I)

TITRE	Rôle de la personnalité sur la survenue de troubles du comportement chez les patients atteints de MA
OBJECTIF PRINCIPAL	Mesurer l'effet de la personnalité antérieure et des évènements de vie sur le risque de survenue de chaque catégorie de SPCD (hyperactivité, symptômes psychotiques, symptômes affectifs, apathie) chez des patients atteints d'une MA probable.
OBJECTIFS SECONDAIRES	1. **Evaluer les relations entre la distribution de l'atrophie cérébrale régionale à l'IRM à l'inclusion et le risque de survenue des SPCD** ; 2. Evaluer la relation entre les performances à des tests de cognition sociale (aptitude à interagir avec les autres) et la personnalité antérieure ; 3. Evaluer la relation entre les performances à des tests de cognition sociale à l'inclusion et le risque de survenue de SPCD.
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude sur une cohorte prospective et multicentrique
CRITERES DE	Les SPCD évalués par l'échelle NPI.

JUGEMENT PRINCIPAL	
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	1. Atrophie et survenue des SPCD 2. les performances aux tests de cognition sociale (détection des expressions faciales, détection de la direction du regard, prise de perspective en situation sociale) ; 3. Présence ou absence d'un ou plusieurs des quatre domaines de SPCD (hyperactivité, symptômes psychotiques, symptômes affectifs, apathie).
POPULATION CIBLE	Seront inclus des patients vus en consultation mémoire et présentant une MA probable : 1/ à un stade démentiel remplissant les critères cliniques de MA probable (NINCDS ADRDA). Les patients seront inclus à un stade léger ou modéré [Clinical Dementia Rating (CDR) : 1 et 2] ; 2/ à un stade pré-démentiel, correspondant au diagnostic de trouble cognitif léger de type amnésique (Amnesic Mild Cognitive Impairment – aMCI) et remplissant les critères cliniques de l'étude Pré-Al (CDR 0,5) et les critères diagnostiques paracliniques récemment proposés pour la recherche.
CRITERES D'INCLUSION	• homme ou femme de plus de 50 ans ; • patient consultant ou hospitalisé dans l'un des centres participant au projet ; • patient remplissant les critères diagnostiques de MA à un stade démentiel (NINCDS ADRDA, CDR 1 à 2) ou pré-démentiel (CDR 0,5) ; (seront également inclus les patients avec un score de gravité ≥ 1 à l'inventaire NPI pour un ou plusieurs des symptômes dépression, anxiété, irritabilité/instabilité de l'humeur et/ou ayant une suspicion d'épisode dépressif non stabilisé lors de l'inclusion) • affiliation à la Sécurité Sociale ; • capacités visuelles, auditives et d'expression orale ou écrite en langue française suffisantes pour la réalisation des évaluations cliniques et neuropsychologiques ; • patient disposant d'une personne accompagnante qui ait des

	relations assez fréquentes avec le patient pour pouvoir à la fois évaluer sa personnalité et observer l'apparition de modifications de son comportement.
CRITERES DE NON INCLUSION	• patient présentant une pathologie psychiatrique évolutive et/ou mal contrôlée (les patients présentant une pathologie dépressive ou anxieuse non stabilisée pourront être inclus dans l'étude si leur participation n'interfère pas avec les soins reçus pour leur pathologie) ; • patient présentant un syndrome démentiel d'étiologie différente de celle de la MA (DFT, DV, MCL, démence potentiellement curable médicalement rapportée à une dysthyroïdie non corrigée, un déficit en vitamine B12 ou acide folique, une infection syphilitique, une anémie, un trouble hydroélectrolytique) ; • pathologie sévère, évolutive ou instable dont la nature peut interférer avec les variables d'évaluation ; • surdité ou cécité pouvant compromettre l'évaluation du patient ; • femme enceinte ; • patient sous tutelle ou curatelle ou personne visée par la restriction des catégories (livre du code de la santé publique); • patient ne disposant pas d'un accompagnant fiable ; Les critères d'exclusion seront recherchés par l'interrogatoire du patient et de ses proches, l'examen clinique et les explorations biologiques et neuroradiologiques réalisées dans le cadre du bilan diagnostique habituel des démences, selon les critères de consensus.
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	• Patient perdu de vue • Patient non compliant • Décès • Evénement Indésirable Grave • Obligation d'introduire un médicament interdit par le protocole

	• Retrait du consentement
NOMBRE DE PATIENTS	252 patients
FAISABILITE	La file active annuelle de l'ensemble des médecins incluant les patients dans l'étude dans les CHU de Lyon, Saint-Étienne, Grenoble et Dijon est de 1800 patients atteints de MA et 400 patients atteints de MCI, à laquelle s'ajoute les patients recrutés à Bordeaux, Nice, Colmar et Lille. Ainsi, le nombre de patients nécessaire à l'étude (254) est compatible avec l'activité des équipes participantes. Les services impliqués dans l'inclusion et l'évaluation neuropsychologique font partie des CM2R de Lyon, Saint-Étienne, Grenoble, Nice, Dijon, Lille et Bordeaux, ainsi que du service de neurologie de Colmar, ce qui reflète leurs compétences diagnostiques. La gestion de la cohorte et les analyses statistiques seront réalisées par les médecins épidémiologistes et biostatisticiens ayant une expérience adaptée. La compétence des investigateurs référents pour l'évaluation de la cognition sociale est démontrée. Leur implication dans l'unité INSERM 821 leur permettra de collaborer à l'analyse des mesures de volume cérébral en IRM et au développement de méthodes optimisant cette analyse. Mme Hénaff, ingénieur de recherche INSERM U821, a présenté un projet d'interface INSERM-HCL pour coordonner la recherche sur la cognition sociale dans cette étude. Une neuropsychologue et une ARC se consacreront à la coordination de l'évaluation clinique, à la collecte des données, ainsi qu'à la transmission des diverses questions posées par les investigateurs aux responsables de l'étude, ce qui conditionne la réussite du projet. L'interdisciplinarité des différents investigateurs est réelle (médecins neurologues, gériatres, psychiatres, radiologues, épidémiologistes, biostatisticiens, chercheurs, neuropsychologues).

	Globalement, le niveau de publications dans le domaine de la MA et des syndromes apparentés est international.
DUREE DE L'ETUDE	Durée de participation pour chaque patient : 18 mois Début des inclusions : Janvier 2009 Fin des inclusions : Janvier 2015
LIEU DE LA RECHERCHE	• Hospices Civils de Lyon : Hôpital des Charpennes, Hôpital Neurologique, Hôpital Antoine Charial, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hôpital Pierre Garraud, Hôpital Croix Rousse • Hôpitaux psychiatriques de Lyon : Hôpital du Vinatier et Hôpital Saint-Jean de Dieu, Lyon • CHU de Saint-Etienne • CH Saint Chamond • CHU de Grenoble • CHU de Dijon • CHU de Nice • CH de Colmar • CHRU de Lille • CH de Bordeaux • CH d'Annecy • CHU de Strasbourg

2. Résumé du travail de thèse n°2

L'objectif de ce travail a été d'évaluer la valeur prédictive du volume cérébral régional sur le développement de SPCD dans la MA à un stade léger.

Une analyse volumétrique basée sur la méthodologie VBM (Voxel Based Morphometry) a été effectuée pour évaluer le volume régional de 53 patients atteints de MA sans SPCD significatifs à l'inclusion et 40 contrôles en utilisant des examens d'IRM réalisés à l'inclusion. Les SPCD ont été recueillis longitudinalement tous les 6 mois sur une période de 18 mois grâce à l'utilisation de la forme raccourcie de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI-Q). C'est le score maximal de cette échelle NPI-Q entre l'inclusion et les 18 mois de participation des patients qui a été retenu pour les analyses.

L'analyse VBM a montré l'atrophie de 24 structures cérébrales dans les régions frontale, temporale, pariétale, occipitale et sous-corticale ainsi que dans le cervelet comme étant associée à la survenue de SPCD. L'atrophie frontale est le prédicteur le plus significatif des SPCD avec le gyrus frontal supérieur et le gyrus frontal moyen étant particulièrement associés. L'hémisphère gauche semble être le plus associé au risque de développer des SPCD (différence non évaluée statistiquement).

Les résultats suggèrent que le volume du lobe frontal est un bon prédicteur de l'apparition future des SPCD chez les patients atteints de MA à un stade léger. Ces résultats peuvent aider à mieux définir la population à des stades légers de la MA en ciblant les profils des patients.

Cependant, certains traitements ont montré qu'ils influaient sur certains SPCD sans que la prise de ces traitements ne soit considérée dans les études évaluant les SPCD. Cette limite semble s'expliquer par l'absence d'outils méthodologiques valides et fiables qu'il serait pertinent de mettre en place, d'évaluer et de valider. C'est ce que nous avons tenté de réaliser dans les travaux supplémentaires de cette partie. Des approches pharmacologiques adaptées pourraient ainsi viser, dès les premiers stades de la MA, les processus pathologiques réels responsables du déclin comportemental à moyen et à long terme.

3. L'étude Clinique PACO - Article n°2 en soumission

Soumission au journal Neurology.

Brain volume predicts behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease

Character count for the title (including spaces and punctuation): 82

Word count in the abstract: 206 Word count in the main body of text: 2846

Number of tables: 3 Number of figures: 2

Number of references: 40

Authors: Boublay N., PhD[1 2 3 4], Bouet R.,PhD [2], Dorey JM., MD[6], Padovan C, PhD[6], Makaroff Z, MD[1], Fédérico D, MD[1], Gallice I, MD[8], Barrellon M.O[9], MD, Robert P, MD, PhD[10], Moreaud O, MD[11], Rouch I.,MD[1 7], Krolak-Salmon, P., MD, PhD[1 2 3 5,] PACO Group, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

Affiliation:

[1] Clinical and Research Memory Center of Lyon, Hospital of Charpennes, University Hospital of Lyon, France
[2] INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, F-69000, France
[3] University Lyon, F-69000, France
[4] Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Lyon, F-69424 France
[5] Clinical Research Center CRC - VCF (Vieillissement – Cerveau - Fragilité), Hospital of Charpennes, University Hospital of Lyon, France
[6] Centre Hospitalier Le Vinatier, 69677 Bron, France
[7] Center Mémoire de Ressources et de Recherche, Neurology unit, University Hospital of Saint-Etienne, 42055 Saint Etienne, France.
[8] Center Hospitalier Saint Jean de Dieu, Pôle de gérontopsychiatrie, 69008 Lyon, France.
[9] CH DE CONDRIEU Route de la pavie 69429 CONDRIEU
[10] CoBTeK lab Clinical and Research Memory Center and CHU of Nice, Université Côte d'Azur
[11] Clinical and Research Memory Center and CHU of Grenoble Arc Alpin, Pôle de psychiatrie et neurologie, Laboratoire de psychologie et neurocognition, CNRS UMR 5105

* Data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (adni.loni.usc.edu). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of ADNI and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADNI investigators can be found at: http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf

Corresponding author at: Mrs Boublay Nawele, Hôpital des Charpennes, 27 rue Gabriel Péri, 69100 Villeurbanne, telephone number: +33 427 856 302, fax number +33 427 859 267, nawele.boublay@chu-lyon.fr

E-mail adresses of other authors: pierre.krolak-salmon@chu-lyon.fr, romain.bouet@inserm.fr, jean-michel.dorey@ch-le-vinatier.fr, Isabelle.rouch@chu-lyon.fr, Catherine.padovan@ch-le-vinatier.fr, zaza.makaroff@chu-lyon.fr, denis.federico@chu-lyon.fr, Isabelle.gallice@chu-lyon.fr, medco@ch-condrieu.fr, robert.ph@chu-nice.fr, OMoreaud@chu-greboble.fr

Search terms: [26] Alzheimer's disease, [120] MRI, [199] All Neuropsychology / Behavior, [130] Volumetric MRI. Additional keywords: Prediction, Neuroanatomical correlates, behavioral and psychological symptoms, dementia

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors significantly contributed to this review. Nawele Boublay drafted the manuscript. Pierre Krolak-Salmon and Nawele Boublay interpreted the data. Nawele Boublay and Romain Bouet analyzed the data. Pierre Krolak-Salmon, Isabelle Rouch and Jean-Michel Dorey conceived the idea for the study and participated in the design of the study. Pierre Krolak-Salmon, Romain Bouet, Zaza Makaroff, Denis Fédérico, Isabelle Gallice, Marie-Odile Barrellon, Philippe Robert and Olivier Moreaud provided critical review of manuscript for intellectual content. Catherine Padovan provided clinical assessment management and interpretation. PACO group acquired the data.

ACKNOWLEDGMENTS

We sincerely thank Carolina Ciumas, Pierre Fonlupt, and Anne Caclin for their skillful assistance in analysis and Thomas Liles for conforming to correct scientific English.

Data collection and sharing for this project was funded by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (National Institutes of Health Grant U01 AG024904) and DOD ADNI (Department of Defense award number W81XWH-12-2-0012). ADNI is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: AbbVie, Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen; Bristol-Myers Squibb Company; CereSpir, Inc.; Cogstate; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Lumosity; Lundbeck; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company; and Transition Therapeutics. The Canadian Institutes of Health Research is providing funds to support ADNI clinical sites in Canada. Private sector contributions are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health (www.fnih.org). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's Therapeutic Research Institute at the University of Southern California. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of Southern California.

STUDY FUNDING

The PACO study has been funded by the National French Program of Hospital Clinical Research (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National), France Alzheimer, Janssen laboratory grants.

DISCLOSURE

All authors report no disclosures

ABSTRACT

Objective: To assess brain regional atrophy as a predictor of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in mild Alzheimer's disease (AD).

Methods: Voxel-Based-Morphometry (VBM) analysis was conducted to assess regional brain volume in 53 AD patients free of significant BPSD and 40 controls using MRI scans at baseline. BPSD were collected longitudinally at 6-month intervals over a period of 18 months using the shortened form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q). The maximum score of NPI-Q from baseline to 18 months was retained for the analyses.

Results: Descriptive comparison by VBM showed that up to 24 brain structures in frontal, temporal, parietal, occipital, subcortical regions, and cerebellum predicted BPSD. Frontal atrophy was the most powerful predictor of BPSD with middle and superior frontal gyri being particularly involved. A laterality effect was disclosed since the left hemisphere was associated with a higher risk of future BPSD. The BPSD for which there are more structures involved are anxiety, depression, hallucinations, and aberrant motor behavior.

Conclusions: These original results suggest that frontal lobe volume mostly predicts future occurrence of BPSD in patients affected by mild AD. These results may help to better define the population at mild stages of AD that will benefit from symptomatic or disease modifying drugs.

INTRODUCTION

Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) affect more than 80% of all patients during the course of Alzheimer's disease (AD).1 BPSD are often the triggering event for negative outcomes and complications like emergency room consultation, psychotropic prescription, motor disability resulting in an excess of dependency, and increased nursing home admission rates.2 BPSD are present at the earliest clinical AD stages 3 and their severity exponentially increases over the course of the disease.4 To date, no curative treatment is available for AD. Therefore, considering possible preventive and therapeutic treatments of BPSD is particularly relevant.

MRI provides crucial clues to consider neural correlates of BPSD. A recent review of neuroimaging correlates of BPSD in AD highlighted associations between BPSD and frontal structural and metabolic changes, with a participation of diffused neural networks rather than specific brain regions.5 But almost all studies have disclosed cross-sectional data and considered only specific BPSD. The assessment of the whole brain volume predicting all main BPSD in AD is not documented in the scientific literature.

Better understanding of the pathophysiology of BPSD in AD would facilitate development of improved strategies targeting prevention and treatment. The aim of this study was to assess brain regional volume as predictor of main BPSD in AD patients at early clinical stages by using longitudinal observation of BPSD.

METHODS

Study participants

Two hundred and fifty-two patients were recruited between 2009 and 2014 at memory centers in Lyon, Saint Etienne, Grenoble, Dijon, Bordeaux, Strasbourg, Saint Chamond, Annecy and Colmar University hospitals and Lyon psychiatric hospital and diagnosed by a neurologist or a geriatrician specialized in neurocognitive disorders. Only 53 patients were retained for this study: 60 out of 252 underwent MRI examination due to the difficulty for patients to tolerate the MRI scan and 7 out of 60 provided non exploitable data. This study took part in the published PACO protocol, a multicenter prospective cohort study of patients with AD.6 Inclusion criteria included diagnostic criteria for AD at mild dementia stage, (NINCDS ADRDA and CDR 1)7 or prodromal AD (CDR of 0.5)8, aged over 50 years, ability to complete the clinical and neuropsychological evaluations, and the presence of a caregiver in

sufficient contact with the subject to be able to note the onset of behavioral changes. All subjects underwent global cognitive assessment using the Mini Mental State Examination (MMSE -maximum score 30 points) and an extensive neuropsychological inventory exploring episodic memory, executive function, verbal language, visual and gestual praxies, and visual gnosies.

Non-inclusion criteria included: patients with BPSD except from depression, anxiety, apathy, eating or sleep disorders at mild stage (NPI≤ 1), patients with a progressive and/or poorly managed psychiatric pathology (however patients with stabilized depression could have been included in the study), patients taking any antipsychotics, patients taking other psychotropic medication, with the exception of any antidepressant, hypnotic, anxiolytic, acetylcholinesterase inhibitors or memantine which have been prescribed and stabilized for more than 3 months, and patients with serious, progressive or unstable pathologies which could interfere with the variables under consideration.

All data were anonymized prior to the study. Informed written consent is obtained from both subject and caregiver before baseline assessment takes place. The study protocol has been reviewed and approved by an ethics committee. All procedures are in accordance with the declaration of Helsinki. PACO study has been registered in the clinical trials (Current Controlled Trials NCT01297140).

Forty healthy control subjects from the Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (ADNI) cohort took part in this study. Data used in the preparation of this article were obtained from the ADNI database (adni.loni.usc.edu). The ADNI was launched in 2003 as a public-private partnership, led by Principal Investigator Michael W. Weiner, MD. The primary goal of ADNI has been to test whether serial MRI, positron emission tomography, other biological markers, and clinical and neuropsychological assessment can be combined to measure the progression of mild cognitive impairment (MCI) and early AD.

We only selected controls who age-matched, scored 30 at the MMSE, scored 0 at the followed-up NPI, and whose MR images were acquired on a 1.5 Tesla scanner. 40 ADNI subjects matched these criteria.

Study design

Patients and controls were assessed at 6-month intervals over a period of 18 months (longer for ADNI controls but not used for this study). The follow-up time period for measuring was in place in 2015. At baseline visit, the patients underwent behavioral examination and a brain

MRI. If inclusion was confirmed, the patients underwent behavioral examination followed at 6-month intervals over a period of 18 months.

MRI procedures

Brain MRI scans of AD patients were obtained on a 1.5T MRI machine using Three-dimensional T1-weighted, axial T2, T2* and FLAIR sequences. For volumetric analyses, 1 mm isotropic 3D T1 sequences without contrast injection were performed. Brain MRI scans were performed at the time of diagnosis or no later than 3 months after the inclusion. A research engineer set up the exact same MR imaging protocol at each site to ensure that acquisition parameters were identical. Due to the multicenter design of the study, three brands of MRI scan were used to examine the patients.

Data MRI scans of healthy group were downloaded from the ADNI public database (www.loni.ucla.edu/ADNI).

Behavioral assessment

BPSD were assessed longitudinally during the initial and each subsequent consultation with the patient. The shortened form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q) was used. The NPI-Q 9 is a questionnaire designed to collect information on neuropsychiatric problems in patients with cerebral disorders. It is an assessment questionnaire administered to the caregiver. It was designed to evaluate the severity of symptoms and their effect on the caregiver and not their frequency. In this study, only severity of symptoms was collected. Twelve BPSD categories are covered by the questionnaire: delusions, hallucinations, agitation/aggressiveness, depression, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability, aberrant motor behaviour and problems with eating and sleeping. The maximum score of NPI-Q from baseline to 18 months was retained to assess brain atrophy.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive analysis

Descriptive data were analyzed using R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Characteristics of the overall population were expressed as mean and standard deviation for continuous variables and as number of subjects and percentage for categorical variables. The cohort did not follow a normal distribution after checking by the Kolmogorov-

Smirnov test. Therefore, a Wilcoxon rank sum test was applied to test age, sex and MMSE score significance between patients and controls.

MRI analysis

Regional volume differences between groups were assessed using SPM12b (Statistical Parametric Mapping, V.12b; http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) running in Matlab V.R2014b (uk.mathworks.com/products/matlab/). We followed the recommendations for designing robust voxel-based-morphometry (VBM) analyses 10. The converted NIfTI images of the T1 MPRAGE were segmented through unified segmentation. The images were visually inspected for artifacts, bias-corrected, and tissue classified (gray matter (GM), white matter, cerebrospinal fluid segments).

Gray matter data were spatially normalized and warped in DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) method,11 and transformed to Montreal Neurological Institute (MNI) space (http://www.mni.mcgill.ca/). Images were then Jacobian scaled (similar tomodulation) to ensure that relative volumes of GM were preserved following the spatial normalization procedure and then smoothed with an 8mm full-width at half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. After spatial pre-processing, the smoothed, modulated, normalized GM datasets were used for statistical analysis.

The imaging data were assessed by applying the general linear model between AD patients and healthy subjects to investigate the effects of gray matter loss at baseline and the maximum score of the NPI-Q from baseline to 18 months. A two-sample t-test was conducted to test regional GM volume differences between the two groups.

Significant effects were assessed using a threshold of $P \leq 0.001$, without correcting for multiple comparisons but with a minimum cluster size of 100 voxels.

The anatomical location was then determined using atlas from the BSPMView program version 3 (www.bobspunt.com/bspmview), an intuitive and customizable user interface for exploring statistical images (e.g., spmT*), including instant anatomical labeling.

Covariates

Sex, Age and type of MRI (e.g GE, Phillips, Siemens) were included in the design matrix as nuisance covariates in all VBM analyses.

Total intracranial volume of each participant was calculated by summing the total tissue probability of gray matter, white matter and CSF from probability maps generated during the initial segmentation step.

RESULTS

Population characteristics

Characteristics of the included participants are presented in Table 1. The median age (interquartile range) of the sample (n=93) was 78 years (74-81). The mean age (SD) was 77.4 (4.8). There were 56 women (60%) and 37 men (40%). There was no difference between the AD group and the controls with regard to age and sex, but there was a significant difference in the two groups regarding MMSE ($P < 0.01$).

Descriptive BPSD

Distribution of each of the symptom domains from the NPI-Q are shown in Table 2.

Anxiety and Apathy were the most prevalent BPSD during the period of follow-up (respectively 75.3% and 73.6%). Hallucinations were the least prevalent (< 1%).

VBM results: Brain atrophy as predictor of BPSD

Brain volumes that predict the occurrence of BPSD from baseline to 18 months are presented in Table 3.

Up to 24 structures predicted the occurrence of significant BPSD during the period of follow-up. The frontal cortical volume was the most powerful predictor of BPSD, especially the middle and superior frontal gyri (figure 1).

The BPSD for which the most structures were involved are anxiety, depression, hallucinations, and aberrant motor behavior. There was no significant structure predicting sleep disorder.

Of the 24 structures, group comparison by VBM showed atrophy predicting BPSD in 11 left structures, in 7 right structures, and in 6 bilateral structures. A global brain pattern proposed in Figure 2 supports the frontal, temporal, parietal, occipital, subcortical and cerebellum volumes as predictors of incident BPSD during the 18 month follow-up period.

DISCUSSION

The present study sought to identify regional atrophy that would be predictive of main neuropsychiatric symptoms in a cohort of mild AD patients compared to healthy controls. Brain volumes measured in several brain structures at baseline emerged as predictors of incident BPSD during the 18 months follow-up period. To our knowledge, this is the first study assessing neuroimaging brain changes as predictors of all main BPSD considered in clinics as assessed by the NPI. Up to 24 brain structures in frontal, temporal, parietal and occipital lobes, as well as subcortical regions and cerebellum were associated to an increased risk of developing BPSD.

Cortical volume of ***frontal structures*** seems to be the best predictor of most of the BPSD, i.e. apathy, depression, anxiety, irritability, agitation, delusions, hallucinations, aberrant motor behavior and appetite disorder. These prospective findings are consistent with previous cross-sectional studies that reported an involvement of the same structures as those highlighted in this study. Significant correlations have also been disclosed between cortical thickness in precentral gyrus and affective syndrome (depression and anxiety).12 In the present study, regional atrophy in frontal gyri (middle and superior) predicted the occurrence of apathy, irritability, agitation, hallucinations and appetite disorder. Accordingly, Mori et al., showed that apathy was associated with PET-(11C)PIB retention in the bilateral middle frontal gyrus.13 The particular involvement of middle frontal and precentral gyri in BPSD prediction is consistent with their key role in the executive function like initiative control, spontaneity, impulsiveness, social and sexual behaviors as well as in memory and verbal language.14,15

Among other frontal structures predicting BPSD in the present study, anterior cingulate cortex (ACC) and orbital gyrus were found to predict hallucinations, aberrant motor behavior and delusions. A lot of cross-sectional studies assessing both structural (atrophy) and functional changes shared these findings about delusions,16 hallucinations 17 and aberrant motor behavior.18 ACC is known to represent a central part of a cortico-subcortical network, which is selectively involved in the higher level control of complex human behaviors.3 ACC integrates emotional processes 19 as well as intentional and motivated behavioural responses.20,21 ACC has connections with the orbito-frontal cortex that is also known to be of importance for emotion processing and perspective taking.22

We found no significant structure that would predict sleep disorders whereas acute frontal lobe infarction was found to be a significant predictor of insomnia in ischemic stroke.23

The involvement of frontal-limbic circuits in pathogenesis of main BPSD is consistent with findings of abnormalities in prefrontal areas but also in ***temporal and sub-cortical areas***. In our study there is a small association between temporal and subcortical structures and dysphoria and hallucinations. In line with our study, hallucinations were found to be associated with brain changes in the basal ganglia 24 and medial temporal lobe.25 The medial temporal lobe is known to play a role in memory formation and is a robust predictor of progression to AD. 26 The role of this structure predicting BPSD merits further exploration.

While literature disclosed mainly fronto-temporal-subcortical network involvement, the present study also showed ***parietal and occipital regions*** predicting some BPSD. Indeed, some structures of parietal lobe were found to predict anxiety, depression, and agitation. Even if parietal region revealed less explorations about the mechanisms involved in neural correlates of BPSD literature,27 these findings are consistent with some previous studies that found associations between agitation and atrophy in precuneus,28 depression, and decreased rCBF in left angular gyrus 29 , with brain changes in parietal lobes 30 as well as anxiety and atrophy in precuneus.31 As mentioned above, depression and anxiety were found both to be predicted by precentral gyrus volume in this study. Interestingly, they were also associated to parietal regions, particularly in postcentral gyrus. Depression and anxiety seem to be associated with changes in the same anatomical structures, corroborating their probable common pathophysiological mechanisms and usual coexistence.32

The involvement of occipital regions predicting BPSD in the present study was an unexpected finding. This contrasts with a number of prior cross-sectional studies in which anxiety and disinhibition were never associated with occipital structures and in which visual hallucinations were more associated with occipital region.5 However, other prior cross-sectional studies did not find a relationship between hallucinations and brain changes in occipital structures.33,34 But hallucinations typically occur later in AD whereas here in this study, patients were considered at mild stages of AD and the absence of long-term follow-up could underestimate the atrophy of occipital structures.

The present data disclose ***cerebellum*** as being a predictor of disinhibition and appetite disorders. Very few studies reported cerebellum associated to some BPSD.35,36 Very little is known about the impact of AD pathology on neurochemical alterations in the cerebellum, which, in turn, might be related to specific BPSD. A strong and sustained reciprocal connection between the deep cerebellar nuclei to the thalamus and then on to the (prefrontal) cerebral cortex, called the cerebello-thalamic-cortical pathway,37 neuroanatomically accounts

for the cerebellum's role in numerous behavioral processes.38 The effect of AD pathology on neurochemical alterations in the cerebellum requires further examination due to its important but underestimated role in the pathophysiology of BPSD in AD.

Taken together, structures involved in development of BPSD underlie the role of frontal, temporal, parietal, occipital, subcortical regions and cerebellum in collaborative networks important for behavior in mild AD.

Descriptive comparison by VBM showed a ***laterality*** effect with the left hemisphere being mostly associated to a higher risk of future BPSD. Findings confirmed that left side lesions would be linked to social disinvestment like apathy, depression, anxiety whereas right side lesions would be associated to control deficit related to disinhibition, delusions and aberrant motor behavior.5 But, findings on brain lateralization associated to BPSD remain conflicting in literature, depending on the context and the tasks sometimes used. Rosen et al., supported the involvement of the right hemisphere in mediating social and emotional behaviour.39 While the left hemisphere is an activator of mentation and behavior, the right hemisphere is an inhibitor of mentation and behavior40. Further studies are needed to understand the specific processes that underlie the laterality effect of brain hemisphere in the regulation of behavior.

There are ***limitations*** to the present study that should be noted. The absence of long-term follow-up could underestimate the links between regional brain volumes and BPSD that are rarely observed in mild AD. Moreover, these analyses did not address structural white matter changes that may play a role in the pathogenesis and pathophysiology of BPSD.

Some therapeutics have been shown to modify the natural characteristics of some BPSD. The influence of drugs was not considered in this study. However, patients taking any neuroleptic or psychotropic medication were not included at baseline.

The present study also has ***strengths***. All included AD patients were clinically and behaviorally well characterized from the inclusion thanks to standardized inclusion criteria. In general, prior studies differed from these analyses by focusing on smaller samples constituted solely of patients at later stages of AD. Studies including a control group are under-represented. This study examined longitudinal data unlike most of studies assessing cross-sectional data. Our findings support an emerging framework disclosing early neuroanatomical brain changes, atrophy, as a predictor of BPSD.

Longitudinal and prospective approaches may help to better define the population that will benefit from prevention programs targeting specific BPSD and tailored to the patients profiles. Pharmacological approaches may also target, at early stages, the actual pathological processes responsible for behavioral decline in the medium and long term.

References

1. Youn JC, Lee DY, Jhoo JH, Kim KW, Choo IH, Woo JI. Prevalence of neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease (AD). Arch Gerontol Geriatr. 2011;52:258–263.
2. David ND, Lin F, Porsteinsson AP, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Trajectories of Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2016;24:70–80.
3. Serra L, Perri R, Cercignani M, et al. Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? J Alzheimers Dis JAD. 2010;21:627–639.
4. M F-M, Molano A, Castro J, Zarranz JJ. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, and its relationship with cognitive impairment. Curr Alzheimer Res. 2010;7:517–526.
5. Boublay N, Schott AM, Krolak-Salmon P. Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a review of 20 years of research. Eur J Neurol. 2016;23:1500–1509.
6. Rouch I, Dorey J-M, Boublay N, et al. Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol. BMC Geriatr. 2014;14:110.
7. 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;34:939–944.
8. Albert MS. Changes in cognition. Neurobiol Aging. 2011;32 Suppl 1:S58-63.
9. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994;44:2308–2314.

10. Celle S, Delon-Martin C, Roche F, Barthélémy J-C, Pépin J-L, Dojat M. Desperately seeking grey matter volume changes in sleep apnea: A methodological review of magnetic resonance brain voxel-based morphometry studies. Sleep Med Rev. 2016;25:112–120.
11. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. NeuroImage. 2007;38:95–113.
12. Hayata TT, Bergo FPG, Rezende TJ, et al. Cortical correlates of affective syndrome in dementia due to Alzheimer's disease. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73:553–560.
13. Mori T, Shimada H, Shinotoh H, et al. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:449–455.
14. Badre D. Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. Trends Cogn Sci. 2008;12:193–200.
15. Bramham J, Morris RG, Hornak J, Bullock P, Polkey CE. Social and emotional functioning following bilateral and unilateral neurosurgical prefrontal cortex lesions. J Neuropsychol. 2009;3:125–143.
16. Shinno H, Inagaki T, Miyaoka T, et al. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 2014;343:233–234.
17. F B, V N, N P, et al. Right anterior insula Core Region of Hallucinations in Cognitive Neurodegenerative Diseases. PLoS ONE. Epub 2014 Dec.
18. Balthazar MLF, Pereira FRS, Lopes TM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. Hum Brain Mapp. 2014;35:1237–1246.
19. Peng H, Zheng H, Li L, et al. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. J Affect Disord. 2012;136:249–257.
20. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain J Neurol. 1995;118 (Pt 1):279–306.
21. Zhou J, Seeley WW. Network dysfunction in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: implications for psychiatry. Biol Psychiatry. 2014;75:565–573.
22. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1994;165:333–339.

23. Chen Y-K, Lu J-Y, Mok VCT, et al. Clinical and radiologic correlates of insomnia symptoms in ischemic stroke patients. Int J Geriatr Psychiatry. 2011;26:451–457.
24. Palmqvist S, Sarwari A, Wattmo C, et al. Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32:417–423.
25. Lopez OL, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, DeKosky ST. The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13:50–55.
26. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2013;9:e111-194.
27. Ota M, Sato N, Nakata Y, Arima K, Uno M. Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2012;27:722–726.
28. Hsu J-L, Lee W-J, Liao Y-C, Lirng J-F, Wang S-J, Fuh J-L. Posterior Atrophy and Medial Temporal Atrophy Scores Are Associated with Different Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. PloS One. 2015;10:e0137121.
29. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. Psychol Med. 1993;23:579–590.
30. Starkstein SE, Mizrahi R, Capizzano AA, Acion L, Brockman S, Power BD. Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2009;21:259–265.
31. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, et al. Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;38:153–160.
32. Kataoka K, Hashimoto H, Kawabe J, et al. Frontal hypoperfusion in depressed patients with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT. Psychiatry Clin Neurosci. 2010;64:293–298.
33. Lin S-H, Yu C-Y, Pai M-C. The occipital white matter lesions in Alzheimer's disease patients with visual hallucinations. Clin Imaging. 2006;30:388–393.

34. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. Neurology. 1999;52:1153–1158.

35. Vermeiren Y, Van Dam D, Aerts T, Engelborghs S, De Deyn PP. Brain region-specific monoaminergic correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis JAD. 2014;41:819–833.

36. Fischer CE, Ting WK-C, Millikin CP, Ismail Z, Schweizer TA, Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. Gray matter atrophy in patients with mild cognitive impairment/Alzheimer's disease over the course of developing delusions. Int J Geriatr Psychiatry. 2016;31:76–82.

37. Schmahmann JD. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. Hum Brain Mapp. 1996;4:174–198.

38. Russo-Neustadt A, Cotman CW. Adrenergic receptors in Alzheimer's disease brain: selective increases in the cerebella of aggressive patients. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 1997;17:5573–5580.

39. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. Brain J Neurol. 2005;128:2612–2625.

40. Ismail Z, Nguyen M-Q, Fischer CE, Schweizer TA, Mulsant BH. Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease. Psychiatry Res. 2012;202:89–95.

Table1 | characteristics of population

	AD	Control	p-value
N	53	40	
Age			ns
mean(SD)	78 (5)	77 (4)	
median(interquartile)	79 (74-81)	75 (74-79)	
Sex (F/M)	30 / 23	26 / 14	ns
MMSE (mean(SD))	24 (2)	30 (0)	<0.01 (2.2^{-16})
CDR (mean)	0,7	0	
Type of MRI			
Phillips (n)	48	5	
GE (n)	1	15	
Siemens (n)	4	20	

Table 2 | Numbers of patients (%) presenting with BPSD during the 18 months follow-up period

BPSD	Whole sample (n=53)	Women (n=30)	Men (n=23)
Anxiety	40 (75.4)	24	16
Apathy	39 (73.6)	19	20
Irritability	34 (64)	20	14
Depression	30 (56.6)	16	14
Appetite disorder	23 (43.4)	13	10
Sleep disorder	21 (39.6)	10	11
Agitation	20 (37.7)	11	9
Elation	10 (18.8)	5	5
Delusions	5 (1)	5	0
Disinhibition	5 (1)	2	3
Abnormal motor behavior	4 (0.7)	2	2
Hallucinations	2 (0.7)	1	1

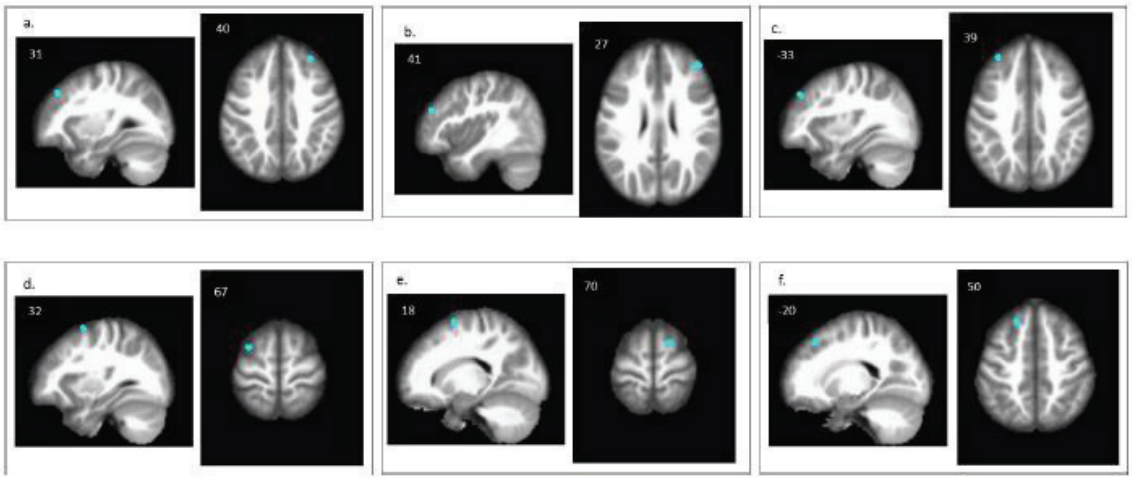
Table 3 | VBM results

BPSD	Cluster location and laterality		Peak voxel MNI coordinate	Number of voxels in cluster (k)	Cluster-level P value with 0.001 unc.	Peak voxel t-Value
Anxiety	Precentral gyrus	R	[37 -26 65]	2071	<0.001	4.23
	Cuneus	L	[-4 -105 20]	327	0.088	4.17
			[-5 -88 24]	262	0.122	3.58
	Precuneus	L	[-3 -57 76]	1147	0.004	4.04
	Middle occipital gyrus	L	[-33 -102 4]	229	0.147	4.02
	Calcarine gyrus	L	[3 -90 -1]	168	0.210	3.51
Apathy	Middle frontal gyrus	L	[-36 43 40]	127	0.274	3.8
Irritability	Superior frontal gyrus	L	[-20 31 50]	178	0.198	3.97
Depression	Precentral gyrus	L	[-29 -15 72]	317	0.092	4.12
	Superior parietal lobule	L	[-21 -73 50]	532	0.035	4.91
			[-21 -61 75]	167	0.211	3.94
	Postcentral gyrus	R	[20 -40 67]	341	0.082	3.51
	Angular gyrus	L	[-43 -73 37]	164	0.215	3.99
Appetite	Middle frontal gyrus	L	[-32 3 67]	126	0.277	3.59
disorder	Cerebelum	R	[16 -56 -50]	524	0.036	5.15
		L	[-20 -59 -49]	938	0.008	4.14
Agitation	Superior frontal gyrus	R	[18 5 70]	200	0.173	4.22
	Middle frontal gyrus	R	[31 39 40]	199	0.174	4
	PMFC	L	[4 -4 64]	376	0.069	3.73
	Middle cingulate cortex	L	[-2 -16 51]	487	0.042	3.93
	Precuneus	L	[-11 -58 72]	272	0.116	3.72
Elation	Middle temporal gyrus	L	[-62 -63 3]	146	0.241	3.91
Delusions	ACC	R	[11 42 27]	168	0.21 1	3.72
Disinhibition	Inferior occipital gyrus	R	[45 -74 -8]	1853	<0.001	5.11
	Inferior temporal gyrus	R	[64 -61 -6]	265	0.119	4.18
	Cerebelum	R	[30 -62 -51]	460	0.046	4.15
Abnormal	ACC	R	[8 42 28]	392	0.065	4.45
motor behavior			[6 48 15]	110	0.309	3.58
	Superior orbital gyrus	R	[22 37 -20]	150	0.236	3.76

	Inferior frontal gyrus	R	[54 26 8]	135	0.266	3.93
			[44 25 17]	104	0.323	3.77
			[49 39 7]	179	0.197	3.66
	Rectal gyrus	L	[-6 49 -21]	889	0.009	4.15
	Superior medial gyrus	L	[-11 56 35]	206	0.168	3.74
Hallucinations	Middle frontal gyrus	R	[41 43 27]	217	0.159	3.87
	ACC	R	[7 39 31]	104	0.325	3.77
	Middle orbital gyrus	R	[41 53 -7]	190	0.186	4.28
		L	[-37 57 -1]	113	0.304	3.77
	Superior orbital gyrus	L	[-15 25 -23]	1483	0.001	5.99
	Superior medial gyrus	L	[-8 45 48]	244	0.137	3.92
	Middle temporal gyrus	L	[-65 -18 -17]	100	0.334	4.01
	Thalamus	R	[9 -19 9]	1296	0.002	4.26
	Caudate nucleus	R	[21 10 18]	616	0.025	3.97
	Inferior frontal gyrus	L	[-53 23 8]	112	0.307	3.84

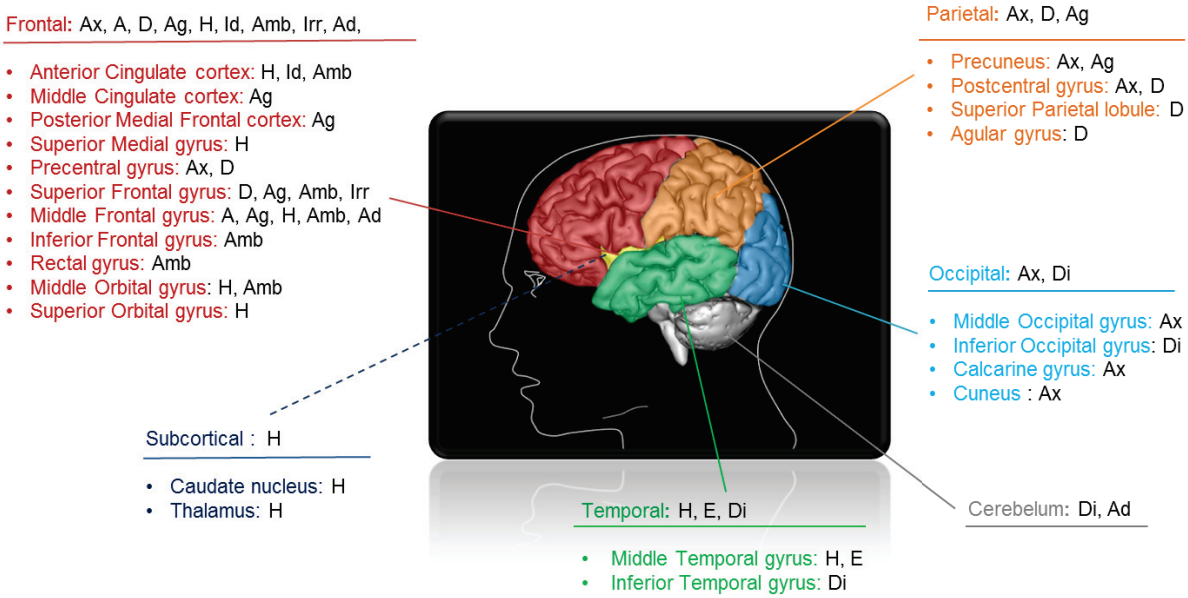
Clusters that survive a height threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and an extent threshold of 100 voxels are reported. No significant structure at $p<0.001$ predicts sleep disorder. ACC: Anterior Cingulate Cortex. PMFC: Posterior Medial Frontal Cortex.

Figure 1 | Frontal gyrus atrophy predicts several BPSD



Middle (a-d) and Superior (e-f) Frontal gyri atrophy in Alzheimer's disease predicts agitation (a and e), hallucinations (b), apathy (c), appetite disorder (d) and irritability (f). Numbers are X and Z coordinates of MNI Space. Blue spots are atrophy volume (threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and an extent threshold of 100 voxels).

Figure 2 | Brain atrophy as predictor of BPSD



Up to 24 structures predicted the occurrence of significant BPSD. Delusions (D); Apathy (A); Depression (Dp); Agitation (Ag); Hallucinations (H); Anxiety (Ax); Aberrant Motor Behavior (Amb); Disinhibition (Di); Irritability (Irr); Appetite disorders (Ad); Euphoria (E); Sleep disorders (S)

4. Facteurs Traitements Médicamenteux

Nous avons noté suite au travail de revue de littérature, l'importance de considérer la prise de traitements par les patients dans l'évaluation des corrélats neuroanatomiques des SPCD dans la MA. Ce facteur n'a pas été considéré dans le travail précédent mais a fait l'objet d'un travail à part entière dans les évaluations qui ont suivit.
Ainsi, des travaux supplémentaires ont été réalisés durant cette PARTIE II de travail de thèse.

Contexte :

Le premier projet dans le cadre de la thèse concernant la revue de littérature a permis de mettre le doigt sur un des problèmes méthodologiques non considéré dans l'évaluation des corrélats neuroradiologiques des SPCD. En effet, même si les traitements de la MA impliquent actuellement diverses approches pharmacologiques et non pharmacologiques, des thérapeutiques ont montré qu'ils modifiaient les caractéristiques naturelles de certains SPCD (*Devanand et al.*, *1998*; *Street et al.*, *2000*). Par exemple, une étude en double aveugle et contrôlée par placebo a suggéré que la mémantine et le donepezil pouvaient être efficaces dans l'amélioration de certains SPCD chez les patients atteints de MA à un stade léger à modéré (*Howard et al.*, *2012*).

L'influence des médicaments peut ainsi représenter un facteur de confusion et devrait être considérée dans les études intégrant l'évaluation des SPCD. Cependant, la réflexion et la difficulté autour de la prise en compte de ce facteur « prise de traitement » dans l'évaluation de ce type d'objectif a permis de comprendre pourquoi ce facteur n'était pas considéré dans les travaux antérieurs. Principalement, le manque de méthodologie ou d'échelle standardisée rend compliqué son intégration comme facteur d'ajustement.

Différentes approches ont été testées dans le cadre de la thèse pour considérer l'influence du traitement dans les corrélats neuroradiologiques des SPCD.

a. Approche standardisée

Méthodologie :

Différentes études ont montré que l'utilisation de médicaments sédatifs et anticholinergiques chez la personne âgée était liée à la survenue d'effets indésirables

médicamenteux, d'où la nécessité d'un outil permettant de mesurer simultanément ces deux charges. Le Drug Burden Index (DBI), développé en 2007 par une équipe australienne, permet de calculer la charge anticholinergique et sédative globale d'une ordonnance (*Hilmer et al.*, *2007*).
L'augmentation du DBI a été associée à un déficit fonctionnel et cognitif chez les personnes âgées (*Ottomani, loue, Viprey, Mouchoux*, *2014*). L'utilisation de cet outil pour considérer l'influence des traitements sur les SPCD nous a paru pertinente.

La méthodologie qui a suivi était identique aux travaux évaluant l'atrophie comme facteur prédicteur de tous les SPCD (Article – Travail de thèse n°2), avec 53 patients atteints de MA et 40 témoins contrôles :

- ***Evaluation comportementale*** : Echelle NPI-Q,
- ***Evaluation IRM*** : Méthodologie VBM-Dartel.

Analyse statistique

L'analyse statistique est identique à celle exposée dans les travaux évaluant l'atrophie comme facteur prédicteur de tous les SPCD (Article – Travail de thèse n°2), avec l'utilisation de la méthodologie VBM-Dartel. La différence étant que pour cette comparaison, un seuil statistique moins restrictif a été utilisé pour l'analyse ($p<0,05$ non-corrigé).

Résultat :

Après avoir intégré le score DBI comme régresseur dans le modèle d'analyse VBM, les résultats ont montré qu'exactement les mêmes structures atrophiées étaient associées à la survenue des SPCD. Des exemples visuels sur quelques images IRM en Figures 12 et 13.

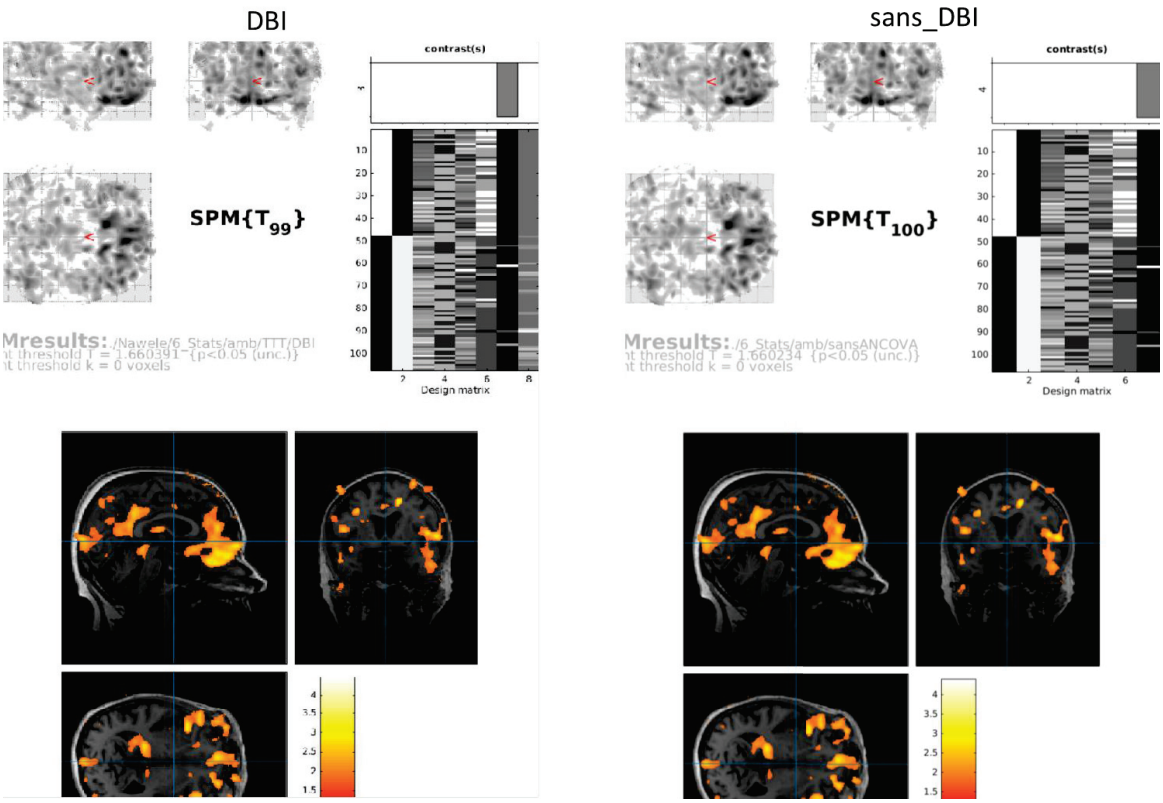


Figure 12 : Analyse VBM et Image IRM montrant les zones atrophiées comme prédicteurs du comportement moteur aberrant (threshold p < 0.05 (uncorrected)).

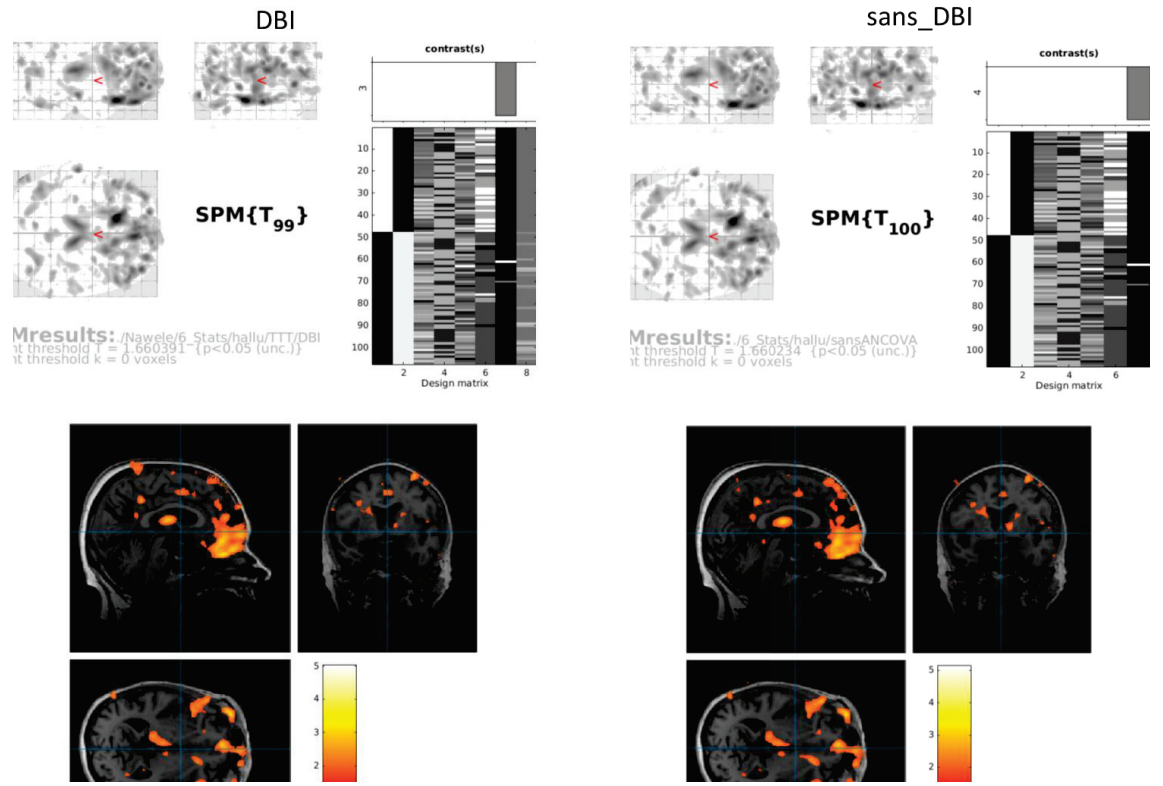


Figure 13 : Analyse VBM et Image IRM montrant les zones atrophiées comme prédicteurs des hallucinations (threshold p < 0.05 (uncorrected)).

Conclusion :

Le score DBI ne semble pas être un facteur d'ajustement pertinent pour tenir compte de la prise de traitements médicamenteux dans le modèle d'analyse VBM permettant d'évaluer les corrélats neuro-radiologiques des SPCD. Ce score semble non-spécifique car il est appliqué de la même manière en tant que facteur d'ajustement pour tous les troubles pour un même patient. Par exemple, un patient dépressif qui prendrait des anti-depresseurs aura le même ajustement via le score DBI pour son trouble de dépression que pour un autre trouble pour lequel il ne serait pas traité. Ce qui pourrait expliquer que les mêmes structures ressortent comme étant prédictrices des SPCD. La pertinence du score DBI dans un rôle d'ajustement peut ainsi être discutée.

Le développement d'outils permettant de considérer l'influence de certains traitements sur les SPCD dans les études de neuroimagerie mériterait une réelle attention. Dans l'approche qui suit, une approche plus spécifique a été testée en tentant de considérer l'effet de certains traitements sur certains SPCD.

b. Approche non-standardisée

Méthodologie :

Evaluation du facteur 'traitement'

Cette approche se voulait plus spécifique en attribuant un poids traitement à chaque patient en fonction du traitement pris par ce dernier et des troubles concernés. Ainsi, un ***score traitement*** (Tableau 5) établit comme suit a été affecté à chaque patient :

- de 0 à 3 allant de *pas traitement* (0) 'à traitement diminuant *faiblement* (+1), *modérément* (+2), *fortement* (+3) la manifestation du comportement
- de 0 à -3 allant de *pas traitement* (0) à traitement augmentant *faiblement* (-1), *modérément* (-2), *fortement* (-3) la manifestation du comportement

Les traitements considérés comme influençant certains SPCD concernaient :

- les neuroleptiques : nous sommes partis du principe qu'ils augmentaient fortement la dépression et l'apathie et diminuaient fortement les hallucinations, les idées délirantes et l'agitation ;
- les anxiolytiques : nous sommes partis du principe qu'ils diminuaient fortement l'anxiété et l'agitation et augmentaient modérément l'apathie ;

- les antidépresseurs : nous sommes partis du principe qu'ils diminuaient fortement la dépression et faiblement l'agitation et l'anxiété et augmentaient faiblement l'apathie.

Chacun de ces ***scores traitement*** (allant de 0 à 3 ou 0 à -3) étaient pondérés au ***score NPI*** du trouble concerné et de la visite concernée.
Les patients ayant un score NPI de 0 mais prenant un traitement considéré comme influençant négativement le score NPI restaient avec un score NPI à 0, rendant ainsi un score NPI négatif impossible car dénué de sens.

Exemple 1 : un patient avec un score NPI-dépression égale à 1 lors de sa visite n°3 mais à qui le médecin a prescrit des neuroleptiques à sa visite précédente n°2 (donc selon notre méthodologie, score traitement = -3), s'est vu attribuer un score final NPI-dépression à la visite n°3 de **0**

1 (score NPI) - 3 (score traitement) = -2 mais pour éviter les scores négatifs, score NPI = 0

Exemple 2 : un patient avec un score NPI-anxiété égale à 1 lors de sa visite n°3 mais à qui le médecin a prescrit des anxiolytiques à sa visite précédente n°2 (donc selon notre méthodologie, score traitement = 3), s'est vu attribuer un score final NPI-anxiété à la visite n°3 de **4**

1 (score NPI) + 3 (score traitement) = 4 (score NPI-anxiété final)

Via cette méthodologie, l'idée était ainsi de considérer spécifiquement l'influence qu'avait chaque traitement sur le score NPI de certains SPCD, pour chaque visite.

La méthodologie qui a suivi était identique aux travaux évaluant l'atrophie comme facteur prédicteur de tous les SPCD (Article – Travail de thèse n°2), avec 53 patients atteints de MA et 40 témoins contrôles :

- ***Evaluation comportementale*** : Echelle NPI-Q,
- ***Evaluation IRM*** : Méthodologie VBM-Dartel.

Spécialité du médicament	poids Agressivité, Agitation, Anxiété	poids Dépression	poids Apathie	poids Hallucination et délires
MIANSERINE	1	3	-1	0
CLONIDINE	1	3	-1	0
MEPROBAMATE	2	2	-2	0
ZOPICLONE	1	3	-1	0
LAMOTRIGINE	1	3	-1	0
BROMAZEPAM	2	2	-2	0
PRAZEPAM	2	2	-2	0
RISPERIDONE	3	-3	-3	3
CLONAZEPAM	2	2	-2	0
OXAZEPAM	2	2	-2	0
ESCITALOPRAM	1	3	-1	0
CITALOPRAM	1	3	-1	0
ZOLPIDEM	1	3	-1	0
LORAZEPAM	2	2	-2	0
CYAMEMAZINE	3	-3	-3	3
TIAPRIDE	3	-3	-3	3
TRAMADOL	2	2	-2	0
CLOBAZAM	2	2	-2	0
ALPRAZOLAM	2	2	-2	0

Tableau 5 : Score de pondération des médicaments considérés dans les prescriptions des patients participants à l'étude PACO. Scores des antidépresseurs en vert, des anxiolytiques en bleu et des neuroleptiques en rouge.

Résultat :

Le tableau 6 expose les résultats trouvés dans l'évaluation VBM de l'atrophie cérébrale comme facteurs prédictifs des SPCD. Les résultats montrent que comparée à une analyse sans considération du facteur pondération du score NPI par un score traitement, lorsque le facteur pondération du score NPI par un score traitement est appliqué, nous avons soit :

- aucune structure significative : Dépression, Agitation ;
- moins de structures significatives ou autres structures significatives : Anxiété, Hallucinations, Idées délirantes ;
- plus de structures significatives : Apathie

Conclusion :

Cette méthodologie est loin d'être validée et standardisée et les résultats semblent difficiles d'interprétation au vue de l'hétérogénéité des résultats. En effet, peu de structures, voire aucune pour certains SPCD, sont ressorties significatives de l'analyse considérant le facteur prise de traitement. Cette démarche semble néanmoins intéressante pour l'apathie qui

est le seul trouble pour lequel nous avons plus de structures identifiées lorsque le facteur pondération du score NPI par le score traitement est appliqué. Ce résultat pourrait également s'expliquer par le fait que l'apathie, à la différence des autres troubles, est ajustée après considération des 3 traitements (neuroleptiques, anxiolytiques et antidépresseurs semblent favoriser l'apathie). Dans le travail qui a suivi, l'apathie a porté un intérêt particulier.

SPCD	**Sans pondération traitement**	**Avec pondération traitement**	**Littérature** **Atrophie** **------** **Autres biomarqueurs**
Anxiété	R Precentral gyrus L Precuneus L Middle occipital gyrus L Calcarine Gyrus L Cuneus	L Cuneus	Precuneus -----
Apathie (NPI)	L Middle frontal gyrus	Bilateral Middle frontal gyrus R inferior occipital gyrus	L medial frontal cortex ----- L Middle frontal gyrus
Dépression	L Precentral gyrus L Superior parietal lobule R Postcentral gyrus L Angular gyrus	No significant structure	Frontal cortices ----- Parietal lobe
Agitation	R Superior frontal gyrus R Middle frontal gyrus / L Posterior medial frontal L MCC L Precuneus	No significant structure	Frontal cortex ACC bilaterally Posterior cingulate Precuneus -----
Hallucination	R Middle frontal gyrus R ACC R middle orbital gyrus L middle orbital gyrus L Superior orbital gyrus L Superior medial gyrus L middle temporal gyrus R Thalamus R caudate nucleus L IFG	L precentral gyrus L IFG R thalamus R caudate nucleus	Frontal gyrus ---- ACC Medial temporal gyrus L basal ganglia
Idée délirante	R ACC	L Middle temporal gyrus	frontal lobe ---- ACC L Medial temporal cortex

Tableau 6: Evaluation de l'atrophie cérébrale comme facteurs prédictifs des SPCD (threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and extent threshold of 100 voxels).

5. L'apathie

Contexte :

L'apathie est décrite par un état d'insensibilité, d'indifférence, d'absence de réaction, souvent accepté sans inquiétude par un sujet dont les intérêts habituels sont amoindris (*Tribolet*, *2006*).

La prévalence de l'apathie chez les patients atteints de la MA varie beaucoup en fonction du stade de la maladie et des outils utilisés pour son diagnostic. Selon la revue de la littérature d'Ishii et al. publiée en 2009, elle peut ainsi atteindre des valeurs extrêmes de 32 à 93% en utilisant l'échelle NPI comme outil diagnostique, et des valeurs extrêmes de 24 à 86% en utilisant d'autres outils tels que l'Inventaire Apathie (IA), l'Echelle Apathie ou autres (*Ishii et al.*, *2009*). À l'échelle européenne, l'EADC (European Alzheimer's Disease Consortium) a produit une analyse multivariée réalisée chez 2354 patients issus de 12 pays européens et incluant notamment les données de la cohorte REAL-FR (*Aalten et al.*, *2007*). Les résultats ont permis de regrouper les différents SPCD en 4 sous-groupes (correspondant à 4 sous-syndromes) : hyperactivité, psychose, troubles affectifs et apathie. Le sous-syndrome « apathie » était le plus représenté avec 55 % des patients atteints.

L'apathie est retrouvée à tous les stades évolutifs de la maladie, y compris en période prodromale (Mild Cognitive Impairment ou MCI).

Dans une étude prospective longitudinale menée sur 247 patients atteints de MA, Starkstein et al. (*Starkstein et al.*, *2006*) ont montré que l'apathie (évaluée au moyen de l'échelle apathie) était significativement associée à l'âge ($p = 0,009$), à un déclin fonctionnel ($p = 0,006$ évalué par la Functioning Independence Measure) et à un déclin cognitif plus rapide ($p = 0,0007$ évalué par le MMSE).

Une revue de littérature récente a évalué les corrélats neuroradiologiques des SPCD en prenant en compte des données de l'imagerie morphologique, fonctionnelle, de perfusion et métabolique chez des patients atteints de MA. Les résultats montrent une association de l'apathie plus fréquente avec le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal. L'apathie a également été associée à d'autres structures situées dans les régions temporo-pariéto-sous-corticale dans une moindre mesure (*Boublay et al.*, *2016*).

D'un point de vue thérapeutique, les solutions pharmacologiques sont limitées du fait d'une majoration de l'apathie par l'action de certains psychotropes (neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs…) (*Price et al.*, *2009*; *Sansone and Sansone*, *2010*).

L'apathie est le seul trouble du comportement qui a fait l'objet de deux évaluations dans l'étude PACO avec les échelles NPI et IA. L'évaluation des corrélats neuroradiologiques de l'apathie a été réalisée dans le travail qui suit.

Méthodologie :

Evaluation comportementale

L'apathie a été évaluée par deux échelles tous les 6 mois jusqu'au 18 mois de participation des patients :

- NPI-Apathie : Le NPI-Q (échelle réduite du NPI) est un questionnaire conçu pour recueillir des informations sur les troubles du comportement. C'est un questionnaire d'évaluation administré à l'aidant. Il est uniquement conçu pour évaluer la gravité des symptômes et leur retentissement sur l'aidant ; la fréquence n'est pas considérée. Dans cette étude, seule la gravité de l'apathie a été considérée dans l'analyse.

- Inventaire de l'Apathie (IA) : Le but de cette échelle est de recueillir des informations sur la présence d'apathie chez des patients souffrant de pathologies cérébrales. Les trois dimensions évaluées sont l'émoussement affectif, la perte d'initiative et la perte d'intérêt.
C'est la version administrée au soignant qui a été retenue afin de donner au clinicien des repères pour son évaluation et permettre ainsi d'obtenir une évaluation dans des situations où l'évaluation de l'aidant ne serait pas disponible.

Pour les deux échelles, c'est le score maximal entre les évaluations de l'inclusion jusqu'au 18 mois de participation du patient qui a été retenu.

La méthodologie liée à ***l'évaluation IRM et l'analyse*** est identique aux travaux évaluant l'atrophie comme facteur prédicteur de tous les SPCD (Article – Travail de thèse n°2), avec 53 patients atteints de MA et 40 témoins contrôles.

Résultat :

Le tableau 7 montre les structures du volume d'atrophie associé au risque de survenue de l'apathie. Les résultats sont présentés en prenant en compte, ou non, la 'prise de traitement' comme facteur d'ajustement par pondération et après analyse de 2 types d'évaluation de l'apathie.

Le gyrus frontal moyen est associé à la survenue de l'apathie quel que soit la méthodologie utilisée.

Les structures identifiées sans le facteur de pondération traitement sont toutes retrouvées lorsque le facteur traitement a été considéré. Trois structures supplémentaires ont été identifiées lorsque le facteur traitement a été considéré : le lobe pariétal inférieur, le gyrus temporal moyen et le gyrus postcentral.

Echelle d'évaluation de l'apathie	Sans pondération facteur traitement	Avec pondération facteur traitement	Littérature Atrophie ------ Autres biomarqueurs
NPI	L Middle frontal gyrus	Bilateral Middle frontal gyrus R inferior occipital gyrus	L medial frontal cortex ----- L Middle frontal gyrus
Inventaire de l'Apathie	L Middle and superior frontal gyrus R Parahippocampal Gyrus R Thalamus	L Middle and superior frontal gyrus R Parahippocampal Gyrus L Middle temporal gyrus R Thalamus L Inferior parietal lobule L Postcentral gyrus	L medial frontal cortex ----- L Middle frontal gyrus R Thalamus Parietal region Postcentral gyrus L Middle temporal cortex

Tableau 7 : Evaluation de l'atrophie cérébrale comme facteurs prédictifs de l'apathie (threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and extent threshold of 100 voxels).

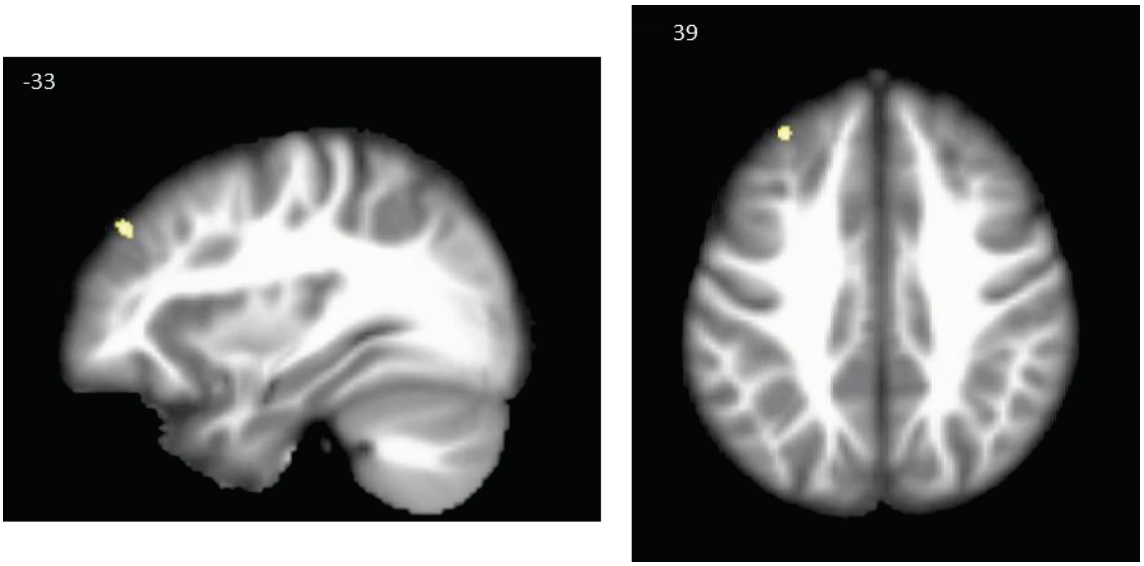


Figure 14 : Image IRM (après analyse VBM) montrant le volume du gyrus frontal moyen comme étant associé à la survenue de l'apathie. Les coordonnées X et Z de l'espace MNI sont représentées. (threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and extent threshold of 100 voxels).

Conclusion :

De façon intéressante, le volume du gyrus frontal moyen est significativement associé à la survenue de l'apathie en considérant dans les analyses, l'échelle NPI d'une part, et l'échelle IA d'autre part avec ou sans facteur de pondération du score traitement sur le score NPI et IA.

Contrairement aux autres SPCD, la prise en compte du facteur traitement semble ici intéressante puisque les mêmes structures que sans prise en compte du facteur prise de traitement sont retrouvées. Certains résultats sont concordants avec ceux trouvés dans la littérature concernant des études transversales : le thalamus (*Ota et al.*, *2012*), la région pariétale (*Ott et al.*, *1996*; *Ota et al.*, *2012*), le gyrus postcentral (*Starkstein et al.*, *1997*) et le gyrus frontal moyen (*Benoit et al.*, *2002*; *Mori et al.*, *2014*) .

Le gyrus frontal moyen et le gyrus frontal supérieur ont également été retrouvé comme étant les prédicteurs les plus prévalents des SPCD dans l'article du travail de thèse n°2. Le gyrus frontal moyen semble avoir un rôle spécifique dans la survenue des SPCD et notamment l'apathie avec une implication dans les fonctions exécutives, l'initiative, les comportements sociaux ainsi que dans la mémoire et le langage verbal (*Badre*, *2008*; *Bramham et al.*, *2009*).

PARTIE III - LA MALADIE D'ALZHEIMER ET SES CO-LESIONS

CHAPITRE 1 : LES CO-LESIONS

La capacité à distinguer les patients MA des sujets normaux s'amoindrit avec l'âge. Malgré des niveaux d'atteintes cognitives similaires, certains changements morphométriques typiquement associés à la MA ne sont pas aussi prononcés à l'IRM des patients de 80 à 91 ans qu'à l'IRM de patients plus jeunes de 60 à 75 ans (*Stricker et al.*, *2011*). Deux méta-analyses récentes ont conclu que la prévalence des dépôts amyloïdes détectés par une TEP amyloïde positive diminuait avec l'âge chez les sujets atteints de MA, alors qu'elle augmentait dans la plupart des autres types de troubles cognitifs et chez des sujets sans MND (*Jansen et al.*, *2015*; *Ossenkoppele et al.*, *2015*). De même, la précision diagnostique des biomarqueurs du LCR diminue avec l'âge du patient (*Mattsson et al.*, *2012*).
Cette difficulté diagnostique liée au vieillissement s'accentue avec l'apparition de co-lésions chez le patient âgé. Les biomarqueurs diagnostiques, utilisés seuls ou en combinaison, perdent ainsi leur pouvoir discriminant lorsqu'il y a un chevauchement entre la MA et d'autres pathologies telles que la MCV et la MCL, qui ont plus de chances de coexister chez les personnes plus âgées (*Ewers et al.*, *2015*).

La prévalence de la polypathologie chez les patients atteints de MND a été estimée à environ 50% des cas (*Jellinger and Attems*, *2007*; *Rahimi and Kovacs*, *2014*). Les pathologies cérébrales mixtes semblent représenter la plupart des cas de MND chez les personnes âgées (*Schneider et al.*, *2007*).

La cause la plus fréquente de pathologies mixtes est une combinaison de MND et de maladies vasculaires (*Schneider and Bennett*, *2010*; *Snyder et al.*, *2015*; *Ferrer*, *2015*). D'autres formes mixtes de MND sont liées à la co-occurrence de MND distinctes avec des agrégats anormaux de protéines (*Jellinger and Attems*, *2007*; *Kovacs*, *2015*). Par ailleurs, des données tirées de certaines études post-mortem suggèrent que la combinaison de pathologies provoque un déclin général plus rapide (*Howlett et al.*, *2015*; *Stubendorff et al.*, *2011*).

Encore aujourd'hui, peu d'études permettent de considérer la MA associée à d'autres lésions neurodégénératives et/ou vasculaires dans des dimensions distinctes. Devant cette faiblesse actuelle, l'idée de cette dernière partie était de regrouper les éléments corroborant l'évaluation des co-lésions sans distinction neuropathologique, diagnostique, clinique, pronostique ou thérapeutique.

1. Maladie d'Alzheimer et Maladies Cérébrovasculaires

L'association de lésions dégénératives de type Alzheimer (telles que les plaques amyloïdes et les DNF) avec des lésions cérébrovasculaires (telles que les macroinfarcts, microinfarcts, lésions de la SB, infarctus lacunaires et microbleeds cérébraux) a été décrite pour la première fois par Delay et al,. en 1962 sous le terme de « démence sénile mixte » (*Delay and Brion*, *1962*). Aujourd'hui, le terme MND « mixte » tend à perdre sa dénomination au profit de 'MA avec MCV' (maladie d'Alzheimer avec maladie cérébrovasculaire). Des études post-mortem et de neuroimagerie ont confirmé cette coexistence MA+MCV en particulier chez des personnes très âgées, de plus de 75 ans (*James et al.*, *2012*; *Schneider et al.*, *2007*). La pathologie amyloïde semble être plus aggravée chez les patients MA atteints de lésions vasculaires (*Kester et al.*, *2014*). Des études ont d'ailleurs montré que l'existence d'une MCV associée à une MA débutante diminuait significativement les performances cognitives en comparaison à une MA seule (*Schneider and Bennett*, *2010*; *Arvanitakis et al.*, *2011*).

Les MCV dans le cerveau humain âgé incluent (*Attems and Jellinger*, *2014*):

- L'Angiopathie amyloïde cérébrale (ACC);
- L'athérosclérose cérébrale, la maladie des petits vaisseaux cérébraux (dans la plupart des cas provoquées par une hypertension, c'est-à-dire une vasculopathie hypertensive) ou une dégénérescence microvasculaire (tortuosité artérielle, fibro et lipo-hyalinose);
- La dysfonction de la barrière hémato-encéphalique causant des lésions de la SB, des micro-infarctus, des lacunes ou des infarctus lacunaires et des microbleeds (*Jellinger*, *2002*; *Grinberg and Thal*, *2010*).

Plusieurs modèles reliant la MA à ces lésions vasculaires ont été proposés (*van Norden et al.*, *2012*).

L'évaluation post-mortem de sujets atteints de cas de MA + MCV a montré que 56,6% ont révélé des infarctus importants, souvent de multiples lésions corticales et sous-corticales, et que 36% ont révélé des lacunes et des micro-infarctus sous-corticaux (*Jellinger*, *2013*). Dans une cohorte de 130 patients, Sheng et al. ont montré que les patients avec une MA et une MCV concomitante de type Accident Vasculaire Cérébral (AVC), progressaient plus rapidement que ceux avec une MA sans AVC (*Sheng et al.*, *2007*).

D’autres modèles associant la MA à des lésions vasculaires, telles que les hypersignaux de SB (figure 15) et les microbleeds (figure 16) ont été observés. La présence de microbleeds et de lésions de SB a été associée à des niveaux inférieurs de protéine Aβ42 dans le LCR, ce qui soutient la relation entre MCV (ici, la maladie des petits vaisseaux cérébraux) et MA. D’autres résultats ont suggéré que les lésions de SB sont dues à des AVC "silencieux" (*Conklin et al.*, *2014*), venant confirmer des résultats similaires issus de la cohorte LADIS (Leukoaraiosis and disability in the elderly) (*Gouw et al.*, *2008*).

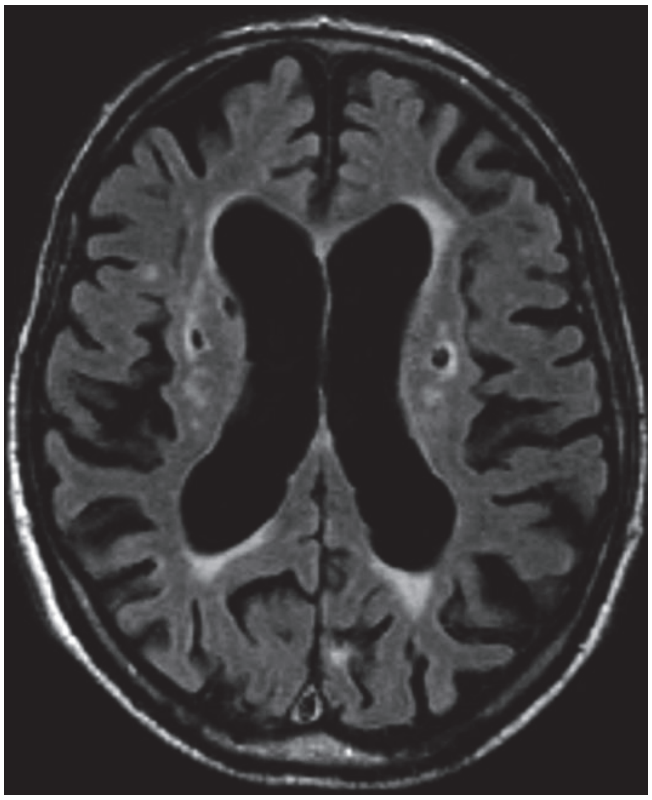


Figure 15 : Patient atteint d’une MA associée à une MCV (IRM, séquence FLAIR). Elargissement des sillons corticaux et des ventricules cérébraux associé à une MA. Hypersignaux de la substance blanche périventriculaire et infarctus lacunaire bilatérale des ganglions de la base associés à une MCV (*Scheltens*, *2009*).

Les microbleeds ont été retrouvés dans 18 à 32% des patients atteints de la MA (*Cordonnier and van der Flier*, *2011*) , et la plupart de ces patients présentaient une prédominance pour les microbleeds corticaux sous-corticaux (*Pettersen et al.*, *2008*). Une étude longitudinale a montré que les microbleeds lobaires étaient associés au déclin cognitif chez les patients atteints de MA (*Chiang et al.*, *2015*). La présence de microbleeds souligne le rôle des mécanismes pathologiques vasculaires dans l'étiologie de la MA et permet d’établir un pont entre les hypothèses vasculaires et amyloïdes (*Akoudad et al.*, *2016*).

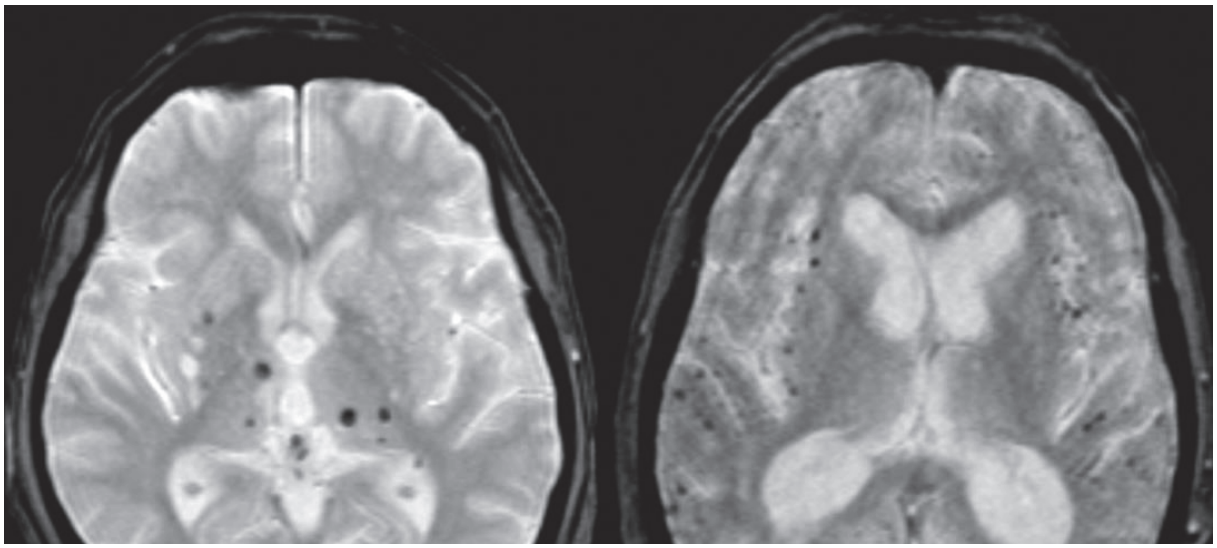


Figure 16 : Microbleeds visibles sur une séquence IRM en T2* de patients atteints de MA. Les microbleeds sont principalement localisés dans les ganglions de la base (à gauche) et au niveau cortical (à droite) (*Scheltens*, *2009*).

Plusieurs études ont montré des relations étroites entre les microbleeds, l'AAC et la pathologie amyloïde. Les hypothèses de cette relation étroite incluent que l'accumulation de l'amyloïde parenchymateux, comme décrite chez les patients atteints de MA, conduit à plus d'amyloïdes vasculaires, d'AAC et de microbleeds (*Chen et al.*, *2006*; *Cordonnier and van der Flier*, *2011*). Que la fragilité des vaisseaux conduit à son tour à une réduction de la clairance de l'amyloïde, entraînant également l'AAC, des microbleeds et une augmentation de la pathologie amyloïde (*Choi et al.*, *2011*; *Grimmer et al.*, *2012*; *Yarchoan et al.*, *2012*). En outre, il a été suggéré que l'accumulation d'amyloïde dans de petites artères et capillaires entraînait des changements de la paroi vasculaire, menant à leur tour à une obstruction de la lumière artérielle et à une ischémie (*Chen et al.*, *2006*; *Smith and Greenberg*, *2009*; *Grinberg et al.*, *2012*). Des travaux post-mortem soutenues par des travaux d'IRM ont montré que les microbleeds lobaires, associés à l'AAC, étaient fréquemment présents dans le cerveau de personnes atteintes de MA (*Cordonnier et al.*, *2006*; *Pettersen et al.*, *2008*), soutenant les résultats montrant que la MA à un stade sévère est généralement accompagnée d'un certain degré d'AAC (*Attems and Jellinger*, *2004*; *Attems et al.*, *2005*). La pathologie de l'AAC associée à la MA montre des différences par rapport à la pathologie de l'AAC en l'absence de MA, avec une atteinte capillaire plus fréquente par rapport à l'atteinte artérielle (*Attems and Jellinger*, *2004*; *Attems et al.*, *2005*). Il semble concevable que l'AAC peut conduire à des événements vasculaires ischémiques dans le cerveau comme les hyperintensités de SB, les micro-infarctus et les microbleeds (*Smith and Greenberg*, *2009*). Ces résultats indiquent que

le développement de lésions cérébrovasculaires dans la MA peut être attribuable à une ACC plus sévère et peut être la cause de la transition d'une MA pure à une MA associée à des co-lésions (*De Reuck et al.*, *2016*).

Les lacunes, également associées à la MA (Figure 15), semblent refléter un autre type de modèle. En effet, la différence entre associations d'amyloïde / de microbleeds / d'hyperintensités de SB d'une part et d'amyloïde / de lacunes d'autre part, pourrait être liée à l'anatomie des artères. Comme décrit précédemment, la diminution de la clairance amyloïde et la fragilité de la paroi des vaisseaux semblent être les problèmes des plus petites artères et des capillaires du cortex, principalement en raison de l'AAC, tandis que les lacunes semblent être causées par l'obstruction des artérioles plus grandes, principalement dans les régions plus profondes (*Román et al.*, *2002*).

Outre ces lésions vasculaires, certaines études utilisant la TEP-amyloïde suggèrent que l'augmentation de facteurs de risque vasculaire (FRV) (*Kester et al.*, *2014*; *Reed et al.*, *2014*) comme l'hypertension, le diabète et le tabagisme et les maladies cardio-vasculaires (*Garcia-Alloza et al.*, *2011*; *Lee et al.*, *2014*), peut accélérer la production / l'agrégation / le dépôt d'amyloïdes et contribuer ainsi à la pathologie et à la symptomatologie de la MA (*Honjo et al.*, *2012*). De nombreux travaux ont confirmé que la MA et les MCV partageaient des FRV (*Gorelick et al.*, *2011*; *Qiu*, *2012*; *Román et al.*, *2012*; *Attems and Jellinger*, *2014*). Des études de type revues systématiques et méta-analyses ont mis en évidence l'association entre ces FRV et le déclin cognitif chez des patients atteints de démences (*Lu et al.*, *2009*; *Qiu*, *2012*; *Beydoun et al.*, *2014*). Des études post-mortem et de neuroimagerie ont également relié des FRV (tels que l'hypertension et le diabète) évalués ante-mortem à la neurodégénérescence du cerveau (comme le dépôt β amyloïde et l'atrophie cérébrale globale et régionale) (*Knopman et al.*, *2011*; *Shah et al.*, *2012*; *Rodrigue et al.*, *2013*; *Qiu et al.*, *2014*).

En raison des combinaisons hétérogènes de forme mixte de MND, le diagnostic basé uniquement sur les symptômes cliniques et les marqueurs biochimiques est limité. Par-exemple, les marqueurs tau, P-tau et Aβ42 ne sont pas en mesure de distinguer la MA des MA+MCV (*Stefani et al.*, *2005*; *Paraskevas et al.*, *2009*). Par contre, des travaux ont rapporté que le ratio Aβ42 / Aβ40, ainsi que certains tests neuropsychologiques et le taux d'albumine, pourraient être utiles pour distinguer la DV pure de la MA+MCV (*Hermann et al.*, *2014*). En

outre, l'association du génotype APOEε4 avec un risque accru de développer une MA et une MCV suggère un lien potentiel entre ces deux profils (*Casserly and Topol*, *2004*; *Kester et al.*, *2014*).

Ces résultats ne réfutent pas la contribution vasculaire dans la MA et devraient encourager l'évaluation des MCV pour optimiser traitements et préventions des profils mixtes.

2. Maladie d'Alzheimer et Maladie à Corps de Lewy

L'incidence de 9 à 28% de MCL+MA a été observée dans 2 études (*De Reuck et al.*, *2016*; *Jellinger and Attems*, *2010*).

Environ 50% des personnes atteintes de MCL ont également une accumulation d'amyloïde visualisée à l'aide de la TEP-amyloïde, dans une répartition très similaire à celle observée dans la MA, mais avec une accumulation plus réduite et des plaques amyloïdes plus souvent diffuses que neuritiques (*Armstrong et al.*, *1997*; *Ballard et al.*, *2006*). En outre, une méta-analyse récente des études amyloïdes en TEP a rapporté chez des patients atteints de MCL, une TEP-amyloïde positive moyenne de 51% (IC 95%: 39% -69%) (*Oppedal et al.*, *2012*).

L'agrégation de l'α-synucléine dans les corps de Lewy et les neurites de Lewy est la caractéristique pathologique principale de la MCL, mais celle-ci coexiste souvent avec la présence d'une pathologie MA à l'autopsie sous la forme de DNF et de plaques amyloïdes (*Agosta et al.*, *2017*). Ceux sont ces patients qui sont considérés comme des cas «mixtes» de MA+MCL.

Le dépôt amyloïde in vivo lié à la MCL a beaucoup été étudié (*Armstrong et al.*, *1997*; *Ballard et al.*, *2006*; *Edison et al.*, *2008*; *Gomperts et al.*, *2008*) (Figure 17). Armstrong et al. ont montré que la pathologie amyloïde des cas de MA+MCL était différente de celle observée chez les patients atteints de MA pure (*Armstrong et al.*, *2000*). Une étude a suggéré que l'amyloïde pouvait contribuer à la progression rapide de la MCL (*Rowe et al.*, *2007*). Ces résultats avaient déjà été rapportés dans une étude antérieure montrant que les patients atteints de MA présentant des symptômes de MCL avaient un risque de progression plus rapide de la maladie en comparaison aux patients atteints d'une MA seule ou d'une MCL seule (*Kraybill et al.*, *2005*).

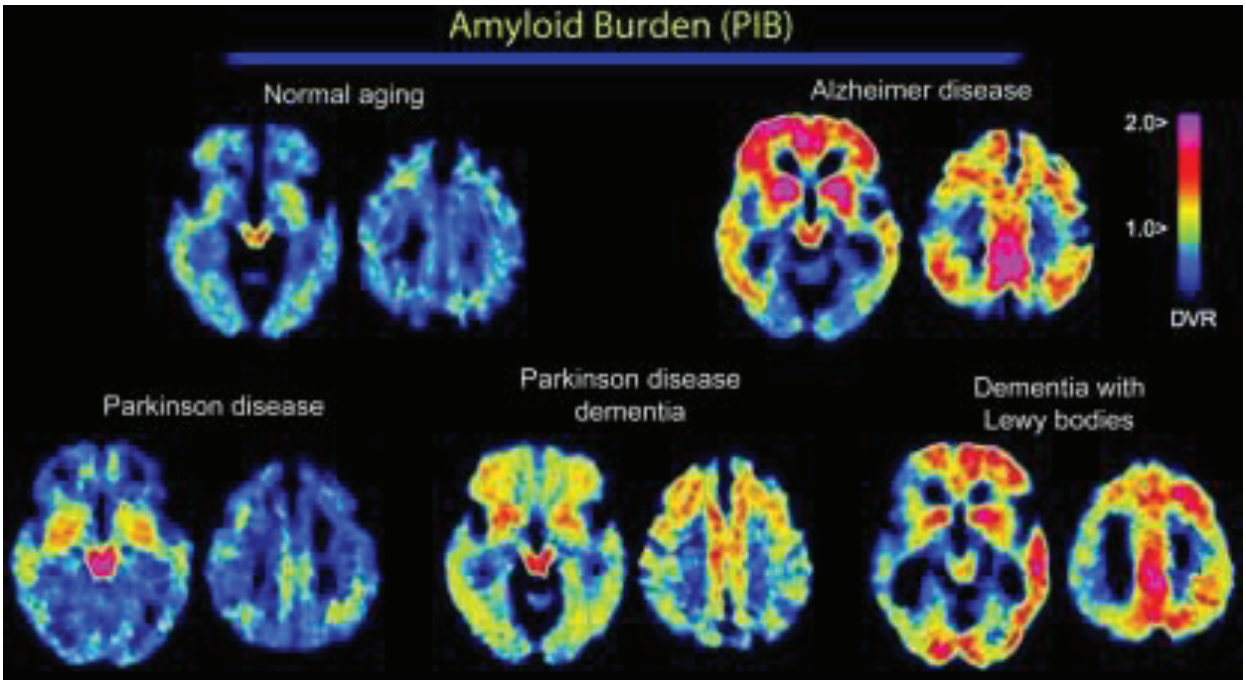


Figure 17 : Représentation de la fixation d'amyloïde (Traceur PIB) chez des sujets contrôles et des patients atteints de maladie de Parkinson, de démence de Parkinson, de MA et de MCL. A noter que la fixation d'amyloïde est plus élevée chez les patients MA et MCL que chez les autres sujets (*Gomperts et al.*, *2008*).

La littérature évalue peu les co-lésions MA+MCL. La MCL et la MCL+MA sont plus difficiles à évaluer en recherche (*Williams et al.*, *2006*) mais des études longitudinales sur la MCL et les corrélats neuropathologiques visant à évaluer l'influence de l'amyloïde sur les caractéristiques cliniques sont encore nécessaires.

3. Maladie d'Alzheimer, Maladies Cérébrovasculaires et Maladie à corps de Lewy

La contribution des lésions vasculaires dans les MND n'est actuellement pas claire et constitue un domaine de recherche en cours. Ainsi, différentes lésions vasculaires ont été retrouvées chez des patients atteints de MA comme décrit précédemment, mais aussi chez des patients atteints de MCL.

Les lésions de SB peuvent être visualisées comme des zones ponctuelles focalisées du signal hyperintense en utilisant une IRM pondérée en T2. Le poids de ces hyperintensités de la SB a été signalé comme similaire dans la MA et la MCL (*Barber et al.*, *2000*; *Oppedal et al.*, *2012*).

Une récente étude post-mortem utilisant un scanner 7-Tesla a révélé que la MCL montrait plus de micro-infarctus cérébraux que les témoins et, de façon intéressante, les lésions les plus petites ont été observées plus fréquemment dans la MCL que dans la DV et la MA (*De Reuck et al.*, *2014*).

Les microbleeds cérébraux peuvent être visualisés en utilisant l'IRM à gradient T2*. Un plus grand nombre de microbleeds a été signalé dans la MCL que dans la MA, à l'exception des lobes occipitaux (Figure 18) (*Fukui et al.*, *2013*).

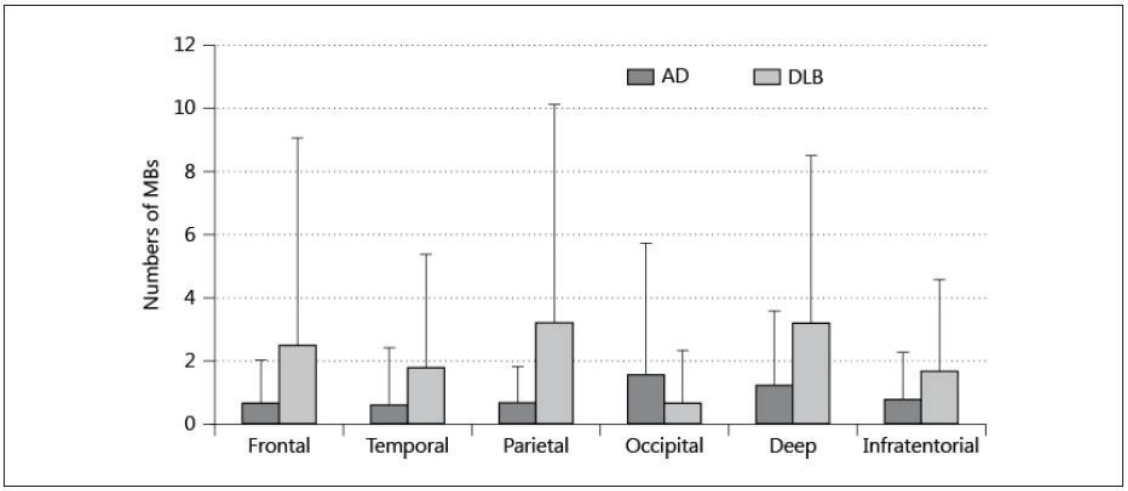


Figure 18 : Nombre de microbleeds dans chaque région du cerveau. Les microbleeds sont plus nombreux chez les patients atteints de MCL (DLB) que chez ceux atteints de MA (AD) (différence non significative) (*Fukui et al.*, *2013*).

De manière générale, la charge vasculaire dans la MCL et la MA semble être similaire. Cependant, les données concernant la prévalence des pathologies vasculaires dans la MCL et sa contribution neurodégénérative sont largement inconnues. Davantage de travaux sont

nécessaires pour évaluer l'influence vasculaire sur les caractéristiques cliniques de la MCL et de la MA.

4. Conclusion

Le diagnostic étiologique est difficile lorsque les patients révèlent des symptômes suggérant diverses co-pathologies. Bien que de nombreuses études aient travaillé sur les questions diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques de la MA, MCL et MCV, très peu se sont arrêtées sur ces questions dans le cas de lésions co-existantes.

Tout comme l'étude de cas de MA pure, survenant chez les plus jeunes, a contribué à l'avancement des connaissances neuropathologiques, l'étude de sujets plus vieux et fragiles aidera certainement à mieux comprendre l'hétérogénéité dans la présentation des profils mixtes. C'est l'objectif de l'étude CLEM.

CHAPITRE 2 : TRAVAIL DE THESE N°3, L'ETUDE CLINIQUE CLEM

Ce travail de thèse n°3 s'inscrit dans la continuité du travail de thèse n°2 sur l'analyse des données de l'étude clinique PACO. En effet, l'étude PACO a confirmé l'importance des co-lésions de type MCV et MCL dans une population âgée atteinte de MA.

Dans cette continuité, nous avons construit le projet CLEM avec le Pr Krolak-Salmon, projet pour lequel un financement a été obtenu en répondant à un appel d'offre ministériel (Programme Hospitalier en Recherche Clinique – PHRC 2012). Depuis 2013, j'ai ainsi pu mettre en place cette étude que je continue de coordonner avec l'aide d'une équipe interdisciplinaire.

Outre les études précédentes, ce travail de thèse permettra à terme d'évaluer les corrélats neuro-radiologiques des SPCD dans une population atteinte de MA associée aux co-lésions neuro-vasculaires et de type « corps de Lewy ». Des examens communs à ceux réalisés dans le travail n°2 (PACO) ont été intégrés en ce sens (évaluations IRM et comportementales utilisant la même échelle (NPI)).

1. Description de la cohorte CLEM

Protocole complet (Annexe II)

TITRE	Co-LEsions dans la MA et les maladies apparentées. CLEM
OBJECTIF PRINCIPAL	Identifier les biomarqueurs d'imagerie les plus prédictifs du handicap fonctionnel chez les patients atteints de co-lésions de type MA, MCL et Encéphalopathie vasculaire-MCV.
OBJECTIFS SECONDAIRES	1. Identifier les marqueurs cliniques et biologiques les plus prédictifs de la progression de l'incapacité fonctionnelle 2. Identifier, dans un sous-groupe, une combinaison de marqueurs du LCR la plus prédictif de la progression de l'invalidité fonctionnelle 3. Identifier les paramètres clinique, biologique, imagerie et marqueurs du LCR les plus prédictifs du déclin cognitif et comportemental. 4. Evaluer la relation entre imagerie et marqueurs du LCR liée

	aux co-lésions et aux performances neuropsychologiques 5. Identifier les liens entre la neuroimagerie, marqueurs biologiques et cliniques d'une part, et la réponse aux traitements spécifiques à la MA d'autre part 6. Evaluer la relation entre la charge de dépôt amyloïde et la présence des co-lésions, d'une part, et la relation entre la charge de dépôt amyloïde et la perte d'autonomie d'autre part.
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude sur une cohorte prospective et multicentrique
CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL	Perte d'autonomie à 2 ans, évaluée via l'échelle DAD (Disability Assessment for Dementia)
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	• Perte d'autonomie à 2 ans, échelle DAD • Performances aux tests neuropsychologiques • Evaluation comportementale, échelle NPI • Marqueurs biologiques : sanguin et LCR • Réponse aux traitements
POPULATION CIBLE	Patients répondant aux critères diagnostiques de MA, MCL, Encéphalopathie vasculaire -MCV, ou de profil mixte suggérant une combinaison de ces diagnostics à un stade léger à modéré
CRITERES D'INCLUSION	• Age ≥ 70 ans • Patients répondant aux critères diagnostiques d'une MA, d'une Encéphalopathie vasculaire -MCV, d'une MCL, ou de profil mixte suggérant une combinaison de ces diagnostics • Score MMSE > 15 • Patient affilié à / ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale tel que défini par la loi • Capacité d'expression écrite et orale en langue française suffisante • Patient accompagné d'un aidant • Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le patient et

	l'aidant
CRITERES DE NON INCLUSION	• Patient atteint de troubles psychiatriques (maladie Axe 1 DSM-IV) sauf dépression ou troubles anxieux stabilisés depuis plus de 3 mois • Patient sous traitement neuroleptique • Patient sous traitement psychotrope (sauf antidépresseurs, hypnotiques, anxiolytiques stabilises depuis 3 mois, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou mémantine) • Patient présentant des signes et symptômes évocateurs d'une démence liée à une pathologie autre que la MA, la MCL, la Encéphalopathie vasculaire-MCV, ou une forme mixte combinant ces 3 pathologies • Patient souffrant de cécité ou surdité pouvant compromettre son évaluation • Patient présentant une pathologie grave, sévère, évolutive ou instable dont la nature peut interférer avec l'étude • Patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère Patient présentant une contre-indication à l'IRM: pace-maker, clips d'anévrisme, valves cardiaques artificielles, implants d'oreille, fragments métalliques ou objets étrangers dans les yeux, la peau ou le corps • Patient vivant en institution spécialisée • Patient sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou sous curatelle
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	• Patient perdu de vue • Patient non compliant • Décès • Evénement Indésirable Grave • Obligation d'introduire un médicament interdit par le protocole • Retrait du consentement

PROCEDURES	Il est prévu des procédures concernant : - L'imagerie (Homogénéisation IRM et TEMP) - la biobanque (examen Sanguin et Liquide Céphalo-rachidien)
RAPPORT BENEFICES/RISQUES	**Bénéfice lié à la recherche** : • Aucun bénéfice direct pour le patient. • Si les résultats s'avèrent significatifs à l'issue de l'étude, les avantages seront basés sur le ciblage thérapeutique chez les personnes âgées. **Risques liés à la recherche** : • Injection de DAT-Scan® pour l'examen TEMP (indispensable à l'inclusion du patient) • Injection de Florbetapir 18F pour l'examen TEP (optionnelle) • Ponction lombaire (facultative, si le patient ne souhaite pas de ponction lombaire, cela ne remettra pas en question son inclusion dans l'étude) Les risques potentiels de cette étude peuvent être considérés comme mineurs étant donné l'utilisation de ces techniques dans la pratique clinique en soin courant. **Le rapport bénéfice / risque est acceptable**
NOMBRE DE PATIENTS	214 patients
FAISABILITE	Les patients recrutés dans ce programme présenteront des critères diagnostiques de MA, MCL, MCV ou modèles mixtes très souvent perçus chez les patients de plus de 70 ans. Cette population représente la majorité des patients âgés adressés pour déclin cognitif dans les centres de mémoire. Les évaluations clinique, neuropsychologique, de neuroimagerie et biologique sont toutes réalisées en routine dans les centres de mémoire français. Le programme vise à inclure 214 patients, ce qui représente 15 patients par centre et par an sur deux ans. Ce recrutement, face à la file active dans chaque centre, semble tout à fait faisable.

	Le Centre Mémoire de Lyon mène actuellement un PHRC national 2009-2010 (PACO) ayant pour objectif de recruter des patients atteints de MA pure avec un score de MMSE > 20. Plus de 50% de la population (180 patients) ont été sélectionnés pour cette étude. Les recrutements pour les deux programmes ne sont pas compétitifs puisque les populations sont en majorité différentes. Le centre Mémoire de Lyon et d'autres centres de mémoire participent à la cohorte nationale MEMENTO. Cette cohorte sélectionnant des patients avec plainte de mémoire isolée et des patients MCI (déclin cognitif léger), le recrutement de l'étude CLEM et de la cohorte Memento ne seront alors pas compétitifs.
DUREE DE L'ETUDE	Durée de la période d'inclusion : 3.5 ans Durée de participation pour chaque patient : 2 ans Durée totale de l'étude : 5ans et 6 mois Début des inclusions : premier trimestre 2014
LIEU DE LA RECHERCHE	La recherche est réalisée sur: - Lyon (2 centres Hospices Civils de Lyon) - CHU Grenoble - CHU Strasbourg - CHU Poitiers - CHU Tours - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris - Centre Hospitalier Princesse Grâce, MONACO

2. Résumé du travail de thèse n°3

La déficience cognitive progressive survenant après l'âge de 70 ans est souvent liée à des lésions mixtes d'origine neurodégénératives et vasculaires. En effet, alors que les patients jeunes sont les plus touchés par des lésions pures, le vieillissement favorise l'apparition de co-lésions liées à la MA, et aux MCL et MCV.

Le rôle et le poids de chaque type de lésion cérébrale dans la progression clinique chez les personnes âgées n'est pas connu. Il apparaît important de préciser le poids relatif de chaque type de lésions dans l'évolution de la dépendance de la personne âgée. Les examens neuropathologiques souvent effectués à des stades tardifs ne peuvent répondre à cette question à un stade léger ou modéré.

Les biomarqueurs de l'imagerie (IRM cérébrale, TEMP-DAT-Scan® et TEP-amyloïde), et du LCR peuvent aider au diagnostic des lésions pures ou mixtes impliquées dans les MND. C'est dans ce contexte que nous proposons une évaluation de biomarqueurs d'imagerie et de biologie comme facteurs prédictifs du déclin fonctionnel, comportemental et cognitif chez des patients atteints de co-lésions de type MA, MCL et MCV.

La participation de 214 patients atteints de profils mixtes et des évaluations pluridisciplinaires telles que l'imagerie, la biologie, les performances cognitives, comportementales, fonctionnelles et neuropsychologiques sur une période de 2 ans pourront permettre de répondre à cet objectif.

L'un des défis importants pour l'avenir thérapeutique de la MA chez les personnes âgées est de cibler les éléments influençant l'évolution des caractéristiques fonctionnelles, cognitives et comportementales en regard de ces biomarqueurs d'imagerie et de biologie chez les patients atteints de profils mixtes liés à la MA, la MCV et la MCL.

3. Le protocole de l'étude CLEM - Article n°3 en soumission

Soumission à BMC Geriatrics

Alzheimer's disease and related disorders: Focus on clinical and imaging predictive markers in Co-existing Lesions

Authors: Nawele Boublay [1 2 4 5], Denis Fédérico[1], Alain Pesce[6], Marc Verny[7 8], Frédéric Blanc[9 10], Marc Paccalin[11 12], Thomas Desmidt[13], Pierre Grosmaître[14], Olivier Moreaud[15], Solveig Relland[1], Estelle Bravant[5], CLEM Group, Romain Bouet[2], Pierre Krolak-Salmon [1 2 3 4]

Affiliation:

[1] Clinical and Research Memory Centre of Lyon, Hospital of Charpennes, Hospices Civils de Lyon, France
[2] INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, F-69000, France
[3] Clinical Research Centre (Vieillissement – Cerveau - Fragilité), Hospital of Charpennes, Hospices Civils de Lyon, France
[4] University Lyon, F-69000, France
[5] Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Lyon, F-69424 France
[6] Département de gérontologie clinique et centre mémoire, Centre Rainier III, Monaco
[7] Clinical and Research Memory Centre and Geriatrics department of Ile de France Sud, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
[8] University Pierre et Marie Curie et DHU FAST, UMR 8256 (CNRS), Paris, France
[9] Geriatrics day hospital. Geriatrics department, Memory Resources and Research Centre (CMRR), University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France.
[10] Team IMIS/Neurocrypto, French National Center for Scientific Research (CNRS), ICube Laboratory and Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), University of Strasbourg, Strasbourg, France.
[11] Clinical and Research Memory Centre of Poitiers, CHU Poitiers
[12] Pôle de Gériatrie CHU Poitiers 86000 Poitiers, 3INSERM, CHU de Poitiers, Université de Poitiers, centre d'investigation clinique CIC1402, Poitiers, France
[13] Clinical and Research Memory Centre of Tours, CHRU Tours
[14] Clinical and Research Memory Centre of Lyon, Hospital of Dugoujon, Hospices Civils de Lyon, France
[15] Clinical and Research Memory Centre of Grenoble Arc Alpin, Pôle de psychiatrie et neurologie, CHU de Grenoble, Laboratoire de psychologie et neurocognition, CNRS UMR 5105

Correspondence to:

Nawele Boublay, Hospices civils de Lyon, hôpital des Charpennes, 27 rue Gabriel Péri, 69100 Villeurbanne. E-mail: nawele.boublay@chu-lyon.fr, Phone: +33 4 27 85 63 02

ABSTRACT

Background: One of the crucial challenges for the future of therapeutic approaches to Alzheimer's disease (AD) is to target the main pathological processes responsible for disability and dependency. However, a progressive cognitive impairment occurring after the age of 70, the main population affected by dementia, is often related to mixed lesions of neurodegenerative and vascular origins. Whereas young patients are mostly affected by pure lesions, ageing favours the occurrence of co-lesions of AD, cerebrovascular disease (CVD) and Lewy body dementia (LBD). Most of clinical studies report on functional and clinical disabilities in patients with presumed pure pathologies. But, the weight of co-morbid processes involved in the transition from an independent functional status to disability in the elderly with co-lesions still remains to be elucidated. Neuropathological examination often performed at late stages cannot answer this question at mild or moderate stages of cognitive disorders. Brain MRI, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) with DaTscan®, amyloid Positron Emission Tomography (PET) and CerebroSpinal Fluid (CSF) AD biomarkers routinely help in performing the diagnosis of underlying lesions. The combination of these measures seems to be of incremental value for the diagnosis of mixed profiles of AD, CVD and LBD.

Objectives: To determine the clinical, neuropsychological, neuroradiological and biological features the most predictive of cognitive, behavioral and functional impairment at two years in patients with co-existing lesions.

Methods: A multicentre and prospective cohort study with clinical, neuro-imaging and biological markers assessment will recruit 214 patients over 70 years old with a cognitive disorder of AD, cerebrovascular and Lewy body type or with coexisting lesions of two or three of these pathologies and fulfilling the diagnostic criteria for dementia at a mild to moderate stage. Patients will be followed every 6 months (clinical, neuropsychological and imaging examination and collection of cognitive, behavioural and functional impairment) for 24 months.

Discussion: This study aims at identifying the best combination of markers (clinical, neuropsychological, MRI, SPECT-DaTscan®, PET and CSF) to predict disability progression in elderly patients presenting coexisting patterns.

KEYWORDS

Co-lesions, Alzheimer's disease, Lewy body dementia, Cerebrovascular disease, Imaging, Predictive markers

BACKGROUND

Whereas young patients presenting a neurocognitive disorder are mostly affected by pure lesions related to Alzheimer's Disease (AD), Vascular Dementia (VaD) that may be induced by CerebroVascular Disease (CVD) or Lewy Body Dementia (LBD), ageing favours the occurrence of co-lesions of these pathologies (Figure 1). Age is the strongest risk factor for dementia [1]. As the populations of Western countries age, the incidence and prevalence of dementia will rise significantly. The exponential relationship between age and the prevalence of dementia, combined with the increasing number of people surviving into old age, is driving the prevalence of AD and related diseases upward, particularly LBD and CVD.

AD, the most frequent neurodegenerative aetiology of neurocognitive disorders, is marked pathologically by plaques composed of ß amyloid deposits (Aß) surrounded by dystrophic neuritis, neurofibrillary tangles composed of hyperphosphorylated tau, with activated microglia and reactive astrocytes, neuronal and synaptic loss. These lesions lead to neural loss and brain atrophy [2]. Amnestic presentation including impairment of learning and recall of recently learned information is the most common syndromic presentation of AD at the mild cognitive stage [3], latterly combined with aphasia, agnosia, apraxia and executive function impairment, some functional decline and behavioural disorders at the dementia stage[4].

LBD is marked by fluctuating cognitive decline, sleep neuropsychiatric disorders, early well-formed hallucinations, parkinsonism, and other supportive features such as dysautonomy and high sensitivity to antipsychotics [5].

CVD is the second or third most common cause of neurocognitive disorder, often associated to other pathological processes contributing to cognitive decline. Clinical symptoms depend on the location of the vascular lesions. Different CVD must be considered, i.e. multi-infarct dementia, post-stroke dementia and subcortical ischemic vascular disease [6]. Combined to clinical signs and symptoms, brain MRI is the imaging method of choice for in vivo assessment of CVD [7].

Numerous studies describe the clinical features and course of "pure" AD, in particular, the relationship between the cognitive status, behavioural disorder and the functional decline.

Patients with the greatest decrease in cognitive function with respective average annual rates of decline in the Mini Mental State Examination (MMSE) show the highest decrease in score for the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale as well as the most severe behavioural disturbance [8]. Far fewer data are available for VaD and AD+CVD, despite their high prevalence [9]. Patients with VaD, AD+CVD, and AD present different features at baseline and during follow-up, what underlines the need to be distinguished between them. Few studies have followed CVD or AD+CVD patients longitudinally to assess the course of their cognitive decline. Such studies have also produced conflicting results [10–12]. With regard to AD and LBD, the study of Schneider et al. had shown that a large majority of the older persons with LBD and dementia had coexisting AD pathology [13] and according to Nelson et al., the clinical diagnoses of LBD and LBD+AD were suboptimal when contrasted with autopsy results [14], which makes the assessment of cognitive status, behavioural disorder and functional decline in these underlying lesions difficult.

The aim of this study is to identify the markers, as assessed by Magnetic Resonance Imaging (MRI), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT-DaTscan®), Positron Emission Tomography (PET) and CerebroSpinal Fluid (CSF), combined with clinical information, that are the most predictive of functional disability progression in the elderly presenting a progressive cognitive decline related to AD, LBD, CVD and all mixed patterns. This approach will allow better defining the therapeutic targets in the elderly at a medium term.

METHODS AND DESIGN

Study aims

Principal Objective

To identify imaging markers illustrating co-lesions of Alzheimer's, cerebrovascular and Lewy body types of dementia the most predictive of functional disability progression.

Secondary objectives

1. To identify a combination of clinical and blood markers, in addition to imaging markers, the most predictive of functional disability progression,
2. To identify, in a subgroup, a combination of CSF markers, in addition to clinical/blood and imaging markers, the most predictive of functional disability progression,

3. To identify clinical/blood, imaging and CSF markers the most predictive of the cognitive decline and neuropsychiatric symptoms,

4. To evaluate the relationship between imaging and CSF markers related to co-lesions (AD, CVD and LBD) and neuropsychological performance,

5. To identify, in AD, AD+CVD and LBD patients, the links between neuro-imaging, biological and clinical markers on the one hand, and the response to AD specific treatments on the other hand.

6. To evaluate the relationship between amyloid deposition and co-lesions on the one hand, and the relationship between amyloid PET imaging markers and cognitive performances on the other.

Study design

Multicentre and prospective cohort study with 214 patients enrolled with pathology of AD, CVD or LBD or with clinical, neuroimaging and biological markers suggesting coexisting lesions of these three pathologies and fulfilling the diagnostic criteria for dementia at a mild to moderate stage.

Setting

The study is being conducted in 8 centres: 7 French national memory centres (Paris (AP-HP), Poitiers, Tours, Strasbourg, Grenoble, and 2 in Lyon) and 1 in the Monaco Principality.

Characteristics of participants

Inclusion criteria

- Male or female subjects aged over 70 years
- Out-patient consulting at one of the Memory Centres participating in the study
- Patients meeting diagnosis criteria for dementia due to Alzheimer (McKhann, Knopman et al. 2011), cerebrovascular (NINCDS–AIREN criteria, Roma´n, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., et al. (1993), or Lewy body type (McKeith, Dickson et al. 2005), and patients presenting mixed signs and symptoms suggesting a combination of these diagnoses
- Mild or moderate dementia stage (MMSE criteria > 15)
- Being covered by health insurance
- Patients with sufficient visual, auditory and oral and written French language skills to complete the clinical and neuropsychological evaluations

- Accompanied by a close relation in sufficient contact with the subject to assess their dependency

Non-inclusion criteria

- Patients with psychiatric disorders (Axe 1 DSMIV disease) excepting patients with depressive or anxious disorders stabilized for more than 3 months
- Patients taking any neuroleptic psychotropic medication
- Patients taking other psychotropic medication, with the exception of any antidepressant, hypnotic, anxiolytic, acetylcholinesterase inhibitors or memantine which has been prescribed and stabilised for more than 3 months
- Patients with signs and symptoms suggestive of dementia related to diseases other than AD, CVD and LBD or mixed forms
- Patients with other neurological diseases
- Patients with progressive and unstable pathologies which could interfere with the variables under consideration
- Deafness or blindness which could compromise evaluation of the patient
- Patients being not able to undergo DaTscan®: with moderate or severe hepatic or renal impairment, a known hypersensitivity to ioflupane or any of the excipients
- If amyloid PET accepted: Patients not being able to undergo Florbetapir: with moderate or severe hepatic or renal impairment, a known hypersensitivity
- Patients living in an institution
- Patients meeting brain MRI exclusion criteria (pacemakers, aneurysm clips, artificial heart valves, ear implants, metal fragments or foreign objects in the eyes, skin, or body) or refusing MRI
- Patients being under guardianship

Measures

All measures are reported in Table1.

Table 1

Typical schedule for a patient enrolled in the CLEM protocol: summary of different stages

	Baseline	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24
Consent	✓				
Inclusion / non inclusion criteria	✓				
Medical history or event	✓	✓	✓	✓	✓
Clinical examination	✓	✓	✓	✓	✓
CDR	✓		✓		✓
DAD	✓	✓	✓	✓	✓
IADL	✓	✓	✓	✓	✓
MMSE	✓		✓		✓
Neuropsychological diagnosis testing	✓				
ADAS-Cog/BREF	✓		✓		✓
NPI	✓	✓	✓	✓	✓
Medication	✓	✓	✓	✓	✓
Blood sampling	✓				
Neurobiotec Biobank	✓				
MRI	✓				
SPECT-DaTscan®	✓				
Amyloid PET	✓				
LP (optional)	✓				

Outcome measures

The primary endpoint is based on the dependency progression at 2 years defined by the Disability Assessment for Dementia (DAD) scale.

Neuropsychological tests: performances assessments

This assessment is included in the usual clinical practice. These tests will take place in the presence of a neuropsychologist. Besides the clinical evaluation and the initial neuropsychological inventory adapted to each team's habits to obtain a Clinical Dementia Rating (CDR) value, all subjects will also undergo:

- For the diagnosis and correlation with imaging and CSF markers: MMSE [15] for global cognition, 16-item Free and Cued Recall Test (FCRT) to evaluate verbal episodic memory [16], Grober and Buschke [17] to evaluate visual recognition memory, Delayed Matching-to-Sample (DMS 48) [18] to evaluate visual recognition memory, DO80 [19] and Bachy-Langedock denomination task (Bachy-Langedock 1989) to evaluate language, Verbal fluency (letter P and category: animal in 2 minutes) [20], Working memory and executive functions with Wechsler Adult Intelligence Scale span digit test (Wechsler 1981), Trail Making test [21] and Stroop Test [22] to evaluate executive function, Visual Object and Space, Visuospatial, and visuo-perceptive abilities were studied, Perception battery [23], and Praxes and meaningless gestures comprehension test [24].
- For longitudinal assessments: MMSE, BREF [25] and Adas-Cog [26] to assess quantification of cognitive function.

MRI: parameters studied and Sequences

This acquisition is included in the clinical usual practice and will be performed on 3T MRI in all centres.

A morphologic MRI will be performed as part of the battery of exploratory tests habitually carried out when a patient presents with degenerative cognitive disorders on diagnosis.

Parameters studied will be brain volume, ventricular volume, regional cortical volume, hippocampal volume, ischemic vascular lesions and microbleeds.

These analyses will perform on:

- 1 mm isotropic 3D T1 sequences without contrast injection for the quantification of Brain Parenchymal Fraction and Ventricles
- T2 gradient echo sequence, for the detection of microbleeds and amyloid angiopathy
- 1mm isotropic 3D FLAIR sequence (only for 3T) or 3 mm axial 2DFLAIR (1.5T), for the quantification of vascular and bright objects
- Diffusion (b=1000) with ADC cartography, for silent infarcts

Processing of MRI data will be performed by the "Centre d'Acquisition et de Traitement Automatisé des Images" (CATI, Head: Jean-François Mangin, Orsay). Quality control at the different steps of MRI data acquisition will be made.

SPECT : DaTscan® product and acquisition

Image acquisition and reconstruction will be performed with a SPECT/CT device, equipped with low-energy high-resolution (LEHR) parallel arrays, three hours after intravenous injection of 111 to 185 MBq of 123I-FP-CIT and after oral administration of 400 mg of potassium perchlorate for thyroid uptake freezing. This exam will be conducted under the same conditions as the usual clinical practice. DaTscan (123I-Ioflupane Injection) is a radiopharmaceutical indicated for striatal dopamine transporter visualization using SPECT.

The acquisition parameters are standardized and will last 30 minutes. Quality control and processing of SPECT data will be performed by the CATI.

Amyloid PET: product and acquisition

The acquisition of the PET image will start about from 30 to 50 minutes after intravenous injection of Florbetapir and will last 10 minutes. Patients must be lying on the back, head positioned so that the brain, including the cerebellum, are at centre of the field of view of the camera. It will be necessary to limit the movements of the head using adhesive strips or any flexible contention to maintain the head. The reconstruction should include a correction in order to obtain a size of pixels between 2.0 and 3.0 mm for axial images.

Florbetapir is a tracer indicated for PET imaging to estimate the density of beta amyloid plaques in the brain of adult patients with cognitive decline who are under evaluation for AD and other causes of cognitive impairment.

All data will be analysed by the CERMEP which is an in vivo multimodal dedicated to basic research and clinical imaging centre, in Lyon.

LP : biomarkers

All collected samples will be sent to a central biobank for storage (Neurobiotec bank). Any use of the blood biobank will need to be approved by the study co-coordinators and the scientific committee.

The LP will follow the guidelines published in 2011 [27].

The CSF biomarkers will be determined in duplicates using standardized, commercially available ELISA Kits (Innotest β-amyloid 1–42, Tau, and Phospho-Tau (181P), Innogenetics, Ghent, Belgium). The samples will be analysed with the same batch of assay kits to decrease variability inter-lots of production of ELISA kits.

The biomarkers t-Tau, p-Tau, Aβ1-42, Aβ1-40, Total tau (t-tau),181 Phosphorylated tau (p-tau) and a-syn will be measured. If needed and depending upon the data obtained with these 3 first biomarkers, Aβ1-40 will be also measured.

Data collection procedures

The anonymity of patients will ensure the following will be reported on the Case Report Form (CRF): the first letter of the name and surname, the number of patient inclusion corresponding to order number and the number of centre.

For each patient included in the study, case report forms anonymized includes the following informations: information to help guide the data collection, inclusion and non-inclusion Criteria to validate, patient Characteristics, clinical data, neuropsychological tests, blood sampling, MRI results, SPECT-DaTscan® results, Amyloid PET results, LP results, serious Adverse Events and withdrawal from study.

Each of these informations will exist in duplicate. Investigators will retain the duplicate, and will give the original to the Clinical Research Associate (CRA) monitor. CRF will be kept in the patient's medical records by the investigator during the study. For each patient, the CRA will centralize slips and links and archive them. The number of inclusion will be present on each sheet of the CRF. This number of inclusion will be used to connect the various slips of the same patient. At each inclusion or withdrawal from study, the medical investigator will notify the Coordination Centre of the study by fax.

Sample size

The Required number of subjects is estimated on the primary endpoint: disability progression at 2 years. From the following hypothesis:

- Frequency of depency progression at 2 years = 40%
- Relative risk of rapid depency progression at 2 years related to global atrophy = 1.6
- Alpha risk (α) = 5%
- Statistical power (1- β) = 90%
- Two-tailed test

The Required number of subjects is 178. With an expected drop-out rate of 20%, the number of subjects to be included is estimated at 214 patients.

Statistic analysis

Statistical analyses will be under the responsibility of Lyon CM2R (Research and Resources Centre Memory)

Population descriptive analysis

Descriptive analysis of data collected from patients will be conducted. Quantitative variables will be described according to their size, mean, standard deviation, median, quartiles, and range of values. Qualitative variables will be described by numbers and percentages.

Principal objective: Analysis of predictive markers

An analysis of predictors of occurrence of loss of autonomy at 2 years will be conducted on patients with dementia, by providing for qualitative factors, the distribution of patients with loss of autonomy and quantitative factors, means ± standard deviation. The predictive markers will be the clinical, radiological and biological measures.

Correlations analysis will be used to compare the Pearson correlation coefficient between the DAD and markers.

Analysis of variance and covariance will be used to compare means of continuous variables, including baseline scores and changes in scores over time. In multivariate analysis based on a mixed regression model will then estimate the change in score slope of the Inclusion to 2 years and the adjusted effects of predictive markers (imaging and biomarkers).

Secondary objectives

The following analyses will be used to assess secondary objectives : Correlations by Pearson's correlation coefficient, Multivariate analysis: mixed regression model, Wilcoxon signed rank test, Logistic regression models and Percentages per group will be compared by Pearson's Chi2 test (if the numbers are expected greater than or equal to 5), otherwise by Fisher's exact test.

Statistical significance level

Test results will be defined as statistically significant at $p < 0.05$.

DISCUSSION

The CLEM study aims at better understanding the factors underlying functional disability progression, cognitive decline and behavioural disorders in coexisting AD, CVD and LBD at mild or moderate dementia stages. Its main objective is to identify imaging markers illustrating co-lesions, the most predictive of functional disability progression.

Different combinations of biomarkers may be used in a ***differential diagnosis*** of neurodegenerative/vascular diseases depending on the degree of clinical relevance. First, imaging, primarily MRI, is used to eliminate a non-degenerative cause, including the different types of CVD. In this way, the International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG) proposed criteria for vascular cognitive disorders, in line with the DSM-5, to take into consideration the developments in other cognitive disorders such as AD [28]. Then, in order to objectify the distribution of atrophy suggestive of specific neurodegenerative disease, MRI will remain an essential tool. Thus, to distinguish AD and LBD, medial temporal lobe atrophy is mainly associated with AD diagnosis, with a good discriminatory power with LBD in pathologically confirmed cases [29]. For similar levels of dementia severity, LBD appears to have greater involvement of subcortical brain atrophy than AD [30]. Hippocampal atrophy can also be observed in VaD [31] and in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) [32]. However, Laakso et al. found that hippocampal atrophy is significantly greater in VaD patients than in control subjects but less than in AD patients [33]. And, differently from AD, in FTLD, atrophy in the temporal lobes preferentially involves the anterior part of medial temporal lobe and the amygdala more than the hippocampus [34]. Moreover, there was evidence of a difference in trends of atrophy in the cingulate (more anterior in FTLD and more posterior in AD) [32]. Diffusion tensor MRI can also be helpful in differentiating FTLD from AD with greater damage especially in frontal white matter in FTLD [35]. However, white matter hyperintensities has been reported as similar in AD and LBD [36] while a greater number of microbleeds (MBs) was reported in LBD than in AD [37].

In addition to these brain MRI biomarkers, SPECT and PET are also of interest in the differential diagnosis between LBD and other aetiologies of dementia [38,39]. For-example, SPECT-DatSCAN showed that presynaptic dopaminergic neurotransmission (Dopamine transporter, DAT) in substantia nigra and striatum is typically deficient in LBD whereas no deficit was observed in AD [40]. Moreover, approximately 50% of people with LBD also have amyloid accumulation visualized using amyloid PET, in a very similar distribution to

that seen in AD, but to a lesser extent and with amyloid plaques more often diffuse rather than neuritic [41],[42]. Other brain imaging markers, such as 99mTc-HMPAO SPECT and FDG-PET modality also support corroborative signs of focal atrophy and can aid the differentiation of AD, FTLD, VaD, and LBD [43].

Since alterations in the CSF have been detected up to decades before the appearance of clinical symptoms in particular settings [44], the value of CSF analysis is also relevant in the differential diagnosis. In this way, CSF amyloid and tau biomarkers can for-example distinguish AD from VaD with a specificity of 80% [45], but CSF amyloid is not helpful in distinguishing between AD and LBD [46].

With increasing age biomarkers are less efficient for differential diagnosis of neurodegenerative disease, probably due to ***co-existing lesions***. The etiological diagnosis is difficult when patients disclose symptoms suggestive of various diseases. Although many reviews have addressed diagnostic and therapeutic issues in pure AD, CVD and LBD, very few have focused on coexisting lesions. For example, LBD and AD are distinct disorders but they often coexist. Indeed, in LBD patients, the density of senile plaques may be similar to that observed in AD [47] and these cases are often regarded as 'mixed' cases of LBD with associated AD (LBD/AD). Armstrong et al. showed that the Abeta pathology of LBD/AD cases is different to that observed in patients with AD alone [48].

Regarding AD and CVD, some evidence from amyloid PET imaging suggests that increased vascular risk [49,50] such as hypertension, diabetes, and smoking and CVD [51,52] such as stroke, lacunar infarcts, CAA, microbleeds, and WM changes may accelerate amyloid production/aggregation/deposition and thus contribute to the pathology and symptomatology of AD [53]. One of the mechanisms linking CVD to AD is decreased cerebral blood flow, which modulates amyloid precursor protein cleavage enzymes leading to increased amyloid production [54]. Additionally, the association of the APOE4 genotype with an increased risk for both AD and CVD further suggests a potential link between CVD, and AD [55]. At the same level of cognitive impairment, AD patients with concomitant CVD were reported to be older and more severely demented, but have less severe AD pathology than patients without CVD [56]. A combination of AD and CVD is usually registered as a close third, moving up to first or second in rank in community-based studies of the oldest of old.

Since then, it seems important to establish consensus about diagnosis criteria for underlying lesions that contribute differently in the ***progression of cognitive, behavioural and functional impairment*** compared to pure pathology. Most of the studies report on functional,

behavioural, and clinical abnormalities in patients with pure pathologies. For example, in AD subjects, autonomy loss correlates with frontal, temporal, and occipital structure atrophy [57]. In the LBD group, increased rates of cortical thinning in the frontal and parietal regions are significantly correlated with motor deterioration [58]. Other studies comparing functional ability between pure pathologies showed that VaD may be associated with a faster decline in physical functionality compared to AD [59]. Another study of 84 patients showed that LBD patients were more functionally impaired and had more motor and neuropsychiatric difficulties than patients with AD with similar cognitive scores [60].

But less is known regarding coexisting lesions in the assessment of the progression of cognitive, behavioural, and functional impairment. Yet, according to different studies, AD/LBD combination tends to induce greater cognitive and behavioural impairment than pure LBD [61,62]. A progressive cognitive impairment occurring after the age of 70 is often related to mixed lesions of neurodegenerative and vascular origins. This complicates one of the crucial challenges for the future of therapeutic approaches in the elderly which is to target the main pathological process responsible for disability. Indeed, Schäufele et al. showed that, by controlling the degree of severity of dementia variables, only age and disability contributed to the prediction of mortality in patients with Alzheimer type, vascular or mixed dementia [63]. The longitudinal design using imaging, biological, and clinical biomarkers may give insight into helping to predict the precise role and weight of each brain lesion type in the disability progression in the co-existing pathologies and to develop preventive strategies to reduce the burden of disability related to these co-lesions.

Limitations and Strengths

The CLEM study may have some limitations. Firstly, recruitment may be difficult. Given the age of the patients, this is a dense protocol including several imaging techniques and clinical and biological assessments even if some are optional. Ideally, this study would have necessitated to follow-up the subjects for a long time but longitudinal studies of LBD for example are difficult owing to the higher mortality rates compared to AD [64].

Also, neuropathological correlates may be lacking, since discrepancies between pathological findings and clinical, as well as neuroimaging data are well known. Patient autopsy would be interesting to establish convergence evidence from imaging and biological diagnosis.

The present study also has strengths. Literature often assesses pure pathology but considers coexisting pathology only at the time of death. Moreover, to our knowledge, CLEM is the

first study to follow during 2 years the disability of patients with presumed co-lesions as assessed with clinical, radiological and biological markers.

Perspectives

It is crucial to better understand the predictors of the responses to current or future specific treatments in elderly patients affected by neurocognitive disorders. Since efficiency of disease modifying drugs has not been disclosed yet, and since side effects must be carefully considered, we aim to better define the population who would benefit from specific symptomatic or disease modifying drugs. These drugs will increasingly have to target the actual pathological processes responsible for functional decline in the medium term.

This program will allow further research on a larger cohort, in particular to validate a predictive score of functional disability risk in elderly presenting with progressive cognitive decline. A brain donor program will be developed and based on this cohort to further study the intimated neuropathological processes associated to dementia in the elderly at the terminal stage. This will also help in adapting non-drug therapeutic approaches and co-morbidity care, as well as the prevention of impairment of quality of life for the patients and their caregivers, risk of institutionalization, and costs of care.

ABBREVIATIONS

AD Alzheimer's disease

ADAS-cog Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale

ADL Activities of Daily Living

ANSM Agence Nationale de Sécurité des Médicaments French Agency for the Safety of Health Products

ARWMC Age-Related White Matter Changes

BREF Batterie Rapide d'Efficience Frontale

CAA Cerebral Amyloid Angiopathy

CDR Clinical Dementia Rating scale

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CMRR Centre de Mémoire, de Ressources et de Recherche

CPP Comité de Protection de Personnes (French Committee)

CSF Cerebro-Spinal fluid

CRA Clinical Research Associate

CRF	Case Report Form
CVD	CerebroVascular Disease
DAD	Disability Assessment for Dementia
LBD	Lewy Body Dementia
DO	Denomination Objet
DMS	Delayed Matched to Sample
EDF	Echelle de Dysfonctionnement frontal
FCRT	Free and Cued Recall Test
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
LBD	Lewy Body Dementia
LP	Lumbar Puncture
MBs	Microbleeds
MCI	Mild Cognitive Impairment
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MMSE	Mini-Mental State Examination
MTA	Medial Temporal Atrophy
NPI	NeuroPsychiatric Inventory
PET	Positron Emission Tomography
RL/RI 16	Rappel Libre/Rappel Indicé 16 mots
SAE	Side Adverse Event
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TMT	Trail Making Test
VBM	Voxel Basel Morphometry
VaD	Vascular Dementia

DECLARATIONS

Informed consent and ethical consideration

Written informed consent is obtained from subject and caregiver prior to the initiation of the study. The study is carried out in accordance with the French and European Guidelines for Good Clinical Practice, the latest version of the Declaration of Helsinki (Edinburg 2000, Washington 2002, Tokyo 2005) and ICH (International Conference on Harmonisation) Recommendations and Guidelines for Good Clinical Practice.

In accordance with law n° 2004.806 and the ethical body governing biomedical research, the approval of the French 'Comité de Protection des Personnes' (CPP) has been submitted to 'CPP Sud Est III'. CLEM study has been registered in the clinical trials (Current Controlled Trials NCT02052947).

Consent for publication

Not applicable

Availability of data ensured

Not applicable

Competing interests

The authors declare that Avid Radiopharmaceuticals, a Wholly Owned Subsidiary of Eli Lilly & Company has contributed to the funding of 50 doses of Florbetapir for the PET examination.

Funding

The CLEM study has been funded by the National French Program of Hospital Clinical Research (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National), 2012.

Authors' Contribution

PKS and NB conceived the idea for the study and participated in design of the study. NB drafted the manuscript for submission to BMC Geriatrics and provided project management of the study. SR and EB assisted with subject recruitment and safety monitoring. RB revised the manuscript for intellectual content. The other co-authors participate in subject recruitment.

Acknowledgments

We sincerely thank Ouazna Tassa (for skillful assistance with subject recruitment and safety monitoring), Floriane Delphin (for conforming to neuropsychological assessment) and Thomas Liles (for conforming to correct scientific English).

CLEM group: Zina Barrou, Emilie Beaufils, François Bertin-Hugault, Frédéric Blanc, Nawele Boublay, Roamin Bouet, Laure Brackers de Hugo, Estelle Bravant, Marie-Hélène Coste, François Cotton, Keren Danaila, Thomas Desmidt, Lucile Dourthe, Denis Fédérico, Sylvain

Gaujard, Yves Guilhermet, Sandrine Greffard, Pierre Grosmaître, Solange Hesse, Caroline Hommet, Pierre Krolak-Salmon, Lucie Mora, Olivier Moreaud, Marc Paccalin, Alian Pesce, Sandrine Louchart, Zaza Makaroff, Armand Perret-Liaudet, Kévin Polet, Solveig Relland, Isabelle Rouch, Catherine Sagot, Alain Sarciron, Aziza Sediq Waissi, Christian Scheiber, Marc Verny, Jing Xie

REFERENCES

1. McDowell I. Alzheimer's disease: insights from epidemiology. Aging Milan Italy. 2001;13:143–62.

2. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002;297:353–6.

3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. 2011;7:270–9.

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

5. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005;65:1863–72.

6. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol. 2003;2:89–98.

7. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. Stroke J. Cereb. Circ. 2000;31:2952–7.

8. Lechowski L, De Stampa M, Tortrat D, Teillet L, Benoit M, Robert PH, et al. Predictive factors of rate of loss of autonomy in Alzheimer's disease patients. A prospective study of the REAL.FR Cohort. J. Nutr. Health Aging. 2005;9:100–4.

9. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Deramecourt V, Lebert F, et al. Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009;80:133–9.
10. Aharon-Peretz J, Daskovski E, Mashiach T, Kliot D, Tomer R. Progression of dementia associated with lacunar infarctions. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2003;16:71–7.
11. Nyenhuis DL, Gorelick PB, Freels S, Garron DC. Cognitive and functional decline in African Americans with VaD, AD, and stroke without dementia. Neurology. 2002;58:56–61.
12. Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B. Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1998;13:755–66.
13. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. Neurology. 2007;69:2197–204.
14. Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Schmitt FA, Cooper G, et al. Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. J. Neurol. 2010;257:359–66.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975;12:189–98.
16. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) [Internet]. Solal; 2004 [cited 2016 Nov 29]. Available from: http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/26018
17. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. Neurology. 1988;38:900–3.
18. Barbeau E, Ceccaldi M. L'évaluation des troubles de la mémoire au stade prédémentiel de la maladie d'Alzheimer : le DMS48. Neurologie.com. 2010;2:152–4.
19. Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. J. Exp. Psychol. [Hum. Learn.]. 1980;6:174–215.
20. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joanette Y. [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. 1990;90:207–17.
21. M R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Percept. Mot. Skills. 1958;8:271–6.
22. R J. Studies of interference in serial verbal reactions. J. Exp. Psychol. 1935;18:643–62.

23. Rapport LJ, Millis SR, Bonello PJ. Validation of the Warrington theory of visual processing and the Visual Object and Space Perception Battery. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1998;20:211–20.
24. Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C, groupe de réflexion sur les praxies du CMRR Ile-de-France Sud. [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;165:560–7.
25. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology. 2000;55:1621–6.
26. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am. J. Psychiatry. 1984;141:1356–64.
27. Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, Dumont B, Vanderstichele H, Zorzi W, et al. Cerebrospinal fluid collection tubes: a critical issue for Alzheimer disease diagnosis. Clin. Chem. 2012;58:787–9.
28. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2014;28:206–18.
29. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. Brain J. Neurol. 2009;132:195–203.
30. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, O'Brien JT. Subcortical volume changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging. Int. Psychogeriatr. 2016;28:529–36.
31. Scher AI, Xu Y, Korf ESC, 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;82:373–6.
32. 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 FTLD. Neurobiol. Aging. 2007;28:20–8.
33. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. Neurology. 1996;46:678–81.

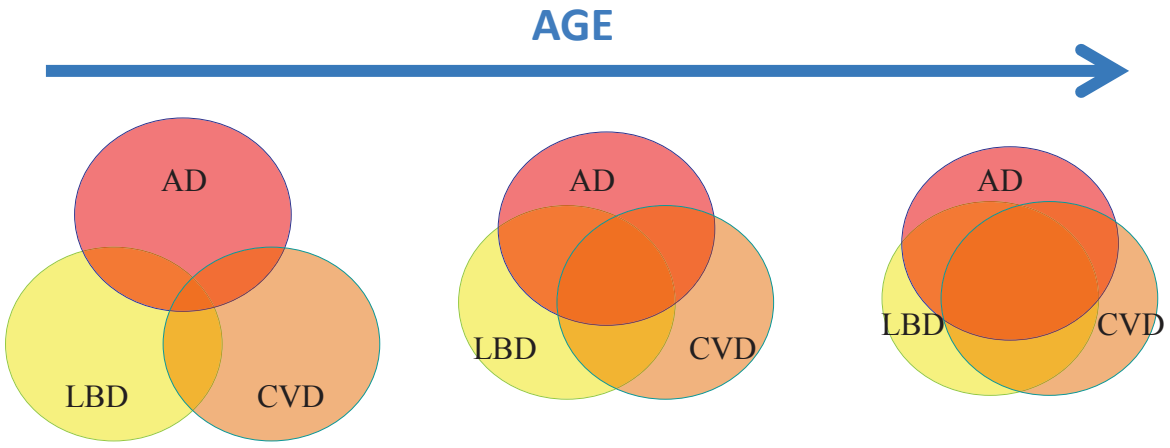
34. Du A-T, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, et al. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Brain J. Neurol. 2007;130:1159–66.
35. Profiles of white matter tract pathology in frontotemporal dementia. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 May 16]. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/?term=Profiles+of+white+matter+tract+pathology+in+frontotemporal+dementia
36. Oppedal K, Aarsland D, Firbank MJ, Sonnesyn H, Tysnes OB, O'Brien JT, et al. White matter hyperintensities in mild lewy body dementia. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra. 2012;2:481–95.
37. Fukui T, Oowan Y, Yamazaki T, Kinno R. Prevalence and clinical implication of microbleeds in dementia with lewy bodies in comparison with microbleeds in Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra. 2013;3:148–60.
38. Debouverie O, Coudroy R, Merlet-Chicoine I, Salmon F, Gil R, Paccalin M. Accuracy of fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4- iodophenyl) nortropane datscan for the diagnosis of lewy body dementia. J. Am. Geriatr. Soc. 2010;58:209–10.
39. Farid K, Volpe-Gillot L, Caillat-Vigneron N. [Brain SPECT in Lewy body dementia]. Presse Médicale Paris Fr. 1983. 2011;40:581–6.
40. Walker Z, Costa DC, Walker RWH, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002;73:134–40.
41. Vercher-Conejero JL, Rubbert C, Kohan AA, Partovi S, O'Donnell JK. Amyloid PET/MRI in the Differential Diagnosis of Dementia. Clin. Nucl. Med. 2013;
42. Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. Neurology. 2006;67:1931–4.
43. Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2013;263:539–52.
44. Thordardottir S, Ståhlbom AK, Ferreira D, Almkvist O, Westman E, Zetterberg H, et al. Preclinical cerebrospinal fluid and volumetric magnetic resonance imaging biomarkers in Swedish familial Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. JAD. 2015;43:1393–402.

45. Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, Zournas C. CSF tau protein and beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal ageing and other dementias in the Greek population. Eur. J. Neurol. 2003;10:119–28.
46. Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, Sainz MJ, Cantarero S, Cemillán C, et al. Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease. Arch. Neurol. 2003;60:1218–22.
47. Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL. beta-Amyloid (A beta) deposition in the medial temporal lobe of patients with dementia with Lewy bodies. Neurosci. Lett. 1997;227:193–6.
48. Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL. Beta-amyloid deposition in the temporal lobe of patients with dementia with Lewy bodies: comparison with non-demented cases and Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2000;11:187–92.
49. Reed B, Villeneuve S, Mack W, DeCarli C, Chui HC, Jagust W. Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. JAMA Neurol. 2014;71:195–200.
50. Kester MI, Goos JDC, Teunissen CE, Benedictus MR, Bouwman FH, Wattjes MP, et al. Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers. JAMA Neurol. 2014;71:855–62.
51. Garcia-Alloza M, Gregory J, Kuchibhotla KV, Fine S, Wei Y, Ayata C, et al. Cerebrovascular lesions induce transient β-amyloid deposition. Brain J. Neurol. 2011;134:3697–707.
52. Lee C-W, Shih Y-H, Kuo Y-M. Cerebrovascular pathology and amyloid plaque formation in Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer Res. 2014;11:4–10.
53. Honjo K, Black SE, Verhoeff NPLG. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β-amyloid cascade. Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol. 2012;39:712–28.
54. Gupta A, Iadecola C. Impaired Aβ clearance: a potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease. Front. Aging Neurosci. 2015;7:115.
55. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. Lancet Lond. Engl. 2004;363:1139–46.
56. Jellinger KA. Small concomitant cerebrovascular lesions are not important for cognitive decline in severe Alzheimer disease. Arch. Neurol. 2001;58:520–1.
57. Marshall GA, Olson LE, Frey MT, Maye J, Becker JA, Rentz DM, et al. Instrumental activities of daily living impairment is associated with increased amyloid burden. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2011;31:443–50.

58. Mak E, Su L, Williams GB, Watson R, Firbank MJ, Blamire AM, et al. Progressive cortical thinning and subcortical atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging. 2015;36:1743–50.
59. Tolea MI, Morris JC, Galvin JE. Trajectory of Mobility Decline by Type of Dementia. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2016;30:60–6.
60. McKeith IG, Rowan E, Askew K, Naidu A, Allan L, Barnett N, et al. More severe functional impairment in dementia with lewy bodies than Alzheimer disease is related to extrapyramidal motor dysfunction. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry. 2006;14:582–8.
61. Olichney JM, Galasko D, Salmon DP, Hofstetter CR, Hansen LA, Katzman R, et al. Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. Neurology. 1998;51:351–7.
62. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. Neurology. 2005;64:2069–73.
63. Schäufele M, Bickel H, Weyerer S. Predictors of mortality among demented elderly in primary care. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1999;14:946–56.
64. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. Neurology. 2006;67:1935–41.

Figure 1

Aging and the co-occurrence of Alzheimer, vascular and Lewy types



4. Conclusion

A l'issue de cette recherche multimodale, les résultats attendus sont :
- une identification des biomarqueurs de neuroimagerie précisant les rôles respectifs des lésions sous-jacentes à la progression du déficit fonctionnel, cognitif et comportemental ;
- et une identification de combinaison de biomarqueurs de neuroimagerie associée aux biomarqueurs du LCR, permettant de mieux prédire les liens entre les lésions sous-jacentes aux déclins fonctionnel, cognitif et comportemental.

Ainsi, chez les patients âgés présentant un déclin cognitif lié à une pathologie neurodégénérative et/ou neurovasculaire, le rôle de chaque type de lésion cérébrale dans la progression du déficit fonctionnel, cognitif et comportemental sera précisé. Ce point est crucial pour mieux comprendre les facteurs prédictifs de la réponse aux traitements actuels ou futurs de la MA chez les personnes âgées. Dès lors que l'efficacité thérapeutique n'est pas toujours démontrée chez les personnes âgées, alors que les effets secondaires doivent être examinés attentivement, nous visons à mieux définir la population qui bénéficiera de traitements symptomatiques ou modificateurs de la maladie.

Cette recherche aidera ainsi à adapter des approches thérapeutiques non médicamenteuses, des soins de co-morbidité, ainsi que la prévention de la dégradation de la qualité de vie des patients et de leurs aidants grâce, entre-autre, à une prise en charge optimisée des SPCD dans le cas de MA associée à des co-lésions.

CHAPITRE 3 : FOCUS SUR LES SPCD DANS LES CO-LESIONS

Bien que le déficit cognitif soit habituellement considéré comme le principal facteur déterminant du déclin fonctionnel de la MA, plusieurs études ont associé les troubles du comportement au handicap fonctionnel (*Boyle et al.*, *2003*; *Stout et al.*, *2003*) et en particulier à une perte rapide d'indépendance fonctionnelle (*Harwood et al.*, *2000a*; *Tekin et al.*, *2001a*). D'ailleurs, certaines études ont montré que la relation entre les troubles du comportement et le déclin dans les activités de la vie quotidienne est indépendante du déficit cognitif (*Harwood et al.*, *2000b*; *Tran et al.*, *2003*). Conformément à plusieurs études antérieures, les troubles du comportement semblent être le meilleur prédicteur des activités physiques de la vie quotidienne chez les patients atteints de MA (*Boyle et al.*, *2003*; *Stout et al.*, *2003*; *Tran et al.*, *2003*).

Dans le travail de thèse n°3 concernant l'étude CLEM sur les co-lésions, l'objectif principal est d'identifier les marqueurs d'imagerie prédictifs du handicap fonctionnel dans la MA et les co-lésions. Fort du lien existant entre handicap fonctionnel et SPCD, l'idée sera d'évaluer également les marqueurs prédictifs des SPCD dans la MA associée à des co-lésions.

A l'heure actuelle, rares sont les études ayant évalué les corrélats neuroanatomiques des SPCD même de façon transversale. Rares sont aussi les études évaluant directement les SPCD chez les patients atteints de MA associée à des co-lésions.

1. SPCD chez des patients atteints de MA associée à une Maladie cérébrovasculaire

Des lésions vasculaires telles que l'AVC et des FRV tels que l'hypertension semblent augmenter fortement le risque de développer des SPCD chez des patients atteints de MA (*Treiber et al.*, *2008*; *Steinberg et al.*, *2014*); confirmant de fait l'association MA et MCV. Cette coexistence semblerait ainsi jouer un rôle dans la présentation clinique des SPCD. Une autre étude a montré que les patients atteints de MA avec des lacunes dans les ganglions de la base courent un risque accru de développer des SPCD tels que les délires, les hallucinations et la dépression, et que la plupart de ces lacunes sont probablement causées par la maladie des petits vaisseaux associée à la MA (*Palmqvist et al.*, *2011*). De même, il semblerait que les patients atteints de MA avec des anomalies graves de la SB aient une plus forte probabilité de développer des SPCD (*Debette and Markus*, *2010*)

Ces résultats pourraient avoir des applications pratiques dans un contexte clinique afin de considérer la progression des SPCD chez les patients atteints de la MA coexistant avec une MCV et de proposer une prise en charge préventive des FRV lorsque les patients sont à un stade de troubles cognitifs légers ou MA à un stade léger.

Une étude a évalué directement la manifestation des SPCD chez les patients atteints de MA+MCV. Dans cette étude, les sujets MA+MCV avaient des SPCD comparables aux patients MA pure avec un score (Behave-AD) plus élevé pour les troubles psychotiques et l'agitation/agressivité (*Engelborghs et al.*, *2006*). Hashimoto et al., ont confirmé l'association de troubles pscyhotiques et plus précisément des idées délirantes chez des patients atteints de MA+MCV (maladies des petits vaisseaux cérébraux). Ils ont également retrouvé une association de ces co-lésions avec les symptômes de dépression (*Hashimoto and Ikeda*, *2015*).

2. SPCD chez des patients atteints de MA associée à une Maladie à Corps de Lewy

Aucune étude ne semble avoir évalué les SPCD chez des patients atteints de MA associée à une MCL. Cependant, de nombreuses études ont établi un comparatif des SPCD entre MA pure et MCL pure.

En comparaison aux patients MA, les patients MCL semble développer des SPCD à un stade antérieur aux troubles cognitifs majeurs. Les patients MCL ont également montré des scores plus élevés de NPI et une plus grande fréquence des troubles d'idées délirantes, d'hallucinations et d'anxiété ; ce qui semble entraîner un fardeau pour les soignants qui dépasse celui des aidants dans la MA (*Hashimoto and Ikeda*, *2015*).
Des études ont montré que des altérations anatomiques ou métaboliques dans le lobe frontal étaient liées aux idées délirantes chez les patients MCL (*Perneczky et al.*, *2009*; *Nagahama et al.*, *2010*) et à l'apathie et l'agitation chez les patients MA (*Bruen et al.*, *2008*; *Sultzer et al.*, *1995b*). Bien que le mécanisme neuropathologique soit inconnu, ces résultats peuvent être liés aux différences d'associations entre personnalité prémorbide et SPCD chez les patients atteints de MA et MCL (*Tabata et al.*, *2017*).

Dans une étude évaluant les traitements influençant les SPCD pendant l'hospitalisation de patients atteints de forme pure MA et MCL, il a été constaté que les antipsychotiques étaient moins fréquemment utilisés dans la MCL que dans la MA, alors que les inhibiteurs de cholinestérase était plus fréquemment utilisés chez les patients atteints de MCL. L'utilisation plus fréquente d'antipsychotiques expliquerait la prévalence d'agressivité plus élevée retrouvée chez les patients atteints de MA comparée aux patients atteints de MCL (*Kitamura et al.*, *2015*). En revanche, l'utilisation plus fréquente d'inhibiteurs de cholinestérase montre une meilleure efficacité pour traiter les SPCD chez les patients MCL car les corps de Lewy ont été détectés dans le noyau basal de Meynert et le septum (*McKeith et al.*, *2005*), structures où, l'acétylcholine est libérée dans le cerveau et où la perte neuronale est plus importante chez les patients atteints de MCL que chez les patients atteints de MA (*Rojas-Fernandez*, *2001*; *Homma et al.*, *2008*; *Dubois et al.*, *2012*).

Ces résultats de prise en charge des SPCD différente entre les patients atteints de MA et de MCL pures poussent à l'interrogation de la prise en charge qui serait la mieux adaptée pour considérer les SPCD chez les patients atteints de MA associée à une MCL.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette thèse visait à apporter un éclairage sur les corrélats neuro-radiologiques des SPCD dans la MA et les pathologies qui y sont associées. Le tableau 8 résume les différents travaux et objectifs menés dans le cadre de cette thèse.

Le travail n°1 a porté sur une revue de littérature ayant pour objectif d'évaluer les corrélats neuroradiologiques des SPCD dans la MA. Fort de l'expérience de ce travail n°1, notamment concernant les lacunes méthodologiques, le travail n°2 avait pour objectif d'évaluer si le profil d'atrophie cérébrale pouvait déterminer le risque de développer des SPCD dans la MA. Le travail n°3 s'est inscrit en continuité et en perspective de ce travail de thèse. Il a pour but d'explorer ces questions chez des patients atteints de MA associée à des co-lésions de type MCL et MCV.

Les résultats obtenus pour chacune des études présentées ont déjà fait l'objet d'une discussion/conclusion spécifique dans les travaux dédiés. Le but de cette conclusion générale est de tenter d'offrir une vision globale des différents résultats obtenus.

Travaux	N°1	N°2	N°3
Acronyme	Revue de littérature	Etude clinique PACO	Etude clinique CLEM
Objectif	Evaluer les corrélats neuroradiologiques des SPCD dans la MA	Evaluer l'atrophie du cerveau comme facteur associé à la survenue des SPCD dans la MA	Evaluer les corrélats neuroradiologiques et biologiques du déficit fonctionnel, cognitif et comportemental (SPCD) chez des patients atteints de profils mixtes (MA, MCL, MCV)

Tableau 8 : Résumé des travaux de thèse.

1. Importance du lobe frontal

A l'issue du travail n°1 sur la revue de littérature, un modèle global des corrélats cérébraux des SPCD a été proposé pour soutenir la forte implication de la région frontale. Dans le travail de thèse n°2, l'atrophie frontale semblait être le prédicteur le plus significatif des SPCD. Plus précisément, dans les 2 travaux, les structures telles que le cortex cingulaire antérieur (CCA), le cortex orbito-frontal (COF) et les gyrus frontaux supérieur et moyen ont été particulièrement associées aux SPCD. Ces résultats sont cohérents avec plusieurs études transversales montrant une association de structures cérébrales frontales avec les SPCD.

L'approche dite « en réseaux » pourrait permettre d'expliquer l'association de ces structures avec les SPCD. Cette approche envisage que les fonctions cognitives soient dépendantes des interactions entre des régions cérébrales distribuées dans des réseaux neuronaux à grande échelle. Pour comprendre les fonctions associées à chaque région cérébrale, il faut dépasser une vision strictement modulaire et comprendre comment ces réseaux neuronaux de courtes et longues distances s'organisent. L'intégrité de ces réseaux est appréhendée au travers de la mesure de leur connectivité fonctionnelle. Aujourd'hui, l'existence de trois grands réseaux neuronaux associés aux fonctions cognitives est admise (Figure 19) (*Menon*, *2011*). Le ***réseau neural du mode par défaut*** (default mode network - DMN), identifiable lorsque le cerveau est au repos, inclut l'hippocampe, le cortex cingulaire postérieur, le précuneus, le cortex pariétal inférieur et le cortex préfrontal médian et dorsolatéral (*Raichle et al.*, *2001*). Ce réseau serait impliqué dans la mémoire épisodique (*Andrews-Hanna et al.*, *2014*), la planification et la conscience du soi (*Davey et al.*, *2016*) et dans la consolidation mnésique (*Fox and Raichle*, *2007*). Le ***réseau neural exécutif central*** (central executive network - CEN), identifiable lorsque le cerveau est en activité, permettrait l'engagement cognitif. Son activité augmente pendant la réalisation d'une tâche cognitive. Il est essentiel à l'activité de jugement et de prise de décision dans les comportements dirigés vers un but. Le ***réseau neural de la saillance*** (salience network - SN) permettrait de déclencher la bascule entre le DMN et le CEN.

Le SN implique le CCA, le COF, l'insula, l'amygdale et le striatum (*Seeley et al.*, *2007a*). Ce réseau semble être lié au traitement des informations émotionnelles (*Seeley et al.*, *2007a*, *2007b*) et permettrait l'identification des stimuli (interne et externe) les plus pertinents pour guider les comportements (*Sridharan et al.*, *2008*).

Le CCA joue un rôle d'interface entre les émotions (*Peng et al.*, *2012*), la réponse motrice (*Carter et al.*, *1999*; *MacDonald et al.*, *2000*; *Paus*, *2001*) et la cognition (comme les tâches de détection d'erreur (*Posner et al.*, *1988*) et de modulation de l'attention (*Raichle et al.*, *1994*)). Comme décrit dans le SN, le CCA interagirait fortement avec le cortex insulaire antérieur qui joue un rôle majeur dans le contrôle cognitif et les processus attentionnels (*Stiers et al.*, *2010*). Le SN incluant le cortex insulaire antérieur traiterait les entrées sensorielles et limbiques, et surtout serait responsable de la détection des événements saillants de l'environnement afin d'initier des signaux de régulation du comportement. Une altération de ce réseau serait d'ailleurs caractéristique de nombreux symptômes neuropsychiatriques (*Uddin*, *2015*). Le CCA, structure intégrante du réseau SN, serait ainsi impliqué dans les comportements émotionnels (*Bonelli and Cummings*, *2007*; *Zhou and Seeley*, *2014*).

Le CCA est fortement connecté au COF qui est également impliqué dans le réseau SN. Des travaux ont montré que COF et CCA joueraient un rôle dans le comportement social (*Gerretsen et al.*, *2010*; *Trzepacz et al.*, *2013*). Une altération du COF entraînerait une désinhibition, une irritabilité et d'autres comportements inappropriés socialement, en partie causée par une dérégulation des structures limbiques (*Mega and Cummings*, *1994*). Le COF peut fournir des informations au CCA sur les comportements émotionnels à partir de stimuli externes et internes (*Mega and Cummings*, *1997*; *Mori et al.*, *2014*).

Le gyrus frontal moyen est une structure ayant également montré une forte connectivité avec le CCA (*Guo et al.*, *2015*). Comme le COF, cette relation expliquerait l'association du gyrus frontal moyen avec certains SPCD. Des études ont d'ailleurs montré que le gyrus frontal moyen serait impliqué dans les fonctions exécutives, la mémoire de travail, le langage verbal, ainsi que dans les comportements sociaux et sexuels (*Badre*, *2008*; *Soloff et al.*, *2008*; *Bramham et al.*, *2009*). Le gyrus frontal supérieur semble lui aussi être impliqué dans la régulation des comportements émotionnels (*Phillips et al.*, *2008*).

Ainsi, des changements morphologiques ou fonctionnels du CCA, du COF, ou des gyrus frontaux ou un dysfonctionnement dans la connectivité entre ces différentes structures expliqueraient une perturbation du rôle de ces structures dans la régulation des comportements sociaux et émotionnels, sous-tendant la survenue ou la progression de certains SPCD. L'apport du travail de thèse permettrait de réfléchir dès un stade léger a une prise en charge des SPCD avant même leur apparition. Ceci orienterait également vers une lutte contre la iatrogénie médicamenteuse en allant vers des therapeutique ayant par-exemple moins

d'effets secondaires puisque ns avons vu que certains traitements amélioraient certains troubles mais en favoriseraient d'autres tels que les neuroleptiques qui permettraient de diminuer les hallucinations mais qui favoriserait la dépression et l'apathie.

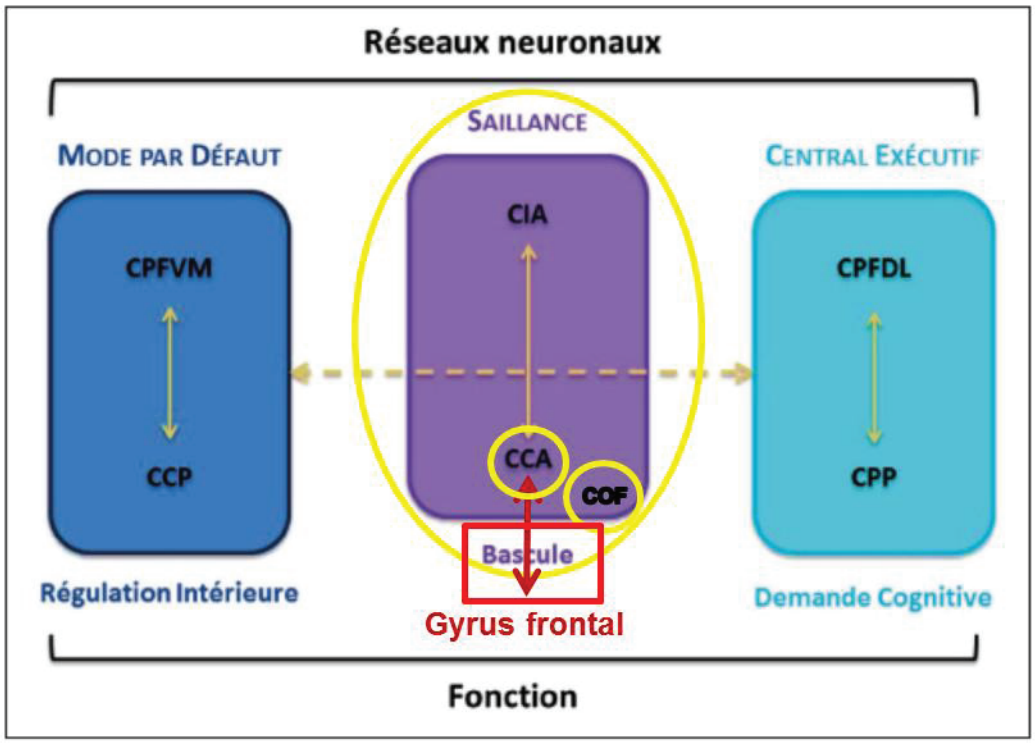


Figure 19: Illustration des réseaux neuronaux, des structures qui les composent et de leurs interactions (*Rossi*, *2016*). CPFVM : cortex préfrontal ventromédian ; CCP : cortex cingulaire postérieur ; CIA : cortex insulaire antérieur ; CCA : cortex cingulaire antérieur ; CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; CPP : cortex pariétal postérieur.

2. Latéralisation hémisphérique

Comme l'en attestent les travaux n°1 et 2, l'hémisphère gauche semble jouer un rôle particulier dans la genèse des SPCD. Cependant, cette association n'a pas pu être testée statistiquement dans les travaux n°1 et 2 et les résultats d'une latéralisation hémisphérique associée aux SPCD dans la littérature sont assez controversés. Rosen et al. ont montré que l'apathie, la désinhibition, les troubles de l'appétit et les comportements moteurs aberrants étaient associés à une atrophie dans plusieurs régions de l'hémisphère droit (*Rosen et al.*, *2005*). De nombreux travaux ont également montré une association entre les idées délirantes et une altération morphologique ou fonctionnelle dans l'hémisphère droit (*Malloy and Richardson*, *1994*; *Lee et al.*, *2006*; *Nakano et al.*, *2006*; *Nomura et al.*, *2012*; *Sultzer et al.*, *2013*).

Par ailleurs, certaines études ont montré qu'un processus lésionnel privilégiant l'hémisphère gauche serait fortement associé à d'autres SPCD tels que l'apathie (*Tekin et al.*, *2001b*; *Lanctôt et al.*, *2007*; *Tunnard et al.*, *2011*; *Kim et al.*, *2011*) et la dépression (*Hirono et al.*, *1998*; *Terada et al.*, *2014*).

Ismail et al. ont suggéré que l'hémisphère gauche jouerait un rôle d'activateur de l'expression comportementale alors que le droit jouerait un rôle d'inhibiteur (*Ismail et al.*, *2012*). Nous nous attendrions ainsi à ce que 1) des lésions dominantes du côté droit soient associées aux SPCD liés à une régulation altérée dans les comportements sociaux et émotionnels (*Davidson and Irwin*, *1999*) tels que la désinhibition, l'agitation, et les idées délirantes (associations retrouvées dans de nombreux travaux et dans les travaux n° 1 et 2 excepté l'agitation) et que 2) des lésions dominantes du côté gauche soient associées à un désinvestissement social tel que l'apathie et la dépression (associations également retrouvées dans de nombreux travaux et dans les travaux n° 1 et 2).

Une étude récente en IRM fonctionnelle a montré qu'il ne semble pas exister de prédominance hémisphérique associée aux processus cognitifs tels que le langage et l'attention (*Nielsen et al.*, *2013*). Ces résultats ne remettent pas en cause l'existence d'une latéralisation des fonctions cognitives et comportementales et d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet de la latéralisation sur les SPCD.

3. Corrélats neuro-radiologiques des SPCD et traitements médicamenteux

Le travail de thèse n°1 a mis en évidence une question méthodologique liée à la prise en compte du traitement médicamenteux comme facteur d'ajustement dans les modèles d'analyses des corrélats neuro-radiologiques des SPCD. Dans le travail de thèse n°2, nous avons tenté de prendre en compte ce facteur en explorant différentes approches méthodologiques.

De nombreuses études ont ainsi montré que certains traitements médicamenteux influeraient sur la manifestation clinique de certains SPCD. En effet, plusieurs études ont évalué l'effet des médicaments sur les SPCD (*Devanand et al.*, *1998*; *Herrmann et al.*, *2005*;

Fischer et al., *2006*; *Hersch and Falzgraf*, *2007*; *Liperoti et al.*, *2008*; *Howard et al.*, *2012*). Une étude récente, prospective, longitudinale et randomisée évaluant les effets sur les SPCD de médicaments dédiés à la MA (memantine, donepezil, rivastigmine, galantamine), a également montré une amélioration des scores aux évaluations comportementales (NPI et BEHAVE-AD) après un an de prise de traitements (*Cumbo and Ligori*, *2014*) ; soutenant l'influence de certains traitements sur les SPCD.

La réflexion et la mise en application dans le travail n°2 de deux outils méthodologiques, un score développé spécifiquement en tenant compte de l'influence de certains traitements (antidépresseurs, anxiolytiques et neuroleptiques) sur certains SPCD et le score DBI, ont permis de nous rendre compte de la difficulté d'intégrer le traitement comme facteur d'ajustement dans ce type d'analyse. D'autres explorations sont nécessaires pour avancer sur cette question de recherche.

4. Corrélats neuro-radiologiques des SPCD dans la MA associée à des co-lésions

Les travaux n°1 et 2 ont été réalisés chez des patients atteints de MA supposée « pure » d'après les critères d'inclusion. Or, le travail de thèse n°2 sur l'étude clinique PACO a permis de constater lors de sa phase de recrutement, la coexistence d'autres lésions neurodégénératives/vasculaires associées à la MA dans la population âgée, tel que présenté dans la littérature. L'un des objectifs du travail de thèse n°3 sera d'évaluer le déclin comportemental, entre autre, en regard des biomarqueurs d'imagerie et de biologie chez des patients présentant des profils mixtes. La partie concernant un focus sur les SPCD dans les co-lésions (p174) a permis de montrer qu'aucune étude à notre connaissance, n'a traité de la question des corrélats neuro-radiologiques des SPCD dans la MA associée à des co-lésions. Nous avons aussi observé que les SPCD ont peu été évalués dans le cas de profils mixtes MA et MCV et qu'aucune étude n'a évalué les SPCD dans des populations atteintes de MA associée à une MCL. La littérature a montré qu'une atteinte de co-lésions alourdissait les fonctions exécutives (*Dao et al.*, *2015*) et que ces fonctions exécutives sont associées au cortex frontal (*Alvarez and Emory*, *2006*; *Bilello et al.*, *2015*) ; région frontal largement identifié dans les travaux de cette thèse. Ainsi, on pourrait s'attendre à ce que les patients atteints de co-lésions soient plus exposés aux SPCD que ceux atteints de MA pure.

À l'heure actuelle, en l'absence de traitements curatifs, les enjeux de la recherche dans la MA insistent sur le ralentissement de la symptomatologie cognitive, fonctionnelle et comportementale pour prévenir la dépendance et améliorer la qualité de vie.

5. Limites

Les SPCD sont rarement observés à un stade léger de la MA. L'absence de suivi à long terme dans les travaux n°2 et 3 ne permettrait ainsi pas de mettre en évidence des associations significatives entre certains volumes régionaux du cerveau et risque de SPCD. Cependant, une étude longitudinale à plus long terme dans l'étude n°3 intégrant une population atteinte de co-lésions aurait été difficile en raison par-exemple des taux de mortalité plus élevés chez des patients à composante MCL (*Williams et al.*, *2006*).

Une autre limite est l'absence d'évaluation des anomalies de la SB associées aux SPCD dans le travail n°2. Nous savons que les lésions de SB sont suggestives de pathologies cérébrovasculaires (*Debette and Markus*, *2010*). En effet, de nombreux travaux ont montré une forte corrélation entre les FRV et la prévalence des hypersignaux de SB (*Pantoni and Garcia*, *1997*; *Yoshita et al.*, *2006*). Ces résultats soulignent l'implication du risque vasculaire sur la relation entre lésions de SB et SPCD en montrant que des copathologies vasculaires chez des patients atteints de MA étaient associées à la survenue de SPCD tels que les troubles du sommeil (*Aharon-Peretz et al.*, *1991*), l'anxiété (*Berlow et al.*, *2010*), la dépression et les hallucinations (*Palmqvist et al.*, *2011*) ou les idées délirantes (*Ogawa et al.*, *2013*).

Nous avons vu que le diagnostic pouvait être difficile surtout en cas de profils mixtes. Il aurait été intéressant d'inclure dans le travail n°3 une évaluation post-mortem pour corroborer le diagnostic lié à l'imagerie et la biologie.

6. Perspectives

Afin d'améliorer nos connaissances sur les corrélats neuro-radiologiques des SPCD dans la MA et pathologies associées, le travail de cette thèse a permis de mettre en évidence de nouveaux objectifs cliniques qu'il serait pertinent d'évaluer :

1. Comparaison des corrélats neuro-anatomiques des SPCD entre une population atteinte de MA pure (Etude PACO) et de MA associée à des lésions neurodégénératives (Etude CLEM).

→ Cette comparaison pourrait permettre de mettre en évidence l'effet des co-lésions sur les corrélats neuro-anatomiques.

2. Evaluation des corrélats neuro-métaboliques des SPCD.

→ Dans une démarche plus pharmacologique, il serait intéressant d'évaluer les corrélats neuro-métaboliques des SPCD. En effet, la littérature a montré que les changements métaboliques précédaient les changements anatomiques du cerveau et notamment l'atrophie. De plus, des études transversales ont déjà montré que par-exemple, le métabolisme dopaminergique (*David et al.*, *2008*; *Reeves et al.*, *2009*) et sérotoninergique (*Hasselbalch et al.*, *2008*) étaient associées à certains SPCD que ce soit dans une MA pure ou une MCL pure. L'idée serait, grâce à CLEM d'effectuer une évaluation similaire sur une population atteinte de co-lésions et dans un but de prédiction.

3. Evaluation thérapeutique des SPCD en lien avec les corrélats neuro-radiologiques des SPCD dans une population atteinte de MA pure et MA associée à d'autres lésions neurodégénératives/vasculaires.

→ Pour terminer sur une approche purement thérapeutique, cette évaluation permettrait en se focalisant sur le réseau de Saillance d'aider au développement thérapeutique qu'il soit pharmacologiques ou autres (Stimulation transcrânienne, électroconvulsivothérapie…).
Dans la littérature, il a été montré que les molécules qui améliorent le niveau de sérotonine soit par le blocage de la recapture de la sérotonine, soit par l'inhibition de son métabolisme sont des antidépresseurs efficaces (*Pissurlenkar et al.*, *2011*); que les terminaisons et les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine sont présents dans le COF (*Walker et al.*, *2009*), structure identifiée comme étant largement associée aux SPCD et faisant partie du réseau de Saillance, et que ce réseau de Saillance a été proposé comme une cible clé pour les traitements

de neuromodulation à travers plusieurs maladies psychiatriques (*Peters et al.*, *2016*). Il serait ainsi intéressant de mener des évaluations similaires dans le cadre de la MA pure et associée à des lésions neurodégnératives/vasculaires.

REFERENCES

Aalten, P., Verhey, F.R.J., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E.J., Camus, V., Caputo, M., Collins, D., De Deyn, P.P., Elina, K., et al. (*2007*). Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *24*, 457–463.

Adalsteinsson, E., Sullivan, E.V., Kleinhans, N., Spielman, D.M., and Pfefferbaum, A. (*2000*). Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. Lancet Lond. Engl. *355*, 1696–1697.

Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G.B., and Filippi, M. (*2012*). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. Neurobiol. Aging *33*, 1564–1578.

Agosta, F., Galantucci, S., and Filippi, M. (*2017*). Advanced magnetic resonance imaging of neurodegenerative diseases. Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol. *38*, 41–51.

Aharon-Peretz, J., Masiah, A., Pillar, T., Epstein, R., Tzischinsky, O., and Lavie, P. (*1991*). Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. Neurology *41*, 1616–1619.

Aisen, P.S., Davis, K.L., Berg, J.D., Schafer, K., Campbell, K., Thomas, R.G., Weiner, M.F., Farlow, M.R., Sano, M., Grundman, M., et al. (*2000*). A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Neurology *54*, 588–593.

Akoudad, S., Wolters, F.J., Viswanathan, A., de Bruijn, R.F., van der Lugt, A., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Ikram, M.A., and Vernooij, M.W. (*2016*). Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. JAMA Neurol. *73*, 934–943.

Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., Gamst, A., Holtzman, D.M., Jagust, W.J., Petersen, R.C., et al. (*2011*). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *7*, 270–279.

Alexopoulos, G.S., Abrams, R.C., Young, R.C., and Shamoian, C.A. (*1988*). Cornell Scale for Depression in Dementia. Biol. Psychiatry *23*, 271–284.

Alvarez, J.A., and Emory, E. (*2006*). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol. Rev. *16*, 17–42.

American Psychiatric Association. (*2013*). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | DSM Library.

Andreasen, N., Vanmechelen, E., Van de Voorde, A., Davidsson, P., Hesse, C., Tarvonen, S., Räihä, I., Sourander, L., Winblad, B., and Blennow, K. (*1998*). Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *64*, 298–305.

Andrews-Hanna, J.R., Saxe, R., and Yarkoni, T. (*2014*). Contributions of episodic retrieval and mentalizing to autobiographical thought: evidence from functional neuroimaging, resting-state connectivity, and fMRI meta-analyses. NeuroImage *91*, 324–335.

Armstrong, R.A., Cairns, N.J., and Lantos, P.L. (*1997*). beta-Amyloid (A beta) deposition in the medial temporal lobe of patients with dementia with Lewy bodies. Neurosci. Lett. *227*, 193–196.

Armstrong, R.A., Cairns, N.J., and Lantos, P.L. (*2000*). Beta-amyloid deposition in the temporal lobe of patients with dementia with Lewy bodies: comparison with non-demented cases and Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *11*, 187–192.

Arnold, S.E., Hyman, B.T., Flory, J., Damasio, A.R., and Van Hoesen, G.W. (*1991*). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *1*, 103–116.

Arriagada, P.V., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, E.T., and Hyman, B.T. (*1992*). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. Neurology *42*, 631–639.

Arrighi, H.M., Gélinas, I., McLaughlin, T.P., Buchanan, J., and Gauthier, S. (*2013*). Longitudinal changes in functional disability in Alzheimer's disease patients. Int. Psychogeriatr. *25*, 929–937.

Arvanitakis, Z., Leurgans, S.E., Barnes, L.L., Bennett, D.A., and Schneider, J.A. (*2011*). Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. Stroke *42*, 722–727.

Attems, J., and Jellinger, K.A. (*2004*). Only cerebral capillary amyloid angiopathy correlates with Alzheimer pathology--a pilot study. Acta Neuropathol. (Berl.) *107*, 83–90.

Attems, J., and Jellinger, K.A. (*2014*). The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. BMC Med. *12*, 206.

Attems, J., Jellinger, K.A., and Lintner, F. (*2005*). Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. Acta Neuropathol. (Berl.) *110*, 222–231.

Ayton, S., Faux, N.G., Bush, A.I., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (*2015*). Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE. Nat. Commun. *6*, 6760.

Badre, D. (*2008*). Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. Trends Cogn. Sci. *12*, 193–200.

Baglietto-Vargas, D., Shi, J., Yaeger, D.M., Ager, R., and LaFerla, F.M. (*2016*). Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. Neurosci. Biobehav. Rev. *64*, 272–287.

Bai, F., Liao, W., Watson, D.R., Shi, Y., Wang, Y., Yue, C., Teng, Y., Wu, D., Yuan, Y., Jia, J., et al. (*2011*). Abnormal whole-brain functional connection in amnestic mild cognitive impairment patients. Behav. Brain Res. *216*, 666–672.

Balchandani, P., and Naidich, T.P. (*2015*). Ultra-High-Field MR Neuroimaging. AJNR Am. J. Neuroradiol. *36*, 1204–1215.

Ballard, C., Ziabreva, I., Perry, R., Larsen, J.P., O'Brien, J., McKeith, I., Perry, E., and Aarsland, D. (*2006*). Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. Neurology *67*, 1931–1934.

Barber, R., Ballard, C., McKeith, I.G., Gholkar, A., and O'Brien, J.T. (*2000*). MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. Neurology *54*, 1304–1309.

Barnes, J., Godbolt, A.K., Frost, C., Boyes, R.G., Jones, B.F., Scahill, R.I., Rossor, M.N., and Fox, N.C. (*2007*). Atrophy rates of the cingulate gyrus and hippocampus in AD and FTLD. Neurobiol. Aging *28*, 20–28.

Barulli, D., and Stern, Y. (*2013*). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. Trends Cogn. Sci. *17*, 502–509.

Baumgarten, M., Becker, R., and Gauthier, S. (*1990*). Validity and reliability of the dementia behavior disturbance scale. J. Am. Geriatr. Soc. *38*, 221–226.

Benoit, M., Koulibaly, P.M., Migneco, O., Darcourt, J., Pringuey, D.J., and Robert, P.H. (*2002*). Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. Psychiatry Res. *114*, 103–111.

Berlow, Y.A., Wells, W.M., Ellison, J.M., Sung, Y.H., Renshaw, P.F., and Harper, D.G. (*2010*). Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry *25*, 780–788.

Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Gamaldo, A.A., Teel, A., Zonderman, A.B., and Wang, Y. (*2014*). Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Public Health *14*, 643.

Bilello, M., Doshi, J., Nabavizadeh, S.A., Toledo, J.B., Erus, G., Xie, S.X., Trojanowski, J.Q., Han, X., and Davatzikos, C. (*2015*). Correlating Cognitive Decline with White Matter Lesion and Brain Atrophy Magnetic Resonance Imaging Measurements in Alzheimer's Disease. J. Alzheimers Dis. JAD *48*, 987–994.

Biomarkers Definitions Working Group. (*2001*). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin. Pharmacol. Ther. *69*, 89–95.

Black, W., and Almeida, O.P. (*2004*). A systematic review of the association between the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and burden of care. Int. Psychogeriatr. *16*, 295–315.

Blazer, D. (*2013*). Neurocognitive disorders in DSM-5. Am. J. Psychiatry *170*, 585–587.

Blennow, K., and Hampel, H. (*2003*). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. Lancet Neurol. *2*, 605–613.

Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., and Zetterberg, H. (*2010*). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat. Rev. Neurol. *6*, 131–144.

Boccardi, M., Laakso, M.P., Bresciani, L., Galluzzi, S., Geroldi, C., Beltramello, A., Soininen, H., and Frisoni, G.B. (*2003*). The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. Neurobiol. Aging *24*, 95–103.

Bonelli, R.M., and Cummings, J.L. (*2007*). Frontal-subcortical circuitry and behavior. Dialogues Clin. Neurosci. *9*, 141–151.

Boublay, N., Schott, A.M., and Krolak-Salmon, P. (*2016*). Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a review of 20 years of research. Eur. J. Neurol. *23*, 1500–1509.

Bouras, C., Hof, P.R., and Morrison, J.H. (*1993*). Neurofibrillary tangle densities in the hippocampal formation in a non-demented population define subgroups of patients with differential early pathologic changes. Neurosci. Lett. *153*, 131–135.

Boutet, C., Chupin, M., Lehéricy, S., Marrakchi-Kacem, L., Epelbaum, S., Poupon, C., Wiggins, C., Vignaud, A., Hasboun, D., Defontaines, B., et al. (*2014*). Detection of volume

loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7 T MRI: a feasibility study. NeuroImage Clin. *5*, 341–348.

Boyle, P.A., Malloy, P.F., Salloway, S., Cahn-Weiner, D.A., Cohen, R., and Cummings, J.L. (*2003*). Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *11*, 214–221.

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

Braak, E., Braak, H., and Mandelkow, E.M. (*1994*). A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. Acta Neuropathol. (Berl.) *87*, 554–567.

Bramham, J., Morris, R.G., Hornak, J., Bullock, P., and Polkey, C.E. (*2009*). Social and emotional functioning following bilateral and unilateral neurosurgical prefrontal cortex lesions. J. Neuropsychol. *3*, 125–143.

Brinkmalm, A., Brinkmalm, G., Honer, W.G., Frölich, L., Hausner, L., Minthon, L., Hansson, O., Wallin, A., Zetterberg, H., Blennow, K., et al. (*2014*). SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease. Mol. Neurodegener. *9*, 53.

Bruen, P.D., McGeown, W.J., Shanks, M.F., and Venneri, A. (*2008*). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Brain J. Neurol. *131*, 2455–2463.

Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, A.K., Blennow, K., and Hansson, O. (*2012*). Cerebrospinal fluid levels of β-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. Arch. Gen. Psychiatry *69*, 98–106.

Burton, E.J., Barber, R., Mukaetova-Ladinska, E.B., Robson, J., Perry, R.H., Jaros, E., Kalaria, R.N., and O'Brien, J.T. (*2009*). Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. Brain J. Neurol. *132*, 195–203.

Canu, E., Frisoni, G.B., Agosta, F., Pievani, M., Bonetti, M., and Filippi, M. (*2012*). Early and late onset Alzheimer's disease patients have distinct patterns of white matter damage. Neurobiol. Aging *33*, 1023–1033.

Carter, C.S., Botvinick, M.M., and Cohen, J.D. (*1999*). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. Rev. Neurosci. *10*, 49–57.

Casanova, M.F., Starkstein, S.E., and Jellinger, K.A. (*2011*). Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. Acta Neuropathol. (Berl.) *122*, 117–135.

Casserly, I., and Topol, E. (*2004*). Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. Lancet Lond. Engl. *363*, 1139–1146.

Catafau, A.M., and Bullich, S. (*2015*). Amyloid PET imaging: applications beyond Alzheimer's disease. Clin. Transl. Imaging *3*, 39–55.

Chen, Y.W., Gurol, M.E., Rosand, J., Viswanathan, A., Rakich, S.M., Groover, T.R., Greenberg, S.M., and Smith, E.E. (*2006*). Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. Neurology *67*, 83–87.

Chételat, G. (*2013*). Alzheimer disease: Aβ-independent processes-rethinking preclinical AD. Nat. Rev. Neurol. *9*, 123–124.

Chételat, G., Villemagne, V.L., Bourgeat, P., Pike, K.E., Jones, G., Ames, D., Ellis, K.A., Szoeke, C., Martins, R.N., O'Keefe, G.J., et al. (*2010*). Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. Ann. Neurol. *67*, 317–324.

Chiang, G.C., Cruz Hernandez, J.C., Kantarci, K., Jack, C.R., Weiner, M.W., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (*2015*). Cerebral Microbleeds, CSF p-Tau, and Cognitive Decline: Significance of Anatomic Distribution. AJNR Am. J. Neuroradiol. *36*, 1635–1641.

Choi, B.-R., Lee, S.R., Han, J.-S., Woo, S.-K., Kim, K.M., Choi, D.-H., Kwon, K.J., Han, S.-H., Shin, C.Y., Lee, J., et al. (*2011*). Synergistic memory impairment through the interaction of chronic cerebral hypoperfusion and amlyloid toxicity in a rat model. Stroke *42*, 2595–2604.

Choi, S.R., Schneider, J.A., Bennett, D.A., Beach, T.G., Bedell, B.J., Zehntner, S.P., Krautkramer, M.J., Kung, H.F., Skovronsky, D.M., Hefti, F., et al. (*2012*). Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F 18 binding with Aβ aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. *26*, 8–16.

Chupin, M., Mukuna-Bantumbakulu, A.R., Hasboun, D., Bardinet, E., Baillet, S., Kinkingnéhun, S., Lemieux, L., Dubois, B., and Garnero, L. (*2007*). Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation of the hippocampus and the amygdala: Method and validation on controls and patients with Alzheimer's disease. NeuroImage *34*, 996–1019.

Cicognola, C., Chiasserini, D., and Parnetti, L. (*2015*). Preanalytical Confounding Factors in the Analysis of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: The Issue of Diurnal Variation. Front. Neurol. *6*, 143.

Claiborn, K. (*2011*). A mystery unfolds: Franz-Ulrich Hartl and Arthur L. Horwich win the 2011 Albert Lasker Basic Medical Research Award. J. Clin. Invest. *121*, 3774–3777.

Clark, C.M., Schneider, J.A., Bedell, B.J., Beach, T.G., Bilker, W.B., Mintun, M.A., Pontecorvo, M.J., Hefti, F., Carpenter, A.P., Flitter, M.L., et al. (*2011*). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. JAMA *305*, 275–283.

Clerx, L., Visser, P.J., Verhey, F., and Aalten, P. (*2012*). New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements. J. Alzheimers Dis. JAD *29*, 405–429.

Clinton, J., Forsyth, C., Royston, M.C., and Roberts, G.W. (*1993*). Synaptic degeneration is the primary neuropathological feature in prion disease: a preliminary study. Neuroreport *4*, 65–68.

Cohen-Mansfield, J. (*1986*). Agitated behaviors in the elderly. II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. J. Am. Geriatr. Soc. *34*, 722–727.

Conklin, J., Silver, F.L., Mikulis, D.J., and Mandell, D.M. (*2014*). Are acute infarcts the cause of leukoaraiosis? Brain mapping for 16 consecutive weeks. Ann. Neurol. *76*, 899–904.

Copeland, J.R., Kelleher, M.J., Kellett, J.M., Gourlay, A.J., Gurland, B.J., Fleiss, J.L., and Sharpe, L. (*1976*). A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: the Geriatric Mental State Schedule. I. Development and reliability. Psychol. Med. *6*, 439–449.

Cordonnier, C., and van der Flier, W.M. (*2011*). Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? Brain J. Neurol. *134*, 335–344.

Cordonnier, C., van der Flier, W.M., Sluimer, J.D., Leys, D., Barkhof, F., and Scheltens, P. (*2006*). Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. Neurology *66*, 1356–1360.

Cornelis, E., Gorus, E., Beyer, I., Bautmans, I., and De Vriendt, P. (*2017*). Early diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia through basic and instrumental activities of daily living: Development of a new evaluation tool. PLoS Med. *14*, e1002250.

Coutton (*2001*). Évaluer la dépendance à l'aide de groupes iso-ressources (GIR):une tentative en France avec la grille aggir. Gérontologie Société.

Craig-Schapiro, R., Perrin, R.J., Roe, C.M., Xiong, C., Carter, D., Cairns, N.J., Mintun, M.A., Peskind, E.R., Li, G., Galasko, D.R., et al. (*2010*). YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. Biol. Psychiatry *68*, 903–912.

Cumbo, E., and Ligori, L.D. (*2014*). Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, open-label trial. J. Alzheimers Dis. JAD *39*, 477–485.

Cummings, J.L. (*2004*). Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. *351*, 56–67.

Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., and Gornbein, J. (*1994a*). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology *44*, 2308–2314.

Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., and Gornbein, J. (*1994b*). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology *44*, 2308–2314.

Dallaire-Théroux, C., Callahan, B.L., Potvin, O., Saikali, S., and Duchesne, S. (*2017*). Radiological-Pathological Correlation in Alzheimer's Disease: Systematic Review of Antemortem Magnetic Resonance Imaging Findings. J. Alzheimers Dis. JAD *57*, 575–601.

Dani, M., Brooks, D.J., and Edison, P. (*2016*). Tau imaging in neurodegenerative diseases. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging *43*, 1139–1150.

Dao, E., Hsiung, G.-Y.R., Sossi, V., Jacova, C., Tam, R., Dinelle, K., Best, J.R., and Liu-Ambrose, T. (*2015*). Exploring the effects of coexisting amyloid in subcortical vascular cognitive impairment. BMC Neurol. *15*, 197.

Davey, C.G., Pujol, J., and Harrison, B.J. (*2016*). Mapping the self in the brain's default mode network. NeuroImage *132*, 390–397.

David, R., Koulibaly, M., Benoit, M., Garcia, R., Caci, H., Darcourt, J., and Robert, P. (*2008*). Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. Clin. Neurol. Neurosurg. *110*, 19–24.

Davidson, null, and Irwin, null (*1999*). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. Trends Cogn. Sci. *3*, 11–21.

De Meyer, G., Shapiro, F., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., Engelborghs, S., De Deyn, P.P., Coart, E., Hansson, O., Minthon, L., Zetterberg, H., et al. (*2010*). Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. Arch. Neurol. *67*, 949–956.

De Reuck, J., Deramecourt, V., Auger, F., Durieux, N., Cordonnier, C., Devos, D., Defebvre, L., Moreau, C., Caparros-Lefebvre, D., Bordet, R., et al. (*2014*). Post-mortem 7.0-tesla magnetic resonance study of cortical microinfarcts in neurodegenerative diseases and vascular dementia with neuropathological correlates. J. Neurol. Sci. *346*, 85–89.

De Reuck, J., Deramecourt, V., Cordonnier, C., Pasquier, F., Leys, D., Maurage, C.-A., and Bordet, R. (*2016*). The incidence of post-mortem neurodegenerative and cerebrovascular pathology in mixed dementia. J. Neurol. Sci. *366*, 164–166.

Debette, S., and Markus, H.S. (*2010*). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ *341*, c3666.

Del Sole, A., Malaspina, S., and Magenta Biasina, A. (*2016*). Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. Funct. Neurol. *31*, 205–215.

Delay and Brion (*1962*). Les démences tardives.

Delli Pizzi, S., Franciotti, R., Taylor, J.-P., Esposito, R., Tartaro, A., Thomas, A., Onofrj, M., and Bonanni, L. (*2015*). Structural Connectivity is Differently Altered in Dementia with Lewy Body and Alzheimer's Disease. Front. Aging Neurosci. *7*, 208.

Devanand, D.P., Marder, K., Michaels, K.S., Sackeim, H.A., Bell, K., Sullivan, M.A., Cooper, T.B., Pelton, G.H., and Mayeux, R. (*1998*). A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. Am. J. Psychiatry *155*, 1512–1520.

Doraiswamy, P.M., Sperling, R.A., Coleman, R.E., Johnson, K.A., Reiman, E.M., Davis, M.D., Grundman, M., Sabbagh, M.N., Sadowsky, C.H., Fleisher, A.S., et al. (*2012*). Amyloid-β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: A multicenter study. Neurology.

Doré, V., Villemagne, V.L., Bourgeat, P., Fripp, J., Acosta, O., Chetélat, G., Zhou, L., Martins, R., Ellis, K.A., Masters, C.L., et al. (*2013*). Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between Aβ deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease. JAMA Neurol. *70*, 903–911.

Douaud, G., Refsum, H., de Jager, C.A., Jacoby, R., Nichols, T.E., Smith, S.M., and Smith, A.D. (*2013*). Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *110*, 9523–9528.

Driscoll, I., Troncoso, J.C., Rudow, G., Sojkova, J., Pletnikova, O., Zhou, Y., Kraut, M.A., Ferrucci, L., Mathis, C.A., Klunk, W.E., et al. (*2012*). Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. Acta Neuropathol. (Berl.) *124*, 823–831.

Drzezga, A. (*2009*). Diagnosis of Alzheimer's disease with [18F]PET in mild and asymptomatic stages. Behav. Neurol. *21*, 101–115.

Drzezga, A., Barthel, H., Minoshima, S., and Sabri, O. (*2014*). Potential Clinical Applications of PET/MR Imaging in Neurodegenerative Diseases. J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. *55*, 47S–55S.

Du, A.-T., Schuff, N., Kramer, J.H., Rosen, H.J., Gorno-Tempini, M.L., Rankin, K., Miller, B.L., and Weiner, M.W. (*2007*). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Brain J. Neurol. *130*, 1159–1166.

Duara, R., Loewenstein, D.A., Potter, E., Appel, J., Greig, M.T., Urs, R., Shen, Q., Raj, A., Small, B., Barker, W., et al. (*2008*). Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. Neurology *71*, 1986–1992.

Duara, R., Barker, W., Loewenstein, D., Greig, M.T., Rodriguez, R., Goryawala, M., Zhou, Q., and Adjouadi, M. (*2015*). Insights into cognitive aging and Alzheimer's disease using amyloid PET and structural MRI scans. Clin. Transl. Imaging *3*, 65–74.

Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Dekosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., et al. (*2007*). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. *6*, 734–746.

Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Cummings, J.L., Dekosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N.C., Galasko, D., et al. (*2010*). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. *9*, 1118–1127.

Dubois, B., Tolosa, E., Katzenschlager, R., Emre, M., Lees, A.J., Schumann, G., Pourcher, E., Gray, J., Thomas, G., Swartz, J., et al. (*2012*). Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. *27*, 1230–1238.

Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K., DeKosky, S.T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., et al. (*2014*). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. *13*, 614–629.

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H.H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., et al. (*2016*). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *12*, 292–323.

Dufouil, C., Alpérovitch, A., and Tzourio, C. (*2003*). Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. Neurology *60*, 831–836.

Dukart, J., Mueller, K., Horstmann, A., Barthel, H., Möller, H.E., Villringer, A., Sabri, O., and Schroeter, M.L. (*2011*). Combined evaluation of FDG-PET and MRI improves detection and differentiation of dementia. PloS One *6*, e18111.

Duyckaerts, C., Delatour, B., and Potier, M.-C. (*2009*). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. Acta Neuropathol. (Berl.) *118*, 5–36.

Edison, P., Rowe, C.C., Rinne, J.O., Ng, S., Ahmed, I., Kemppainen, N., Villemagne, V.L., O'Keefe, G., Någren, K., Chaudhury, K.R., et al. (*2008*). Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *79*, 1331–1338.

Elkins, J.S., Longstreth, W.T., Manolio, T.A., Newman, A.B., Bhadelia, R.A., and Johnston, S.C. (*2006*). Education and the cognitive decline associated with MRI-defined brain infarct. Neurology *67*, 435–440.

Engelborghs, S., Maertens, K., Mariën, P., Vloeberghs, E., Somers, N., Nagels, G., and De Deyn, P.P. (*2006*). Behavioural and neuropsychological correlates of frontal lobe features in dementia. Psychol. Med. *36*, 1173–1182.

Ewers, M., Insel, P., Jagust, W.J., Shaw, L., Trojanowski, J.Q., Aisen, P., Petersen, R.C., Schuff, N., Weiner, M.W., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (*2012*). CSF biomarker and PIB-PET-derived beta-amyloid signature predicts metabolic, gray matter, and cognitive changes in nondemented subjects. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *22*, 1993–2004.

Ewers, M., Mattsson, N., Minthon, L., Molinuevo, J.L., Antonell, A., Popp, J., Jessen, F., Herukka, S.-K., Soininen, H., Maetzler, W., et al. (*2015*). CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *11*, 1306–1315.

Fagan, A.M., Mintun, M.A., Mach, R.H., Lee, S.-Y., Dence, C.S., Shah, A.R., LaRossa, G.N., Spinner, M.L., Klunk, W.E., Mathis, C.A., et al. (*2006*). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. Ann. Neurol. *59*, 512–519.

Feldman, H.H., Van Baelen, B., Kavanagh, S.M., and Torfs, K.E.L. (*2005*). Cognition, function, and caregiving time patterns in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease: a 12-month analysis. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. *19*, 29–36.

Ferreira, L.K., Diniz, B.S., Forlenza, O.V., Busatto, G.F., and Zanetti, M.V. (*2011*). Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. Neurobiol. Aging *32*, 1733–1741.

Ferrer, I. (*2015*). Concomitant pathologies I (Chapter 17) - Neuropathology of Neurodegenerative Diseases.

Finkel, S.I., Costa e Silva, J., Cohen, G., Miller, S., and Sartorius, N. (*1996*). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int. Psychogeriatr. IPA *8 Suppl 3*, 497–500.

Firbank, M.J., Blamire, A.M., Teodorczuk, A., Teper, E., Burton, E.J., Mitra, D., and O'Brien, J.T. (*2010*). High resolution imaging of the medial temporal lobe in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. J. Alzheimers Dis. JAD *21*, 1129–1140.

Firbank, M.J., Watson, R., Mak, E., Aribisala, B., Barber, R., Colloby, S.J., He, J., Blamire, A.M., and O'Brien, J.T. (*2016*). Longitudinal diffusion tensor imaging in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Parkinsonism Relat. Disord. *24*, 76–80.

Fischer, C., Bozanovic, R., Atkins, J.H., and Rourke, S.B. (*2006*). Treatment of delusions in Alzheimer's disease--response to pharmacotherapy. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *22*, 260–266.

Fischer, D., Mukrasch, M.D., Biernat, J., Bibow, S., Blackledge, M., Griesinger, C., Mandelkow, E., and Zweckstetter, M. (*2009*). Conformational changes specific for pseudophosphorylation at serine 262 selectively impair binding of tau to microtubules. Biochemistry (Mosc.) *48*, 10047–10055.

van der Flier, W.M., van Straaten, E.C.W., Barkhof, F., Ferro, J.M., Pantoni, L., Basile, A.M., Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wahlund, L.O., Rostrup, E., et al. (*2005*). Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *76*, 1497–1500.

Forlenza, O.V., Diniz, B.S., Teixeira, A.L., Stella, F., and Gattaz, W. (*2013*). Mild cognitive impairment. Part 2: Biological markers for diagnosis and prediction of dementia in Alzheimer's disease. Rev. Bras. Psiquiatr. Sao Paulo Braz. 1999 *35*, 284–294.

Formichi, P., Parnetti, L., Radi, E., Cevenini, G., Dotti, M.T., and Federico, A. (*2010*). CSF Biomarkers Profile in CADASIL-A Model of Pure Vascular Dementia: Usefulness in Differential Diagnosis in the Dementia Disorder. Int. J. Alzheimers Dis. *2010*.

Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., Blomquist, G., Hagman, G., Wall, A., Ringheim, A., Långström, B., and Nordberg, A. (*2008*). PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol. Aging *29*, 1456–1465.

Fox, M.D., and Raichle, M.E. (*2007*). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nat. Rev. Neurosci. *8*, 700–711.

Frey, K., and Perani, D. (*2015*). Amyloid PET imaging: a challenge for research in clinical neuroimaging. Clin. Transl. Imaging *3*, 3–5.

Frey, K.A., and Petrou, M. (*2015*). Imaging Amyloidopathy in Parkinson Disease and Parkinsonian Dementia Syndromes. Clin. Transl. Imaging *3*, 57–64.

Friedland, R., Brun, A., and Budinger, T. (*1985*). PATHOLOGICAL AND POSITRON EMISSION TOMOGRAPHIC CORRELATIONS IN ALZHEIMER'S DISEASE. The Lancet *325*, 228.

Fukui, T., Oowan, Y., Yamazaki, T., and Kinno, R. (*2013*). Prevalence and clinical implication of microbleeds in dementia with lewy bodies in comparison with microbleeds in Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra *3*, 148–160.

Galvin, J.E., Price, J.L., Yan, Z., Morris, J.C., and Sheline, Y.I. (*2011*). Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. Neurology *76*, 1797–1803.

Gamba, P., Testa, G., Sottero, B., Gargiulo, S., Poli, G., and Leonarduzzi, G. (*2012*). The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. *1259*, 54–64.

Ganguli, M. (*2013*). Can the DSM-5 framework enhance the diagnosis of MCI? Neurology *81*, 2045–2050.

Garcia-Alloza, M., Gregory, J., Kuchibhotla, K.V., Fine, S., Wei, Y., Ayata, C., Frosch, M.P., Greenberg, S.M., and Bacskai, B.J. (*2011*). Cerebrovascular lesions induce transient β-amyloid deposition. Brain J. Neurol. *134*, 3697–3707.

Gareri, P., Cotroneo, A., Lacava, R., Seminara, G., Marigliano, N., Loiacono, A., and De Sarro, G. (*2004*). Comparison of the efficacy of new and conventional antipsychotic drugs in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl. 207–215.

Garibotto, V., Förster, S., Haller, S., Vargas, M.I., and Drzezga, A. (*2013*). Molecular neuroimaging with PET/MRI. Clin. Transl. Imaging *1*, 53–63.

Gaugler, J.E., Kane, R.L., Johnston, J.A., and Sarsour, K. (*2013*). Sensitivity and specificity of diagnostic accuracy in Alzheimer's disease: a synthesis of existing evidence. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. *28*, 337–347.

Gawinecka, J., Nowak, M., Carimalo, J., Cardone, F., Asif, A.R., Wemheuer, W.M., Schulz-Schaeffer, W.J., Pocchiari, M., and Zerr, I. (*2013*). Subtype-specific synaptic proteome alterations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J. Alzheimers Dis. JAD *37*, 51–61.

Gélinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M., and Gauthier, S. (*1999*). Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. Am. J. Occup. Ther. Off. Publ. Am. Occup. Ther. Assoc. *53*, 471–481.

Gerretsen, P., Graff-Guerrero, A., Menon, M., Pollock, B.G., Kapur, S., Vasdev, N., Houle, S., and Mamo, D. (*2010*). Is desire for social relationships mediated by the serotonergic system in the prefrontal cortex? An [(18)F]setoperone PET study. Soc. Neurosci. *5*, 375–383.

Giannakopoulos, P., Herrmann, F.R., Bussière, T., Bouras, C., Kövari, E., Perl, D.P., Morrison, J.H., Gold, G., and Hof, P.R. (*2003*). Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. Neurology *60*, 1495–1500.

Giebel, C.M., Sutcliffe, C., Stolt, M., Karlsson, S., Renom-Guiteras, A., Soto, M., Verbeek, H., Zabalegui, A., and Challis, D. (*2014*). Deterioration of basic activities of daily living and their impact on quality of life across different cognitive stages of dementia: a European study. Int. Psychogeriatr. *26*, 1283–1293.

Gillespie, P., O'Shea, E., Cullinan, J., Buchanan, J., Bobula, J., Lacey, L., Gallagher, D., Mhaolain, A.N., Lawlor, B., and Enhancing Care in Alzheimer's Disease (ECAD) Study Team (*2015*). Longitudinal costs of caring for people with Alzheimer's disease. Int. Psychogeriatr. *27*, 847–856.

Gold, D.A. (*2012*). An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. J. Clin. Exp. Neuropsychol. *34*, 11–34.

Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J.H., Petersen, R.C., Parisi, J.E., and Hyman, B.T. (*1997*). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Ann. Neurol. *41*, 17–24.

Gómez-Tortosa, E., Gonzalo, I., Fanjul, S., Sainz, M.J., Cantarero, S., Cemillán, C., Yébenes, J.G., and del Ser, T. (*2003*). Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease. Arch. Neurol. *60*, 1218–1222.

Gomperts, S.N., Rentz, D.M., Moran, E., Becker, J.A., Locascio, J.J., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Elmaleh, D.R., Shoup, T., Fischman, A.J., et al. (*2008*). Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. Neurology *71*, 903–910.

Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., Decarli, C., Greenberg, S.M., Iadecola, C., Launer, L.J., Laurent, S., Lopez, O.L., Nyenhuis, D., et al. (*2011*). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke *42*, 2672–2713.

Gouw, A.A., van der Flier, W.M., Pantoni, L., Inzitari, D., Erkinjuntti, T., Wahlund, L.O., Waldemar, G., Schmidt, R., Fazekas, F., Scheltens, P., et al. (*2008*). On the etiology of incident brain lacunes: longitudinal observations from the LADIS study. Stroke *39*, 3083–3085.

Grasset, L., Brayne, C., Joly, P., Jacqmin-Gadda, H., Peres, K., Foubert-Samier, A., Dartigues, J.-F., and Helmer, C. (*2016*). Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *12*, 272–280.

Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., and 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*, 4637–4642.

Grimmer, T., Faust, M., Auer, F., Alexopoulos, P., Förstl, H., Henriksen, G., Perneczky, R., Sorg, C., Yousefi, B.H., Drzezga, A., et al. (*2012*). White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging *33*, 2766–2773.

Grinberg, L.T., and Thal, D.R. (*2010*). Vascular pathology in the aged human brain. Acta Neuropathol. (Berl.) *119*, 277–290.

Grinberg, L.T., Korczyn, A.D., and Heinsen, H. (*2012*). Cerebral amyloid angiopathy impact on endothelium. Exp. Gerontol. *47*, 838–842.

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y.C., Quinlan, M., Wisniewski, H.M., and Binder, L.I. (*1986*). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *83*, 4913–4917.

Guo, Z., Liu, X., Jia, X., Hou, H., Cao, Y., Wei, F., Li, J., Chen, X., Zhang, Y., Shen, Y., et al. (*2015*). Regional Coherence Changes in Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms: A Resting-State Functional MRI Study. J. Alzheimers Dis. JAD *48*, 603–611.

Hamilton, M. (*1960*). A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *23*, 56–62.

Hampel, H., and Teipel, S.J. (*2004*). Total and phosphorylated tau proteins: evaluation as core biomarker candidates in frontotemporal dementia. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *17*, 350–354.

Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Andreasson, U., Londos, E., Minthon, L., and Blennow, K. (*2007*). Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Abeta42/Abeta40 ratio in patients with mild cognitive impairment. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *23*, 316–320.

Harwood, D.G., Sultzer, D.L., and Wheatley, M.V. (*2000a*). Impaired insight in Alzheimer disease: association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. Neuropsychiatry. Neuropsychol. Behav. Neurol. *13*, 83–88.

Harwood, D.G., Barker, W.W., Ownby, R.L., and Duara, R. (*2000b*). Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry *15*, 393–400.

Hashimoto, M., and Ikeda, M. (*2015*). [White Matter Lesion and Alzheimer's Disease: The Association between Small Vessel Disease and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease]. Brain Nerve Shinkei Kenkyū No Shinpo *67*, 427–432.

Hasselbalch, S.G., Madsen, K., Svarer, C., Pinborg, L.H., Holm, S., Paulson, O.B., Waldemar, G., and Knudsen, G.M. (*2008*). Reduced 5-HT2A receptor binding in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol. Aging *29*, 1830–1838.

Hauber, A.B., Mohamed, A.F., Johnson, F.R., Cook, M., Arrighi, H.M., Zhang, J., and Grundman, M. (*2014*). Understanding the relative importance of preserving functional abilities in Alzheimer's disease in the United States and Germany. Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil. *23*, 1813–1821.

Head, E., Corrada, M.M., Kahle-Wrobleski, K., Kim, R.C., Sarsoza, F., Goodus, M., and Kawas, C.H. (*2009*). Synaptic proteins, neuropathology and cognitive status in the oldest-old. Neurobiol. Aging *30*, 1125–1134.

Hein, C., Sourdet, S., Piau, A., Villars, H., Nourhashemi, F., and Vellas, B. (*2011*). [Key points of the follow-up plan in the care of Alzheimer's disease patients]. Rev. Med. Interne *32*, 154–158.

Helmer (*2006*). Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés.

Hermann, P., Romero, C., Schmidt, C., Reis, C., and Zerr, I. (*2014*). CSF biomarkers and neuropsychological profiles in patients with cerebral small-vessel disease. PloS One *9*, e105000.

Herrmann, N., Rabheru, K., Wang, J., and Binder, C. (*2005*). Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *13*, 527–534.

Hersch, E.C., and Falzgraf, S. (*2007*). Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. Clin. Interv. Aging *2*, 611–621.

Hilmer, S.N., Mager, D.E., Simonsick, E.M., Cao, Y., Ling, S.M., Windham, B.G., Harris, T.B., Hanlon, J.T., Rubin, S.M., Shorr, R.I., et al. (*2007*). A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. Arch. Intern. Med. *167*, 781–787.

Hoe, J., Hancock, G., Livingston, G., and Orrell, M. (*2006*). Quality of life of people with dementia in residential care homes. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. *188*, 460–464.

Hollingworth, P., Hamshere, M.L., Moskvina, V., Dowzell, K., Moore, P.J., Foy, C., Archer, N., Lynch, A., Lovestone, S., Brayne, C., et al. (*2006*). Four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease. J. Am. Geriatr. Soc. *54*, 1348–1354.

Holthoff, V.A., Beuthien-Baumann, B., Kalbe, E., Lüdecke, S., Lenz, O., Zündorf, G., Spirling, S., Schierz, K., Winiecki, P., Sorbi, S., et al. (*2005*). Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. Biol. Psychiatry *57*, 412–421.

Homma, A., Imai, Y., Tago, H., Asada, T., Shigeta, M., Iwamoto, T., Takita, M., Arimoto, I., Koma, H., and Ohbayashi, T. (*2008*). Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *25*, 399–407.

Honer, W.G., Barr, A.M., Sawada, K., Thornton, A.E., Morris, M.C., Leurgans, S.E., Schneider, J.A., and Bennett, D.A. (*2012*). Cognitive reserve, presynaptic proteins and dementia in the elderly. Transl. Psychiatry *2*, e114.

Honjo, K., Black, S.E., and Verhoeff, N.P.L.G. (*2012*). Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β-amyloid cascade. Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol. *39*, 712–728.

House, M.J., St Pierre, T.G., Kowdley, K.V., Montine, T., Connor, J., Beard, J., Berger, J., Siddaiah, N., Shankland, E., and Jin, L.-W. (*2007*). Correlation of proton transverse relaxation rates (R2) with iron concentrations in postmortem brain tissue from alzheimer's disease patients. Magn. Reson. Med. *57*, 172–180.

Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., Burns, A., Dening, T., Findlay, D., Holmes, C., et al. (*2012*). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. *366*, 893–903.

Howlett, D.R., Whitfield, D., Johnson, M., Attems, J., O'Brien, J.T., Aarsland, D., Lai, M.K.P., Lee, J.H., Chen, C., Ballard, C., et al. (*2015*). Regional Multiple Pathology Scores Are Associated with Cognitive Decline in Lewy Body Dementias. Brain Pathol. Zurich Switz. *25*, 401–408.

Humpel, C. (*2011*). Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. Trends Biotechnol. *29*, 26–32.

Ingelsson, M., Fukumoto, H., Newell, K.L., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, E.T., Frosch, M.P., Albert, M.S., Hyman, B.T., and Irizarry, M.C. (*2004*). Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. Neurology *62*, 925–931.

Ishii, S., Weintraub, N., and Mervis, J.R. (*2009*). Apathy: a common psychiatric syndrome in the elderly. J. Am. Med. Dir. Assoc. *10*, 381–393.

Ismail, Z., Nguyen, M.-Q., Fischer, C.E., Schweizer, T.A., and Mulsant, B.H. (*2012*). Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease. Psychiatry Res. *202*, 89–95.

Ittner, L.M., and Götz, J. (*2011*). Amyloid-β and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. Nat. Rev. Neurosci. *12*, 65–72.

Jack, C.R., Lowe, V.J., Weigand, S.D., Wiste, H.J., Senjem, M.L., Knopman, D.S., Shiung, M.M., Gunter, J.L., Boeve, B.F., Kemp, B.J., et al. (*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 J. Neurol. *132*, 1355–1365.

Jack, C.R., Barkhof, F., Bernstein, M.A., Cantillon, M., Cole, P.E., Decarli, C., Dubois, B., Duchesne, S., Fox, N.C., Frisoni, G.B., et al. (*2011*). Steps to standardization and validation of hippocampal volumetry as a biomarker in clinical trials and diagnostic criterion for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *7*, 474–485.e4.

Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Weiner, M.W., Aisen, P.S., Shaw, L.M., Vemuri, P., Wiste, H.J., Weigand, S.D., et al. (*2013a*). Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. Lancet Neurol. *12*, 207–216.

Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Weiner, M.W., Aisen, P.S., Shaw, L.M., Vemuri, P., Wiste, H.J., Weigand, S.D., et al. (*2013b*). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. *12*, 207–216.

Jagust, W.J., Bandy, D., Chen, K., Foster, N.L., Landau, S.M., Mathis, C.A., Price, J.C., Reiman, E.M., Skovronsky, D., Koeppe, R.A., et al. (*2010*). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *6*, 221–229.

James, B.D., Bennett, D.A., Boyle, P.A., Leurgans, S., and Schneider, J.A. (*2012*). Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. JAMA *307*, 1798–1800.

Janelidze, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Palmqvist, S., Vanderstichele, H., Lindberg, O., van Westen, D., Stomrud, E., Minthon, L., Blennow, K., et al. (*2016*). CSF Aβ42/Aβ40 and Aβ42/Aβ38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. Ann. Clin. Transl. Neurol. *3*, 154–165.

Jansen, W.J., Ossenkoppele, R., Knol, D.L., Tijms, B.M., Scheltens, P., Verhey, F.R.J., Visser, P.J., Amyloid Biomarker Study Group, Aalten, P., Aarsland, D., et al. (*2015*). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. JAMA *313*, 1924–1938.

Jellinger, K.A. (*2002*). Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. J. Neural Transm. Vienna Austria 1996 *109*, 813–836.

Jellinger, K.A. (*2013*). Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. Front. Aging Neurosci. *5*, 17.

Jellinger, K.A., and Attems, J. (*2007*). Neuropathological evaluation of mixed dementia. J. Neurol. Sci. *257*, 80–87.

Jellinger, K.A., and Attems, J. (*2010*). Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. Acta Neuropathol. (Berl.) *119*, 421–433.

Jia, J., Gauthier, S., Pallotta, S., Ji, Y., Wei, W., Xiao, S., Peng, D., Guo, Q., Wu, L., Chen, S., et al. (*2017*). Consensus-based recommendations for the management of rapid cognitive decline due to Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *13*, 592–597.

Jicha, G.A., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Braak, H., et al. (*2006*). Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. Arch. Neurol. *63*, 674–681.

Johnson, K.A., Minoshima, S., Bohnen, N.I., Donohoe, K.J., Foster, N.L., Herscovitch, P., Karlawish, J.H., Rowe, C.C., Carrillo, M.C., Hartley, D.M., et al. (*2013*). Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *9*, e-1-16.

de Jong, D., Jansen, R.W.M.M., Kremer, B.P.H., and Verbeek, M.M. (*2006*). Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. *61*, 755–758.

Jové, M., Portero-Otín, M., Naudí, A., Ferrer, I., and Pamplona, R. (*2014*). Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. J. Neuropathol. Exp. Neurol. *73*, 640–657.

Jutten, R.J., Peeters, C.F.W., Leijdesdorff, S.M.J., Visser, P.J., Maier, A.B., Terwee, C.B., Scheltens, P., and Sikkes, S.A.M. (*2017*). Detecting functional decline from normal aging to dementia: Development and validation of a short version of the Amsterdam IADL Questionnaire. Alzheimers Dement. Amst. Neth. *8*, 26–35.

Kadir, A., Almkvist, O., Forsberg, A., Wall, A., Engler, H., Långström, B., and Nordberg, A. (*2012*). Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging *33*, 198.e1-14.

Kaerst, L., Kuhlmann, A., Wedekind, D., Stoeck, K., Lange, P., and Zerr, I. (*2013*). Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic stroke patients: a critical analysis. J. Neurol. *260*, 2722–2727.

Kalpouzos (*2008*). Cognitive reserve and neural networks in normal aging and Alzheimer's disease. Psychol NeuroPsychiatr Vieil.

Kang, H.S., Ahn, I.S., Kim, J.H., and Kim, D.K. (*2010*). Neuropsychiatric symptoms in korean patients with Alzheimer's disease: exploratory factor analysis and confirmatory factor analysis of the neuropsychiatric inventory. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *29*, 82–87.

Kantarci, K., Knopman, D.S., Dickson, D.W., Parisi, J.E., Whitwell, J.L., Weigand, S.D., Josephs, K.A., Boeve, B.F., Petersen, R.C., and Jack, C.R. (*2008*). Alzheimer disease: postmortem neuropathologic correlates of antemortem 1H MR spectroscopy metabolite measurements. Radiology *248*, 210–220.

Kantarci, K., Avula, R., Senjem, M.L., Samikoglu, A.R., Zhang, B., Weigand, S.D., Przybelski, S.A., Edmonson, H.A., Vemuri, P., Knopman, D.S., et al. (*2010*). Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. Neurology *74*, 1814–1821.

Kapaki, E., Paraskevas, G.P., Zalonis, I., and Zournas, C. (*2003*). CSF tau protein and beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal ageing and other dementias in the Greek population. Eur. J. Neurol. *10*, 119–128.

Katz, S., and Akpom, C.A. (*1976*). 12. Index of ADL. Med. Care *14*, 116–118.

Kenny, E.R., Blamire, A.M., Firbank, M.J., and O'Brien, J.T. (*2012*). Functional connectivity in cortical regions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Brain J. Neurol. *135*, 569–581.

Kester, M.I., Goos, J.D.C., Teunissen, C.E., Benedictus, M.R., Bouwman, F.H., Wattjes, M.P., Barkhof, F., Scheltens, P., and van der Flier, W.M. (*2014*). Associations between

cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers. JAMA Neurol. *71*, 855–862.

Kim, J.W., Lee, D.Y., Choo, I.H., Seo, E.H., Kim, S.G., Park, S.Y., and Woo, J.I. (*2011*). Microstructural alteration of the anterior cingulum is associated with apathy in Alzheimer disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *19*, 644–653.

Kitamura, T., Tochimoto, S., Kitamura, M., Madachi, S., and Hino, S. (*2015*). Outcomes of Inpatient Treatment for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease Versus Dementia With Lewy Bodies. Prim. Care Companion CNS Disord. *17*.

Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G., Estrada, S., et al. (*2004*). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann. Neurol. *55*, 306–319.

Knopman, D.S., Penman, A.D., Catellier, D.J., Coker, L.H., Shibata, D.K., Sharrett, A.R., and Mosley, T.H. (*2011*). Vascular risk factors and longitudinal changes on brain MRI: the ARIC study. Neurology *76*, 1879–1885.

Koch, W., Teipel, S., Mueller, S., Benninghoff, J., Wagner, M., Bokde, A.L.W., Hampel, H., Coates, U., Reiser, M., and Meindl, T. (*2012*). Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging *33*, 466–478.

Koivunen, J., Scheinin, N., Virta, J.R., Aalto, S., Vahlberg, T., Någren, K., Helin, S., Parkkola, R., Viitanen, M., and Rinne, J.O. (*2011*). Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. Neurology *76*, 1085–1090.

Kovacs (*2015*). Neuropathology of Neurodegenerative Diseases edited by Gabor G. Kovacs.

Kövari, E., Herrmann, F.R., Bouras, C., and Gold, G. (*2014*). Amyloid deposition is decreasing in aging brains: an autopsy study of 1,599 older people. Neurology *82*, 326–331.

Kraybill, M.L., Larson, E.B., Tsuang, D.W., Teri, L., McCormick, W.C., Bowen, J.D., Kukull, W.A., Leverenz, J.B., and Cherrier, M.M. (*2005*). Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. Neurology *64*, 2069–2073.

Krolak-Salmon (*2017*). Troubles neurocognitifs, maladie d'Alzheimer et maladies apparentées.

Kurrle (*2012*). Physical Comorbidities of Dementia by Susan Kurrle.

Kvartsberg, H., Duits, F.H., Ingelsson, M., Andreasen, N., Öhrfelt, A., Andersson, K., Brinkmalm, G., Lannfelt, L., Minthon, L., Hansson, O., et al. (*2015*). Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *11*, 1180–1190.

Laakso, M.P., Partanen, K., Riekkinen, P., Lehtovirta, M., Helkala, E.L., Hallikainen, M., Hanninen, T., Vainio, P., and Soininen, H. (*1996*). Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. Neurology *46*, 678–681.

Lanctôt, K.L., Moosa, S., Herrmann, N., Leibovitch, F.S., Rothenburg, L., Cotter, A., and Black, S.E. (*2007*). A SPECT study of apathy in Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *24*, 65–72.

Laver, K., Dyer, S., Whitehead, C., Clemson, L., and Crotty, M. (*2016*). Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. BMJ Open *6*, e010767.

Lawton, M.P., and Brody, E.M. (*1969*). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist *9*, 179–186.

Lechowski, L., De Stampa, M., Tortrat, D., Teillet, L., Benoit, M., Robert, P.H., and Vellas, B. (*2005*). Predictive factors of rate of loss of autonomy in Alzheimer's disease patients. A prospective study of the REAL.FR Cohort. J. Nutr. Health Aging *9*, 100–104.

Lee, C.-W., Shih, Y.-H., and Kuo, Y.-M. (*2014*). Cerebrovascular pathology and amyloid plaque formation in Alzheimer's disease. Curr. Alzheimer Res. *11*, 4–10.

Lee, D.Y., Choo, I.H., Kim, K.W., Jhoo, J.H., Youn, J.C., Lee, U.Y., and Woo, J.I. (*2006*). White matter changes associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease patients. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *18*, 191–198.

Lewczuk, P., Esselmann, H., Meyer, M., Wollscheid, V., Neumann, M., Otto, M., Maler, J.M., Rüther, E., Kornhuber, J., and Wiltfang, J. (*2003*). The amyloid-beta (Abeta) peptide pattern in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease: evidence of a novel carboxyterminally elongated Abeta peptide. Rapid Commun. Mass Spectrom. RCM *17*, 1291–1296.

Li, D., Zhou, Y., and Yang, H. (*2012*). Donepezil combined with natural hirudin improves the clinical symptoms of patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a 20-week open-label pilot study. Int. J. Med. Sci. *9*, 248–255.

Li, X., Li, T.-Q., Andreasen, N., Wiberg, M.K., Westman, E., and Wahlund, L.-O. (*2013*). Ratio of Aβ42/P-tau181p in CSF is associated with aberrant default mode network in AD. Sci. Rep. *3*, 1339.

Li, X., Li, T.-Q., Andreasen, N., Wiberg, M.K., Westman, E., and Wahlund, L.-O. (*2014*). The association between biomarkers in cerebrospinal fluid and structural changes in the brain in patients with Alzheimer's disease. J. Intern. Med. *275*, 418–427.

Liperoti, R., Pedone, C., and Corsonello, A. (*2008*). Antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Curr. Neuropharmacol. *6*, 117–124.

Lippi, G., Guidi, G.C., Mattiuzzi, C., and Plebani, M. (*2006*). Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. Clin. Chem. Lab. Med. *44*, 358–365.

Livingston, G., Johnston, K., Katona, C., Paton, J., Lyketsos, C.G., and Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry (*2005*). Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Am. J. Psychiatry *162*, 1996–2021.

Llorens, F., Kruse, N., Schmitz, M., Shafiq, M., da Cunha, J.E.G., Gotzman, N., Zafar, S., Thune, K., de Oliveira, J.R.M., Mollenhauer, B., et al. (*2015*). Quantification of CSF biomarkers using an electrochemiluminescence-based detection system in the differential diagnosis of AD and sCJD. J. Neurol. *262*, 2305–2311.

Llorens, F., Schmitz, M., Karch, A., Cramm, M., Lange, P., Gherib, K., Varges, D., Schmidt, C., Zerr, I., and Stoeck, K. (*2016*). Comparative analysis of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *12*, 577–589.

Lowther, E.R., O'Brien, J.T., Firbank, M.J., and Blamire, A.M. (*2014*). Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks. Psychiatry Res. *223*, 192–201.

Lu, F.-P., Lin, K.-P., and Kuo, H.-K. (*2009*). Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. PloS One *4*, e4144.

Luck, T., Luppa, M., Wiese, B., Maier, W., van den Bussche, H., Eisele, M., Jessen, F., Weeg, D., Weyerer, S., Pentzek, M., et al. (*2012*). Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment-results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *20*, 943–954.

M, F.-M., A, M., J, C., and J.j, Z. (*2010*). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, and its relationship with cognitive impairment. Curr. Alzheimer Res.

Maccioni, R.B., and Cambiazo, V. (*1995*). Role of microtubule-associated proteins in the control of microtubule assembly. Physiol. Rev. *75*, 835–864.

MacDonald, A.W., Cohen, J.D., Stenger, V.A., and Carter, C.S. (*2000*). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. Science *288*, 1835–1838.

Madeira, C., Lourenco, M.V., Vargas-Lopes, C., Suemoto, C.K., Brandão, C.O., Reis, T., Leite, R.E.P., Laks, J., Jacob-Filho, W., Pasqualucci, C.A., et al. (*2015*). d-serine levels in Alzheimer's disease: implications for novel biomarker development. Transl. Psychiatry *5*, e561.

Mahoney, C.J., Ridgway, G.R., Malone, I.B., Downey, L.E., Beck, J., Kinnunen, K.M., Schmitz, N., Golden, H.L., Rohrer, J.D., Schott, J.M., et al. (*2014*). Profiles of white matter tract pathology in frontotemporal dementia. Hum. Brain Mapp. *35*, 4163–4179.

Mak, E., Su, L., Williams, G.B., Watson, R., Firbank, M., Blamire, A., and O'Brien, J. (*2016*). Differential Atrophy of Hippocampal Subfields: A Comparative Study of Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *24*, 136–143.

Malloy, P.F., and Richardson, E.D. (*1994*). The frontal lobes and content-specific delusions. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *6*, 455–466.

Marin, R.S., Biedrzycki, R.C., and Firinciogullari, S. (*1991*). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry Res. *38*, 143–162.

Marioni, R.E., Proust-Lima, C., Amieva, H., Brayne, C., Matthews, F.E., Dartigues, J.-F., and Jacqmin-Gadda, H. (*2015*). Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study. BMC Public Health *15*, 1089.

Marshall, G.A., Olson, L.E., Frey, M.T., Maye, J., Becker, J.A., Rentz, D.M., Sperling, R.A., and Johnson, K.A. (*2011*). Instrumental activities of daily living impairment is associated with increased amyloid burden. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *31*, 443–450.

Marshall, G.A., Lorius, N., Locascio, J.J., Hyman, B.T., Rentz, D.M., Johnson, K.A., and Sperling, R.A. (*2014*). Regional cortical thinning and cerebrospinal biomarkers predict worsening daily functioning across the Alzheimer's disease spectrum. J. Alzheimers Dis. JAD *41*, 719–728.

Matsuda, O., and Saito, M. (*2005*). Functional competency and cognitive ability in mild Alzheimer's disease: relationship between ADL assessed by a relative/ carer-rated scale and neuropsychological performance. Int. Psychogeriatr. IPA *17*, 275–288.

Matsuda, H., Mizumura, S., Nemoto, K., Yamashita, F., Imabayashi, E., Sato, N., and Asada, T. (*2012*). Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus

Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. AJNR Am. J. Neuroradiol. *33*, 1109–1114.

Matsui, T., Nakaaki, S., Murata, Y., Sato, J., Shinagawa, Y., Tatsumi, H., and Furukawa, T.A. (*2006*). Determinants of the quality of life in Alzheimer's disease patients as assessed by the Japanese version of the Quality of Life-Alzheimer's disease scale. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *21*, 182–191.

Mattsson, N., Rosén, E., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S.-K., van der Flier, W.M., Blankenstein, M.A., Ewers, M., et al. (*2012*). Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. Neurology *78*, 468–476.

Mattsson, N., Andreasson, U., Persson, S., Carrillo, M.C., Collins, S., Chalbot, S., Cutler, N., Dufour-Rainfray, D., Fagan, A.M., Heegaard, N.H.H., et al. (*2013*). CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *9*, 251–261.

Mattsson, N., Insel, P.S., Donohue, M., Jagust, W., Sperling, R., Aisen, P., Weiner, M.W., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (*2015*). Predicting Reduction of Cerebrospinal Fluid β-Amyloid 42 in Cognitively Healthy Controls. JAMA Neurol. *72*, 554–560.

McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J.E., Lippa, C., Perry, E.K., et al. (*2005*). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology *65*, 1863–1872.

McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Jr, Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., et al. (*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. J. Alzheimers Assoc. *7*, 263–269.

Meer, B., and Baker, J.A. (*1966*). The Stockton Geriatric Rating Scale. J. Gerontol. *21*, 392–403.

Mega, M.S., and Cummings, J.L. (*1994*). Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *6*, 358–370.

Mega, M.S., and Cummings, J.L. (*1997*). The cingulate and cingulate syndromes. In Contemporary Behavioral Neurology, M.R. Trimble, and J.L. Cummings, eds. (Woburn, MA, US: Butterworth-Heinemann), pp. 189–222.

Meng, X., and D'Arcy, C. (*2012*). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. PloS One *7*, e38268.

Menon, V. (*2011*). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. Trends Cogn. Sci. *15*, 483–506.

Min, J., Moon, W.-J., Jeon, J.Y., Choi, J.W., Moon, Y.-S., and Han, S.-H. (*2017*). Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment. AJR Am. J. Roentgenol. *208*, 617–623.

Minter, M.R., Taylor, J.M., and Crack, P.J. (*2016*). The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease. J. Neurochem. *136*, 457–474.

Mioshi, E., Hodges, J.R., and Hornberger, M. (*2013*). Neural correlates of activities of daily living in frontotemporal dementia. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. *26*, 51–57.

Mirakhur, A., Craig, D., Hart, D.J., McLlroy, S.P., and Passmore, A.P. (*2004*). Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry *19*, 1035–1039.

Miralbell, J., Spulber, G., Hooshmand, B., Besga, A., Mataró, M., Cedazo-Minguez, A., Kivipelto, M., and Wahlund, L.-O. (*2012*). Grey matter and cognitive patterns in cognitive impaired subjects using CSF biomarker cut-offs. J. Alzheimers Dis. JAD *29*, 741–749.

Missotten, P., Squelard, G., Ylieff, M., Di Notte, D., Paquay, L., De Lepeleire, J., Buntinx, F., and Fontaine, O. (*2008*). Relationship between quality of life and cognitive decline in dementia. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *25*, 564–572.

Miyamoto, Y., Tachimori, H., and Ito, H. (*2010*). Formal caregiver burden in dementia: impact of behavioral and psychological symptoms of dementia and activities of daily living. Geriatr. Nurs. N. Y. N *31*, 246–253.

Möller, C., Dieleman, N., van der Flier, W.M., Versteeg, A., Pijnenburg, Y., Scheltens, P., Barkhof, F., and Vrenken, H. (*2015*). More atrophy of deep gray matter structures in frontotemporal dementia compared to Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. JAD *44*, 635–647.

Montgomery, S.A., and Asberg, M. (*1979*). A new depression scale designed to be sensitive to change. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. *134*, 382–389.

Mori, T., Shimada, H., Shinotoh, H., Hirano, S., Eguchi, Y., Yamada, M., Fukuhara, R., Tanimukai, S., Zhang, M.-R., Kuwabara, S., et al. (*2014*). Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *85*, 449–455.

Morris, E., Chalkidou, A., Hammers, A., Peacock, J., Summers, J., and Keevil, S. (*2016*). Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging *43*, 374–385.

Mulnard, R.A., Cotman, C.W., Kawas, C., van Dyck, C.H., Sano, M., Doody, R., Koss, E., Pfeiffer, E., Jin, S., Gamst, A., et al. (*2000*). Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA *283*, 1007–1015.

Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., and Matsuda, M. (*2010*). Neural correlates of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. Brain J. Neurol. *133*, 557–567.

Nakano, S., Yamashita, F., Matsuda, H., Kodama, C., and Yamada, T. (*2006*). Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *21*, 16–21.

Nelson, P.T., Braak, H., and Markesbery, W.R. (*2009*). Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. J. Neuropathol. Exp. Neurol. *68*, 1–14.

Neumann, P.J., Araki, S.S., Arcelus, A., Longo, A., Papadopoulos, G., Kosik, K.S., Kuntz, K.M., and Bhattacharjya, A. (*2001*). Measuring Alzheimer's disease progression with transition probabilities: estimates from CERAD. Neurology *57*, 957–964.

Nielsen, J.A., Zielinski, B.A., Ferguson, M.A., Lainhart, J.E., and Anderson, J.S. (*2013*). An evaluation of the left-brain vs. right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging. PloS One *8*, e71275.

Nir, T.M., Villalon-Reina, J.E., Prasad, G., Jahanshad, N., Joshi, S.H., Toga, A.W., Bernstein, M.A., Jack, C.R., Weiner, M.W., Thompson, P.M., et al. (*2015*). Diffusion weighted imaging-based maximum density path analysis and classification of Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging *36 Suppl 1*, S132-140.

Nomura, K., Kazui, H., Wada, T., Sugiyama, H., Yamamoto, D., Yoshiyama, K., Shimosegawa, E., Hatazawa, J., and Takeda, M. (*2012*). Classification of delusions in Alzheimer's disease and their neural correlates. Psychogeriatr. Off. J. Jpn. Psychogeriatr. Soc. *12*, 200–210.

Nordberg, A. (*2015*). The use of amyloid imaging in clinical praxis: a critical review. Clin. Transl. Imaging *3*, 7–11.

van Norden, A.G.W., van Dijk, E.J., de Laat, K.F., Scheltens, P., Olderikkert, M.G.M., and de Leeuw, F.E. (*2012*). Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: from mutually exclusive to interaction. Biochim. Biophys. Acta *1822*, 340–349.

Nowrangi, M.A., Lyketsos, C.G., Leoutsakos, J.-M.S., Oishi, K., Albert, M., Mori, S., and Mielke, M.M. (*2013*). Longitudinal, region-specific course of diffusion tensor imaging measures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *9*, 519–528.

Ogama, N., Sakurai, T., Nakai, T., Niida, S., Saji, N., Toba, K., Umegaki, H., and Kuzuya, M. (*2017*). Impact of frontal white matter hyperintensity on instrumental activities of daily living in elderly women with Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment. PloS One *12*, e0172484.

Ogawa, Y., Hashimoto, M., Yatabe, Y., Kaneda, K., Honda, K., Yuuki, S., Hirai, T., and Ikeda, M. (*2013*). Association of cerebral small vessel disease with delusions in patients with Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry *28*, 18–25.

Ohrfelt, A., Grognet, P., Andreasen, N., Wallin, A., Vanmechelen, E., Blennow, K., and Zetterberg, H. (*2009*). Cerebrospinal fluid alpha-synuclein in neurodegenerative disorders-a marker of synapse loss? Neurosci. Lett. *450*, 332–335.

Okamura, N., Harada, R., Furumoto, S., Arai, H., Yanai, K., and Kudo, Y. (*2014*). Tau PET imaging in Alzheimer's disease. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. *14*, 500.

Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H.A., Turkheimer, F.E., Någren, K., Bullock, R., Walker, Z., Kennedy, A., Fox, N.C., et al. (*2009*). Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. Neurology *73*, 754–760.

Oppedal, K., Aarsland, D., Firbank, M.J., Sonnesyn, H., Tysnes, O.B., O'Brien, J.T., and Beyer, M.K. (*2012*). White matter hyperintensities in mild lewy body dementia. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra *2*, 481–495.

Ossenkoppele, R., Jansen, W.J., Rabinovici, G.D., Knol, D.L., van der Flier, W.M., van Berckel, B.N.M., Scheltens, P., Visser, P.J., Amyloid PET Study Group, Verfaillie, S.C.J., et al. (*2015*). Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. JAMA *313*, 1939–1949.

Ota, M., Sato, N., Nakata, Y., Arima, K., and Uno, M. (*2012*). Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry *27*, 722–726.

Ott, B.R., Noto, R.B., and Fogel, B.S. (*1996*). Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *8*, 41–46.

Ottomani, loue, Viprey, Mouchoux (*2014*). Approches d'identification des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée. Année Gérontol.

Overall, J.E., and Gorham, D.R. (*1962*). The brief psychiatric rating scale. Psychol. Rep. *10*, 799–812.

Palmqvist, S., Sarwari, A., Wattmo, C., Bronge, L., Zhang, Y., Wahlund, L.O., and Nägga, K. (*2011*). Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *32*, 417–423.

Pantel, J., Schröder, J., Essig, M., Jauss, M., Schneider, G., Eysenbach, K., von Kummer, R., Baudendistel, K., Schad, L.R., and Knopp, M.V. (*1998*). In vivo quantification of brain volumes in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. An MRI-based study. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *9*, 309–316.

Pantoni, L., and Garcia, J.H. (*1997*). Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. Stroke J. Cereb. Circ. *28*, 652–659.

Paraskevas, G.P., Kapaki, E., Papageorgiou, S.G., Kalfakis, N., Andreadou, E., Zalonis, I., and Vassilopoulos, D. (*2009*). CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. Eur. J. Neurol. *16*, 205–211.

Paus, T. (*2001*). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. Nat. Rev. Neurosci. *2*, 417–424.

Peng, H., Zheng, H., Li, L., Liu, J., Zhang, Y., Shan, B., Zhang, L., Yin, Y., Liu, J., Li, W., et al. (*2012*). High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. J. Affect. Disord. *136*, 249–257.

Peraza, L.R., Kaiser, M., Firbank, M., Graziadio, S., Bonanni, L., Onofrj, M., Colloby, S.J., Blamire, A., O'Brien, J., and Taylor, J.-P. (*2014*). fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies. NeuroImage Clin. *4*, 558–565.

Perneczky, R., Drzezga, A., Diehl-Schmid, J., Schmid, G., Wohlschläger, A., Kars, S., Grimmer, T., Wagenpfeil, S., Monsch, A., and Kurz, A. (*2006*). Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *77*, 1060–1063.

Perneczky, R., Drzezga, A., Boecker, H., Wagenpfeil, S., Förstl, H., Kurz, A., and Häussermann, P. (*2009*). Right prefrontal hypometabolism predicts delusions in dementia with Lewy bodies. Neurobiol. Aging *30*, 1420–1429.

Peters, S.K., Dunlop, K., and Downar, J. (*2016*). Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. Front. Syst. Neurosci. *10*, 104.

Petersen, R.C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., and Fratiglioni, L. (*2014*). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. J. Intern. Med. *275*, 214–228.

Petrella, J.R., Sheldon, F.C., Prince, S.E., Calhoun, V.D., and Doraiswamy, P.M. (*2011*). Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment. Neurology *76*, 511–517.

Pettersen, J.A., Sathiyamoorthy, G., Gao, F.-Q., Szilagyi, G., Nadkarni, N.K., St George-Hyslop, P., Rogaeva, E., and Black, S.E. (*2008*). Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. Arch. Neurol. *65*, 790–795.

Pfeffer, R.I., Kurosaki, T.T., Harrah, C.H., Chance, J.M., and Filos, S. (*1982*). Measurement of functional activities in older adults in the community. J. Gerontol. *37*, 323–329.

Phillips, M.L., Ladouceur, C.D., and Drevets, W.C. (*2008*). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Mol. Psychiatry *13*, 829.

Pike, K.E., Savage, G., Villemagne, V.L., Ng, S., Moss, S.A., Maruff, P., Mathis, C.A., Klunk, W.E., Masters, C.L., and Rowe, C.C. (*2007*). Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. Brain J. Neurol. *130*, 2837–2844.

Pini, L., Pievani, M., Bocchetta, M., Altomare, D., Bosco, P., Cavedo, E., Galluzzi, S., Marizzoni, M., and Frisoni, G.B. (*2016*). Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. Ageing Res. Rev. *30*, 25–48.

Pissurlenkar, R.S., Dhir, A., Kessar, S.V., Kulkarni, S.K., and Coutinho, E.C. (*2011*). An activity model for novel antidepressants that interact with the serotonin transporter (SERT). Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. *11*, 228–237.

Podlesniy, P., Figueiro-Silva, J., Llado, A., Antonell, A., Sanchez-Valle, R., Alcolea, D., Lleo, A., Molinuevo, J.L., Serra, N., and Trullas, R. (*2013*). Low cerebrospinal fluid

concentration of mitochondrial DNA in preclinical Alzheimer disease. Ann. Neurol. *74*, 655–668.

Podlesniy, P., Llorens, F., Golanska, E., Sikorska, B., Liberski, P., Zerr, I., and Trullas, R. (*2016*). Mitochondrial DNA differentiates Alzheimer's disease from Creutzfeldt-Jakob disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *12*, 546–555.

Poisnel, G., Dhilly, M., Moustié, O., Delamare, J., Abbas, A., Guilloteau, D., and Barré, L. (*2012*). PET imaging with [18F]AV-45 in an APP/PS1-21 murine model of amyloid plaque deposition. Neurobiol. Aging *33*, 2561–2571.

van de Pol, L., Gertz, H.-J., Scheltens, P., and Wolf, H. (*2011*). Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia. Neurodegener. Dis. *8*, 465–469.

Portelius, E., Zetterberg, H., Skillbäck, T., Törnqvist, U., Andreasson, U., Trojanowski, J.Q., Weiner, M.W., Shaw, L.M., Mattsson, N., Blennow, K., et al. (*2015*). Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Brain J. Neurol. *138*, 3373–3385.

Posner, M.I., Petersen, S.E., Fox, P.T., and Raichle, M.E. (*1988*). Localization of cognitive operations in the human brain. Science *240*, 1627–1631.

Price, J., Cole, V., and Goodwin, G.M. (*2009*). Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. *195*, 211–217.

Qiu, C. (*2012*). Preventing Alzheimer's disease by targeting vascular risk factors: hope and gap. J. Alzheimers Dis. JAD *32*, 721–731.

Qiu, C., Sigurdsson, S., Zhang, Q., Jonsdottir, M.K., Kjartansson, O., Eiriksdottir, G., Garcia, M.E., Harris, T.B., van Buchem, M.A., Gudnason, V., et al. (*2014*). Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. Ann. Neurol. *75*, 138–146.

Rabinovici, G.D., Furst, A.J., O'Neil, J.P., Racine, C.A., Mormino, E.C., Baker, S.L., Chetty, S., Patel, P., Pagliaro, T.A., Klunk, W.E., et al. (*2007*). 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. Neurology *68*, 1205–1212.

Rabinovici, G.D., Jagust, W.J., Furst, A.J., Ogar, J.M., Racine, C.A., Mormino, E.C., O'Neil, J.P., Lal, R.A., Dronkers, N.F., Miller, B.L., et al. (*2008*). Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. Ann. Neurol. *64*, 388–401.

Rahimi, J., and Kovacs, G.G. (*2014*). Prevalence of mixed pathologies in the aging brain. Alzheimers Res. Ther. *6*, 82.

Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., MacLeod, A.M., Pardo, J.V., Fox, P.T., and Petersen, S.E. (*1994*). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *4*, 8–26.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. (*2001*). A default mode of brain function. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *98*, 676–682.

Reed, B., Villeneuve, S., Mack, W., DeCarli, C., Chui, H.C., and Jagust, W. (*2014*). Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. JAMA Neurol. *71*, 195–200.

Reeves, S., Brown, R., Howard, R., and Grasby, P. (*2009*). Increased striatal dopamine (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease. Neurology *72*, 528–534.

Reichman, W.E., Coyne, A.C., Amirneni, S., Molino, B., and Egan, S. (*1996*). Negative symptoms in Alzheimer's disease. Am. J. Psychiatry *153*, 424–426.

Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S.P., Ferris, S.H., Franssen, E., and Georgotas, A. (*1987*). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. J. Clin. Psychiatry *48 Suppl*, 9–15.

Riccio, D., Solinas, A., Astara, G., and Mantovani, G. (*2007*). Comprehensive geriatric assessment in female elderly patients with Alzheimer disease and other types of dementia. Arch. Gerontol. Geriatr. *44 Suppl 1*, 343–353.

Riudavets, M.A., Iacono, D., Resnick, S.M., O'Brien, R., Zonderman, A.B., Martin, L.J., Rudow, G., Pletnikova, O., and Troncoso, J.C. (*2007*). Resistance to Alzheimer's pathology is associated with nuclear hypertrophy in neurons. Neurobiol. Aging *28*, 1484–1492.

Robert, P.H. (*2014*). Alzheimer et états comportementaux. Symptômes Psychologiques et comprtementaux des démences.

Robert, P.H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., and Bedoucha, P. (*2002*). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Int. J. Geriatr. Psychiatry *17*, 1099–1105.

Rocca, P., Leotta, D., Liffredo, C., Mingrone, C., Sigaudo, M., Capellero, B., Rocca, G., Simoncini, M., Pirfo, E., and Bogetto, F. (*2010*). Neuropsychiatric symptoms underlying caregiver stress and insight in Alzheimer's disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *30*, 57–63.

Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Devous, M.D., Sr, Rieck, J.R., Hebrank, A.C., Diaz-Arrastia, R., Mathews, D., and Park, D.C. (*2012*). β-Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. Neurology *78*, 387–395.

Rodrigue, K.M., Rieck, J.R., Kennedy, K.M., Devous, M.D., Diaz-Arrastia, R., and Park, D.C. (*2013*). Risk factors for β-amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. JAMA Neurol. *70*, 600–606.

Rohrer, J.D., Lashley, T., Schott, J.M., Warren, J.E., Mead, S., Isaacs, A.M., Beck, J., Hardy, J., de Silva, R., Warrington, E., et al. (*2011*). Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. Brain J. Neurol. *134*, 2565–2581.

Rojas-Fernandez, C.H. (*2001*). Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. Ann. Pharmacother. *35*, 202–205.

Román, G.C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., and Chui, H.C. (*2002*). Subcortical ischaemic vascular dementia. Lancet Neurol. *1*, 426–436.

Román, G.C., Nash, D.T., and Fillit, H. (*2012*). Translating current knowledge into dementia prevention. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. *26*, 295–299.

van Rooden, S., Versluis, M.J., Liem, M.K., Milles, J., Maier, A.B., Oleksik, A.M., Webb, A.G., van Buchem, M.A., and van der Grond, J. (*2014*). Cortical phase changes in Alzheimer's disease at 7T MRI: a novel imaging marker. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *10*, e19-26.

Rosen, H.J., Allison, S.C., Schauer, G.F., Gorno-Tempini, M.L., Weiner, M.W., and Miller, B.L. (*2005*). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. Brain J. Neurol. *128*, 2612–2625.

Rossi (*2016*). Attention, fonctions exécutives, imagerie cérébrale et TDA/H.

de Rotrou, J., Wu, Y.-H., Hugonot-Diener, L., Thomas-Antérion, C., Vidal, J.-S., Plichart, M., Rigaud, A.-S., and Hanon, O. (*2012*). DAD-6: A 6-ltem version of the Disability Assessment for Dementia scale which may differentiate Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from controls. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *33*, 210–218.

Rowe, C.C., Ellis, K.A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K.E., Jones, G., Fripp, J., Tochon-Danguy, H., Morandeau, L., O'Keefe, G., et al. (*2010*). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. Neurobiol. Aging *31*, 1275–1283.

Roy, K., Pepin, L.C., Philiossaint, M., Lorius, N., Becker, J.A., Locascio, J.J., Rentz, D.M., Sperling, R.A., Johnson, K.A., and Marshall, G.A. (*2014*). Regional fluorodeoxyglucose

metabolism and instrumental activities of daily living across the Alzheimer's disease spectrum. J. Alzheimers Dis. JAD *42*, 291–300.

Rupsingh, R., Borrie, M., Smith, M., Wells, J.L., and Bartha, R. (*2011*). Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. Neurobiol. Aging *32*, 802–810.

Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S.E., Blacker, D., Blazer, D.G., Chen, C., Chui, H., et al. (*2014*). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. *28*, 206–218.

Sachs-Ericsson, N., and Blazer, D.G. (*2015*). The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. Aging Ment. Health *19*, 2–12.

Sala Frigerio, C., Lau, P., Salta, E., Tournoy, J., Bossers, K., Vandenberghe, R., Wallin, A., Bjerke, M., Zetterberg, H., Blennow, K., et al. (*2013*). Reduced expression of hsa-miR-27a-3p in CSF of patients with Alzheimer disease. Neurology *81*, 2103–2106.

Sansone, R.A., and Sansone, L.A. (*2010*). SSRI-Induced Indifference. Psychiatry Edgmont Pa Townsh. *7*, 14–18.

Sarazin (*2011*). CSF biomarkers and biological diagnosis of Alzheimer's disease.

Satizabal, C., Beiser, A.S., and Seshadri, S. (*2016*). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. N. Engl. J. Med. *375*, 93–94.

Scheltens, P. (*2009*). Imaging in Alzheimer's disease. Dialogues Clin. Neurosci. *11*, 191–199.

Scheltens, N.M.E., Galindo-Garre, F., Pijnenburg, Y.A.L., van der Vlies, A.E., Smits, L.L., Koene, T., Teunissen, C.E., Barkhof, F., Wattjes, M.P., Scheltens, P., et al. (*2016*). The identification of cognitive subtypes in Alzheimer's disease dementia using latent class analysis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *87*, 235–243.

Scheltens, P., Fox, N., Barkhof, F., and De Carli, C. (*2002*). Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. Lancet Neurol. *1*, 13–21.

Scher, A.I., Xu, Y., Korf, E.S.C., Hartley, S.W., Witter, M.P., Scheltens, P., White, L.R., Thompson, P.M., Toga, A.W., Valentino, D.J., et al. (*2011*). Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *82*, 373–376.

Schneider, J.A., and Bennett, D.A. (*2010*). Where vascular meets neurodegenerative disease. Stroke *41*, S144-146.

Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Bang, W., and Bennett, D.A. (*2007*). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. Neurology *69*, 2197–2204.

Schönheit, B., Zarski, R., and Ohm, T.G. (*2004*). Spatial and temporal relationships between plaques and tangles in Alzheimer-pathology. Neurobiol. Aging *25*, 697–711.

Schütz, L., Lobsien, D., Fritzsch, D., Tiepolt, S., Werner, P., Schroeter, M.L., Berrouschot, J., Saur, D., Hesse, S., Jochimsen, T., et al. (*2016*). Feasibility and acceptance of simultaneous amyloid PET/MRI. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging *43*, 2236–2243.

Scola, E., Bozzali, M., Agosta, F., Magnani, G., Franceschi, M., Sormani, M.P., Cercignani, M., Pagani, E., Falautano, M., Filippi, M., et al. (*2010*). A diffusion tensor MRI study of patients with MCI and AD with a 2-year clinical follow-up. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *81*, 798–805.

Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., and Greicius, M.D. (*2007a*). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *27*, 2349–2356.

Seeley, W.W., Allman, J.M., Carlin, D.A., Crawford, R.K., Macedo, M.N., Greicius, M.D., Dearmond, S.J., and Miller, B.L. (*2007b*). Divergent social functioning in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease: reciprocal networks and neuronal evolution. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. *21*, S50-57.

Seeley, W.W., Crawford, R., Rascovsky, K., Kramer, J.H., Weiner, M., Miller, B.L., and Gorno-Tempini, M.L. (*2008*). Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. Arch. Neurol. *65*, 249–255.

Selbæk, G., and Engedal, K. (*2012*). Stability of the factor structure of the Neuropsychiatric Inventory in a 31-month follow-up study of a large sample of nursing-home patients with dementia. Int. Psychogeriatr. IPA *24*, 62–73.

Seo, S.W., Im, K., Lee, J.-M., Kim, S.T., Ahn, H.J., Go, S.M., Kim, S.-H., and Na, D.L. (*2011*). Effects of demographic factors on cortical thickness in Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging *32*, 200–209.

Serra, L., Perri, R., Cercignani, M., Spanò, B., Fadda, L., Marra, C., Carlesimo, G.A., Caltagirone, C., and Bozzali, M. (*2010*). Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? J. Alzheimers Dis. JAD *21*, 627–639.

Serrano-Pozo, A., Frosch, M.P., Masliah, E., and Hyman, B.T. (*2011*). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med. *1*, a006189.

Seubert, P., Vigo-Pelfrey, C., Esch, F., Lee, M., Dovey, H., Davis, D., Sinha, S., Schlossmacher, M., Whaley, J., and Swindlehurst, C. (*1992*). Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. Nature *359*, 325–327.

Shah, M., and Catafau, A.M. (*2014*). Molecular Imaging Insights into Neurodegeneration: Focus on Tau PET Radiotracers. J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. *55*, 871–874.

Shah, N.S., Vidal, J.-S., Masaki, K., Petrovitch, H., Ross, G.W., Tilley, C., DeMattos, R.B., Tracy, R.P., White, L.R., and Launer, L.J. (*2012*). Midlife blood pressure, plasma β-amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. Hypertens. Dallas Tex 1979 *59*, 780–786.

Sheng, B., Cheng, L.F., Law, C.B., Li, H.L., Yeung, K.M., and Lau, K.K. (*2007*). Coexisting cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with fast dementia progression: applying the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences Neuroimaging Criteria in Alzheimer's Disease with Concomitant Cerebral Infarction. J. Am. Geriatr. Soc. *55*, 918–922.

Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C., and Jiang, T. (*2009*). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. Hippocampus *19*, 1055–1064.

Shivamurthy, V.K.N., Tahari, A.K., Marcus, C., and Subramaniam, R.M. (*2015*). Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. AJR Am. J. Roentgenol. *204*, W76-85.

Silverman, D.H., Small, G.W., Chang, C.Y., Lu, C.S., Kung De Aburto, M.A., Chen, W., Czernin, J., Rapoport, S.I., Pietrini, P., Alexander, G.E., et al. (*2001*). Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA *286*, 2120–2127.

Sink, K.M., Covinsky, K.E., Barnes, D.E., Newcomer, R.J., and Yaffe, K. (*2006*). Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia. J. Am. Geriatr. Soc. *54*, 796–803.

Slaets, S., Vanmechelen, E., Le Bastard, N., Decraemer, H., Vandijck, M., Martin, J.-J., De Deyn, P.P., and Engelborghs, S. (*2014*). Increased CSF α-synuclein levels in Alzheimer's disease: correlation with tau levels. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *10*, S290-298.

Smith, E.E., and Greenberg, S.M. (*2009*). Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. Stroke J. Cereb. Circ. *40*, 2601–2606.

Snowden, J.S., Thompson, J.C., Stopford, C.L., Richardson, A.M.T., Gerhard, A., Neary, D., and Mann, D.M.A. (*2011*). The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. Brain J. Neurol. *134*, 2478–2492.

Snyder, H.M., Corriveau, R.A., Craft, S., Faber, J.E., Greenberg, S.M., Knopman, D., Lamb, B.T., Montine, T.J., Nedergaard, M., Schaffer, C.B., et al. (*2015*). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *11*, 710–717.

Soloff, P., Nutche, J., Goradia, D., and Diwadkar, V. (*2008*). Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. Psychiatry Res. *164*, 223–236.

de Souza, L.C., Chupin, M., Lamari, F., Jardel, C., Leclercq, D., Colliot, O., Lehéricy, S., Dubois, B., and Sarazin, M. (*2012*). CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging *33*, 1253–1257.

Spalletta, G., Musicco, M., Padovani, A., Rozzini, L., Perri, R., Fadda, L., Canonico, V., Trequattrini, A., Pettenati, C., Caltagirone, C., et al. (*2010*). Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *18*, 1026–1035.

Sperling, R., Salloway, S., Brooks, D.J., Tampieri, D., Barakos, J., Fox, N.C., Raskind, M., Sabbagh, M., Honig, L.S., Porsteinsson, A.P., et al. (*2012*). Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. Lancet Neurol. *11*, 241–249.

Spies, P.E., Slats, D., Sjögren, J.M.C., Kremer, B.P.H., Verhey, F.R.J., Rikkert, M.G.M.O., and Verbeek, M.M. (*2010*). The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. Curr. Alzheimer Res. *7*, 470–476.

Spillantini, M.G., and Goedert, M. (*2013*). Tau pathology and neurodegeneration. Lancet Neurol. *12*, 609–622.

Sridharan, D., Levitin, D.J., and Menon, V. (*2008*). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *105*, 12569–12574.

Starkstein, S.E., Migliorelli, R., Manes, F., Tesón, A., Petracca, G., Chemerinski, E., Sabe, L., and Leiguarda, R. (*1995*). The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc. *2*, 540–546.

Starkstein, S.E., Sabe, L., Vázquez, S., Di Lorenzo, G., Martínez, A., Petracca, G., Tesón, A., Chemerinski, E., and Leiguarda, R. (*1997*). Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *63*, 66–73.

Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R., and Robinson, R.G. (*2006*). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *77*, 8–11.

Stefani, A., Bernardini, S., Panella, M., Pierantozzi, M., Nuccetelli, M., Koch, G., Urbani, A., Giordano, A., Martorana, A., Orlacchio, A., et al. (*2005*). AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. J. Neurol. Sci. *237*, 83–88.

Steinberg, M., Hess, K., Corcoran, C., Mielke, M.M., Norton, M., Breitner, J., Green, R., Leoutsakos, J., Welsh-Bohmer, K., Lyketsos, C., et al. (*2014*). Vascular risk factors and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. Int. J. Geriatr. Psychiatry *29*, 153–159.

Stern, Y. (*2012*). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. *11*, 1006–1012.

Stern, Y., Alexander, G.E., Prohovnik, I., and Mayeux, R. (*1992*). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. Ann. Neurol. *32*, 371–375.

Stern, Y., Alexander, G.E., Prohovnik, I., Stricks, L., Link, B., Lennon, M.C., and Mayeux, R. (*1995*). Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. Neurology *45*, 55–60.

Stiers, P., Mennes, M., and Sunaert, S. (*2010*). Distributed task coding throughout the multiple demand network of the human frontal-insular cortex. NeuroImage *52*, 252–262.

Storandt, M., Grant, E.A., Miller, J.P., and Morris, J.C. (*2002*). Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Neurology *59*, 1034–1041.

Stout, J.C., Wyman, M.F., Johnson, S.A., Peavy, G.M., and Salmon, D.P. (*2003*). Frontal behavioral syndromes and functional status in probable Alzheimer disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *11*, 683–686.

Street, J.S., Clark, W.S., Gannon, K.S., Cummings, J.L., Bymaster, F.P., Tamura, R.N., Mitan, S.J., Kadam, D.L., Sanger, T.M., Feldman, P.D., et al. (*2000*). Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care

facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. Arch. Gen. Psychiatry *57*, 968–976.

Stricker, N.H., Chang, Y.-L., Fennema-Notestine, C., Delano-Wood, L., Salmon, D.P., Bondi, M.W., Dale, A.M., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (*2011*). Distinct profiles of brain and cognitive changes in the very old with Alzheimer disease. Neurology *77*, 713–721.

Stubendorff, K., Hansson, O., Minthon, L., and Londos, E. (*2011*). Differences in survival between patients with dementia with Lewy bodies and patients with Alzheimer's disease--measured from a fixed cognitive level. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *32*, 408–416.

Sultzer, D.L., Berisford, M.A., and Gunay, I. (*1995a*). The Neurobehavioral Rating Scale: reliability in patients with dementia. J. Psychiatr. Res. *29*, 185–191.

Sultzer, D.L., Mahler, M.E., Mandelkern, M.A., Cummings, J.L., Van Gorp, W.G., Hinkin, C.H., and Berisford, M.A. (*1995b*). The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *7*, 476–484.

Sultzer, D.L., Leskin, L.P., Melrose, R.J., Harwood, D.G., Narvaez, T.A., Ando, T.K., and Mandelkern, M.A. (*2013*). Neurobiology of Delusions, Memory, and Insight in Alzheimer Disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry.

Tabata, K., Saijo, Y., Morikawa, F., Naoe, J., Yoshioka, E., Kawanishi, Y., Nakagi, Y., and Yoshida, T. (*2017*). Association of premorbid personality with behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy bodies: Comparison with Alzheimer's disease patients. Psychiatry Clin. Neurosci. *71*, 409–416.

Tabert, M.H., Albert, S.M., Borukhova-Milov, L., Camacho, Y., Pelton, G., Liu, X., Stern, Y., and Devanand, D.P. (*2002*). Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. Neurology *58*, 758–764.

Tan, C.-C., Yu, J.-T., Wang, H.-F., Tan, M.-S., Meng, X.-F., Wang, C., Jiang, T., Zhu, X.-C., and Tan, L. (*2014*). Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J. Alzheimers Dis. JAD *41*, 615–631.

Tang, W., Huang, Q., Yao, Y.-Y., Wang, Y., Wu, Y.-L., and Wang, Z.-Y. (*2014*). Does CSF p-tau181 help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature. J. Neural Transm. Vienna Austria 1996 *121*, 1541–1553.

Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., and Pirttilä, T. (*2009*). Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. Arch. Neurol. *66*, 382–389.

Tarawneh, R., Head, D., Allison, S., Buckles, V., Fagan, A.M., Ladenson, J.H., Morris, J.C., and Holtzman, D.M. (*2015*). Cerebrospinal Fluid Markers of Neurodegeneration and Rates of Brain Atrophy in Early Alzheimer Disease. JAMA Neurol. *72*, 656–665.

Targosz-Gajniak, M.G., Siuda, J.S., Wicher, M.M., Banasik, T.J., Bujak, M.A., Augusciak-Duma, A.M., and Opala, G. (*2013*). Magnetic resonance spectroscopy as a predictor of conversion of mild cognitive impairment to dementia. J. Neurol. Sci. *335*, 58–63.

Tariot, P.N. (*1996*). CERAD behavior rating scale for dementia. Int. Psychogeriatr. IPA *8 Suppl 3*, 317-320; discussion 351-354.

Tay, L., Lim, W.S., Chan, M., Ali, N., Mahanum, S., Chew, P., Lim, J., and Chong, M.S. (*2015*). New DSM-V neurocognitive disorders criteria and their impact on diagnostic classifications of mild cognitive impairment and dementia in a memory clinic setting. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *23*, 768–779.

Teipel, S., Drzezga, A., Grothe, M.J., Barthel, H., Chételat, G., Schuff, N., Skudlarski, P., Cavedo, E., Frisoni, G.B., Hoffmann, W., et al. (*2015*). Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. Lancet Neurol. *14*, 1037–1053.

Teipel, S.J., Pruessner, J.C., Faltraco, F., Born, C., Rocha-Unold, M., Evans, A., Möller, H.-J., and Hampel, H. (*2006*). Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. J. Neurol. *253*, 794–800.

Tekin, S., Fairbanks, L.A., O'Connor, S., Rosenberg, S., and Cummings, J.L. (*2001a*). Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive, and medical illness influences. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *9*, 81–86.

Tekin, S., Mega, M.S., Masterman, D.M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H.V., and Cummings, J.L. (*2001b*). Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. Ann. Neurol. *49*, 355–361.

Teri, L., McCurry, S.M., Edland, S.D., Kukull, W.A., and Larson, E.B. (*1995*). Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. *50A*, M49-55.

Thal, D.R., Rüb, U., Orantes, M., and Braak, H. (*2002*). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. Neurology *58*, 1791–1800.

Thinakaran, G., and Koo, E.H. (*2008*). Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. J. Biol. Chem. *283*, 29615–29619.

Thompson, C., Brodaty, H., Trollor, J., and Sachdev, P. (*2010*). Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity. Int. Psychogeriatr. IPA *22*, 300–305.

Thordardottir, S., Ståhlbom, A.K., Ferreira, D., Almkvist, O., Westman, E., Zetterberg, H., Eriksdotter, M., Blennow, K., and Graff, C. (*2015*). Preclinical cerebrospinal fluid and volumetric magnetic resonance imaging biomarkers in Swedish familial Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. JAD *43*, 1393–1402.

Tran, M., Bédard, M., Molloy, D.W., Dubois, S., and Lever, J.A. (*2003*). Associations between psychotic symptoms and dependence in activities of daily living among older adults with Alzheimer's disease. Int. Psychogeriatr. *15*, 171–179.

Treiber, K.A., Lyketsos, C.G., Corcoran, C., Steinberg, M., Norton, M., Green, R.C., Rabins, P., Stein, D.M., Welsh-Bohmer, K.A., Breitner, J.C.S., et al. (*2008*). Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. Int. Psychogeriatr. IPA *20*, 538–553.

Tribolet (*2006*). Vocabulaire de santé mentale.

Trzepacz, P.T., Yu, P., Bhamidipati, P.K., Willis, B., Forrester, T., Tabas, L., Schwarz, A.J., Saykin, A.J., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (*2013*). Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc. *9*, S95–S104.e1.

Tucker, A.M., and Stern, Y. (*2011*). Cognitive reserve in aging. Curr. Alzheimer Res. *8*, 354–360.

Tunnard, C., Whitehead, D., Hurt, C., Wahlund, L.O., Mecocci, P., Tsolaki, M., Vellas, B., Spenger, C., Kłoszewska, I., Soininen, H., et al. (*2011*). Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry *26*, 741–748.

Uddin, L.Q. (*2015*). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. Nat. Rev. Neurosci. *16*, 55–61.

Unterberger, U., Lachmann, I., Voigtländer, T., Pirker, W., Berghoff, A.S., Flach, K., Wagner, U., Geneste, A., Perret-Liaudet, A., and Kovacs, G.G. (*2014*). Detection of disease-associated α-synuclein in the cerebrospinal fluid: a feasibility study. Clin. Neuropathol. *33*, 329–334.

Vasconcelos, L. de G., Jackowski, A.P., Oliveira, M.O. de, Flor, Y.M.R., Bueno, O.F.A., and Brucki, S.M.D. (*2011*). Voxel-based morphometry findings in Alzheimer's disease: neuropsychiatric symptoms and disability correlations - preliminary results. Clin. São Paulo Braz. *66*, 1045–1050.

Vellas, B., Andrieu, S., Sampaio, C., Coley, N., Wilcock, G., and European Task Force Group (*2008*). Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. Lancet Neurol. *7*, 436–450.

Vellas, B., Bateman, R., Blennow, K., Frisoni, G., Johnson, K., Katz, R., Langbaum, J., Marson, D., Sperling, R., Wessels, A., et al. (*2015*). Endpoints for Pre-Dementia AD Trials: A Report from the EU/US/CTAD Task Force. J. Prev. Alzheimers Dis. *2*, 128–135.

Vemuri, P., Weigand, S.D., Przybelski, S.A., Knopman, D.S., Smith, G.E., Trojanowski, J.Q., Shaw, L.M., Decarli, C.S., Carmichael, O., Bernstein, M.A., et al. (*2011a*). Cognitive reserve and Alzheimer's disease biomarkers are independent determinants of cognition. Brain J. Neurol. *134*, 1479–1492.

Vemuri, P., Simon, G., Kantarci, K., Whitwell, J.L., Senjem, M.L., Przybelski, S.A., Gunter, J.L., Josephs, K.A., Knopman, D.S., Boeve, B.F., et al. (*2011b*). Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI: Differential-STAND. NeuroImage *55*, 522–531.

Villemagne, V.L., Fodero-Tavoletti, M.T., Masters, C.L., and Rowe, C.C. (*2015*). Tau imaging: early progress and future directions. Lancet Neurol. *14*, 114–124.

Voisin, T., Andrieu, S., Cantet, C., Vellas, B., and REAL.FR Group (*2010*). Predictive factors of hospitalizations in Alzheimer's disease: a two-year prospective study in 686 patients of the REAL.FR study. J. Nutr. Health Aging *14*, 288–291.

Walker, S.C., Robbins, T.W., and Roberts, A.C. (*2009*). Differential contributions of dopamine and serotonin to orbitofrontal cortex function in the marmoset. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *19*, 889–898.

Wallin, A.K., Blennow, K., Andreasen, N., and Minthon, L. (*2006*). CSF biomarkers for Alzheimer's Disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. *21*, 131–138.

Wang, H., Tan, L., Wang, H.-F., Liu, Y., Yin, R.-H., Wang, W.-Y., Chang, X.-L., Jiang, T., and Yu, J.-T. (*2015*). Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J. Alzheimers Dis. JAD *46*, 1049–1070.

Whalley, L.J., Deary, I.J., Appleton, C.L., and Starr, J.M. (*2004*). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. Ageing Res. Rev. *3*, 369–382.

Wilkosz, P.A., Seltman, H.J., Devlin, B., Weamer, E.A., Lopez, O.L., DeKosky, S.T., and Sweet, R.A. (*2010*). Trajectories of cognitive decline in Alzheimer's disease. Int. Psychogeriatr. *22*, 281–290.

Williams, M.M., Xiong, C., Morris, J.C., and Galvin, J.E. (*2006*). Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. Neurology *67*, 1935–1941.

Wilson, R.S., Nag, S., Boyle, P.A., Hizel, L.P., Yu, L., Buchman, A.S., Schneider, J.A., and Bennett, D.A. (*2013*). Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline. Neurology *80*, 1202–1208.

Wing, J.K., Cooper, J.E., and Sartorius, N. (*2012*). Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms: An Instruction Manual for the PSE and Catego Program (Cambridge University Press).

Wingo, T.S., Lah, J.J., Levey, A.I., and Cutler, D.J. (*2012*). Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. Arch. Neurol. *69*, 59–64.

Wolfsgruber, S., Jessen, F., Koppara, A., Kleineidam, L., Schmidtke, K., Frölich, L., Kurz, A., Schulz, S., Hampel, H., Heuser, I., et al. (*2015*). Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI. Neurology *84*, 1261–1268.

Woodcock, J., Sharfstein, J.M., and Hamburg, M. (*2010*). Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. N. Engl. J. Med. *363*, 1489–1491.

Wu, Y.-T., Beiser, A.S., Breteler, M.M.B., Fratiglioni, L., Helmer, C., Hendrie, H.C., Honda, H., Ikram, M.A., Langa, K.M., Lobo, A., et al. (*2017*). The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. Nat. Rev. Neurol. *13*, 327–339.

Xekardaki, A., Kövari, E., Gold, G., Papadimitropoulou, A., Giacobini, E., Herrmann, F., Giannakopoulos, P., and Bouras, C. (*2015*). Neuropathological changes in aging brain. Adv. Exp. Med. Biol. *821*, 11–17.

Xu, W., Tan, L., Wang, H.-F., Tan, M.-S., Tan, L., Li, J.-Q., Zhao, Q.-F., and Yu, J.-T. (*2016*). Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Mol. Neurobiol. *53*, 3113–3123.

Yarchoan, M., Xie, S.X., Kling, M.A., Toledo, J.B., Wolk, D.A., Lee, E.B., Van Deerlin, V., Lee, V.M.-Y., Trojanowski, J.Q., and Arnold, S.E. (*2012*). Cerebrovascular atherosclerosis

correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. Brain J. Neurol. *135*, 3749–3756.

Yeo, J.M., Lim, X., Khan, Z., and Pal, S. (*2013*). Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. *263*, 539–552.

Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., and Leirer, V.O. (*1982*). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J. Psychiatr. Res. *17*, 37–49.

Yoshita, M., Fletcher, E., Harvey, D., Ortega, M., Martinez, O., Mungas, D.M., Reed, B.R., and DeCarli, C.S. (*2006*). Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. Neurology *67*, 2192–2198.

Youn, J.C., Lee, D.Y., Jhoo, J.H., Kim, K.W., Choo, I.H., and Woo, J.I. (*2011*). Prevalence of neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease (AD). Arch. Gerontol. Geriatr. *52*, 258–263.

Zahodne, L.B., Ornstein, K., Cosentino, S., Devanand, D.P., and Stern, Y. (*2015*). Longitudinal relationships between Alzheimer disease progression and psychosis, depressed mood, and agitation/aggression. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry *23*, 130–140.

Zarit, S.H., Reever, K.E., and Bach-Peterson, J. (*1980*). Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. The Gerontologist *20*, 649–655.

Zhang, D., Wang, Y., Zhou, L., Yuan, H., Shen, D., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (*2011*). Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. NeuroImage *55*, 856–867.

Zhou, J., and Seeley, W.W. (*2014*). Network dysfunction in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: implications for psychiatry. Biol. Psychiatry *75*, 565–573.

Zucchella, C., Bartolo, M., Bernini, S., Picascia, M., Malinverni, P., and Sinforiani, E. (*2016*). Modeling Alzheimer's Disease Through Functional Independence and Participation. Alzheimer Dis. Assoc. Disord.

ANNEXES

ANNEXE I : PROTOCOLE PACO

Etude P.A.C.O
(Personnalité Alzheimer COmportement)

Rôle de la personnalité sur la survenue de troubles du comportement chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer

Investigateur principal

Pr Pierre KROLAK-SALMON
Service de Médecine Gériatrique
Hôpital des Charpennes

Co-investigateurs principaux

Dr Isabelle ROUCH, épidémiologiste,
Cellule Régionale d'Observation de la Démence
Service de Neurologie (Pr. Bernard LAURENT), Hôpital Bellevue
CHU de Saint-Etienne

Dr Jean-Michel DOREY, géronto-psychiatre,
CH Le Vinatier

Investigateurs associés

CHU de Lyon :
Pr. Alain VIGHETTO, Dr Bernard CROISILE, Dr Hélène MOLLION, Hôpital Neurologique, Lyon ; Dr Isabelle ROULLET-SOLIGNAC
Pr. Marc BONNEFOY, Dr Claire GEDEON, CHLS, Lyon ;
Dr Géraldine MARTIN-GAUJARD, Hôpital des Charpennes (Dr Pierre HAOND), Villeurbanne ;
Dr Sylvain GAUJARD, Hôpital Antoine Charial (Dr Gilles ALBRAND), Francheville ;
Dr Marie-Hélène COSTE, Hôpital Pierre Garraud (Dr ROULLEAU DUMONT), Lyon ;
Dr Séverine MERROT (Dr Elisabeth ANDRE-FOUET), Cuire ;

Hôpitaux psychiatriques de Lyon :
Dr Véronique CHAVANE, Dr Florence DIBIE-RACOUPEAU, Dr Isabelle GALLICE, Hôpital Saint-Jean de Dieu, Lyon ;

Hospices Civils de Lyon et Université Lyon 2 :
Laboratoire Santé, Individu, Société (Université de Lyon 2) EA 4129 (Jean-Michel DOREY, Alain SAGNE, Anne-Marie SCHOTT)

CHU de Saint-Etienne :
Pr. Bernard LAURENT, Dr Catherine TERRAT
Pr. Régis GONTHIER, Dr Chantal GIRTANNER, Alain SAGNE, Service de Médecine Gériatrique, Hôpital de la Charité

CH Saint Chamond :
Dr. Marie Odile BARRELLON

CHU de Grenoble :
Pr. Thierry BOUGEROL, Dr Armelle MEMIN, Dr Olivier MOREAUD, Magdeleine MOLINES, Claudine MONTANI, Pôle de Neuro-Psychiatrie

CHU de Dijon :
Dr Olivier ROUAUD, Dr PONAVOY, Dr CAMUS, Dr BEJOT

CHU de Nice :
Pr Philippe ROBERT, Dr Michel BENOIT

CH de Colmar :
Dr François SELLAL

CHRU de Lille :
Dr Jean ROCHE

CH de Bordeaux :
Dr Sandrine HARSTON

CH d'Annecy :
Dr Matthieu DEBRAY

CHU de Strasbourg :
Dr Frédéric BLANC, Dr Xavier De PETIGNY

Comité de pilotage
Pr. Marc BONNEFOY, Dr Florence DIBIE-RACOUPEAU, Dr Jean-Michel DOREY, Marie-Anne HENAFF, Pr Pierre KROLAK-SALMON, Pr. Bernard LAURENT, Dr Olivier MOREAUD, Dr Olivier ROUAUD, Dr Isabelle ROUCH, Dr Anne-Marie SCHOTT, Pr. Alain VIGHETTO

Laboratoires de recherche participant à l'étude
INSERM U 821 (Marie-Anne HENAFF)

MOTS CLES : Psychiatrie, Comportement, Alzheimer, Personnalité

PLAN

I. Introduction – Justification de la Recherche

- **A.** Troubles du comportement et maladie d'Alzheimer (MA) : position du problème
- **B.** Prévalence des SPCD
- **C.** Facteurs favorisant les SPCD
- **D.** Conséquences des SPCD
- **E.** Intérêt de l'identification des facteurs de risque des SPCD : rôle de la personnalité antérieure
- **F.** Personnalité antérieure et SPCD dans la littérature
- **G.** Outils d'évaluation de la personnalité
- **H.** Cognition sociale et comportement

II. Objectifs de l'étude

- **A.** Objectif principal
- **B.** Objectifs secondaires
- **C.** Critères de jugement

III. Type d'étude

IV. Population, matériels et méthodes

- **A.** Population
- **B.** Critères d'inclusion
- **C.** Critères d'exclusion
- **D.** Critères de sortie d'étude
- **E.** Evaluation clinique et neuropsychologique
- **F.** Evaluation psychiatrique
- **G.** Evaluation des SPCD
- **H.** Evaluation de la cognition sociale
- **I.** Imagerie
- **J.** Prélèvements biologiques

V. Evènements indésirables

VI. Localisation de la recherche

- **A.** Recrutement, évaluation clinique et neuropsychologique
- **B.** Evaluation psychiatrique
- **C.** Evaluation de la cognition sociale
- **D.** Imagerie
- **E.** Collecte, traitement et analyse des données
- **F.** Parcours du patient

VII. Coordination de la recherche

VIII. Analyses statistiques

- **A.** Objectif principal
- **B.** Objectifs secondaires

IX. Règles de publication

X. Aspects réglementaires et éthiques

XI. Faisabilité et atouts des équipes

XII. Résultats attendus et retombées du projet

XIII. Calendrier

XIV. Justification scientifique des moyens demandés

I. INTRODUCTION – JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE

A. Troubles du comportement et maladie d'Alzheimer (MA) : position du problème

La maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise par une atteinte des fonctions cognitives associées à des troubles comportementaux aussi désignés sous le terme de Symptômes Psychologiques et Comportementaux des Démences (SPCD) (Finkel et al., 1996). Les SPCD sont fréquents dans la MA et souvent associés entre eux ; ils peuvent être présents à tous les stades de la maladie et s'accentuent avec la progression du déclin cognitif. Outre l'apathie et la dépression, fréquents dès les stades léger à modéré (40 à 60% des patients), les autres SPCD à fort retentissement sur le patient et l'entourage sont l'agitation (30% des patients), l'irritabilité (30%), les idées délirantes (10 à 20%), les comportements moteurs aberrants (15 à 30%) et les hallucinations (6 à 10%) (Robert et al., 2005, Benoit et al., 2005, Aalten et al, 2007).

Les principales échelles permettant d'explorer ces troubles sont :
- la Behavioural Pathology in Alzheimer's disease Rating Scale (Behave-AD) (Reisberg et al., 1987) ;
- le Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), (Cohen-Mansfield, 1989) ;
- la Neuro-Psychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994). Cette dernière, validée en langue française (Robert et al., 1998), est largement utilisée dans les études internationales et constitue actuellement une échelle de référence. Une version réduite de la NPI (NPI-R) et a été également validée en français (Michel, 2005).

L'étude récente de Aalten et al (2007) portant sur une population de 2354 patients recrutés dans 12 centres européens (European Alzheimer Disease Consortium : EADC) a permis, à partir d'une analyse factorielle, de regrouper les manifestations neuropsychiatriques de la NPI en 4 groupes : hyper-activité, symptômes psychotiques, symptômes affectifs et apathie.

Hyperactivité	Symptômes psychotiques	Symptômes affectifs	Apathie
Agitation/agressivité	Idées délirantes	Dépression	Apathie
Désinhibition	Hallucinations	Dysphorie	Troubles de l'appétit
Irritabilité / labilité	Troubles du sommeil	Anxiété	
Comportement moteur aberrant			
Euphorie			

L'Apathy Inventory (Robert, 2002) permet d'évaluer l'apathie qui est le symptôme psycho-comportemental le plus fréquemment retrouvé dans la MA (Benoit, 2002), souvent dès le stade de MCI (Robert, 2007). L'apathie se caractérise par une perte d'initiative secondaire à un trouble de la motivation indépendamment de toute composante thymique.

B. Prévalence des SPCD

Les SPCD sont fréquents dans la MA. Ils existent à tous les stades de la maladie et s'accentuent avec la progression du déclin cognitif. Ils sont souvent fluctuants et associés entre eux. Il existe une grande variabilité inter-individuelle. Certains patients présentent des troubles majeurs dès le stade débutant, alors que d'autres auront une présentation clinique moins bruyante malgré un déclin cognitif sévère. Robert et al ont réalisé une synthèse des prévalences des SPCD à partir 3 études européennes (Tableau 1).

Tableau 1 - Fréquence des SPCD évalués avec le NPI dans trois études européennes (d'après Robert et al.)

	MAASBED MMSE 15–28 (*n* = 1999)	**REAL-FR** MMSE 11–20 (*n* = 255)	**REAL-FR** MMSE 21–30 (*n* = 244)	**EADC** MMSE 4-28 (*n* = 138)	**Moyenne pondérée** (*n* = 836)
Illusions	34.7	24.7	10.2	19.4	22.0
Hallucinations	13.1	7.8	5.7	7.9	8.5
Agitation	28.6	44.3	32.8	30.9	35.0
Dépression	57.3	42.7	36.9	45.3	44.9
Anxiété	39.2	46.3	44.3	33.8	42.0
Euphorie	7	9.8	4.5	5	6.8
Apathie	59.3	63.5	47.9	48.9	55.5
Désinhibition	12.6	13.3	10.2	14.4	12.4
Irritabilité	39.7	25	28.3	31.7	30.6
Comportements moteurs aberrants	34.7	29.8	14.7	18.7	24.7
Sommeil	18.1	12.9	13.5	12.9	14.3
Appétit	24.6	24.3	20.5	12.9	21.4

MAASBED: Maastricht Study of Behavior in Dementia, REAL: Réseaux Alzheimer Français, EADC: European Alzheimer Disease Consortium.

[a] *Moyenne globale tenant compte de la contribution relative de chaque étude en fonction de sa taille (n)*

C. Facteurs favorisant les SPCD

Dans la maladie d'Alzheimer, les SPCD sont la conséquence combinée :

- de la localisation et de l'extension des lésions neurodégénératives à l'origine des dysfonctionnements cortico-sous-corticaux (Robert and Benoit, 2001) ;
- de co-morbidités somatiques et /ou d'une iatrogénie médicamenteuse ;
- de co-morbidités psychologiques (anxiété, dépression)
- de la fragilité de la relation avec l'aidant principal et l'entourage ;
- de la personnalité pré-morbide, ce dernier point étant faiblement argumenté dans la littérature.

D. Conséquences des SPCD

Certains SPCD ont des répercussions majeures sur l'entourage (errance, symptômes psychotiques, agressivité par exemple) alors que d'autres peuvent être mieux tolérés (par exemple l'apathie, la dépression ou l'anxiété) (Benoit et al., 2005). La précocité de survenue, la fréquence et l'intensité des SPCD seraient associées à :

- une aggravation des difficultés dans les activités de la vie quotidienne (Lyketsos et al., 2000) ;
- un déclin plus rapide des fonctions cognitives (Stern et al., 1997) ;
- une diminution de la qualité de vie de l'aidant et du patient (Gonzalez-Salvador et al., 1999) ;
- un risque accru de dépression de l'aidant ;
- une augmentation du risque d'hospitalisation ;
- un placement prématuré en institution (Lyketsos et al., 2002) ;
- une augmentation des dépenses de santé (Cohen-Mansfield, 1989).

E. Intérêt de l'identification des facteurs de risque des SPCD : rôle de la personnalité antérieure

La difficulté de prise en charge de la MA repose davantage sur l'existence et l'intensité des SPCD que sur le déclin cognitif lui même. Actuellement, le traitement des SPCD s'avère souvent difficile et s'articule autour de deux grands axes :

- Un axe médicamenteux avec 2 types de traitements :

→ les traitements symptomatiques spécifiques (inhibiteurs de l'acétylcholine estérase, mémantine) qui permettent de ralentir l'évolution du déclin cognitif et par conséquence peuvent retarder les SPCD ;

→ les traitements non spécifiques représentés par les psychotropes classiques, sans critère de consensus concernant leur prescription, et dont la tolérance est variable ;

- Un axe non médicamenteux psychosocial indispensable : accompagnement psychologique du patient et de sa famille, introduction d'aides au domicile, prise en charge en hôpital ou accueil de jour. Des essais prospectifs évaluant certaines thérapeutiques non médicamenteuses sont prévus.

Une meilleure connaissance des facteurs de risque de survenue des SPCD permettrait de mieux repérer les patients à risque, d'améliorer leur prise en charge précoce et de limiter les conséquences directes et indirectes de ces troubles sur le patient, l'entourage et la collectivité. L'expérience clinique **suggère que la personnalité pré-morbide pourrait jouer un rôle dans l'émergence des SPCD.** En effet, certains types de personnalité sont plus fréquemment associés à la survenue de SPCD dès les stades précoces de la maladie. Il pourrait également exister un lien entre le type de personnalité et la nature des SPCD observés (Auguste et al., 2006).

La mise en évidence d'une relation entre personnalité et SPCD permettrait :

- de mieux anticiper les situations de crise ;
- de proposer un accompagnement plus adapté au patient et à son entourage ;
- de mieux cibler les approches thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

F. Personnalité antérieure et SPCD dans la littérature

Peu d'études ont évalué *la relation entre personnalité antérieure, événements de vie et SPCD*. Les événements traumatiques survenus pendant l'enfance pourraient avoir des conséquences sur l'adaptation psychosociale des personnes âgées (Wilson et al., 2006) et favoriser l'apparition des SPCD chez les patients déments (Clément et al., 2003, Myslinski, 1994). Une association entre antécédents de névrosisme et dépression (Chatterjee et al., 1992, Strauss et al., 1997) ou idées délirantes (Low et al, 2002) a été observée chez les patients atteints d'une MA. Si un haut niveau d'interaction sociale semble lié à un risque élevé d'agitation, le degré d'extraversion n'influencerait pas l'apparition de SPCD (Kolanowski et al, 2006).

Auguste et al. ont recherché l'influence des antécédents psychiatriques (Axe I du DSM IV), de la personnalité pré-morbide (Axe II du DSM IV) et du contexte familial sur l'émergence et la typologie des SPCD chez 99 patients en situation de crise (Auguste et al., 2006). Dans cette étude, la prévalence des idées délirantes, de l'anxiété, de l'irritabilité et des troubles de l'appétit était plus élevée dans le groupe de patients présentant des troubles de personnalité pré-morbide. Les patients avec personnalité antérieure paranoïaque, schizoïde ou schizotypique étaient plus irritables et présentaient davantage d'idées délirantes. La dépression était présente chez un patient sur trois à personnalité obsessionnelle compulsive, évitante ou dépendante. Enfin, les troubles alimentaires étaient plus fréquents chez les patients présentant une personnalité antisociale, histrionique ou narcissique.

Une étude transversale récente a montré une relation entre la personnalité pré-morbide et la présence de SPCD chez 208 patients avec maladie d'Alzheimer modérée à sévère, recrutés en service de géronto-psychiatrie ou en EHPAD. Ils ont observé un lien entre antécédent de névrosisme et d'agréabilité d'une part et SPCD d'autre part (en particulier, entre névrosisme et anxiété d'une part, et d'autre part, entre agréabilité, agitation et irritabilité) (Archer et al. 2007).

Le lien entre SPCD et personnalité reste cependant débattu (Swearer and Drachman, 1996 ; Brandt et al., 1998). La méthodologie rend souvent l'interprétation des résultats difficiles. En effet, la majorité des études sont rétrospectives et comportent un faible nombre de patients, souvent inclus à un stade sévère. Ces paramètres peuvent induire un biais d'évaluation (le déclin cognitif modifie l'expression de la personnalité) et un biais d'information dû au recueil rétrospectif des données auprès des proches. En effet, ce recueil implique un jugement subjectif, avec parfois une idéalisation de la personne malade ou une surestimation des traits ou troubles de personnalité en rapport avec les SPCD.

Pour contrôler les biais évoqués, nous proposons de décrire la personnalité au stade prodromal ou démentiel léger à modéré de la MA, avant que le déclin cognitif ne modifie significativement le comportement, et afin de collecter les SPCD de façon prospective.

Les 4 groupes de SPCD (hyperactivité, troubles psychotiques, troubles de l'humeur et apathie) seront considérés dans cette étude.

G. Outils d'évaluation de la personnalité

L'évaluation de la personnalité peut se faire selon deux approches :

- l'approche **dimensionnelle** décrit la personnalité à travers un certain nombre de domaines ou de traits. Il est possible de regrouper ces traits en clusters spécifiques d'un trouble de la personnalité. Ce modèle dimensionnel est reconnu, validé, et couramment utilisé en psychologie. Le Modèle « *big five* » (McCrae et Costa, 1987) individualise par exemple 5 domaines de personnalité : extraversion, ouverture, agréabilité, névrosisme et conscience ;
- l'approche **catégorielle**, comme dans l'Axe II du DSM IV (American Psychiatric Association, 1994), individualise des traits pathologiques qui, lorsqu'ils sont suffisamment importants, peuvent constituer un trouble de la personnalité.

L'analyse catégorielle et dimensionnelle de la personnalité est qualifiée de descriptive, par opposition à l'approche psychodynamique (théories psychanalytiques) qui cherche à rendre compte du fonctionnement de l'appareil psychique qui sous-tend le comportement observé.

H. Cognition sociale et comportement

La cognition sociale regroupe l'ensemble des fonctions cognitives intervenant dans les interactions entre individus d'une même société, depuis la détection des messages sociaux comme l'expression des émotions, l'attribution des états mentaux et des intentions d'autrui (prise de perspective ou théorie de l'esprit), l'empathie, jusqu'à l'intégration de multiples indicateurs sociaux dans un contexte déterminé.

Des travaux récents ont montré que les patients atteints de MA présentaient un déficit de reconnaissance des émotions sur le visage des autres personnes, déficit potentiellement lié à une atteinte des structures limbiques situées dans les régions temporales internes près de l'hippocampe, du cortex temporal externe et du cortex orbito-frontal, régions fortement impliquées dans les processus émotionnels (Krolak-Salmon et al., 2004 ; Bediou et al., 2005 ; Fernandez-Duke and Black, 2005 ; Kohler et al., 2005 ; Washburn and Sands, 2006).

D'autre part, il a été montré qu'un déficit dans la reconnaissance des expressions faciales était corrélé au comportement social dans différentes pathologies psychiatriques et neurologiques (Bediou et al., 2005 ; Lavenu et Pasquier, 2005). Enfin, une diminution des capacités d'attribution des états mentaux

ou des intentions d'autrui peut limiter les interactions sociales, et favoriser les troubles du comportement (Gregory et al., 2002).

La survenue de SPCD comme l'apathie ou certains symptômes psychotiques est associée à des troubles métaboliques ou une atrophie des régions préfrontales, en particulier orbito-frontales, et du cortex temporal (Migneco et al., 2001, Robert et al, 2005, Sultzer et al. 2003). Les mêmes régions participent à la reconnaissance des messages sociaux, en particulier les émotions faciales et la prise de perspective ou l'empathie (Frith and Frith, 2007).

Ainsi, les performances aux tests de cognition sociale (reconnaissance des traits faciaux et prise de perspective par exemple) pourraient être liées à certains traits de personnalité et au risque de SPCD ultérieurs. De plus, le volume cérébral régional (cortex pré-frontal, cortex temporal externe, amygdale) serait lié aux performances en cognition sociale et au risque de développement ultérieur de SPCD.

Justification objectifs secondaires n°3 :
La cognition sociale (CS) désigne l'ensemble des processus cognitifs permettant les interactions entre individus d'une même espèce. Ces processus interviennent dans la détection des messages sociaux comme les émotions, l'attribution d'états mentaux à autrui, l'empathie, et l'intégration de multiples indicateurs sociaux dans un contexte déterminé.
Le National Institute of Mental Health(Green et al., 2008) définit 5 domaines cognitifs de la CS : la reconnaissance des émotions, la théorie de l'Esprit (Theory of the Mind [ToM]), la perception sociale, la connaissance sociale et le style attributionnel.
Par ailleurs, plusieurs travaux ont montré une atteinte et une diminution des performances en CS des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (MA), notamment concernant la ToM(Kemp, Després, Sellal, & Dufour, 2012)et la reconnaissance des émotions faciales(Bediou et al., 2009; Spoletini et al., 2008).
Ces travaux ont permis l'évaluation de ces différents paramètres de la CS de manière transversale à certains stades de la MA (trouble cognitif léger amnésique ; stade léger, modéré, sévère de la MA) et sur des populations différentes. Par ailleurs, certaines de ces études ne retenaient comme critère d'inclusion que la notion syndromique de « démence » et non celle nosographique de MA(Washburn & Sands, 2006).
De plus, à notre connaissance, aucun de ces travaux n'effectuaient d'évaluation prospective des différents domaines de la CS sur une cohorte de patients souffrant de MA. Lavenu et Pasquier (2005) ont adopté un design longitudinal mais ne mesuraient dans leur étude que l'évolution d'un seul paramètre de la CS (reconnaissance des émotions) sur une durée moyenne de 40 mois chez des patients souffrant de MA et de démence lobaire fronto-temporale.
Par ailleurs, il a été montré qu'un déficit en CS et notamment dans la reconnaissance des expressions faciales était corrélé au comportement social dans différentes pathologies psychiatriques et neurologiques(Bediou et al., 2005; Lavenu & Pasquier, 2005). Une diminution des capacités de ToM et donc d'attribution des états mentaux ou d'intentions d'autrui peut limiter les interactions sociales, favoriser les troubles du comportement (Gregory et al., 2002) et incidemment impacter l'autonomie du patient pour les gestes de la vie quotidienne ainsi que le fardeau de l'aidant.

Enfin, le tempérament affectif est un aspect de la personnalité peu étudié dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. Cet élément constitutif de la personnalité théorisé par Akiskal et Akiskal (1979 et 2005) s'inscrit dans un continuum psychopathologique entre personnalités normales et troubles de l'humeur. Sont ainsi décrits 5 tempéraments affectifs : hyperthymique, dépressif, cyclothymique, irritable et anxieux. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude s'intéressant au lien éventuel entre le tempérament affectif pré-morbide et la survenue de symptômes psycho-comportementaux dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse :

- Au-delà du déclin cognitif, le pronostic fonctionnel des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer est conditionné par les symptômes comportementaux et psychologiques. Une meilleure connaissance des facteurs de risque de troubles du comportement permettrait de les anticiper, peut-être de les prévenir ou d'améliorer leur prise en soin et de prolonger le maintien à domicile.

- Le rôle supposé de la personnalité antérieure sur la survenue de troubles du comportement est mal connu. ***Ce travail multidisciplinaire neuro-géronto-psychiatrique vise à étudier de façon prospective les relations entre personnalité et troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer***

- Les relations entre la personnalité et les performances à plusieurs tests explorant la cognition sociale seront étudiées à l'inclusion, de même que le volume cortical régional en IRM. Le risque de troubles du comportement sera évalué en fonction de ces paramètres.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

A. Objectif principal

Mesurer l'effet de la personnalité antérieure et des évènements de vie sur le risque de survenue de chaque catégorie de SPCD (hyperactivité, symptômes psychotiques, symptômes affectifs, apathie) chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer probable.

B. Objectifs secondaires

1a Evaluer la relation entre les performances à des tests de cognition sociale (aptitude à interagir avec les autres) et la personnalité antérieure ;

1b Evaluer la relation entre les performances à des tests de cognition sociale à l'inclusion et le risque de survenue de SPCD ;

2 Evaluer les relations entre la distribution de l'atrophie cérébrale régionale à l'IRM à l'inclusion et le risque de SPCD.

3 Evaluer l'évolution à 18 Mois des performances en cognition sociale ainsi que les corrélations possibles entre cette évolution et les SPCD, l'autonomie du patient, le fardeau de l'aidant et le tempérament affectif pré-morbide.

C. Critères de jugement

Critère de jugement principal : définition des variables.

Quatre domaines comportementaux issus de l'analyse factorielle de la NPI (Aalten, 2007) seront pris en compte :

- Hyperactivité (Hyp),
- Symptômes Psychotiques (SP),
- Symptômes Affectifs (SA),
- Apathie (Apa).

Ces domaines sont cotés de façon binaire 0 ou 1 en fonction de la présence d'au moins un des symptômes qui les composent.

Tableau 2 - Domaines comportementaux de la NPI

Hyperactivité	Symptômes psychotiques	Symptômes affectifs	Apathie
Agitation/agressivité	Idées délirantes	Dépression	Apathie
Désinhibition	Hallucinations	Dysphorie	Troubles de l'appétit
Irritabilité / labilité	Troubles du sommeil	Anxiété	
Comportement moteur aberrant			

Euphorie

Pour les objectifs secondaires, les critères de jugement seront :

1a – les performances aux tests de cognition sociale (détection des expressions faciales, détection de la direction du regard, prise de perspective en situation sociale) ;

1b – Présence ou absence d'un ou plusieurs des quatre domaines de SPCD (hyperactivité, symptômes psychotiques, symptômes affectifs, apathie).

2 – Présence ou absence d'un ou plusieurs des quatre domaines de SPCD (hyperactivité, symptômes psychotiques, symptômes affectifs, apathie).

3 – les performances en cognition sociale, à l'autonomie (Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL)), au fardeau de l'aidant (Mini-Zarit) et au tempérament affectif pré-morbide (Score à l'échelle Temp-A).

Tableau 3 - Synthèse des variables étudiées dans les différents objectifs de l'étude

Objectifs	Variables indépendantes	Variables dépendantes
Principal	Personnalité Evénements de vie	HYP, SP, SA, APA
Secondaire 1 a	Personnalité	Tests de cognition sociale
Secondaire 1b	Tests de cognition sociale	HYP, SP, SA, APA
Secondaire 2	Anomalies à l'IRM	HYP, SP, SA, APA

III. TYPE D'ETUDE

Cohorte prospective multicentrique.

IV. POPULATION, MATERIELS ET METHODES

A. Population

Seront inclus des patients vus en consultation mémoire et présentant **une maladie d'Alzheimer probable**:

1/ à un stade démentiel remplissant les critères cliniques de MA probable (NINCDS ADRDA, Mc Khann et al, 1994). Les patients seront inclus à un stade léger ou modéré [Clinical Dementia Rating (CDR) : 1 et 2] (Hughes et al., 1982);

2/ à un stade pré-démentiel, correspondant au diagnostic de trouble cognitif léger de type amnésique (Amnesic Mild Cognitive Impairment – MCI (Petersen et al., 2001) et remplissant les critères cliniques de l'étude Pré-AI (Berr et al., 2006) (CDR 0,5) et les critères diagnostiques paracliniques récemment proposés pour la recherche (Dubois et al., 2007).

La période d'inclusion sera de 64 mois et les patients seront suivis pendant 18 mois. Une évaluation comportant un examen clinique, un examen neuropsychologique, l'étude de la personnalité, le recensement des événements de vie, des tests de cognition sociale, une IRM encéphalique, des examens biologiques sanguins (Cf. critères d'exclusion) seront réalisés à l'inclusion. Le volume sanguin prélevé pour ces examens de routine sera de 10ml. Les patients seront suivis tous les 6 mois pendant au moins 18 mois.

Nombre de sujets nécessaires : il est calculé en fonction de l'objectif principal.
Avec l'hypothèse d'une fréquence de survenue de SPCD de 40%, et d'un RR de survenue de SPCD lié à la personnalité antérieure de 1,5, le nombre estimé de sujets nécessaires est de 210 patients (pour une puissance de 90% et un risque alpha de 5%). Avec un nombre de perdus de vue à 20 % sur 3 ans et 6mois soit 42 sujets, la population totale à inclure sera de **252 patients**.

B. Critères d'inclusion

Les patients recrutés devront avoir donné eux-mêmes, ou par l'intermédiaire d'une personne habilitée (parent, aidant principal, personne de confiance), leur consentement éclairé à cette étude qui devra bénéficier de l'aval du comité de protection des personnes (CPP) préalablement à sa réalisation.

- homme ou femme de plus de 50 ans ;
- patient consultant ou hospitalisé dans l'un des centres participant au projet ;
- patient remplissant les critères diagnostiques de MA à un stade démentiel (NINCDS ADRDA, CDR 1 à 2) ou pré-démentiel (Berr et al., 2006, Dubois et al, 2007) (CDR 0,5) ; (seront également inclus les patients avec un score de gravité ≥ 2 à l'inventaire NPI pour un ou plusieurs des symptômes dépression, anxiété, irritabilité/instabilité de l'humeur et/ou ayant une suspicion d'épisode dépressif non stabilisé lors de l'inclusion)
- affiliation à la Sécurité Sociale ;
- capacités visuelles, auditives et d'expression orale ou écrite en langue française suffisantes pour la réalisation des évaluations cliniques et neuropsychologiques ;
- patient disposant d'une personne accompagnante qui ait des relations assez fréquentes avec le patient pour pouvoir à la fois évaluer sa personnalité et observer l'apparition de modifications de son comportement.

C. Critères d'exclusion

- patient présentant une pathologie psychiatrique évolutive et/ou mal contrôlée (les patients présentant une pathologie dépressive ou anxieuse non stabilisée pourront être inclus dans l'étude si leur participation n'interfère pas avec les soins reçus pour leur pathologie) ;
- patient présentant un syndrome démentiel d'étiologie différente de celle de la maladie d'Alzheimer (démence fronto-temporale, démence vasculaire, maladie à Corps de Lewy, démence potentiellement curable médicalement rapportée à une dysthyroïdie non corrigée, un déficit en vitamine B12 ou acide folique, une infection syphilitique, une anémie, un trouble hydroélectrolytique) ;
- pathologie sévère, évolutive ou instable dont la nature peut interférer avec les variables d'évaluation ;
- surdité ou cécité pouvant compromettre l'évaluation du patient ;
- femme enceinte ;
- patient sous tutelle ou curatelle ou personne visée par la restriction des catégories (livre du code de la santé publique) ;
- patient ne disposant pas d'un accompagnant fiable ;

Les critères d'exclusion seront recherchés par l'interrogatoire du patient et de ses proches, l'examen clinique et les explorations biologiques et neuroradiologiques réalisées dans le cadre du bilan diagnostique habituel des démences, selon les critères de consensus.

D. Critères de sortie d'étude

- patient perdu de vue ;
- retrait de consentement ;
- examens indispensables à l'objectif principal de l'étude non interprétables ou non réalisables dans les délais : l'entretien avec le psychologue et/ ou le psychiatre et les visites avec le neurologue et/ ou le gériatre.
- état psychiatrique et soins ne permettant plus la poursuite de l'étude pour le patient
- décès du patient.

Aucune indemnisation des patients pour leur participation à l'étude n'est prévue.

E. Evaluation clinique et neuropsychologique

Un interrogatoire, un examen neurologique et général seront réalisés par le médecin neurologue, gériatre ou psychiatre qui a en charge le patient. Les facteurs favorisant les SPCD, tels la situation familiale, l'épuisement de l'aidant [évalué par la mini-Zarit (Revel Da Rocha et al., 2002)], le lieu de vie, une pathologie intercurrente seront recensés lors de l'interrogatoire.

Une batterie commune de tests neuropsychologiques sera utilisée par les centres investigateurs. Outre l'évaluation clinique formalisée par la CDR, le socle neuropsychologique commun comportera :
- une évaluation cognitive globale par le Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975).
- une évaluation de la mémoire épisodique verbale par le RL/RI 16 (Van der Linden et al., 2004) et de la mémoire visuelle par la DMS 48 (Barbeau et al., 2004) ;
- une évaluation des fonctions exécutives par le Trail Making Test (Reitan, 1979), le test de Stroop (Stroop, 1935), le test de fluences verbales par le set test d'Isaac, la batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF), l'échelle EDF pour rechercher un syndrome dysexécutif comportemental (Lebert et al., 1996);
- une évaluation du langage par la DO80 ;
- une évaluation des fonctions visuo-constructives par la Figure de Rey ;
- un examen des praxies gestuelles (gestes sans signification) ;
- une évaluation des activités instrumentales de la vie quotidienne par l'échelle des IADL (Lawton and Brody, 1969 ; Barberger-Gateau et al., 1999).

Ce socle commun contient en particulier les tests demandés par le protocole IFRAD, (coordination : Pr Bruno Dubois), projet muliti-centrique européen qui a pour objectif de décrire l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer grâce à un suivi clinique et anatomo-pathologique. D'autres tests pourront compléter cette batterie en fonction des symptômes des patients.

F. Evaluation psychiatrique

1- Antécédents psychiatriques

Les antécédents psychiatriques seront recueillis par le Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998), un entretien structuré conduisant au diagnostic des troubles de l'axe I du DSM IV.
En supplément et uniquement pour les patients présentant des symptômes anxieux et dépressifs, une **anamnèse** des éventuels épisodes de troubles de l'humeur sera effectuée d'après les résultats de l'interrogatoire du patient et de l'aidant : nombre d'épisodes ou d'hospitalisations, type clinique de trouble, âge lors du premier épisode, dates estimées de début et de fin, éléments de gravité, modalité de traitement (ambulatoire, hospitalisé, absence de prise en charge), type de traitement entrepris (antidépresseur, électroconvulsivothérapie, rTMS, psychothérapie), notion de rémission partielle ou complète. En raison de la difficulté de cette anamnèse, le patient sera aidé à récupérer les dates de début et de fin de ces épisodes sur un calendrier bi-semestriel comprenant des repères civils neutres (fêtes, jours fériés) ou personnels (évènements familiaux, anniversaires, voyages, ...). Chaque épisode sera numéroté et détaillé autant que possible sur une fiche standardisée.

2- Evaluation de la personnalité - deux approches :

- Catégorielle, à la recherche de **troubles** de la personnalité permettant de poser un diagnostic de pathologie psychiatrique. Le patient participera à un entretien semi-structuré guidé par le Structural Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorder (SCID II) (Bouvard et al., 1999), permettant le diagnostic des dix troubles de la personnalité

répertoriés dans le DSM IV (personnalité évitante, dépendante, obsessionnelle-compulsive, passive-agressive, dépressive, paranoïaque, schizotypique, schizoïde, histrionique, narcissique, borderline, antisociale), ainsi que le diagnostic de la personnalité dépressive et passive-agressive inclus dans l'annexe B du DSM IV. Le diagnostic de troubles de personnalité sera ensuite validé par décision collégiale.

- Dimensionnelle, permettant la description des **traits** de personnalité chez chaque sujet. Elle sera réalisée avec le NEO PI-R, un inventaire de personnalité élaboré à partir de la théorie des « Big Five ». Il permet de mesurer les 5 grands domaines de la personnalité ainsi que les 6 facettes constitutives de chaque domaine (Tableau 4).
En supplément et uniquement pour les patients présentant des symptômes anxieux et dépressifs, une analyse des tempéraments sera effectuée avec la **TEMPS-A**. La TEMPS-A, qui a été validé en version française, étudie les tempéraments présentés par les patients. Cet outil se présente comme un questionnaire simple de 39 questions à réponse binaire. Plusieurs études ont montré des liens entre les tempéraments mesurés et des vulnérabilités à divers troubles de l'humeur (Krebs, Kazes et al. 2006). Ce questionnaire sera utilisé sous la forme d'un auto-questionnaire, mais également d'un hétéro-questionnaire complété par l'accompagnant régulier du patient.

Tableau 4 - Composantes des différents domaines de la NEO-PIR

Les 5 domaines	Les 30 facettes
Névrotisme	Anxiété, Colère-Hostilité, Dépression, Timidité sociale, Impulsivité, Vulnérabilité
Extraversion	Chaleur, Grégarité, Assertivité, Activité, Recherche de sensations, Emotions positives
Ouverture	Ouverture aux Rêveries, à l'Esthétique, aux Sentiments, aux Actions, aux Idées, aux Valeurs
Agréabilité	Confiance, Droiture, Altruisme, Compliance, Modestie, Sensibilité
Conscience	Compétence, Ordre, Sens du devoir, Recherche de réussite, Autodiscipline, Délibération.

3 - Recueil des événements de vie

Les événements de vie du patient seront par ailleurs recueillis à l'aide d'un questionnaire adapté de la **batterie EVE** de Ferreri et Vacher (Ferreri et al., 1987), qui permet de collecter les événements traumatiques dans les différents domaines de la vie du sujet (vie familiale, vie professionnelle, vie sociale, vie conjugale et affective, et santé), ainsi que du **questionnaire de Clément** (Clément et al., 1997). Ces

questionnaires n'ayant pas fait l'objet d'une validation, leur utilisation sera proposée comme une aide à l'entretien clinique. Le **questionnaire composite réalisé par le Dr J.M. Dorey** est présenté en annexe 1.

En supplément et uniquement pour les patients présentant des symptômes anxieux et dépressifs, une évaluation des capacités de résilience sera effectuée à l'aide de l'échelle de **CD-RISC**. Il s'agit d'un auto-questionnaire de 25 items. Le patient doit évaluer (score entre 0 et 4) à quel point la réponse proposée à chaque question lui correspond au cours du dernier mois.
(Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC). Depression and Anxiety 18:76–82, 2003)

4 - Evaluation de l'humeur et de l'apathie

La symptomatologie dépressive actuelle sera évaluée par l'échelle de dépression gériatrique (**Geriatric Depression Scale ou GDS**), qui a été validée pour les personnes âgées (Yesavage et al., 1982). Cette échelle de 30 items s'est montrée adaptée au dépistage de la symptomatologie dépressive chez les patients présentant une démence débutante. Les antécédents de dépression seront mesurés par le **MINI.**
En supplément et uniquement pour les patients présentant des symptômes anxieux et dépressifs :
L'inventaire abrégé de dépression de Beck est un auto-questionnaire de 13 items qui repère les différents symptômes de dépression. Un avantage de cet outil est qu'il est possible de regrouper les symptômes en deux ou trois sous-scores composites (humeur, somatiques, motivation). Ce regroupement en dimensions est utile pour bien différencier la symptomatologie dépressive spécifique de la symptomatologie liée à la démotivation. Il a été démontré que la dimension « démotivation » mesurée par cet outil était reliée à un risque augmenté de survenue d'une détérioration cognitive (Bartolini, Coccia et al. 2005).
La sévérité de l'épisode dépressif sera évaluée par **l'échelle de Hamilton HDRS** (Hamilton Depression Rating Scale). Cette échelle à 17 items, validée en langue française, est reconnue comme l'échelle de référence au niveau international pour l'évaluation de la symptomatologie dépressive (Hamilton 1960). Elle sera utilisée avec un questionnaire standardisé validé en français.

La symptomatologie apathique sera mesurée avec l'Apathy Inventory (Robert, 2002). Cet inventaire permet une évaluation descriptive de l'apathie, de l'émoussement émotionnel, de la perte d'initiative, et de la perte d'intérêt. Les informations peuvent être recueillies à la fois du côté du patient et de l'aidant principal.

La symptomatologie anxieuse sera effectuée, en supplément et uniquement pour les patients présentant des symptômes anxieux et dépressifs, avec **l'échelle de gravité de l'anxiété de COVI**, qui est une échelle rapide qui évalue globalement ses composantes dans le discours, le comportement, les aspects somatiques (Covi, Lipman et al. 1979). Bien que simple, cette échelle a de bonnes qualités métrologiques.

5 - Evaluation des autres facteurs favorisant les SPCD

- le « fardeau » de l'aidant sera évalué par l'entretien clinique avec l'aidant principal et par la **mini-Zarit** (Revel Da Rocha et al., 2002) ;
- les informations concernant le lieu et le mode de vie, ainsi que tout changement seront recueillis par l'entretien médical ;
- le syndrome dysexécutif comportemental sera évalué par **l'Echelle de Dysfonctionnement Frontal (EDF)** (Lebert et al., 1996). Les grandes fonctions cognitives seront évaluées par la batterie de tests décrite ci-dessus ;
- les autres facteurs médicaux comme les défaillances viscérales seront recueillis lors de l'entretien et l'examen clinique.

G. Evaluation des SPCD

Les troubles du comportement seront évalués à la visite initiale puis à chaque visite de suivi par un entretien clinique avec le patient et un interrogatoire de son accompagnant.
Le **Neuropsychiatic Inventory Réduit *(NPI-R)*** sera complété à chaque visite. L'objectif de cet inventaire est d'obtenir des informations sur la présence de troubles neuropsychiatriques chez des patients atteints d'affections cérébrales. Le NPI-R est un auto-questionnaire directement donné à l'accompagnant. Il n'évalue que la gravité des symptômes et leur retentissement sur l'accompagnant, et non plus leur fréquence d'apparition. Les symptômes neuropsychiatriques sont évalués dans 12 domaines différents : les idées délirantes, les hallucinations, l'agitation, la dépression, l'anxiété, l'exaltation, l'apathie, l'impulsivité, l'humeur, le comportement moteur aberrant, le sommeil et l'appétit.
En supplément et uniquement pour les patients présentant des symptômes anxieux et dépressifs, l'Echelle d'appréciation de la démotivation (EAD) sera également à compléter (Chantoin, Hazif-Thomas et al. 2001). Cette hétéro-évaluation mesure à l'aide de 15 questions la motivation externe et interne du patient, et sera également utilisée en auto-évaluation, afin de mesurer les écarts entre les perceptions du patient et de son accompagnant

Les SPCD recueillis par le NPI-R seront ensuite regroupés dans les 4 catégories suivantes : hyperactivité, symptômes psychotiques, symptômes affectifs, apathie.

H. Evaluation de la cognition sociale

Dans ce travail, la cognition sociale sera évaluée par :

- un test de reconnaissance de l'expression et du genre des visages (annexe 2) : deux séries de visages sont utilisées lors de deux tâches différentes. Dans la première série, des photographies de visages exprimant quatre émotions primaires (joie, peur, colère, dégoût) construites selon une technique de « morphing » entre des visages neutres et des visages exprimant une émotion franche, seront présentées dans un ordre aléatoire. Pour chaque émotion et chaque visage, les quatre images intermédiaires entre le visage neutre et le visage émotionnel représentent une variation émotionnelle de 20 %. Pour chaque photo présentée, le sujet doit choisir une réponse parmi les 5 possibles (neutre, joie, peur, colère ou dégoût). Dans la deuxième série de visages manipulant le genre, un visage « sans genre » a été construit en moyennant autant de visages d'hommes que de femmes. Ainsi, un continuum de 6

images allant d'un visage « sans genre » à un visage sexué a été réalisé. La tâche consistera à décider si le visage présenté est un visage masculin ou féminin. La durée de passation de ces deux épreuves est d'environ 30 minutes (Bediou et al., 2005) ;

- un test de détection de la direction du regard (annexe 2) : des photographies de visages de 8 femmes et de 8 hommes regardant à droite ou à gauche à 5, 10, 15, 20, 25 ou 30° pour un total de 96 images sont présentées de façon randomisée. Le sujet devra décider si le regard est dirigé vers la droite ou vers la gauche (Bediou et al., 2005) ;

- deux tests évaluant les capacités de prise de perspective (annexe 2) :

* ***un test verbal*** estimant les capacités du sujet à décrire ses propres réactions (1ère pers.) et celles de son conjoint (3e pers.) dans différentes situations sociales décrites verbalement et impliquant des émotions sociales ou des situations neutres (Ruby et Decety, 2004) ;

* ***un test visuel*** évaluant les capacités d'attribution d'intentions grâce à une série de bandes dessinées composées de trois images représentant une courte histoire. Chaque histoire met en scène un personnage dont le comportement est sous-tendu par une intention. Le sujet doit désigner parmi 3 images celle qui termine l'histoire de manière logique. Une tâche contrôle sans personnage est administrée afin de vérifier les capacités d'exploration et d'analyse d'une scène visuelle ainsi que les capacités de jugement et d'élaboration d'une réponse adaptée (Brunet et al., 2000).

Ces échelles seront étalonnées dans une population appariée en âge et en niveau d'éducation.
Ces épreuves de cognition sociale seront réalisées à l'inclusion et au suivi à deux ans.

I. Evaluation des témoins

En plus des aidants accompagnant les patients, des témoins, personnes de plus de 50 ans ne présentant pas de maladie de la mémoire et sans lien avec les patients, pourront être recrutés. Leur recrutement permettra de combler le manque de participation des accompagnants. Le nombre d'accompagnants + témoins à recruter sera le même que celui des patients, soit 252.
Les tests qui leur seront proposés seront constitués d'un dépistage cognitif (questionnaire réduit plainte cognitive, Echelle HAD, MMS ; test des 5 mots, test de l'horloge, TMT, praxies graphiques, raisonnement non verbbal) suivi de tâches simples de cognition sociale pour mesurer les capacités des personnes à traiter les informations socioémotionnelles. Pour les couples, un test supplémentaire (TEMP A) sera proposé dans le cadre du dépistage cognitif.
Par ailleurs, ces personnes seront indemnisées en fonction de leur participation : l'évaluation se décompose en deux parties, chacune des parties étant indemnisées 20 Euros, soit 40 Euros au total. (Partie 1 : dépistage cognitif, Partie 2 : Tâches de cognition sociale).

J. Evaluation de l'autonomie

une évaluation des activités instrumentales de la vie quotidienne par l'échelle des IADL(Lawton & Brody, 1969).

K. Evaluation du tempérament affectif

Echelle de tempérament courte TEMPS-A en 39 items(Akiskal et al., 2005; Krebs et al., 2006) passée par l'aidant principal. Elle a été validée en hétéro-questionnaire dans sa version française par Rouch et al. (en cours de publication).

L. Imagerie

Une IRM morphologique pourra être réalisée dans le cadre des explorations habituelles d'un trouble cognitif dégénératif au moment du diagnostic (examen non financé par la recherche). Un examen par IRM ou scanner est réalisé en routine, cependant seul le respect du cahier des charges ci-dessous permettra d'homogénéiser les examens par IRM pour permettre leur exploitation dans le cadre de l'étude. Le respect de ce protocole n'induit cependant pas de coûts supplémentaires.

- une séquence 3 D pondérée enT1 ;
- une séquence T2 axiale ;
- une séquence T2* axiale ;
- une séquence FLAIR axiale.

La méthode VBM (Volumetry Based Morphometry) permettra d'évaluer le volume des structures d'intérêt (cortex, amygdale).

Segmentation des images T_1
La segmentation des images 3D pondérées en T_1 sera réalisée à l'aide du logiciel SPM2 selon la méthode optimisée décrite par Senjem et al. (Senjem et al., 2005). Les principales étapes de la méthode sont :
1) normalisation affine des images pondérées en T1 à l'aide d'un template T1 créé à partir des sujets de l'étude ;
2) segmentation des images de substance grise ;
3) estimation des paramètres de normalisation non-linéaire à l'aide du template de substance grise qui a été réalisé ;
4) application de ces paramètres aux images originales pondérées en T1 de tout le cerveau ;
5) segmentation de l'image normalisée en substance grise.

Un second examen IRM encéphalique volumétrique sera proposé à un an de l'inclusion. L'IRM de contrôle sera réalisée dans les mêmes services de radiologie et selon le même protocole qu'à l'inclusion.
Cet examen permettra d'évaluer la progression d'atrophie régionale (par comparaison avec l'IRM acquise au moment de l'inclusion), afin de déterminer si cette variable est prédictive de l'apparition de SCPD, et de quel type de SCPD.

Par ailleurs, une IRM sera également proposée aux témoins du CHU de Grenoble uniquement (pour raison financière) afin d'étudier de la même façon que les patients atteints, la volumétrie de l'amygdale et de faire les corrélations avec des performances mnésiques pour les différents stimuli émotionnels et le volume de l'amygdale. Seuls les témoins n'ayant aucune contre-indication à l'IRM pourront

participer à cette étude ; contre-indication à l'IRM : matériels ferromagnétiques ou pacemaker, corps étranger intraoculaire, claustrophobie.

M. Prélèvements biologiques

Le prélèvement sanguin de routine dans le cadre du diagnostic étiologique d'un déficit cognitif comporte, selon les recommandations de l'HAS : une numération formule sanguine avec compte plaquettaire, un ionogramme sanguin avec glycémie à jeun et calcémie, une vitesse de sédimentation et une CRP, dosage des SGOT/SGPT, PAL, GammaGT, dosages de vitamine B12 et folates, sérologies TPHA-VDRL, et TSH.

V - Evaluation de la sécurité et procédure de gestion des événements graves ou critiques

A Définitions

A.1 Evénement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

A.2 Effet indésirable

Tout événement indésirable dû à la recherche.
Pour chaque événement indésirable, l'investigateur et le promoteur évaluent son lien de causalité avec la recherche. Tout événement indésirable considéré soit par l'investigateur soit par le promoteur comme ayant un lien de causalité scientifiquement raisonnable avec la recherche est qualifié d'effet indésirable. L'expression « lien de causalité scientifiquement raisonnable » signifie généralement qu'il existe une preuve ou un argument permettant de suggérer, sur le plan scientifique, une relation de cause à effet entre la réaction nocive et non désirée observée et la recherche (à savoir la procédure, la méthode, l'acte ou le produit faisant l'objet de la recherche).
L'événement indésirable dû à la recherche peut être lié, par exemple, aux procédures, aux méthodes, aux actes pratiqués ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

A.3 Evénement indésirable grave

Tout évènement ou effet indésirable répond à la définition de "grave" s'il :
- entraîne la mort ;
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche ;
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation ;
- provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables ;
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

Pour chaque événement /effet indésirable, l'investigateur et le promoteur évaluent son lien de gravité. L'expression «met en danger la vie de la personne» correspond à un événement / effet entraînant une menace vitale immédiate pour la personne qui se

prête à la recherche au moment de l'événement indésirable, et non à un événement / effet qui aurait pu éventuellement entraîner le décès s'il avait été plus sévère. Le jugement médical doit être exercé pour déterminer si l'événement ou l'effet indésirable est grave dans d'autres situations. Les effets ou événements indésirables importants, qui ne mettent pas immédiatement la vie en danger ou qui n'aboutissent pas à un décès ou à une hospitalisation, mais peuvent mettre le sujet en danger ou nécessiter une intervention pour éviter d'évoluer vers l'un des critères ci-dessus, doivent aussi être considérés comme graves.

Dans le cadre du présent protocole, les risques liés à la recherche concernent deux déplacements du patient et de son accompagnant sur le site hospitalier pour :
- entretien avec psychologue et/ou le psychiatre
- réalisation des tests de cognition sociale

En revanche, les contenus des questionnaires et tests administrés au patient et à son accompagnant durant ces deux entretiens ont été validés auparavant, l'évaluation de leur contenu ne fait donc pas l'objet de la présente recherche.
Aucun produit ne sera administré aux patients, et l'ensemble des autres examens paracliniques (IRM, biologie) sont réalisés ici dans la cadre des examens de routine.

B Conduite à tenir par l'investigateur en cas d'événement grave

En cas de survenue d'un événement indésirable grave, l'investigateur doit compléter le formulaire d'événement indésirable grave (cf Annexe X) et doit informer immédiatement le promoteur par fax:

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
FAX: 04 72 11 51 90
Le formulaire doit être signé et daté par un investigateur déclaré

L'investigateur doit se prononcer sur la relation de causalité (cf §B3) entre l'événement indésirable grave et avec la recherche dans sa globalité et, le cas échéant, avec le(s) produit(s) expérimental(aux) et le(s) traitement(s) associé(s).

B.1 Modalités et durée de suivi des personnes suite à la survenue d'évènements indésirables

En cas de survenue d'un évènement indésirable, la personne sera prise en charge de façon appropriée et sera suivi jusqu'à la résolution complète de l'évènement.

B.2 Déclaration des effets graves par le promoteur

Le Promoteur établira également la relation de causalité (cf § B3) entre l'événement indésirable grave et avec la recherche dans sa globalité, par exemple lié à une absence de traitement, événement lié à une procédure de mise en oeuvre dans le cadre de la recherche. Il établira, le cas échéant, la relation la relation de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) traitement(s) associé(s).
En cas de lien raisonnable de l'événement indésirable grave avec la recherche, le(s) traitement(s) associé(s), le promoteur qualifie tous les événements indésirables graves:
- soit en effets indésirables graves attendus,
- soit en effets indésirables graves inattendus.

Caractère attendu ou inattendu de l'effet indésirable grave :
L'évaluation du caractère inattendu d'un effet indésirable se fait sur la base des informations décrites dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur, relatives notamment, le cas échéant, aux actes et méthodes pratiqués au cours de la recherche ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche. Si l'effet indésirable concerne un produit de santé utilisé pour les besoins de l'essai, il convient pour déterminer le caractère inattendu de cet effet, de se référer aux informations contenues dans les référentiels en vigueur si le produit est utilisé conformément à ces référentiels. Les effets indésirables doivent être considérés comme inattendus si l'information relative à la nature, la gravité, la sévérité, la fréquence ou l'évolution de l'effet est différente de l'information de référence de la recherche qui sont pour :
La Recherche : Protocole
Le(s) Traitement(s) associé (s) : Résumé des caractéristiques du produit
Le promoteur déclarera tous les effets indésirables graves inattendus, les faits nouveaux de sécurité et établira un rapport annuel de sécurité conformément à la Loi du 9 Août 2004.

B3 Causalité

La relation de causalité entre l'événement d'une part et la recherche, d'autre part, sera appréciée selon les critères suivants :
Aucune : l'événement est clairement sans rapport avec la recherche (par exemple ne suit pas une séquence chronologique plausible par rapport à la mise en place de la recherche, était présent avant la recherche, a une cause bien définie).
Douteuse : la relation entre l'événement et la recherche parait très peu vraisemblable; elle ne peut cependant être totalement exclue.
Possible: l'événement survient dans une séquence chronologique plausible par rapport à la mise en place la recherche et/ou il s'agit d'un effet connu la recherche, bien qu'il puisse être aussi lié à d'autres facteurs tels que l'état clinique du patient, l'administration concomitante d'autres traitements.
Probable: l'événement survient dans une séquence de temps évocatrice par rapport à la mise en place la recherche, disparaît dès la fin de la recherche et ne peut être raisonnablement dû à d'autres facteurs.

Un événement indésirable est défini par la survenue de toute réaction nocive ou maladie intercurrente, notifié par le patient ou observé par l'investigateur durant l'essai clinique, qu'il soit attribué ou non à l'étude. Ceci inclut les événements non repérés au moment de l'inclusion ou l'aggravation d'événements préexistants.

VI - Localisation de la recherche

A. Recrutement, évaluation clinique et neuropsychologique

Recrutement et évaluation clinique : médecin neurologue, gériatre ou psychiatre de chaque centre ;
Evaluation neuropsychologique : neuropsychologue du service recruteur

Lyon :
- Hôpital Neurologique : service de neurologie D (Pr. Vighetto) et laboratoire de neuropsychologue (Dr Croisille) ;

- Gériatrie : CHLS, Service de médecine gériatrique (Pr. Bonnefoy), Hôpital Antoine Charial (Dr Albrand), Hôpital des Charpennes (Dr Haond), Hôpital Pierre Garraud (Dr Roulleau-Dumont), Hôpital de Cuire (Dr André-Fouet) ;
- Psychiatrie : Hôpital Saint Jean de Dieu, Services de géronto-psychiatrie (Dr Dibie-Racoupeau et Dr Charazac), CH Le Vinatier : Dr Dorey, Psychiatre

Saint-Etienne :
- Service de Neurologie (Pr. Laurent), Hôpital Bellevue ;
- Service de médecine gériatrique (Pr. Gonthier), Hôpital de la Charité

Grenoble :
- Service de Neurologie (Dr Moreaud), Hôpital de La Tronche.

Dijon :
- Service de Neurologie (Pr. Moreau, Dr Rouaud).

Nice :
- Centre Mémoire, psychiatrie (Pr Robert)

Colmar :
- Département de Neurologie (Dr Sellal)

Lille :
- Pôle de Gériatrie (Dr Roche)

Bordeaux :
- Pôle de Gériatrie (Dr HARSTON)

Annecy :
- Pôle de Gériatrie (Dr DEBRAY)

Strasbourg :
- Pôle de Gériatrie (Dr DE PETIGNY)
- Département de Neurologie (Dr BLANC)

B. Evaluation psychiatrique

L'entretien psychiatrique sera réalisé par des psychiatres ou psychologues travaillant dans le domaine de la MA ou des syndromes apparentés :

Lyon :
- Hôpital Saint Jean de Dieu, Services de géronto-psychiatrie (Dr Dibie-Racoupeau et Dr Chavanne) ;
- CH Le Vinatier : Dr Dorey, Psychiatre

Saint-Etienne :

- Service de médecine gériatrique (Pr. Gonthier) : Alain Sagne, psychologue, Hôpital de la charité.

Saint-Chamond :
- Service de Gériatrie, Centre Hospitalier du Pays de Gier (Dr Barrellon)

Grenoble :
- Service de Psychiatrie (Pr. Bougerol) ;
- Service de Médecine Gériatrique (Pr. Couturier) : Equipe de Claudine Montani, psychologue.

Dijon :
- Service de psychiatrie (Dr Ponavoy)

Nice :
- Centre Mémoire, psychiatrie (Pr Robert)

Colmar :
- Département de Neurologie (Dr Sellal)

Lille :
- Service de Médecine Interne Gériatrique

Bordeaux :
- Pôle de Gériatrie

Annecy :
- Pôle de Gériatrie

Strasbourg :
- Pôle de Gériatrie

Les psychiatres ou psychologues se déplaceront sur les lieux de consultations mémoire pour réaliser l'entretien. Une demi-journée par mois et par praticien sera consacrée à cette évaluation. Ce calcul a été effectué à partir de la population (252 patients), du nombre de psychiatres (10) et de la durée d'inclusion (18 mois).

C. Evaluation de la cognition sociale

Les tests évaluant la cognition sociale seront réalisés :

- **à Lyon** par le Dr Catherine Padovan, PhD, psychologue clinicienne et neuropsychologue
- **dans les autres centres** par les neuropsychologues impliquées dans les différents centres investigateurs.

Le Dr Padovan assurera la formation des neuropsychologues de chaque centre à la passation des tests de cognition sociale. Le financement du temps de neuropsychologue nécessaire à la recherche est prévu dans la présente demande.

D. Imagerie

1 - Acquisition des images : par chaque centre investigateur selon le protocole décrit ci-dessus :

Lyon : service de radiologie (Pr. Froment) de l'Hôpital Neurologique et Service de radiologie du CHLS (Pr Cotton)
Saint-Etienne : Service de radiologie de l'hôpital Bellevue
Grenoble : Service de radiologie de l'hôpital de La Tronche
Dijon : Service de radiologie du CHU de Dijon
Nice : Service de radiologie du CHU de Nice
Colmar : Service de radiologie du CH de Colmar
Lille : Service de radiologie du CHRU de Lille
Bordeaux : Service de radiologie du CHU de Bordeaux
Annecy : Service de radiologie du CH d'Annecy
Strasbourg : Service de radiologie du CHU de Strasbourg

2 - Centralisation, traitement, analyses : service de radiologie du CHLS (Dr Cotton), Lyon, et Isabelle Faillenot, ingénieur de recherche en imagerie, service du Pr Laurent

E. Collecte, traitement et analyse des données

Un Attaché de Recherche Clinique recruté dans le cadre de l'étude sera en charge de rassembler l'ensemble des données cliniques et neuropsychologiques.

Le traitement et l'analyse des données cliniques recueillies seront assurés par les investigateurs principaux : les Drs Krolak-Salmon, Rouch et Dorey en collaboration avec l'équipe du POLE IMER des HCL.

L'ensemble des documents écrits sera conservé dans un coffre fermé à clef. Chaque investigateur participera en proportions variables aux travaux de synthèse en fonction du message principal de chaque publication. Les Hospices Civils de Lyon seront cités dans chaque publication en tant que promoteur de ces travaux.

F. Parcours type du patient

1. *Evaluation initiale*

Les patients seront recrutés dans les consultations mémoire des services de neurologie, gériatrie et psychiatrie des CHU de Lyon, Saint-Etienne, Grenoble, Nice, Dijon, Lille et du CH de Colmar.

Temps n° 1 : examen clinique, consultation de mémoire, recueil du consentement du patient et de l'aidant principal (durée : 1h30) ;

Temps n° 2 : consultation psychiatrique : recensement des antécédents psychiatriques (MINI), anamnèse des épisodes de troubles de l'humeur, évaluation de la personnalité (NEO PI-R et SCID II), des tempéraments (TEMPS-A), inventaire des événements de vie, des capacités de résilience (CD-RISC), échelles cliniques (humeur, démotivation) (durée : 2 à 2.5 heures)

Temps n° 3 :
- évaluation neuropsychologique et tests de cognition sociale (durée : 3 heures) ;
- biologie (prise de sang) ;
- imagerie (IRM encéphalique).

Les examens du temps T3 seront réalisés soit en ambulatoire, soit en hospitalisation de jour ou de 24 heures, en fonction de l'organisation habituelle des services. Le délai entre les temps T1 et T3 ne devra pas excéder 6 semaines.

En dehors de l'entretien psychiatrique et des tests de cognition sociale, les autres examens sont habituellement réalisés en routine dans le cadre du bilan diagnostique d'un syndrome démentiel.

2. *Suivi*

Les patients bénéficieront d'une consultation médicale tous les 6 mois (durée : 45 minutes à 1 heure) comprenant, outre l'interrogatoire et l'examen cliniques classiques, le recueil :

- des SPCD (NPI) ;
- des facteurs pouvant les favoriser.
- des mesures d'échelles d'humeur et de démotivation

VII. COORDINATION DE LA RECHERCHE

Les investigateurs principaux auront en charge :

1. la diffusion aux centres investigateurs de la grille de renseignements cliniques validée, du cahier d'observation, et de l'ensemble du protocole ;

2. l'organisation de réunions permettant l'uniformisation de l'évaluation de la personnalité, du recueil des événements de vie, de la passation des tests de cognition sociale, ainsi que les réponses à toute question concernant l'ensemble du protocole ;

3. la confrontation et l'analyse des données cliniques, neuropsychologiques et psychiatriques ;

4. la diffusion des bilans réguliers de l'avancée des travaux ;

5. l'organisation d'une réunion annuelle des investigateurs.

VIII. ANALYSES STATISTIQUES

La base de données sera gérée au Pôle IMER (Virginie Dauphinot, ingénieur biostatisticien dédié à la recherche des 3 CMRR de Rhône-Alpes). Les analyses seront réalisées par les investigateurs principaux en collaboration avec le Pôle IMER des HCL (Virginie Dauphinot, Dr Schott). Les analyses seront menées à l'aide des logiciels SAS et SPSS. Des analyses descriptives des différentes variables seront d'abord réalisées.

Pour répondre à chacun des objectifs, des analyses univariées puis multivariées, permettant de prendre en compte les facteurs de confusion, seront réalisées :

A. Objectif principal

Mesure de l'association entre personnalité (trouble et trait) et survenue des SPCD :

→ Analyses exploratoires (par exemple ACP, AFC) et modèles de régression logistique : lien type de personnalité et type de SPCD

→ Modèles de régression logistique (variables à expliquer binaires : présence ou non des variables Hyperactivité (HYP), symptômes psychotiques (SP), symptômes affectifs(SA), apathie(APA) issues de la NPI-R ;) et linéaires (variables à expliquer continues : intensité des troubles)

→ Modèles de survie (modèle de Cox) : prise en compte de la survenue des SPCD au cours des différents suivis.

B. Objectifs secondaires

1- a- Tests de cognition sociale à l'inclusion :
- Analyses exploratoires : → définir des typologies de patients
- Relation entre type de personnalité et performances aux tests de cognition sociale → modèles de régression linéaire ;

1- b- Relation entre performances aux tests de cognition sociale à l'inclusion et risque de survenue de SPCD → modèles de régression logistique et modèles de survie ;

2- Relations entre type de SPCD et distribution de l'atrophie cérébrale régionale à l'IRM → méthodes de corrélations à l'aide de logiciels spécifiques de traitement d'image (logiciel SPM).

IX. REGLES DE PUBLICATION

Les résultats de l'étude feront l'objet de présentations orales lors de réunions scientifiques et de publications écrites. La détermination des auteurs et de leur ordre sera établie d'un commun accord entre les investigateurs ayant participé activement au recueil et à l'analyse des données, et qui auront participé à la rédaction des articles. Des analyses ancillaires pourront être conduites par chaque investigateur en fonction de ses centres d'intérêt.

Les investigateurs qui auront contribué à l'étude par leur apport de données et qui ne figureront pas parmi les auteurs seront nommément mentionnés dans le groupe « PACO ». Chaque publication fera mention du financement de la recherche par le PHRC et de sa promotion par les HCL.

X. ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES

L'étude sera conduite conformément aux lignes directives des Bonnes Pratiques Cliniques françaises et européenne, la déclaration d'Helsinki dans sa dernière version (Edimbourg 2000, Washington 2002, Tokyo 2005) ainsi qu'aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation), Guideline for Good Clinical Practice.

Conformément à la loi n° 2004.806, l'avis d'un Comité de Protection de Personnes (CPP) sera sollicité (CPP Sud Est III). Préalablement à l'inclusion, les patients et leur entourage recevront une information complète sur l'étude et une notice écrite d'information. Leur consentement écrit, libre et éclairé sera recueilli après que l'investigateur ou un médecin qui le représente leur aura fait connaître l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée, les bénéfices ou les retombées attendus ainsi que les contraintes et les risques prévisibles (y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme).

L'autorisation écrite sera également donnée par la personne de confiance préalablement désignée (selon l'article L1111-6 du code de la santé publique), à défaut de celle-ci par la famille ou à défaut par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables (aidant principal).

Cette recherche ne comporte pas de risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain, dans ces conditions, il ne devrait pas y avoir lieu de solliciter le conseil de famille ou le juge des tutelles.

Un examen médical préalable à l'inclusion sera réalisé et ses résultats seront communiqués au médecin du choix du patient.

Deux exemplaires des formulaires d'information et de recueil de consentement seront signés par le patient et par l'investigateur. Un exemplaire sera remis au patient et l'autre sera conservé dans le dossier médical source du patient pendant une durée de 15 ans.

Avant la mise en œuvre du protocole, le promoteur soumettra l'étude à l'AFSSAPS. L'étude ne pourra débuter qu'après avis favorable du CPP et autorisation de l'AFSSAPS.

Conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004), une déclaration à la Commission Informatique et Liberté sera faite dès obtention d'un avis favorable du Comité Consultatif de Traitement de l'Information en Matière de Recherche Biomédicale.

Les données (données de santé et données génétiques) seront informatisées et traitées de façon anonyme et confidentielle sur un système sécurisé.

Conformément aux dispositions du code de la santé publique, le promoteur de l'étude a souscrit une assurance responsabilité civile auprès de la compagnie Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle (SHAM), sous le numéro de contrat 126958.

XI TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE.

11.1. Cahiers d'observation

Toutes les informations requises par le protocole seront transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues (données cliniques ou paracliniques). Les données seront copiées de façon nette et lisible.

11.2. Documents source

Les documents sources sont l'ensemble du cahier patient comportant les différents questionnaires pour le suivi en ambulatoire. Ces documents seront conservés afin d'en permettre la vérification lors des visites de contrôle, d'audits ou d'inspection.

11.3. Archivage

Un exemplaire du cahier d'observation sera conservé par l'investigateur pour ses propres dossiers. L'investigateur gardera toutes les observations ainsi que le consentement signé par les parents du patient et le patient pendant 15 ans.

XII ASSURANCE QUALITE

12.1. Contrôle de qualité des données

Un Attaché de Recherche Clinique de la Direction de la recherche clinique des HCL sera chargé d'inspecter les cahiers d'observation à intervalles réguliers, pendant l'étude pour vérifier l'adhérence au protocole, ainsi que la conformité aux documents source, la cohérence des données, et l'adhérence aux règlements sur la conduite de la recherche clinique.
L'attaché de Recherche Clinique mandaté doit avoir accès aux dossiers médicaux du patient et autres dossiers en rapport avec l'étude requis pour vérifier les cahiers d'observation de l'étude.

12.2. Monitorage

Les visites de monitorage seront réalisées régulièrement, en fonction des inclusions.

XIII FAISABILITE ET ATOUTS DES EQUIPES

La file active annuelle de l'ensemble des médecins incluant les patients dans l'étude dans les CHU de Lyon, Saint-Étienne, Grenoble et Dijon est de 1800 patients atteints de MA et 400 patients atteints de MCI, à laquelle on rajoutera les patients recrutés à Bordeaux, Nice, Colmar et Lille. Ainsi, le nombre de patients nécessaire à l'étude (254) est compatible avec l'activité des équipes participantes.

Les services impliqués dans l'inclusion et l'évaluation neuropsychologique font partie des CM2R de Lyon, Saint-Étienne, Grenoble, Nice, Dijon, Lille et Bordeaux, ainsi que du service de neurologie de Colmar, ce qui reflète leurs compétences diagnostiques.

Les compétences des équipes de géronto-psychiatrie sont reconnues, en particulier pour l'évaluation de la personnalité et des SPCD (Auguste et al., 2006). La grande expertise de l'équipe du Pr Robert à Nice dans le domaine des SPCD est permettra d'enrichir la réflexion et l'interprétation des résultats de l'étude. L'implication de l'équipe d'accueil universitaire « Santé, individu, société » (Université Lyon 2) viendra conforter l'analyse et la réflexion autour des résultats. La gestion de la cohorte et les analyses statistiques seront réalisées par les médecins épidémiologistes et biostatisticiens ayant une expérience adaptée.

La compétence des investigateurs référents pour l'évaluation de la cognition sociale est démontrée (Krolak-Salmon et al., 2004). Leur implication dans l'unité INSERM 821 leur permettra de collaborer à l'analyse des mesures de volume cérébral en IRM et au développement de méthodes optimisant cette analyse. Mme Hénaff, ingénieur de recherche INSERM U821, a présenté un projet d'interface INSERM-HCL pour coordonner la recherche sur la cognition sociale dans cette étude.

Une neuropsychologue et un ARC se consacreront à la coordination de l'évaluation clinique, à la collecte des données, ainsi qu'à la transmission des diverses questions posées par les investigateurs aux responsables de l'étude, ce qui conditionne la réussite du projet.

L'interdisciplinarité des différents investigateurs est réelle (médecins neurologues, gériatres, psychiatres, radiologues, épidémiologistes, biostatisticiens, chercheurs, neuropsychologues). Globalement, le niveau de publications dans le domaine de la MA et des syndromes apparentés est international. L'ensemble des coûts induits par la recherche est pris en compte dans le budget demandé dans le présent document et les co-financements.

XIV. RESULTATS ATTENDUS ET RETOMBEES DU PROJET

Nous attendons des corrélations entre les traits ou troubles de personnalité antérieure et le risque et le type de SPCD survenant au cours de la MA. Les

performances aux tests de cognition sociale (reconnaissance des traits faciaux et prise de perspective) pourraient être corrélées à certains traits de personnalité et au risque de SPCD ultérieurs. Enfin, ces paramètres cognitifs sociaux pourraient être corrélés au volume cérébral régional (cortex pré-frontal, cortex temporal externe, amygdale), lui-même corrélé au risque de développement ultérieur de SPCD.

La retombée principale escomptée de l'étude est de mieux identifier, à partir d'une évaluation combinée de la personnalité, des performances en cognition sociale et de la mesure d'atrophie cérébrale, les patients atteints de MA à risque de développer des SPCD. Cette approche pourrait aider à anticiper et prendre en charge précocement ces troubles, et favoriser la prévention des situations de rupture familiale.

Cette étude vise également à :

a/ mieux comprendre les répercussions de la MA aux stades précoces sur le comportement social ;

b/ rechercher des corrélats neuro-anatomiques des SPCD ;

c/ établir une banque régionale de données cliniques, neuropsychologiques, psychiatriques, neuro-radiologiques et biologiques avec suivi longitudinal de la cohorte ;

d/ structurer les interactions coopératives inter-régionales et inter-spécialités dans le domaine de la maladie d'Alzheimer.

XIII. CALENDRIER

ACTIVITES	TEMPS (mois)														INTERVENANTS
	T0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	64	66	72	78	
Inclusion Patients MA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				Investigateurs cliniciens
Examen psychiatrique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				Investigateurs psychiatres psychologues
Evaluation cognition sociale				X												
Evaluation autonomie et tempérament				X												
Suivi clinique			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Investigateurs cliniciens
Saisie des données		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ARC
Analyse globale													X	X	X	PKS, IR, JMD, AMS, Pôle IMER
Rapport d'étude															X	PKS, IR, JMD
Rédaction publications													X	X	X	PKS, IR, AV, JMD, AMS, BL, OM, OR, FDR, MH, PHR, SRH, autres

AMS : Anne-Marie Schott, ARC : Attaché de Recherche Clinique, AV: Alain Vighetto, BL : Bernard Laurent, IMER Information médicale, évaluation et recherche, FDR : Florence Dibie-Racoupeau, IR : Isabelle Rouch, JMD : Jean-Michel Dorey, MH : Marie-Anne Hénaff , OM : Olivier Moreaud, OR : Olivier Rouaud, PKS : Pierre Krolak-Salmon, PHR : Philippe Robert, SHR : Sandrine Richard-Harston

XIV. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DES MOYENS DEMANDES

Personnel

- Assistant de Recherche Clinique : L'ARC assurera le suivi de l'inclusion des patients, le contrôle de la qualité des données, pourra répondre aux questions des investigateurs relevant de sa compétence, pourra apporter une aide logistique et saisir les données dans les CHU et CH. Pour assurer une telle tâche, 1 ETP paraît nécessaire sur la durée de l'étude, dont 0,4 ETP financé par les co-financements.

- Neuropsychologue coordinateur

Il apparaît indispensable qu'un(e) neuropsychologue puisse coordonner l'évaluation neuropsychologique et psychiatrique, ainsi que la passation des tests de cognition sociale qui seront réalisés par les (neuro)psychologues ou étudiants investis dans chaque centre, et réaliser lui-même une partie des tests. Cette personne assurera la

formation des intervenants à ces tests spécifiques sur le logiciel mis au point dans l'unité INSERM 821. Pour assurer une telle tâche, 0,5 ETP sur 2 ans paraît nécessaire.

- Vacations de neuropsychologue dans chaque centre (1 ETP sur 2 ans)

Afin d'améliorer le déroulement des évaluations, des neuropsychologues vacataires seront embauchés pour réaliser les bilans neuropsychologiques, la NEO-PIR et les tests de cognition sociale dans les différents centres ; 0,5 ETP sur 2 ans seront financés par les co-financements (France Alzheimer).

Equipement

- Postes informatiques

Un poste doit être dédié à la gestion globale de l'étude par l'ARC et la neuropsychologue coordinatrice. Huit autres postes seront nécessaires à la passation des tests de cognition sociale réalisés dans les différents centres. Ces postes seront entièrement financés par les co-financements de PACO.

Fonctionnement

- Tests / batteries

Il n'y a pas de surcoût impliqué par l'évaluation neuropsychologique permettant le diagnostic de la maladie, ou de surcoût impliqué par les tests de cognition sociale qui émanent de travaux publiés notamment par l'unité INSERM 821. Les tests explorant les traits de personnalité (16 NEO-PIR) doivent être achetés et distribués dans les 5 CHU. Des frais seront liés à la formation des psychologues ainsi qu'à la passation et à l'interprétation de la NEO-PIR.

- Cahiers d'observation

Environ 260 cahiers d'observation/tests seront imprimés et distribués dans les 7 CHU et CH.

- Frais de missions
  - ARC : déplacements dans les 7 CHU et CH
  - Neuropsychologue coordinateur : déplacements dans les 7 CHU et CH, et participations à des congrès
  - Médecins : quelques frais de déplacement des médecins coordonnateurs seront pris en charge.
- Gestion de base de données et analyses statistiques

Un budget conséquent est alloué à ce poste car la gestion de la base de donnée doit être optimale, et les analyses statistiques seront sophistiquées, ce qui relève de la compétence d'un service spécialisé.

REFERENCES

Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia (2007). Results from the European Alzheimer Disease Consortium (EADC): Part 1. Dement Geriatr Cogn Disord 24(6):457-463.

Archer N, Brown RG, Reeves SJ, Boothby H, Nicholas H, Foy C, Williams J, Lovestone S.Premorbid personality and behavioral and psychological symptoms in probable Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2007 Mar;15(3):202-13.

Association AP (1994) Diagnostic and Statisticial Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). In. Washington.

Auguste N, Federico D, Dorey JM, Sagne A, Thomas-Anterion C, Rouch I, Laurent B, Gonthier R, Girtanner C (2006) Particularites semiologiques des symptomes comportementaux et psychologiques de la demence en fonction de la personnalite anterieure, de l'environnement familial et de la severite de la demence. Psychol Neuropsychiatr Vieil 4:227-235.

Barbeau E, Didic M, Tramoni E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M (2004) Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. Neurology 62:1317-1322.

Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Rouch I, Letenneur L, Dartigues JF (1999) Neuropsychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily living and prediction of dementia. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 54:293-303.

Bediou B, Krolak-Salmon P, Saoud M, Henaff MA, Burt M, Dalery J, D'Amato T (2005) Facial expression and sex recognition in schizophrenia and depression. Can J Psychiatry 50:525-533.

Benoit M, Brocker P, Clement JP, Cnockaert X, Hinault P, Nourashemi F, Pancrazi MP, Portet F, Robert P, Thomas P, Verny M (2005) Les symptomes psychologiques et comportementaux de la demence: description et prise en charge. Rev Neurol (Paris) 161:357-366.

Benoit M, Staccini P, Robert PH, Brocker P, Benhamidat T, Bertogliati C, Lechwski L, Andrieu S, Velas B (2003). Fréquence et analyse factorielle des troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer. Rev Med Interne 24(3):319s-324s.

Berr C, M; MS, Touchon J, Fabrigoule C, Bernard M, De Rotrou J, Puel M, Verny J, Legrain S, B Dubois B (2006) Free and Cued Recall Test in memory clinics: a good predictor of conversion to AD or a marker of prodromal AD ? In: International Conference of Alzheimer's disease. Madrid.

Bouvard M, Fontaine-Buffe M, Cungi C, Adeleine P, Chapoutier C, Durafour E, Bouchard C, Cottraux J (1999) Etude preliminaire d'un entretien structure des troubles de la personnalite: le SCID II. Encephale 25:416-421.

Brandt J, Campodonico JR, Rich JB, Baker L, Steele C, Ruff T, Baker A, Lyketsos C (1998) Adjustment to residential placement in Alzheimer disease patients: does premorbid personality matter? Int J Geriatr Psychiatry 13:509-515.

Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Decety J (2000) A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. Neuroimage 11:157-166.

Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y (1990) Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux : Performances et dynamique de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'études. Acta Neurologica Belgica:207-217.

Chatterjee A, Strauss ME, Smyth KA, Whitehouse PJ (1992) Personality changes in Alzheimer's disease. Arch Neurol 49:486-491.

Clement JP, Darthout N, Nubukpo P (2003) Evenements de vie, personnalite et demence.. Psychol Neuropsychiatr Vieil 1:129-138.

Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F (1997) Development and contribution to the validation of a brief French version of the Yesavage Geriatric Depression Scale.91-99.

Cohen-Mansfield J (1989) Agitation in the elderly. Adv Psychosom Med 19:101-113.

Costa PT, McCrae RR (1992) NEO PI-R: Professional manual. Odessa.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 44:2308-2314.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. Aug;6(8):734-46.

Féline A, Guelfi J, Hardy P (2002) Les troubles de la personnalité. Paris.

Fernandez-Duke D, Black SE (2005) Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. . Neuropsychologia 43:1673-1687.

Ferreri M, Vacher J, Tawil S, Alby JM (1987) Facteurs événements et dépression : le questionnaire EVE, une nouvelle approche de méthodologie.

Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N (1996) Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int Psychogeriatr 8 Suppl 3:497-500.

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:189-198.

Frith CD, Frith U. Social cognition in humans. Curr Biol. 2007 Aug 21;17(16):R724-32.

Gonzalez-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC (1999) The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. Int J Geriatr Psychiatry 14:701-710.

Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR (2002) Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. Brain 125:752-764.

Helmer C, Peres K, Letenneur L, Guttierez-Robledo LM, Ramaroson H, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF (2006) Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. Dement Geriatr Cogn Disord 22:87-94.

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 140:566-572.

Kohler CG, Anselmo-Gallagher G, Bilker W, Karlawish J, Gur RE, Clark CM (2005) Emotion-discrimination deficits in mild Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 13:926-933.

Kolanowski A, Litaker M (2006) Social interaction, premorbid personality, and agitation in nursing home residents with dementia. Arch Psychiatr Nurs 20:12-20.

Krolak-Salmon P, Henaff MA, Vighetto A, Bertrand O, Mauguiere F (2004) Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: a depth electrode ERP study in human. Neuron 42:665-676.

Lavenu I, Pasquier F (2005) Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a longitudinal study. Dement Geriatr Cogn Disord 19:37-41.

Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people : self-maintaining and instrumental activities of daily living.179-186.

Lebert F, Pasquier F, Petit H (1996) Evaluation comportementale dans la démence de type Alzheimer par le questionnaire de dyscontrôle comportemental. Presse Med 25:665-667.

Low LF, Brodaty H, Draper B (2002) A study of premorbid personality and behavioural and psychological symptoms of dementia in nursing home residents. Int J Geriatr Psychiatry 17:779-783.

Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC (2000) Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. Am J Psychiatry 157:708-714.

Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S (2002) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. Jama 288:1475-1483.

McCrae RR, Costa PT, Jr. (1987) Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. J Pers Soc Psychol 52:81-90.

Michel E, Robert PH, Boulhassass R, Lafont V, Baudu C, Bertogliati C, Goni S (2005). Validation de la version réduite de l'inventaire neuropsychiatrique. Rev Geriatr 30(6): 385-390.

Meins W, Frey A, Thiesemann R (1998) Premorbid personality traits in Alzheimer's disease: do they predispose to noncognitive behavioral symptoms? Int Psychogeriatr 10:369-378.

Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P, Robert PH, Malandain G, Bussiere F, Darcourt J.Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. Neuroimage. 2001 May;13(5):896-902.

Myslinski M (1994) Permanence des organisateurs de la vie mentale adulte sous la présentation déficitaire de la femme âgée. Psychol Med 26:365-367.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol:303-308.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie KR, M., Thal,L. & Winblad,B. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 58:1985-1992.

Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A (1987) Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. J Clin Psychiatry 48 Suppl:9-15.

Reitan RM (1979) Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Tucson, AZ.

Revel Da Rocha V, Haritchabalet I, Kervinio C, Drode MS, M. , Geny C, Placines B, Roux C, Albert D, DelafournièreF., J.-F. D (2002) Construction d'une échelle

simplifiée pour la détection en médecine générale du fardeau de l'aidant d'une personne âgée dépendante,. L'année gérontologique 16:131-137.

Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, Caci H, Borg M, Brocker P, Bedoucha P. The Apathy Inventory: assessment of apathy and aware ness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairement (2002). Int J Geriatr Psychiatry 17: 1099-1105.

Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Mahieux F, Legrain S, Dubois B. Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy (2006) . Dement Geriatr Cogn Disord 21: 192-197.

Robert PH, Benoit M (2001) Bases neuroanatomiques des comportements et émotions (2001). Encycl Med Chir Psychiatrie. Elsevier SAS. Paris.

Robert PH, Médecin I, Vincent S, Staccini P, Cattelin F, Goni S (1998) L'inventaire Neuropsychiatrique : validation de la version Française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez les sujets déments. L'année Gérontologique 5:63-87.

Ruby P, Decety J (2004) How would you feel versus how do you think she would feel? A neuroimaging study of perspective-taking with social emotions. J Cogn Neurosci 16:988-999.

Senjem ML, Gunter JL, Shiung MM, Petersen RC, Jack CR, Jr. (2005) Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. Neuroimage 26:600-608.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.

Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K, Marder K, Sano M, Devanand D, Albert SM, Bylsma F, Tsai WY (1997) Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. Jama 277:806-812.

Strauss ME, Lee MM, DiFilippo JM (1997) Premorbid personality and behavioral symptoms in Alzheimer disease. Some cautions. Arch Neurol 54:257-259.

Stroop J (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of experimental Psychology 18:643-662.

Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, Mendez MF, Chen ST, Cummings JL.Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 2003 Feb;160(2):341-9.

Swearer JM, Drachman DA (1996) Caretaker Obstreperous Behavior Rating Scale. Int Psychogeriatr 8 Suppl 3:321-324.

Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud F, Kalafat M, Calicis F, Adam F (2004) L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). . In: L'évaluation des troubles de la mémoire (Solal, ed). Marseille.

Washburn AM, Sands LP (2006) Social cognition in nursing home residents with and without cognitive impairment. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 61:P174-179.

Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Bennett DA (2006) Childhood adversity and psychosocial adjustment in old age. Am J Geriatr Psychiatry 14:307-315.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO (1982) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 17:37-49.

ANNEXE II : PROTOCOLE CLEM

Co-LEsions dans la Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

CLEM

Multicenter and prospective cohort study

COORDONATING INVESTIGATOR

Pr Pierre Krolak-Salmon

PU-PH

Neurologue-Gériatre

Hospices Civils de Lyon - Hôpital des Charpennes

27, rue Gabriel Péri

69 100 Villeurbanne

Phone: 04.72.43.31.13

E-mail: pierre.krolak-salmon@chu-lyon.fr

STUDY COORDINATOR

Nawele Boublay

Project Manager

Hospices Civils de Lyon - Hôpital des Charpennes

27, rue Gabriel Péri

69 100 Villeurbanne

Phone: 04.27.85.63.02

E-mail: nawele.boublay@chu-lyon.fr

SPONSOR

Hospices Civils de Lyon

3 quai des célestins

69229 Lyon cedex 02

RECRUITING CENTERS : SEE APPENDIX 9

CONTRIBUTORS

Department	Name
- Imaging MRI, HCL - Imaging SPECT-DaTscan - Université de Strasbourg, IPB-ICube, Strasbourg - Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Paris - CATI (Centre d'acquisition et de traitement Automatisé des Images)	- Pr François Cotton - Pr Scheiber Christian - Dr Jean-Paul Armspach - Pr Stephane Lehericy - Jean-François Mangin
-Biology,Hospices Civils de Lyon - NeuroBiotech	- Dr Armand Perret-Liaudet - Nathalie Duffay
Epidemiology Hospices Civils de Lyon	Pr Anne-Marie Schott

List of abbreviations

AD	Alzheimer's disease
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
ADL	Activities of Daily Living
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments French Agency for the Safety of Health Products
ARWMC	Age-Related White Matter Changes
BREF	Batterie Rapide d'Efficience Frontale
CDR	Clinical Dementia Rating scale
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMRR	Centre de Mémoire, de Ressources et de Recherche
CPP	Comité de Protection de Personnes (French Committee)
CSF	Cerebro-Spinal fluid
CRA	Clinical Research Associate
CRF	Case Report Form
CVD	Cerebro Vascular Disease
DAD	Disability Assessment for Dementia
DLB	Dementia with Lewy Body
DO	Denomination Objet
DMS	Delayed Matched to Sample
EDF	Echelle de Dysfonctionnement frontal
FCRT	Free and Cued Recall Test
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
LBD	Lewy Body Dementia
LP	Lumbar Puncture
MCI	Mild Cognitive Impairment
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MMSE	Mini-Mental State Examination
MTA	Medial Temporal Atrophy
NPI	NeuroPsychiatric Inventory
PET	Positron Emission Tomography
RL/RI 16	Rappel Libre/Rappel Indicé 16 mots
SAE	Side Adverse Event
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
TMT	Trail Making Test
VBM	Voxel Basel Morphometry
VD	Vascular Dementia

CONTENTS

1 Summary of the study 3
2 Rational 8
3 GENERAL DESCRIPTION AND SCIENTIFIC JUSTIFICATION 9
3.1 Background 9
3.2 Scientific justification of the study 17
3.3 Population 20
3.4 Establishment of an independent monitoring committee 20
3.5 Differences from the usual care: 20
4 OBJECTIVES AND ENDPOINTS 21
4.1 Objectives 21
4.2 Endpoints 21
5 POPULATION OF THE STUDY 23
5.1 Inclusion criteria 23
5.2 Non inclusion criteria 24
5.3 Sample size 24
5.4 Temporary discontinuation 25
5.5 Treatment given to people who are suitable for research 25
6 CONDUCT OF STUDY 26
6.1 Study design 26
6.2 Patients inclusion 26
6.3 Feasibility 27
6.4 Follow-up visits 27
6.5 Description and Application of study procedures 28
6.6 Study duration 33
6.7 Table summarising participants' follow-up 33
6.8 Acceptable limits 34
6.9 Expected Adverse effects 34
7 DATA COLLECTION 34
8 Instructions for collecting data 34
8.1 Data to collect 35
9 Safety parameters 36
9.1 Definitions 36
9.2 Obligations Of The Investigator 38
9.3 Obligations of the sponsor 38
10 ANALYSIS 38
10.1 Data analysis 38
10.2 Statistic analysis 42
10.3 Statistical significance level 43
10.4 Management of changes to the initial statistical 43
10.5 Patients included in the analysis 43
10.6 Missing data 44
11 ACCESS TO INFORMATION AND MEDICAL RECORDS 44
11.1 Source Documents 44
11.2 Access to data 44
11.3 Confidentiality of data 44
12 QUALITY CONTROL AND ASSURANCE 45
12.1 Monitoring 45
12.2 Quality control 45
12.3 Audit and inspection 45
13 ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS 46
13.1 Legal And Ethical Considerations 46
13.2 Signature and Informed Consent 46

13.3 Amendments to the protocol....47
13.4 Participation in other research....48
14 DATA PROCESSING AND STORAGE OF DOCUMENTS....48
14.1 Data processing....48
14.2 Storage of documents....48
15 INSURANCE....49
16 BIBLIOGRAPHY....49
17 APPENDICES....57

Co-LEsions dans la Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

CLEM

Multicenter and prospective cohort study

2 Rational

One of the crucial challenges for the future of Alzheimer's disease (AD) therapeutic approaches in elderly is to target the main pathological process responsible for disability and dependency. However, a progressive cognitive impairment occurring after the age of 70 is often related to mixed lesions of neurodegenerative and vascular origins. Whereas young patients are mostly affected by pure lesions, aging favors the occurrence of co-lesions of AD, vascular and Lewy body types. Pure DLB and AD are distinct disorders but they often coexist in old age patients, the Abeta pathology of DLB/AD cases being different to that observed in patients with AD alone. Vascular dementia (VD) and AD with cerebrovascular disease (AD+CVD) are the leading causes of dementia next to AD alone. Lack of consensus persists about the diagnosis criteria for VD and AD+CVD, due in part to their clinical, pathological heterogeneity and the multiple pathological subtypes.

We do not know the precise role and weight of each brain lesion type in the disability progression in elderly. To target the actual pathological process, we need to disclose the functional weight of AD, Lewy body and vascular lesion types in elderly. Most of the studies report on functional and clinical abnormalities in patients with pure pathologies. Thus, co-morbid processes involved in the transition from an independent functional status to disability in the elderly with co-lesions still remain to be elucidated. Neuropathological examination often performed at late stages cannot answer this question at mild or moderate stages.

Brain MRI, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) with DaTscan® and CSF biomarkers help routinely in performing the diagnosis of pure or mixed lesions responsible for dementia. The topography of the atrophy in MRI helps to provide information about the etiological diagnosis. Medial temporal lobe atrophy on MRI has good discriminatory power for AD compared to DLB and VD in pathologically confirmed cases. DaTscan® SPECT presents with good sentitivity and specificity at early stages of DLB. The good diagnosis value of CSF biological markers has led recently to their inclusion in the research diagnosis criteria of AD. Low Aβ1-42 and high levels of total tau and hyperphosphorylated tau isoforms appear to be the most sensitive and specific CSF biomarkers. Aβ1-42 is lowered in AD, as well as in other neurodegenerative diseases like DLB, VD. The combination of MRI, particularly medial temporal atrophy measures and vascular lesions on FLAIR MRI sequences,

SPECT and CSF biomarkers seem to be of incremental value for the diagnosis AD, VD, DLB and mixed profiles.

The aim of this study is to identify the biomarkers (MRI, SPECT-DaTscan® and CSF), and their combination, that are the most predictive of functional disability in elderly presenting with a progressive cognitive decline related to AD, DLB, VD and all mixed patterns.

3 GENERAL DESCRIPTION AND SCIENTIFIC JUSTIFICATION

3.1 Background

3.1.1 Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and dementia with Lewy body

Age is the strongest risk factor for dementia (McDowell 2001). As the populations of Western countries age, the incidence and prevalence of dementia will rise significantly. The exponential relationship between age and the prevalence of dementia, combined with the increasing number of people surviving into old age, is driving upward the prevalence of AD and related diseases, particularly DLB and VD.

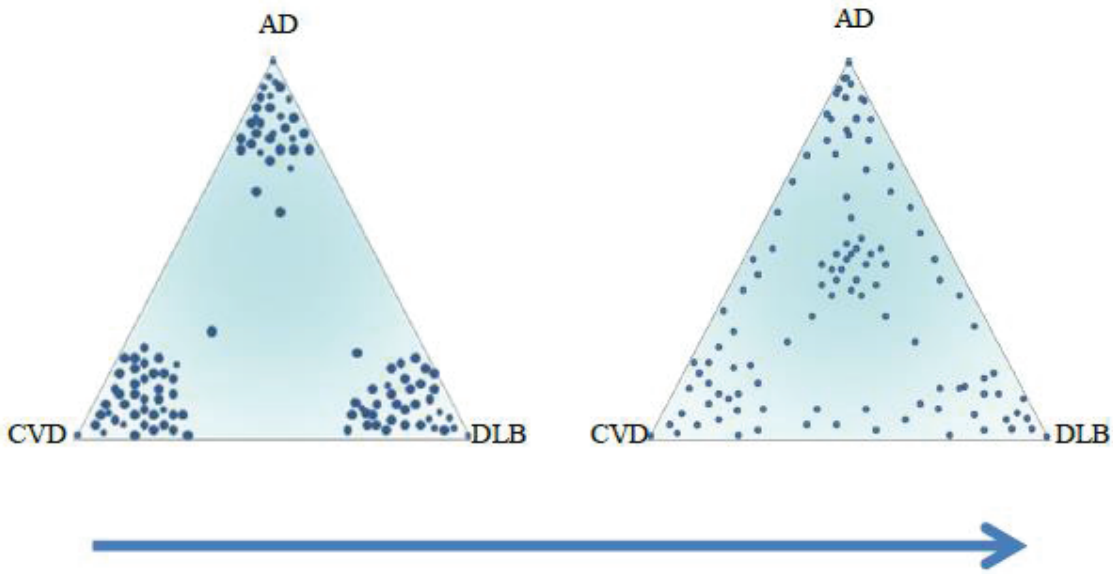
Alzheimer's disease (AD), the most frequent neurodegenerative dementia, is marked pathologically by plaques composed of amyloid ß peptides (Aß) surrounded by dystrophic neuritis, neurofibrillary tangles composed of hyperphosphorylated tau, with activated microglia and reactive astrocytes, neuronal and synaptic loss. These lesions lead to neural loss and brain atrophy (Hardy and Selkoe 2002). Amnestic presentation including impairment of learning and recall of recently learned information is the most common syndromic presentation of AD at the mild cognitive stage (Albert, DeKosky et al. 2011), in combination with some cognitive dysfunction in at least one other cognitive domain and some functional decline at the dementia stage (McKhann, Knopman et al. 2011).

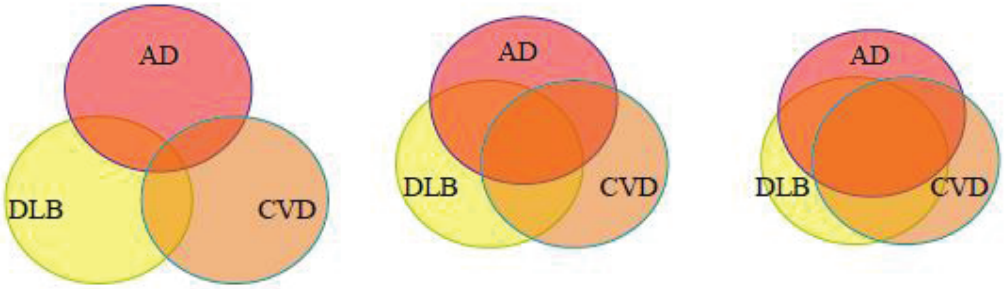
Dementia with Lewy bodies (DLB) is marked by fluctuating cognition, early well-formed hallucinations, delusions and paranoia, parkinsonism, other supportive clinical features such as sensitivity to neuroleptics and REM sleep behavior disorders (McKeith, Dickson et al. 2005).

Cerebrovascular disease (CVD) is the second or third most common cause of acquired cognitive impairment and dementia, and it often contributes to cognitive decline in neurodegenerative dementias. Different cerebrovascular diseases must be considered, i.e. multi-infarct dementia, post-stroke dementia, subcortical ischemic vascular disease (O'Brien, Erkinjuntti et al. 2003). Current criteria for vascular dementia are not interchangeable, whereas the sensitivity and specificity of the proposed diagnostic criteria are variable. (Wiederkehr, Simard et al. 2008). None of the criteria sets for VD distinguish mixed dementia. For the most part, none of these criteria sets have been satisfactorily validated. Combined to clinical signs and symptoms, brain MRI is the imaging method of choice for in vivo assessment of CVD (Pohjasvaara, Mantyla et al. 2000).

3.1.2 *Co-lesions*

Whereas young patients are mostly affected by pure lesions, aging favors the occurrence of co-lesions of Alzheimer, vascular and Lewy types.





Diseases are often intertwined, rarely pure in the elderly. The etiological diagnosis is difficult when patients have symptoms suggestive of various diseases

Current disease-based classifications are based on discrete entities, such as AD, DLB and VD, but mixed pathologic factors are common in the older brain and contribute to dementia and cognitive impairment (Schneider, Arvanitakis et al. 2007). Coexisting pathological changes, often vascular and Lewy bodies may lower the burden of Alzheimer's-type pathological features that are required to produce dementia and thus, are potential confounders in an analysis of interactions between Alzheimer's-type pathological changes and age. Older persons with dementia have fewer

Alzheimer's-type pathological features at death than younger persons with dementia (Prohovnik, Perl et al. 2006). It may be important to consider, in vivo in the elderly, non-AD pathology such as Lewy bodies and CVD concurrently to AD pathology. A higher load of cerebrovascular pathology or other non-AD pathology may account for the reduced association between clinical diagnosis of AD and AD pathology with older age (Savva, Wharton et al. 2009). Among the persons who die with dementia, the distribution of Alzheimer's-type pathological features remains roughly constant with increasing age and consequently, there is a decline in the association between the burden of Alzheimer's-type pathological features and dementia. With increasing age, there is a decrease in the ability to predict dementia on the basis of the burden of neuritic plaques in the hippocampus and neocortex and of neurofibrillary tangles in the hippocampus (Savva, Wharton et al. 2009).

The accuracy of clinical diagnoses of dementia can vary significantly depending on the clinical context (2001) (Jellinger and Attems 2008). Clinical diagnosis criteria have been good at detecting pathology per se but not at detecting *pure pathology* (Holmes, Cairns et al. 1999). The strength of the association between clinical AD diagnosis and neurofibrillary tangles is significantly weaker among the oldest old, even when the presence of multiple pathologies is considered (Savva, Wharton et al. 2009) (Brayne 2007). At least two thirds of persons older than 80 years have non-AD brain diseases that can effect on cognitive function (Nelson, Braak et al. 2009). The association between AD pathology and dementia severity is also diminished among the oldest old (Haroutunian, Schnaider-Beeri et al. 2008). Mixed pathologies may be thus the biggest difficulties in clinical–pathological correlation. Clinical dementia diagnoses are only moderately successful at predicting neurodegenerative diseases found on autopsy when it includes the presence or absence of neocortical LB pathology and CVD, both clinically and pathologically (Jellinger and Attems 2008) (Schneider, Wilson et al. 2004) (Nelson, Jicha et al. 2010). Pure DLB and AD are distinct disorders but they often coexist, the Abeta pathology of DLB/AD cases being different to that observed in patients with AD alone (Armstrong, Cairns et al. 2000). Neocortical LBs are an additive pathology (Parkkinen, Kauppinen et al. 2005), unlike AD type pathology which can by itself lead to the most severe dementia. AD/DLB combination tends to have greater cognitive impairment according to several studies (Kraybill, Larson et al. 2005) (Olichney, Galasko et al. 1998). DLB seems to be underdiagnosed in moderately impaired individuals and over diagnosed in severely impaired individuals (Nelson, Jicha et al. 2010). AD may also occur with CVD (AD+CVD). Coexisting microvascular disease, which contributes to cognitive impairment, may be more severe among older age groups (Prohovnik, Perl et al. 2006). Stroke history dampens the ability to correlate clinical and pathological findings (Nelson, Braak et al. 2009). The prevalence of VD is likely to range between 8% and 15% of dementia cases, and the prevalence of AD+CVD may range from 12% to 18% of dementia cases in autopsy series

(Jellinger 2005) (Bruandet, Richard et al. 2009). The lack of consensus about the diagnosis criteria for VD and AD+CVD, is partly due to clinical and pathological heterogeneity and multiple pathological subtypes.

The relationship between neuropathological indexes and dementia changes with age (2001). Varying tolerance to neuropathological lesions, varying speed of lesion development, allowing compensatory processes, and interaction with coexisting illnesses may be taken into account in models of dementia. ***Neuronal and synaptic loss may represent an integral final common pathway***. Neuropathologic features differentiate people with clinical AD from those with normal cognition less accurately in elderly (Savva, Wharton et al. 2009). It is possible that the clinical diagnosis is less accurate in elderly because neuropsychological assessments often do not have specific norms. The pathological basis of dementia should be thus considered as an interaction among pathological changes, compensatory mechanisms, and underlying synaptic dysfunction. Cognitive dysfunction in later life is a life-span issue and is affected by genetic, developmental, lifestyle factors, accumulated neural insults, innate and acquired cerebral reserve and compensatory mechanisms, as well as age-related decline. This holistic view offers the opportunity to explore diverse factors that underlie dementia and suggests that therapeutic interventions based solely in younger cohorts in the context of the classic view of AD will be less effective in the elderly. Age cannot be neglected if the effect of dementia on the population is to be addressed and the most effective strategies are to be developed.

3.1.3 Biomarkers

The diagnosis value of biological and neuro-imaging biomarkers has increased recently thanks to neuropathological studies.

Beside expansive lesion exclusion, brain ***MRI*** may suggest the diagnosis of particular neurodegenerative or neurovascular diseases responsible for mild cognitive impairment or dementia. Cortical atrophy, strongly associated with dementia at any age (Green, Kaye et al. 2000), increases with age and continues to differentiate persons with dementia from those without dementia (Schoenmaker and Van Gool 2004; Savva, Wharton et al. 2009). Atrophy emerges as a robust marker of the accumulation of pathological lesions and the failure of compensatory mechanisms, both contributing to dementia. Strong correlations between brain atrophy and ventricular enlargement, and cognitive scales probably reflect the correspondence between these measures of overall cerebral loss and global cognitive measures in the moderate stages of AD (Ridha, Anderson et al. 2008). Atrophy reflects both Alzheimer's-type pathological changes and other factors, such as loss of neurons, axodendritic pruning, and reduced synaptic density, that occur in the

course of normal aging (Terry, Masliah et al. 1991). In neurodegenerative dementias, the topography of the atrophy provides information about the specific type: atrophy of the medial temporal lobe is predominant in AD, while atrophy of the frontal and anterior temporal lobes is seen in Fronto-Temporal Disease, with less medial temporal atrophy (MTA) than in AD. Brain MRI can suggest mild AD when depicting medial temporal lobe atrophy (Lehericy, Marjanska et al. 2007) (Jack, Shiung et al. 2004) measured manually or automatically (Colliot, Chetelat et al. 2008). Annual hippocampal atrophy progression is estimated between 2,2 and 5,9 %, and less than 1,7 % in healthy controls (Jack, Shiung et al. 2004). Hippocampal atrophy may help in predicting conversion from MCI to dementia (Convit, De Leon et al. 1997). Combined hippocampal and entorhinal cortex measures allow to distinguish AD patient from controls with high sensitivity and specificity (respectively 80-100 % and 80-95 %) (Lehericy, Baulac et al. 1994).

Medial temporal lobe atrophy on MRI has an excellent discriminatory power for Alzheimer's disease compared to DLB and Vascular cognitive impairment in pathologically confirmed cases. The presence of MTA is useful in detecting AD but less useful in differentiating between dementias. Patients with DLB have significantly greater MTA than control subjects but significantly less than those with AD (Burton, Barber et al. 2009). In the differentiation of DLB from AD and VD, the absence of MTA is highly suggestive of a diagnosis of DLB (Barber, Gholkar et al. 1999; Burton, Barber et al. 2009). Vascular dementia is marked by infarction, lacuna, and signal abnormalities in the white matter and sometimes microbleeding. MRI is the preferred imaging modality and should include axial T2 and FLAIR, preferably accompanied by a 3D T1-weighted sequence in clinical trials to determine white matter lesions, infarcts, lacunes and atrophy in VD (Barkhof 2003). Laakso et al. found hippocampal atrophy is significantly greater in VD patients than in control subjects but less than in AD patients (Laakso, Partanen et al. 1996). Severity of dementia is correlated with the white matter hyperintensity area ratio in VD patients, but not in patients with AD and control subject (Gootjes, Teipel et al. 2004). Brain Hyperintense MRI Signals may be one of many risk factors associated with functional disability in persons with probable AD. The degree and distribution of age-related white matter changes (ARWMC) are important in VD as well as in AD (Wahlund, Barkhof et al. 2001). MRI FLAIR sequences are considered as the method of choice to depict and quantify non acute ischemic lesions, i.e. lacunar and diffuse lesions, especially if they are combined with VD clinical diagnosis criteria and other sequences like diffusion tensor imaging (Zhan, Zhang et al. 2009).

Cerebro-Spinal Fluid (CSF) biomarkers reflecting specific aspects of deep neuropathological changes observed in AD, i.e. amyloid deposits and neurofibrillary tangles, help in making the in vivo diagnosis of underlying histological lesions. Low $A\beta_{1-42}$ and high levels of total tau ("tubulin associated unit") and hyperphosphorylated tau isoforms appear to be the most sensitive and specific CSF biomarkers,

the combination of these biomarkers depicting the best diagnosis value for AD. $A\beta_{1-42}$ is lowered in AD (Andreasen, Minthon et al. 2001), as well as in other neurodegenerative diseases like DLB (Mollenhauer, Bibl et al. 2005), VD and Creutzfeldt-Jacob disease (Wiltfang, Esselmann et al. 2003). CSF $A\beta_{1-42}$ level may be correlated to brain senile plaque amount as disclosed by neuropathology (Strozyk, Blennow et al. 2003) or Positron Emission Tomography (PET) (Fagan, Mintun et al. 2006). However, no correlation has been found regarding the evolution stage of AD (Stefani, Martorana et al. 2006). CSF tau is elevated in AD (Andreasen, Minthon et al. 1999), in proportion with neurofibrillary tangle amount (Clark, Xie et al. 2003). It is elevated as soon as the prodromal stage of AD (Andreasen, Hesse et al. 1999; Hansson, Zetterberg et al. 2006). This elevation is not specific of AD, and it can be observed in VD (Blennow, Wallin et al. 1995; Otto, Wiltfang et al. 1997). In AD, tau proteins are hyperphosphorylated, leading to elevation of CSF phospho-tau (p-tau) at the prodromal or the dementia stage of the disease (Hansson, Zetterberg et al. 2006) (Brys, Pirraglia et al. 2009). Cognitive decline may be correlated to p-tau elevation (Buerger, Teipel et al. 2002) and higher P-tau values were found to predict, independently of the clinical diagnosis, a more rapid evolution of cognitive decline (Ravaglia, Bini et al. 2008).

Different combinations of CSF amyloid and tau biomarkers value allow to distinguish AD from VD with a specificity of 80% (Kapaki, Paraskevas et al. 2003), but is less efficient for differential diagnosis of AD versus DLB, probably due to co-existing lesions (Gomez-Tortosa, Gonzalo et al. 2003). Such a combination allows predicting conversion from MCI to AD with a 83% specificity and 95% sensibility (Hansson, Zetterberg et al. 2006). In this last study, the risk of developing AD dementia for a MCI patient is multiplicated by 18 the CSF profile is characteristic. This higher risk associated to elevated CSF tau/$A\beta_{1-42}$ has been also disclosed in cognitively normal persons (Fagan, Roe et al. 2007). When neuropathology is used as the gold standard, CSF biomarker sensibility and specificity reach respectively more than 90% and 85%, the predictive value of the combination being as high as 90% (Tapiola, Alafuzoff et al. 2009). Moreover, CSF biomarker may help in evaluating the prognosis. Higher CSF amyloid and tau/p-tau variations may be associated to deeper cognitive impairments, particularly to amnesia and executive dysfunction (van der Vlies, Verwey et al. 2009). Low levels of Aβ42 may indicate a higher risk of early death in AD, whereas increased levels of P-tau and total tau are possible markers for severity and abundance of symptoms in AD (Wallin, Blennow et al. 2010). Indeed, a subgroup of patients with extremely high CSF levels of tau and tau phosphorylated at threonine 181 shows a distinct cognitive profile with more severe impairment of memory, mental speed, and executive functions, which cannot be explained by disease severity (van der Vlies, Verwey et al. 2009). For DLB, alpha synuclein in CSF has been proposed as a hallmark of synuclein deposits

(Lewy neurites, Lewy bodies). This suggestion is currently under discussion and may be challenged (Spies PE et al. 2009; Mollenhauer B. et al.2011).

The combination of MRI, particularly medial temporal atrophy measures, and CSF biomarkers seems to be of incremental value for the diagnosis AD (de Leon, DeSanti et al. 2006) (Hampel, Burger et al. 2005). Hippocampal atrophy progression may be correlated to CSF p-tau231 and $A\beta_{1-42}$ elevation in MCI patients (de Leon, DeSanti et al. 2006). Combined to clinical and neuro-imaging information, CSF biomarkers appear thus to be highly relevant in improving the early etiological diagnosis of dementia. The diagnosis value of CSF biological markers is so promising that they have been recently included in the research diagnosis criteria of AD (Dubois, Feldman et al. 2010; Albert, DeKosky et al. 2011; McKhann, Knopman et al. 2011).

Single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) are used in clinically atypical forms. Ioflupane SPECT (DaTscan®) discloses some striatal hypofixation when the dopamine metabolism is impaired, like in Parkinson's disease and DLB (Costa, Walker et al. 2003). Diagnosis accuracy of DaTscan® in DLB diagnosis may be excellent (Cummings, Henchcliffe et al. 2011; Papathanasiou, Boutsiadis et al. 2011), sensibility reaching 88% and specificity 100% in some small neurapathological series (Walker, Costa et al. 2002). DaTscan® is indicated in cases suspected to have DLB when Parkinsonism is lacking, so that diagnosis criteria are enriched. SPECT is thus useful in the differential diagnosis between DLB and other dementia (Debouverie, Coudroy et al. 2010; Farid, Volpe-Gillot et al. 2011). There may even be a relationship between neuropsychiatric symptoms and most particularly apathy and striatal dopamine uptake in patients with AD or DLB. These results are independent from motor activity. They suggest that the patients with neurodegenerative diseases presenting with apathy are characterized by some degree of dopaminergic neuronal loss (David, Koulibaly et al. 2008). Significant correlations were also observed between decreased striatal DAT levels and visual hallucinations (Roselli, Pisciotta et al. 2009). When considering the putamen and the caudate nucleus separately, delusions, depression, and apathy were inversely correlated to decreased caudate DAT levels in this last study. These findings highly suggest that Ioflupane SPECT quantitative approaches may help in predicting the intensity of neuropsychiatric symptoms, and thus dependency, in patients depicting cognitive decline related to lewy body pathology.

PET amyloid biomarkers are increasingly used in the diagnostic process of Alzheimer's disease and prospective studies are needed to better characterize the clinical role of amyloid PET (Sánchez-Juan P et al. 2013).

Recents studies demonstrated that baseline plasma Aβ1-42 and the Aβ1-42/Aβ1-40 ratio were putative biomarkers indicative of cognitive decline (Rembach et al. 2013; Jung et al. 2013).

Amyloid deposition is known to be one of the features in Alzheimer disease and therefore can be of interest in the differential diagnosis of dementia (Vercher-Conejero JL et al. 2013).

Recently, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) and the Alzheimer's Association published the first recommendations for the clinical use of PET in vivo in helping the diagnosis of Alzheimer disease.

Imaging biomarkers of amyloid PET seems necessary to complete MRI and DaTSCAN assessments.

3.1.4 Cognitive, behavioral and functional impairment

AD is characterized by multiple cognitive deficits and decreased functional competency to perform activities of daily living (ADL). As this may contribute to the patient's overall disability, it is important to identify factors that compromise competency. The relationship between different cognitive domains and functional activities in AD has been widely studied. Functional competency could, for the most part, be predicted by test scores for orientation, abstract thinking and psychomotor speed (Matsuda and Saito 2005). MMSE has been significantly related to dependence in ADL in this last study. Scores for ADAS-cog, MMSE and Clinical Dementia Rating have been found very predictive of autonomy loss rate (Lechowski, De Stampa et al. 2005). Patients with severe cognitive impairment are obviously more likely to be dependent at ADL and IADL (Riccio, Solinas et al. 2007). A moderate correlation between the ADAS-cog scores and the DAD scores has been found, which probably reflects the overall severity of disease. At baseline, the level of functional disability (overall DAD score) correlated with the degree of cognitive impairment (as assessed by total ADAS-cog score; r=-0.52). After 12 months, this correlation was maintained (r=-0.62) (Feldman, Van Baelen et al. 2005). In VD, baseline executive dysfunction is a significant and powerful predictor of future functional decline (Boyle, Paul et al. 2004).

Deteriorating activities of daily living in AD subjects correlate with frontal, temporal, and occipital structure atrophy (Marshall, Olson et al. 2011) (Vasconcelos Lde, Jackowski et al. 2011). In particular, positive correlations have been disclosed between temporal amygdala, insula and temporal gyri and DAD scores (Vasconcelos Lde, Jackowski et al. 2011). Moreover, ARWMC on brain MRI have been associated with cognitive, motor, mood and urinary disturbances (Pantoni, Basile et al. 2005). These factors are known to contribute to disability in elderly people, but the impact of ARWMC and of their progression on the transition to disability is not clear. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) study aimed at assessing the role of ARWMC as an independent predictor of the transition to disability in initially nondisabled elderly (65-84 years). Subjects who

were not impaired or impaired on only 1 item of the Instrumental Activity of Daily Living (IADL) scale, presenting with different grades of ARWMC severity, were enrolled. The longitudinal design gave insight into the possible role of ARWMC and their progression as an independent contributor to disability in the elderly, eventually helping to develop preventive strategies to reduce the burden of disability in late life (Pantoni, Basile et al. 2005). The annual rate of transition or death was 10.5%, 15.1%, and 29.5%, respectively, for patients with mild, moderate, or severe age related changes in white matter (Inzitari, Pracucci et al. 2009). In a Cox model comparing severe with mild changes and adjusted for clinical factors of functional decline, the risk of transition to disability or death was more than twofold higher. The other predictors were age group, history of atrial fibrillation, and complaint of gait disturbances. The effect of severe changes remained significant, independently of baseline degree of atrophy and number of infarcts. Incident stroke and dementia only slightly modified this effect (Inzitari, Pracucci et al. 2009). Elderly patients who are functionally independent and who have severe ARWMCs are at considerable risk of becoming more dependent in a short period, mostly owing to motor and cognitive deterioration (Inzitari, Simoni et al. 2007). The three year results of the LADIS study suggest that in older adults, severe age related changes in white matter independently and strongly predict rapid global functional decline.

3.2 Scientific justification of the study

To determine the prognosis in the short and medium term is essential in the elderly. Apart from a pure etiologic diagnosis of disease, what are the clinical, neuropsychological, neuroradiological and biological features the most predictive of cognitive, behavioral and functional impairment at two years?

Numerous studies describe the clinical features and course of "pure" AD, in particular, the relationship between the cognitive status and the functional decline or behavioral disorders Patients with the greatest decrease in cognitive function with respective average annual rates of decline in the MMSE show the highest IADL score decrease (equal to or more that 4 a year), as well as the most severe behavioural disturbance (progression of the NPI score : +4.5±14.2 a year), as opposed to patients with the mildest cognitive decline progression (Lechowski, De Stampa et al. 2005). The correlation analysis of functional and behavioral scales showed in this last study, a significant association between the DAD score and the NPI ($r=-0.475$, $p<0.014$). Far fewer data are available for VD and AD+CVD, despite their high prevalence (Bruandet, Richard et al. 2009). Patients with VD, AD+CVD and AD present different characteristics at baseline and during follow-up, and underline the need to be distinguished between them. Less than 20 studies that compared survival of AD and VD patients, have been published between 1985 and the 2000's, (Chui and Gonthier 1999) (Kay, Forster

et al. 2000; Wolfson, Wolfson et al. 2001; Freels, Nyenhuis et al. 2002; Knopman, Rocca et al. 2003; Fitzpatrick, Kuller et al. 2005). Similarly, few studies have followed VD or AD+CVD patients longitudinally to assess the course of their cognitive decline, and those studies have also produced conflicting results (Aguero-Torres, Fratiglioni et al. 1998; Aguero-Torres, Winblad et al. 1999; Aharon-Peretz, Daskovski et al. 2002; Nyenhuis, Gorelick et al. 2002; Aharon-Peretz, Daskovski et al. 2003). Moreover, none of the most recent of those studies followed cognitive decline in patients who had AD+CVD (Nyenhuis, Gorelick et al. 2002).

The aim of this study is to identify the biomarkers, as assessed by MRI, DaTscan® and CSF, combined to clinical information, that are the most predictive of functional disability progression in elderly presenting with a progressive cognitive decline related to AD, DLB, VD and all mixed patterns. This approach will allow better defining the therapeutic targets in elderly at a medium term.

3.2.1 Expected results and future repercussions of this research

Expected results:

- a combination of neuro-imaging biomarkers indicating the respective roles of underlying lesions in the progression of the functional impairment,
- this pool of neuro-imaging biomarkers combined to clinical information, specially comorbidity collection, better predicting the links between the underlying lesions and the functional decline,
- this pool of neuro-imaging biomarkers combinated to CSF biomarkers, better predicting the links between the underlying lesions and the functional decline,
- a combination of neuro-imaging, CSF biomarkers and clinical information being the most predictive of cognitive and behavioral decline,
- at the first evaluation, the links between the neuro-imaging and CSF biomarkers on the one hand, and the neuropsychological profile of the patient on the other hand,
- an identification of markers (neuro-imaging, biology and clinics) predicting the good or bad response to the specific drugs for AD.

Futures repercussions

In old patients presenting a cognitive decline related to a neurodegenerative and/or neurovascular disease, the role of each brain lesion type in the disability progression will be specified. This is crucial to better understand the predictors of the responses to current or future

AD treatments in elderly. Since efficiency is not always disclosed in elderly, and since side effects must be carefully considered, we aim to better define the population that will benefit from symptomatic or disease modifying drugs. These drugs will increasingly have to target the actual pathological processes responsible for functional decline in the medium term.

This program will allow further research on a larger cohort, in particular to validate a predictive score of functional disability risk in elderly presenting with progressive cognitive decline. A brain donor program will be developed and based on this cohort to further study the intimated neuropathological processes associated to dementia in the elderly at the terminal stage. That will help in adapting also non drug therapeutic approaches and co-morbidity care, as well as the prevention of impairment of quality of life for the patients and their caregivers, risk of institutionalization and costs of care.

3.2.2 *Deviation of usual care*

This research will support further assessment from usual care, in particular:

- A SPECT-DaTscan® at baseline for all patients,
- A lumbar puncture at baseline for patients accepting the research.
- An Amyloid PET at baseline for patients accepting the research.

3.2.3 *Benefit / Risk Ratio*

- **Benefits**

There will be no direct benefit to patient in this study. But, if significant results, the benefits will be based on therapeutic targeting in elderly.

Note the findings of related pathologies in MRI and SPECT-DaTscan®: Clinicians will be informed immediately.

- **Risks and constraints related to the study**
  - *SPECT-DaTscan®*

In NDA clinical studies in 942 patients, no serious adverse reactions were reported. Radiation exposure is less than most CT scans (3.94 mSv). **Hypersensitivity Reactions**: Hypersensitivity reactions, generally consisting of skin erythema and pruritis, have been reported following DaTscan administration. **Thyroid Accumulation**: The DaTscan injection may contain up to 6% of free iodide (iodine 123 or I-123). To decrease thyroid accumulation of I-123, block the thyroid gland at least one hour before administration of DaTscan; failure to do so may increase the long-term risk for thyroid neoplasia. In clinical trials, headache, nausea, vertigo, dry mouth or

dizziness of mild to moderate severity were reported. **DRUG INTERACTIONS**: Drugs that bind to the dopamine transporter with high affinity may interfere with the DaTscan image. The impact of dopamine agonists and antagonists upon DaTscan imaging results has not been established. **Geriatric Use**: There were no differences in responses between the elderly and younger patients that would require a dose adjustment.

Reference: DaTscan (Ioflupane I 123 Injection) Prescribing Information. GE Healthcare. 2011.

- *Lumbar puncture (optional)*

It is widely admitted that side effects of LP are negligeable in patients over 70. Coagulation examination and brain imaging will be systematically performed before LP to disclose any contraindication.

Potential risks in this study can be considered minor given the use of these techniques in clinical practice.

- Amyloid PET

Binding in vitro studies showed no interference fixation florbetapir on β-amyloid plaques in the presence of other drugs used to treat Alzheimer's disease patients.

- **Risks unrelated to the study**

All adversed events will be monitored.

Ultimately, the risk / benefit ratio is acceptable.

3.3 Population

Patients over 70 years of age with dementia of Alzheimer type, vascular dementia or dementia with Lewy bodies, and all patients presenting with clinical, neuro-imaging and biological markers suggesting coexisting lesions of these three pathologies.

3.4 Establishment of an independent monitoring committee

SPECT-DaTscan® and lumbar puncture are approaches that can be used in clinical usual care. Considering the related risks as low, the establishment of an oversight committee is not justified.

3.5 Differences from the usual care:

In addition to clinical usual care, patients will be offered as part of this research:

- A SPECT- DaTscan®: this exam is essential for the inclusion of the patient.

- A lumbar puncture (secondary objective): optional so if the patient does not want a lumbar puncture, it does not question its inclusion in the study.

- An amyloid PET: optional so if the patient does not want this exam, it does not question its inclusion in the study

4 OBJECTIVES AND ENDPOINTS

4.1 Objectives

4.1.1 Principal Objective

To identify imaging markers illustrating co-lesions of Alzheimer's, cerebrovascular and Lewy body types the most predictive of functional disability progression.

4.1.2 Secondary objectives

1. To identify a combination of clinical and blood markers, in addition to imaging markers, the most predictive of functional disability progression,
2. To identify, in a subgroup, a combination of CSF markers, in addition to clinical/blood and imaging markers, the most predictive of functional disability progression,
3. To identify clinical/blood, imaging and CSF markers the most predictive of the cognitive decline and behavioral disability,
4. To evaluate the relationship between imaging and CSF markers related to co-lesions (Alzheimer's disease, vascular and Lewy body co-lesions) and neuropsychological performance,
5. To identify, in AD, AD+CVD and DLB patients, the links between neuro-imaging, biological and clinical markers on the one hand, and the response to AD specific treatments on the other hand.
6. To evaluate the relationship between amyloid deposition and co-lésions on the one hand, and the relationship between amyloid PET imaging markers and cognitive performances.

4.2 Endpoints

4.2.1 Principal endpoint

The primary endpoint is based on the dependency progression at 2 years defined by the Disability Assessment in Dementia (DAD) scale (Gauthier, Gelinas et al. 1997; Gelinas, Gauthier et al. 1999) (APPENDIX 1).

4.2.1.1 Predicting markers

a. On brain MRI :

- Exploring an ***integral final common pathway***

- Global atrophy
- Ventricular volume

- Exploring specific **regions related to AD risk or cognitive functions**
  - Hippocampal atrophy
  - Lobar cortical regions
- Exploring the **ischemic and hemorragic lesion charge**
  - FLAIR sequences
  - T2* sequences

b. On SPECT-DaTscan®:

- Fixation of DaTSCAN® in the caudate and lenticular nucleus (quantitative evaluation)

Notice: this marker does not directly disclose the amount of Lewy body lesion, but rather reflects indirectly the consequences of these lesions on the dopamine transporter metabolism. The use of that technique is justified by its wide routine use and its international validation.

c. On *Amyloid* PET:

- Fixation of Florbetapir which is a PET tracer binding to amyloid-β plaques.

4.2.2 Secondary endpoints

- Disability Assessment of Dementia
- Neuropsychological inventory
  - *For the diagnosis and initial correlation with imaging and CSF markers* :

    Global cognition with MMSE (Folstein, Folstein et al. 1975) ,

    Episodic memory with Free and Cued Selective Recall Reminding Test (Grober and Buschke 1987), DMS 48 (Barbeau, Tramoni et al. 2004),

    Language with DO80 (Snodgrass and Vanderwart 1980),Bachy-Langedock denomination task (Bachy-Langedock 1989),Verbal fluency (letter P and category: animal in 2 minutes) (Cardebat, Doyon et al. 1990),

    Working memory and executive functions with Wechsler Adult Intelligence Scale span digit test (Wechsler 1981),Stroop Test (Stroop 1935) ,

    Trail Making test (Reitan 1958),

    Visuo-spatial and visuo-perceptive abilities with Visual Object and Space, Perception battery (Rapport, Millis et al. 1998),

    Praxies with a brief screening scale evaluating praxic abilities (Mahieux-Laurent, Fabre et al. 2009)
  - *For longitudinal assessments* :

MMSE (Folstein, Folstein et al. 1975),

Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF) (Dubois, Slachevsky et al. 2000)

Adas-Cog (Rosen, Mohs et al. 1984)

- NeuroPsychiatric inventory (Cummings, Mega et al. 1994)

Version française : Robert et al, (1998) L'inventaire Neuropsychiatrique : validation de la version Française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez les sujets déments. L'année Gérontologique 5:63-87.

- Clinical/serum markers
    - Medical past is collected by medical interview, especially vascular risk factors,
    - Comorbidities by medical interview/examination and serum exams: hemogram, glucose, HbA1C, renal function, albumin, calcium, vitamin D, TSH, C-Reactive Protein (CRP), total and HDL cholesterol. A systematic blood sample collection will be proposed to the patient and conserved in the biobank of the Hospices Civils de Lyon (CRB Neurobiotec) mettre les ref exactes
- CSF biomarkers: CSF Aβ1-42, Aβ1-40, Total tau (t-tau), 181 Phosphorylated tau (p-tau). Alphasynuclein (α-syn) will be optionnaly measured, as two ELISA kits from Covance and Innogenetics may be commercially available in September 2012. The research is not based on this dosage, but will be adapted in case of good performance of this test.
- Responders to specific treatments of AD (cholinesterase inhibitors and memantine) will be defined by stabilization or an improvement of the Adas-Cog. (Feldman et al. 2005)

5 POPULATION OF THE STUDY

Approval will be requested to the Ethical Research Committee for including patients in the study. Prospective subjects and close relations (family member, main caregiver, trustworthy person) will be required to give their written consent before participating.

5.1 Inclusion criteria

- Male or female subject aged over 70 years
- Out-patient consulting at one of the Memory Centres participating to the study
- Patients meeting diagnosis criteria for dementia due to Alzheimer's disease (McKhann, Knopman et al. 2011), vascular dementia (NINCDS–AIREN criteria, Roma´n, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., et al. (1993), Lewy body disease (McKeith, Dickson et al. 2005), and patients presenting with mixted signs and symptoms suggesting a combination of these diagnosis
- Mild or moderate dementia stage (MMSE criteria > 15)
- Being affiliated to health insurance

- Patient with sufficient visual, auditory and oral and written French language skills to complete the clinical and neuropsychological evaluations
- Accompanied by a close relation in sufficient contact with the subject to assess their dependency

5.2 Non inclusion criteria

- Patients with psychiatric disorders (Axe 1 DSMIV disease) exepted patients with depressive or anxious disorders stabilized for more than 3 months
- Patients taking any neuroleptic psychotropic medication
- Patients taking other psychotropic medication, with the exception of any antidepressant, hypnotic, anxiolytic, acetylcholinesterase inhibitors or memantine which has been prescribed and stabilised for more than 3 months
- Patients with signs and symtoms suggestive of dementia related to other diseases than AD, vascular and Lewy dieseases, or mixed forms
- Patients with other neurological diseases
- Patients with progressive and unstable pathologies which could interfere with the variables under consideration
- Deafness or blindness which could compromise evaluation of the patient
- Patients being not able to undergo DaTscan®: with moderate or severe hepatic or renal impairment, a known hypersensitivity to ioflupane or any of the excipients
- If amyloid PET accepted: Patients being not able to undergo Florbetapir: with moderate or severe hepatic impairment, a known hypersensitivity
- Patient living in an institution
- Patient meeting brain MRI exclusion criteria (pacemakers, aneurysm clips, artificial heart valves, ear implants, metal fragments or foreign objects in the eyes, skin, or body) or refusing MRI
- Patient being under guardianship

5.3 Sample size

The Required number of subjects is estimated on the primary endpoint: disability progression at 2 years.

From the following hypothesis:

- Frequency of depency progression at 2 years = 40%
- Relative risk of rapid depency progression at 2 years related to global atrophy = 1.6

- Alpha risk (α) = 5%
- Statistical power (1- β) = 90%
- Two-tailed test

The Required number of subjects is 178. With an expected drop-out rate of 20%, the number of subjects to be included is estimated at **214 patients**.

5.4 Temporary discontinuation

5.4.1 Drop-out criteria

- Lost to follow up patients
- Withdrawal consent
- Inability to perform or interpret the examinations necessary to meet our main objective
- Patient death before the end of the study

5.4.2 Follow-up procedures in case of premature discontinuation

No special monitoring will be made if the patient is non-compliant or withdraw consent.

However, if an adverse event involving out of study of patient occurs, monitoring data will be collected on the form provided for that purpose until the event has resolved or until the patient is lost to follow up.

5.4.3 Data Collection

In case of death: the end of follow-up assessment will be completed immediately, indicating the date and cause of death. The postponement of the date and the cause will also appear in the patient's medical record.

As part of the patient non-contacted by phone or by mail: we will wait for the theoretical end of patient follow-up, to declare the patient lost. If after that time the person could not finish the study, the results of end of study will be completed as a result of end of study: patient lost to follow up.

5.4.4 Procedures for replacement lost to follow up patients

It is not intended to replace these people.

5.5 Treatment given to people who are suitable for research

- Allowed treatments: Antidepressant, hypnotic, anxiolytic, acetylcholinesterase inhibitors or Memantine which has been prescribed and stabilised for more than 3 months, Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and Lewy body disease treatments,
- Prohibited treatments: no treament

– Interaction treatments : for the DaTscan®

List 2 - Drugs that may increase striatal uptake of Ioflupane Normal images more likely		
Therapeutic group Drug	Mechanism of action	Comments
Antidepressants Sertraline Likelihood of use in target population: Medium	Competition with DAT Competition with SERT	Sertraline blocks both dopamine and serotonin uptake. The result on the uptake of ioflupane is complex because this results in opposite effects. Sertraline may reduce uptake because it blocks presynaptic DAT. On the other hand, Sertraline seems to cause increased striatal uptake similar to the effect cause by selective serotonin reuptake inhibitors. STOP: Sertraline needs to be stopped 6 days before DaTSCAN imaging

Sertraline will be thus prohibited in this study. Patients with Internal Revenue Service (IRS) prescription will be taking into account as a confonding factors.

– Interaction treatments : for the Florbetapir®

Binding in vitro studies showed no interference fixation florbetapir on β-amyloid plaques in the presence of other drugs used to treat Alzheimer's disease patients.

6 CONDUCT OF STUDY

6.1 Study design

Multicenter and national prospective cohort study

6.2 Patients inclusion

Recruitment will take place on one of the following sites:

- Lyon Memory Center - Charpennes Hospital (Pr Pierre Krolak-Salmon)
- Lyon Memory Center - Croix-Rousse Hospital (Dr Pierre Grosmaître)
- Grenoble Memory Center (Dr Olivier Moreaud)
- Geriatric Center - Pitié Salpêtrière Hospital, Paris (Pr Marc Verny), MRI will take place at the "CENIR, Centre de Neuro-Imagerie de Recherche" (lieu de recherche décison n°2011-DOSMS/10).
- Poitiers Memory Center (Pr Marc Paccalin)
- Strasbourg Memory Center (Dr Frédéric Blanc), MRI will take place at the "plateforme d'imagerie in-vivo de l'Université de Strasbourg (lieu de recherche 2013/1633)".
- Tours Memory Center (Pr Caroline Hommet)

This study will be proposed prospectively at a medical consultation, by the geriatrician or neurologist.

For each eligible patient, the investigator will inform the patient of the study, answer questions, ensure its understanding of the study and present him with an information notice. The patient will have a period of reflection to give its agreement to participate in the study by signing the informed consent.

The patient will be included under conditions all the inclusion criteria are met, non inclusion criteria is not observed, and after signing the informed consent in duplicate. A copy will be retained by the patient and the other by the investigator.

The investigator will defer the inclusion of the patient in the sheet 'list of inclusions' present in the workbook investigator.

6.3 Feasibility

The patients recruited in this program will present the diagnosis criteria of AD, DLB or VD, and all mixed patterns that are seen very often in patients over 70 year-old. This population represents the majority of aged patients consulting for a cognitive decline at Memory Centers.

Clinical, neuropsychological, neuro-imaging and biological assessments (appendix 8) are all routinely performed in French Memory Centers. The program aims at including 214 patients, among them 80 patients participating to the LP sub-study, what represents 15 patients per center. This recruitment, confronted to the population followed in each center, seems largely feasible.

The Lyon Memory Center is currently conducting a national PHRC 2009-2010 (PACO) recruiting pure AD patients with MMSE > 20. More than 50% of the population (142 patients) have been selected for this study. The recruitments for the two programs are not competitive since the populations are predominantly different.

Lyon Memory Center and some of the other Memory Centers participate to the national Memento cohort. Since this cohort selects patients with an isolated memory complain and MCI patients, the recruitments of the CLEM study and the Memento cohort will not be competitive.

6.4 Follow-up visits

Monitoring will be done according to usual care by the secretariat of the geriatric center recruiter. For examinations conducted as part of the research (SPECT-DaTscan®, Amyloid PET and LP) the Secretariat of the service will set dates for RV with patients.

The visit at 24 months marks the end of study participation for the patient, but a follow-up will be proposed as part of the wider cohort program. (See § 4.7)

6.5 Description and Application of study procedures

6.5.1 Description of study procedures

6.5.1.1 Neuropsychological tests: performances assessments

Besides the clinical evaluation and the initial neuropsychological inventory adapted to each team habits to obtain a CDR value, all subjects will also undergo:

- For the diagnosis and correlation with imaging and CSF markers :
  - MMSE (Folstein, Folstein et al. 1975) for global cognition
  - 16-item Free and Cued Recall Test (FCRT) to evaluate verbal episodic memory (Van der Linden et al., 2004) (Grober and Buschke 1987) to evaluate visual recognition memory
  - Delayed Matching-to-Sample (DMS 48) (Barbeau, Tramoni et al. 2004) to evaluate visual recognition memory
  - DO80 (Snodgrass and Vanderwart 1980) and Bachy-Langedock denomination task (Bachy-Langedock 1989) to evaluate language
  - Verbal fluency (letter P and category: animal in 2 minutes) (Cardebat, Doyon et al. 1990)
  - Working memory and executive functions with Wechsler Adult Intelligence Scale span digit test (Wechsler 1981)
  - Trail Making test (Reitan 1958) and Stroop Test (Stroop 1935) to evaluate executive function
  - Visual Object and Space Visuo-spatial and visuo-perceptive abilities were studied
  - Perception battery (Rapport, Millis et al. 1998)
- Praxies and meaningless gestures comprehension test (Mahieux-Laurent, Fabre et al. 2009)For longitudinal assessments :
  - MMSE
  - BREF (Dubois, Slachevsky et al. 2000)
  - Adas-Cog (Rosen, Mohs, et Davis 1984) to assess quantification of cognitive function

Other tests may be added in response to particular patient symptoms.

6.5.1.2 MRI : parameters studied and Sequences

A morphologic MRI will be performed as part of the battery of exploratory tests habitually carried out when a patient presents with degenerative cognitive disorders on diagnosis.
MRI will be performed on site except in APHP and Strasbourg site.
In APHP site, MRI will take place at the "CENIR, Centre de Neuro-Imagerie de Recherche" (lieu de recherche décision n°2011-DOSMS/10).

In Strasbourg site, MRI will take place at the "plateforme d'imagerie in-vivo de l'Université de Strasbourg (lieu de recherche 2013/1633)".

- Parameters studied are:
  - Brain volume
  - Ventricular volume
  - Regional cortical volume
  - Hippocampal volume
  - Ischemic vascular lesions
  - Microbleeds
- These analyses will performed on :
  - 1 mm isotropic 3D T1 sequences without contrast injection for the quantification of Brain Parenchymal Fraction and Ventricles
  - T2 gradient echo sequence, for the detection of microbleeds and amyloid angiopathy
  - 1mm isotropic 3D FLAIR sequence (only for 3T) or 3 mm axial 2DFLAIR (1.5T), for the quantification of vascular and bright objects
  - Diffusion (b=1000) with ADC cartography, for silent infarcts

Processing of MRI data will be performed by the "Centre d'acquisition et de traitement Automatisé des Images" (CATI, Head: Jean-François Mangin, Orsay). Quality control at the different steps of MRI data acquisition will be made.

(See Data analysis: 7.1.2)

6.5.1.3 SPECT : DaTscan® product and aquisition

- Measurment of fixation of DaTscan® in the caudate and lenticular nucleus

DaTscan (Ioflupane I 123 Injection) is a radiopharmaceutical indicated for striatal dopamine transporter visualization using single photon emission computed tomography (SPECT) brain imaging to assist in the evaluation of adult patients with suspected Parkinsonian syndromes (PS). DaTscan may be used to help differentiate essential tremor from tremor due to PS (idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy). DaTscan is an adjunct to other diagnostic evaluations. The effectiveness of DaTscan as a screening or confirmatory test and for monitoring disease progression or response to therapy has not been established.

The acquisition parameters are standardized: 60 projections of 30 seconds acquisition, matrix 128*128, pixel size 3.9*3.9 mm; patient's head immobilized in a headrest. CT acquisition will be

performed consecutively after SPECT acquisition, with translation of the examination table. Image reconstruction used OSEM 3D iterative reconstruction, 8 subsets and 16 iterations (Flash 3D®, Siemens) with correction of scatter and correction of attenuation using CT-derived mu-maps. (See Data analysis: 7.1.2)

6.5.1.4 LP : biomarkers

The LP is carried out in the L3–L4 or L4–L5 interspace, using a needle with a small diameter (0.7 mm and 22 gauges) and an atraumatic technique (insert the needle with the bevel in parallel to the dura fibers). As presence of blood in LP could interfere with CSF protein assays and since no CSF gradient effect is observed, in case of visible puncture bleeding, the first 1–2 ml of CSF is discarded; the CSF sample is then collected in a new tube. Since there is currently no clear evidence to support a diurnal variation and it appears to be likely that there is no diurnal variation with AD biomarkers, there is no need to recommend any particular time of day.

As it was recently reported that the nature of the tube sampling has a major effect onto the variability of worldwide clinical cutoffs, a validated and unique sampling tube for all the participating centers will be provided in a kit (Perret-Liaudet A et al. accepted). The CSF must be directly sampled in this tube in a standardized volume (3–5 ml) and immediately adressed to the local laboratory of the center. An aliquot is removed for the CSF cell count, which must be performed directly it is recommended to centrifuge as soon as possible (preferably within 2 hours of LP in order to avoid cell lysis). Speed appears to have no effect, however, it is recommended to centrifuge hemorrhagic samples at a speed of 2000 g for 10 minutes at room temperature (controlled 12-28°C).The CSF sample is centrifuged in the original tube, and the supernatant taken off and aliquoted in tubes present in the kit under 500 µl.

The aliquots must rapidly placed in a freezer (-80°C) since the recommendation is that freezing at - 80°C should be preferably carried out for storage before assay. Five aliquots will be sent to the reference laboratotory, others will be kept stored in the local laboratory.

The CSF biomarkers will be determined in duplicates using standardized commercially available ELISA Kits (Innotest β-amyloid 1–42, Tau, and Phospho-Tau (181P), Innogenetics, Ghent, Belgium). The samples will be analysed with the same batch of assay kits to decrease variability inter-lots of production of ELISA kits.

The following biomarkers will be measured:

- t-Tau
- p-Tau

- Aβ1-42, Aβ1-40, Total tau (t-tau), 181 Phosphorylated tau (p-tau). If needed and depending upon the data obtained with these 3 first biomarkers, Aβ1-40 will be also measured.

- a-syn

Depending upon the avaibility of commercial kits validated during the project.

Specific procedure is given below to standardize the preanalytical steps and decrease variability. The LP will follow the last guidelines published in 2011 (Armand Perret-Liaudet is co-author of these guidelines; Perret-Liaudet A. et al, Cerebrospinal Fluid Collection Tubes: a critical issue for Alzheimer Disease diagnosis. Clin Chem, 2012, accepted).

6.5.1.5 Amyloid PET

- Measurment of fixation of Florbetapir on amyloid plaques

Florbetapir is a tracer indicated for PET imaging to estimate the density of beta amyloid plaques in the brain of adults patients with cognitive decline who are under evaluation for Alzheimer's disease and other causes of cognitive impairment. This exam must be used in addition to the evaluation clinic.

The injection of Florbetapir must be intravenous.

6.5.2 Application of study procedures

6.5.2.1 Achievement of neuropsychological assessments

This assessment is included in the clinical usual practice. These tests will take place in the presence of a neuropsychologist.

6.5.2.2 Achievement of MRI

This acquisition is included in the clinical usual practice (APPENDIX 2) and will be performed on **3T MRI** in all centers.

6.5.2.3 Achievement of SPECT-DaTscan®

Image acquisition and reconstruction will be perform with a SPECT/CT device, equipped with low-energy high-resolution (LEHR) parallel arrays, three hours after intravenous injection of 185 MBq of 123I-FP-CIT, after oral administration of 400 mg of potassium perchlorate for thyroid uptake freezing.

This exam will be conducted under the same conditions as the clinical usual practice (APPENDIX 3)

6.5.2.4 Achievement of LP

If participant agrees, a lumbar puncture will be performed at baseline according to a standardised protocol as described in APPENDIX 4. All collected samples will be sent to a central biobank (APPENDIX 5) for storage (Neurobiotec bank).

Any use of the blood biobank will need to be approved by the study co-coordinators and the scientific committee.

6.5.2.5 Achievement of Amyloid PET

If participant agrees, an amyloid PET will be performed at baseline according to a standardised protocol.

The acquisition of the PET image should start about from 30 to 50 minutes after intravenous injection and will last 10 minutes. Patients must be lying on the back, head positioned so that the brain, including the cerebellum, are at center of the field of view of the camera. Sometimes it's necessary to limit the movements of the head using adhesive strips or any flexible contention to maintain the head.

The reconstruction should include a correction in order to obtain a size of pixels between 2.0 and 3.0 mm for axial images.

6.5.3 Results and limitations of bias

6.5.3.1 Images

Images obtained via SPECT-DaTscan® and MRI will be anonymous thanks to an option available on the software on the PACS and then recorded and stored on hard drive or CD-ROM.

The hard drive or CD-ROM will then be centralized at the center principal investigator for analysis.

6.5.3.2 Confusion factors

To limit the bias of confusion, the following factors will be collected and included in the final analysis:

- Age
- Gender
- Intercurrent pathologies leading to:
  - Motor disability and falls
  - Cardiorespiratory failure

~ Impairment of general condition (e.g. cancer, pulmonary)

6.6 Study duration

- Start of inclusion : first quarter of 2014
- Duration of the inclusion period : 3.5 years
- Duration of individual participation: 2 years
- End of the study : second half of 2019

6.7 Table summarising participants' follow-up

	Baseline	Month 6	Month 12	Month 18	Month 24
Consent	✓				
Inclusion / non inclusion criteria	✓				
Medical history or event	✓	✓	✓	✓	✓
Clinical examination	✓	✓	✓	✓	✓
CDR	✓		✓		✓
DAD	✓	✓	✓	✓	✓
IADL	✓	✓	✓	✓	✓
MMSE	✓		✓		✓
Neuropsychological diagnosis testing	✓				
ADAS-Cog/BREF	✓		✓		✓
NPI	✓	✓	✓	✓	✓
Medication	✓	✓	✓	✓	✓
Blood sampling	✓				
Neurobiotec Biobank	✓				
MRI	✓				
SPECT-DaTscan®	✓				
Amyloid PET	✓				
LP (optional)	✓				

6.8 Acceptable limits

- Neuropsychological diagnosis testing: within one year before or one month after inclusion
- MMSE: within one month before inclusion
- IRM: within one month before or 3 months after inclusion
- SPEC DaTscan: within 3 months after inclusion
- Amyloid pet data: within 3 months after inclusion
- Blood sample: Within one month after inclusion
- Lumbar puncture: within 3 months after inclusion
- Follow-up at 6/12/18 and 24 months :: two weeks before or after theoretical date of follow-up visits

6.9 Expected Adverse effects

The expected moderate side effect is related to the injection of DaTscan® required for SPECT and LP which is optional in this research. (See § 6)

7 DATA COLLECTION

The **anonymity** of patients will ensure the following will be reported on the CRF:

- The first letter of the name and surname,
- The number of patient inclusion corresponding to order number
- The number of center.

8 Instructions for collecting data

For each patient included in the study, case report forms anonymized includes the following informations:

- ~ Information to help guide the data collection
- ~ Inclusion and non-inclusion Criteria to validate
- ~ Patient Characteristics
- ~ Clinical data
- ~ neuropsychological tests
- ~ Blood sampling
- ~ MRI results
- ~ SPECT-DaTscan® results
- ~ Amyloid PET results
- ~ LP results

~ Serious Adverse Events

~ Withdrawal from study

Each of these informations will exist in duplicate. Investigators will retain the duplicate, and will give the original to the CRA monitor.

Case report forms will be kept in the patient's medical records by the investigator during the study.

For each patient, the CRA will centralize slips and links and archives them.

The number of inclusion will be present on each sheet of the CRF. This number of inclusion will be used to connect the various slips of the same patient.

At each inclusion or withdrawal from study, the medical investigator will notify the Coordination Centre of the study by fax.

8.1 Data to collect

For each patient the following data will be collected on:

8.1.1 Neurologist / Geriatrician CRF

8.1.1.1 Inclusion slip

- Consent
- Information relating to the inclusion: date, eligibility criteria: yes / no
- Patient characteristics: Date of birth, gender, weight, height
- Standard clinical examination - Clinical data: History and comorbidity (intercurrent pathologies), disease history, physiological data, Medication
- Interview and examination: CDR, DAD, MMSE, ADAS-cog, BREF, NPI
- Neuropsychological assessments
- Blood sampling
- MRI results: date, quantification of hippocampal atrophy, cortical atrophy and regional ischemic vascular lesions
- SPECT-DaTscan®: examination date, quantification of the binding of DaTscan® in the caudate and lenticular nucleus
- Amyloid PET: examination date, quantification of the binding of Florbetapir in amyloid plaques
- CSF results (optional): date, quantification in the CSF of amyloid β-peptide ($A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}$, t-tau and p-tau)

8.1.1.2 Follow-up slip

- Dates of visits
- Standard clinical examination
- Interview and examination: NPI, medication
- Neuropsychological assessments: DAD, IADL, MMSE, ADAS-cog,

8.1.1.3 Collections of adverse events and withdrawal from study slips

- Serious Adverse Events (SAE) : see APPENDIX 6
- Withdrawal from study: date, type: - End of study date, Rationale: No compliancy of patient / Death / Serious Adverse Event / Withdrawal of consent / violation or deviation from protocol / Other

→ On each slip will be noted the number of patient inclusion.

9 Safety parameters

9.1 Definitions

9.1.1 Adverse Events

An **adverse event** (AE) is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation patient administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment.

9.1.2 Serious Adverse Events

A **serious adverse event** (SAE) is any untoward medical occurrence that at any dose:

- Results in death
- Is life-threatening
- Requires in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- Results in persistent or significant disability/incapacity
- Is a congenital anomaly/birth defect
- Is a medically significant event:

9.1.3 Intensity

The **intensity of the event** will be graded will be graded according to the 5-point system below:

- Mild (grade 1) Discomfort noticed but no disruption of normal daily activity
- Moderate (grade 2) Discomfort sufficient to reduce or affect normal daily activity

- Severe (grade 3) Incapacitating with inability to work or perform normal daily activity
- Life-threatening (grade 4) Substantial risk of dying at time of event
- Death (grade 5)

9.1.4 Adverse Events reporting

All **adverse events (AE)** regardless of seriousness or relationship to the research **after the informed consent up to the end of the study** are to be recorded in the AE pages of the Case Report Form (CRF).

All events that meet one or more criteria of seriousness will be reported as Serious Adverse Event.

9.1.5 Expected serious adverse events are:

- Serious adverse events related to the MRI, the SPECT-DaTscan®, the Amyloid PET the lumbar puncture.
- Any serious adverse event related to:
  * The cognitive deficit diagnosed at the time of the inclusion in the study, and its evolution.
  * The dementia and its evolution
  * The disease under study (Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy body dementia) and its evolution.
  * Serious effects of the medical treatments of dementia and Alzheimer's disease such as reported in the summarized characteristics of the products.
- Hospitalisation programmed before the inclusion.
- No serious adverse events related to Florbetapir injection have been reported.

General AE/SAE reporting rules:

- **Due to underlying pathology, only fatal and life-threatening adverse event will be submitted to immediate reporting to the sponsor. The other serious adverse events will be reported on the CRF.**
- Planned hospital admissions or surgical procedures for an illness or disease which existed before the patient was enrolled in the study are not to be considered SAEs unless the condition deteriorated in an unexpected manner during the study (eg surgery was performed earlier than planned).

9.2 Obligations Of The Investigator

In a case of fatal or life-threatening Serious Adverse event, the Investigator must immediately:

- **SEND (within 1 working day, preferably by fax) the SAE pages to**

  Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

  Fax: 04 72 11 51 90

All SAE forms must be dated and signed by the responsible Investigator or one of his/her authorized staff Members.

- Attach the photocopy of all examinations carried out and the dates on which these examinations were performed. Care should be taken to ensure that the patient's identity is protected and the patient's identifiers in the Clinical study are properly mentioned on any copy of source document. For laboratory results, include the laboratory normal ranges.

  Follow up of any Serious Adverse Event that is fatal or life threatening should be provided within one calendar week.

  For serious adverse events, the Causality must be assessed by the investigator following one of two possibilities Unrelated and Related.

9.3 Obligations of the sponsor

During the course of the study, the Sponsor will report in an expedited manner all SAEs that are both unexpected and at least reasonably related to reserach, to the Health Authorities, Ethic Committees in each country in accordance with international and local regulations, and to the Investigators.

10 ANALYSIS

10.1 Data analysis

10.1.1 MRI data

- Images will then be transferred using either by CD-ROMs or through secured FTP to the "Centre d'Acquisition et de Traitement de l'Image" (CATI) (Head J.F. Mangin). Images will be checked centrally for:Image quality and artefacts
- Consistency of images parameters and head coils
- Brain positioning

Centres will be contacted for failed acquisitions and participants will be rescanned whenever possible.

Data will be stored centrally in anonymous original DICOM format (CD and hard disk) and in analyze format (hard disk).

Next data will be analysed:

- *Global brain atrophy*

Quantitative analysis of brain atrophy will be performed on T1 weighted images. Several levels of atrophy will be investigated: global atrophy, regional atrophy and focal atrophy. Global brain atrophy will be estimated using the SIENAX algorithm [Smith2002b] provided in the FSL (FMRIB's Software Library, http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) software [Smith2004]. This method estimates total brain tissue volume from a single image by taking into account the skull size to normalize the volume in order to reduce head-size-related variability between subjects. The first step of the method relies on the BET (Brain Extraction Tool) method [Smith 2002a, Jenkinson 2005] in order to strip non-brain tissue, and then uses the brain and skull images to estimate the scaling between the subject's image and standard space. Finally, the FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) method [Zhang 2001] is used to perform brain tissue segmentation (gray matter, white matter and cerebrospinal fluid) in order to estimate the volume of each brain tissue, which is then multiplied by the estimated scaling factor.

- *Regional brain atrophy*

Regional atrophy will be investigated using the cortical [Fischl2004] and subcortical [Fischl2002] labelling methods provided in the freesurfer software (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/). The processing pipeline of the method is composed of five steps. The first step is an affine registration with Talairach space specifically designed to be insensitive to pathology and to maximize the accuracy of the final segmentation. Then, an initial volumetric labeling is performed. The third step consists in correcting for intensity variation due to the B1 bias field inhomogeneity. Then, a high dimensional nonlinear volumetric alignment to the Talairach atlas is performed. Finally, the volume is labeled based on a subject-independent probabilistic atlas that is built from a training set of subjects mapped into the Talairach space whose brains have been labeled by hand. Among all the segmented structures provided by freesurfer, we will focus our analysis on the volumetric measures of hippocampus, ventricles and cortical regions.

- *Voxel based morphometry*

Focal grey and white matter atrophy will be investigated using the VBM (Voxel Based Morphometry) framework provided in SPM (Statistical Parametric Mapping, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Voxel-based morphometry (VBM) is a technique that identifies cerebral volume changes on a voxel-by-voxel basis from structural MRI data. It provides the opportunity to correlate variables of interest to regional cerebral volume. Voxel-based morphometry analyses included image pre-processing and statistical analyses. Anatomical MRI images are spatially pre-processed using the procedures described in [Good 2001]. All T1 structural images are segmented, bias corrected and spatially normalized to the Montreal

Neurological Institute (MNI) space using the unified segmentation procedure [Ashburner 2005]. The gray matter and white matter images can also be modulated by the Jacobian determinant derived from the spatial normalization in order to preserve the total amount of gray matter from the original images. Segmented images are then smoothed with a Gaussian kernel. Statistical correlations between local gray matter or white matter volume and covariables of interest are then investigated using the General Linear Model (GLM).

- *Vascular lesions*

Vascular lesions will be automatically segmented using T1 weighted and FLAIR images thanks to the algorithm proposed by Bricq et al [Bricq 2008a]. This method, which was initially proposed for multiple scleroris lesion segmentation, performs tissue classification using a Hidden Markov Chain model and detects lesions as outliers to the model. The tissue segmentation step is based on a unifying framework for unsupervised segmentation of multimodal brain MR images including partial volume effect, bias field correction, and information given by a probabilistic atlas described in [Bricq 2008b]. The outlier detection step is performed using the Trimmed Likelihood Estimator (TLE).

Bibliography:

[Ashburner 2005] Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. Neuroimage 26, 839-851.

[Bricq 2008a] S. Bricq, C. Collet, J.-P. Armspach, *MS Lesion Segmentation based on Hidden Markov Chains*, 11 th International conference on medical image computing and computer assisted intervention, MICCAI, Paper selected for "a grand challenge : 3D segmentation in the clinic", september 2008

[Bricq 2008b] S. Bricq, C. Collet, J.-P. Armspach, unifying framework for Multimodal Brain MRI Segmentation based on Hidden Markov Chains, Medical Image Analysis, pp. 639-652, Vol. 12, Num. 6, 2008

[Fischl 2002] Fischl B, Salat D, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale A. Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. Neuron Jan 31;33(3):341-55. 2002.

[Fischl 2004] Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Segonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. Cereb Cortex. 2004b Jan;14(1):11-22.

[Good 2001] Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage 14, 21-36.

[Jenkinson 2005] *M. Jenkinson, M. Pechaud, and S. Smith. BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. In Eleventh Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2005.*

[Smith 2002a] *S.M. Smith. Fast robust automated brain extraction. Human Brain Mapping, 17(3):143-155, November 2002.*

[Smith 2002b] S.M. Smith, Y. Zhang, M. Jenkinson, J. Chen, P.M. Matthews, A. Federico, and N. De Stefano. Accurate, robust and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. NeuroImage, 17(1):479-489, 2002.

[Smith 2004] S.M. Smith, M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, and P.M. Matthews. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. NeuroImage, 23(S1):208-219, 2004.

[Zhang 2001] Y. Zhang, M. Brady, and S. Smith. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm. IEEE Trans. on Medical Imaging, 20(1):45-57, 2001.

10.1.2 SPECT-DaTscan® data

DaTSCAN potential binding index are computed from volume of interest (VOI) derived from the MNI-V4 atlas after patient's brain image spatial transformation. The software is adapted from SPMS (Wellcome laboratory). The results are plotted against the laboratory normal and patient database (n=700)

First step: SPECT/CT image fusion is ensures by calibration of the hybrid Siemens device. Post-acquisition quality control verified the absence of large amplitude movements. Correction of low amplitude movements between SPECT and CT acquisitions is performed using the SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, U.K.) intermodal correlation module.

Second step: Spatial transformation in the anatomical reference space

The program was written using Matlab (The Mathworks Inc, Lowell MA, USA), version 7.7, and used SPM5 algorithms. This entirely automated program is structured in various modules: conversion to NifT1 format, correlation, normalization, semi-quantification, and presentation of results. This study is original in that it is based on CT image normalization which is then applied to SPECT images. The anatomical reference space used was that of the Montreal Neurological Institute (MNI; Mc Gill University, Canada, http://www.bic.mni.mcgill.ca). In SPM5, we used segmentation algorithms validated for morphometry techniques using 3D T1 MRI images. This iterative method was based on source image segmentation in three classes: gray matter (GM), white matter (WM), and fluid spaces (CSF), to be correlated with GM, WM and CSF images obtained from "normal" 3D T1 MRI images.

The algorithm was designed to maximize a posteriori probability that each voxel in a source image corresponded to its homolog in the anatomical reference space. After the normalization process, the transformation matrix was applied to the SPECT images.

Third step: voxel-based parametric analysis (SPM5)

Voxel-based analysis is then performed using SPM5. For each patient, a parametric image (PI) is obtained by dividing the normalized image by the mean uptake in a posterior cortical VOI assigned to non specific binding. Semi-quantitative analysis is performed on normalized SPECT images. The volumes of interest (VOI) were from the anatomically labeled atlas MNI-V4 (Anatomic Automatic Labeling software; http://www.cyceron.fr/freeware). This atlas is the result of high-resolution 3D T1 MRI segmentation of an MNI single-subject brain template. The VOI were: right and left striata (S), right and left caudate nuclei (CN), right and left putamens (P), right and left posterior occipital cortices. A 3D Gaussian convolution filter was applied to these VOI (width at mid-height: 8 mm) to account for the gamma-camera transfer function. Counting was performed after masking the reference image for each VOI. Under acquisition conditions, enhancement ratios (ER) were calculated using: ER= [S]/ [NS] -1, where [S] was specific uptake and [NS] was non-specific uptake. The other ratios were derived from these measures: uptake ratios for the striata (contralateral S/ipsilateral S), caudate nuclei and putamens (using the same conventions as for voxel-based analysis).

Fourth step: image analysis and semi-quantitative data presentation

At first Raw and Normalized CT and DaTSCAN images are analyzed according to international as well as national recommendations. In a second step, normalized SPECT-CT images are analyzed and reported. A representative image at the level of the basal ganglia is printed. The semiquantitative values and derived ratios are reported and a plot of the striatum left and right binding potential index is plotted on laboratory patient's database (n=700) DaTSCAN values as a function of age (20-92 y)

10.1.3 Amyloid PET data

All data will be analyzed by the CERMEP which is an in vivo multimodal dedicated to basic research and clinical imaging center, in Lyon.

10.2 Statistic analysis

Statistical analyzes will be under the responsibility of Lyon CM2R (Research and Resources Center Memory)

- *Population descriptive analysis*

Descriptive analysis of data collected from patients will be conducted. Quantitative variables will be described according to their size, mean, standard deviation, median, quartiles and range of values. Qualitative variables will be described by numbers and percentages.

10.2.1 Principal objective

- *Analysis of predictive markers*

An analysis of predictors of occurrence of loss of autonomy at 2 years will be conducted on patients with dementia, by providing for qualitative factors, the distribution of patients with loss of autonomy and quantitative factors, means ± standard deviation.

The factors studied were predictive markers. (See §2.2.1.1)

- Correlations analysis will be used to compare the Pearson correlation coefficient between the DAD and markers.
- Analysis of variance and covariance will be used to compare means of continuous variables, including baseline scores and changes in scores over time. In multivariate analysis based on a mixed regression model will then estimate the change in score slope of the Inclusion to 2 years and the adjusted effects of predictive markers (imaging and biomarkers).

10.2.2 Secondary objectives

→ Correlations by Pearson's correlation coefficient;

→ Multivariate analysis: mixed regression model;

→ Wilcoxon signed rank test;

→ Logistic regression models;

→ Percentages per group will be compared by Pearson's Chi2 test (if the numbers are expected greater than or equal to 5), otherwise by Fisher's exact test;

10.3 Statistical significance level

Test results will be defined as statistically significant at $p < 0.05$.

10.4 Management of changes to the initial statistical

All major changes in the statistical analysis plan, particularly relating to possible changes to primary and secondary endpoints will be reported by the principal investigator to the sponsor.

10.5 Patients included in the analysis

Those included in the analysis will be those defined by the inclusion criteria. In case of withdrawal consent, data collected until consent withdrawal could be used until the date of withdrawal except if the patient refused it.

10.6 Missing data

In this study the missing data might be uninterpretable images of MRI or SPECT-DaTscan® or absence of a patient visits. These data will not be included in the analysis. It is not intended to replace the patient.

11 ACCESS TO INFORMATION AND MEDICAL RECORDS

11.1 Source Documents

For our purposes the source documents are considered those in the patient's medical records and should include all the various questionnaires for use in later follow-up. These documents must be conserved to allow information to be checked during follow-up visits, audits or inspections.

11.2 Access to data

The sponsor is responsible for obtaining the agreement of all the parties involved in the study in order to guarantee direct access in all the sites where the study is being conducted to source data, source documents and reports, so that he can control their quality and audit them.

The investigators will make available to the people with a right of access to these documents under the legislative and regulatory provisions in force (articles L.1121-3 and R.5121-13 of the French Public Health Act) the documents and individual data strictly necessary for monitoring, carrying out quality control and auditing the biomedical research.

11.3 Confidentiality of data

In accordance with the legislative provisions in force (articles L.1121-3 and R.5121-13 of the French Public Health Code), people with direct access to source data will take all necessary precautions to ensure the confidentiality of information relating to investigational drugs, research studies and people taking part in them, particularly as regards their identity and the results obtained. These people, like the investigators themselves, are subject to professional secrecy.

During the biomedical research study or when it is over, the information collected on the people taking part in it and forwarded to the sponsor by the investigators (or any other specialist personnel involved) will be made anonymous. Under no circumstances may the uncoded names or addresses of the people concerned appear in it. For coding subjects, the first letter of the name and the first letter of the first name of the subject will be recorded, accompanied by a code number unique to this study showing the order of inclusion of the subject.

The sponsor will ensure that each person taking part in the study has given his agreement in writing for access to the individual data concerning him which is strictly necessary for quality control of the study.

12 QUALITY CONTROL AND ASSURANCE

12.1 Monitoring

The study will be monitored by a CRA. He will be responsible for coordinating investigator for:

- The logistics and monitoring of the study,
- Producing reports concerning its state of progress,
- Verifying that the CRF are updated (request for additional information, corrections, etc.),
- Sending samples,
- Transmitting SAEs to the sponsor.

He will work in accordance with the standard operating.

12.2 Quality control

A clinical research associate appointed by the sponsor will regularly visit each study center during the process of setting up the study, one or more times during the study depending on the frequency of inclusions, and at the end of the study. During these visits, the following aspects will be reviewed:

- Informed consent,
- Compliance with the study protocol and the procedures set out in it,
- The quality of the data collected in the case report form: its accuracy, missing data, consistency of the data with the source documents (medical records, appointment diaries, the originals of laboratory results etc.),
- Management of medicinal products if appropriate.

Each visit will be recorded in a written monitoring report.

12.3 Audit and inspection

An audit may be performed at any time by people appointed by the sponsor who are independent of those responsible for the study. The aim of an audit is to ensure the good quality of the study, that its results are valid and that the law and regulations in force are being observed.

The investigators agree to comply with the requirements of the sponsor and the relevant authority for an audit or an inspection of the study.

The audit can apply to all stages of the study, from development of the protocol to publication of the results and filing the data used or produced in the study.

13 ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS

13.1 Legal And Ethical Considerations

The study will be carried out in accordance with the French and European Guidelines for Good Clinical Practice, the latest version of the Declaration of Helsinki (Edinburg 2000, Washington 2002, Tokyo 2005) and ICH (International Conference on Harmonisation) Recommendations and Guidelines for Good Clinical Practice.

In accordance with law n° 2004.806 and the ethical body governing biomedical research, the approval of the French 'Comité de Protection de Personnes' (CPP) will be submitted to 'CPP Sud Est III'. Before inclusion in the study every patient and his family circle will receive all the necessary information about the study, which includes a written information pack. Informed consent can only be obtained by the investigator or a clinician speaking on his behalf and after he has explained the objectives of the research, how it will be carried out, how long it will last, and the desired end-result as well as any constraints the research may place on the subject or any dangers he may be exposed to, including if the research is halted sooner than expected.

There is no serious likelihood that this research programme will impinge upon the subject's private life or the integrity of his person, and this being the case, it should be unnecessary to seek any protection from the courts or approach the Family Court.

The results of the initial medical examination carried out at inclusion into the study will be communicated to the patient's family doctor or to any other doctor of his choice.

Two examples of the information pack and consent form are to be signed by both the patient and the investigator. One will be given to the patient and the other kept in his medical records for a period of 15 years.

Before starting this study, the project sponsor will be submitted to the 'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments'(French Agency for the Safety of all types of Health Products) for autorisation.

13.2 Signature and Informed Consent

Written informed consent must be obtained prior to the initiation of any study. The investigating physician informs the participant of the objectives, type of constraints and foreseeable risks of the study. The investigator is responsible for ensuring that the subject fully understands the nature and purpose of the study. Information should be given in both oral and written form. No

subject should be obliged to participate in the study. Participants must be given ample opportunity to enquire about details of the study. The information must make clear that refusal to participate or withdrawal from the study at any stage is without any prejudice to the subject's subsequent care.

The participant must be made aware of (and give consent to) the fact that monitors, auditors, and representatives of Independent Ethic Committees and regulatory authorities are granted direct access to the subjects medical records without violating subject confidentiality, and to the extent permitted by applicable regulations. The participant should be informed that by signing the informed consent form, the participant authorises such access.

The participant must be informed that biological samples taken within the framework of the study are anonymised and stored at a central location. These samples are to be used for the scientific objectives. The participant signs and dates the informed consent. The informed consent is dated and countersigned by the investigator or a delegated person who explained the study.

The investigator or his delegate also inscribes his complete address and telephone number on the consent form. The informed consent is signed in one original and three copies obtained by duplication. One of the copies of the signed informed consent is given to the participant, the second one will be filed in the investigator site.

Signed informed consents are retained by the investigator and made available (for review only) to the study monitor, auditor and inspector, upon request.

13.3 Amendments to the protocol

Any substantial modification, i.e. any modification of a nature likely to have a significant impact on the safety of the people involved, the conditions of validity and the results of the study, on the quality and safety of the investigational medicinal products, on interpretation of the scientific documents which provide support for the study or the methods for conducting it, is the subject of a written amendment to be submitted to the sponsor; prior to implementing it, the latter must obtain approval from the ethics committee and authorisation from ANSM.

Non-substantial modifications, i.e. those not having a significant impact on any aspect of the study whatsoever, are communicated to the ethics committee for information purposes.

Any amendments to the protocol must be made known to all the investigators participating in the study. The investigators undertake to comply with the contents.

Any amendment modifying the management of patients or the benefits, risks or constraints of the study is the subject of a new Participant Information and Informed Consent form which must be completed and collected according to the same procedure as used for the previous one.

13.4 Participation in other research

The patient can participate simultaneously in another study provided that the study does not conflict of interest with this study.

At the end of the study, there is no provision for exclusion period before possible participation in another study.

14 DATA PROCESSING AND STORAGE OF DOCUMENTS

14.1 Data processing

In accordance with the law regarding data protection (Commission Informatique et Liberté - CNIL, law n° 78-17 dated 6th January 1978 modified by law n° 2004-801 dated 6th August 2004), a declaration will be filed with the appropriate government body (Commission Informatique et Liberté - CNIL).

14.2 Storage of documents

The following documents relating to this study are archived in accordance with Good Clinical Practice:

- By the investigating doctors:
    - For a period of 15 years following the end of the study
        - The protocol and any amendments to the protocol
        - The case record forms
        - The source files of participants who signed a consent form
        - All other documents and letters relating to the study
    - For a period of 15 years following the end of the study
        - The original copies of informed consent forms signed by participants

The investigator is responsible for all these documents for the regulation period of archiving.

- By the sponsor:
    - For a period of 15 years following the end of the study
        - The protocol and any amendments to the protocol
        - The originals of the case record files
        - All other documents and letters relating to the study
        - Documents relating to serious adverse events

The sponsor is responsible for all these documents for the regulation period of archiving.

No removal or destruction may be carried out without the sponsor's agreement. At the end of the regulation archiving period, the sponsor will be consulted regarding destruction. All the data, all the documents and reports could be subject to audit or inspection.

15 INSURANCE

In accordance with the measures laid out in the public health code, the project sponsor has taken out appropriate legal liability insurance with the company Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle (SHAM), 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon, under contract N°134823.

RULES RELATING TO PUBLICATIONS

Results of this study will be submitted for publication in specialties concerned scientific journals of national and international level. Publications will emphasize the different involved partners. « Les Hospices Civils de Lyon » should be mentioned in all future publications as sponsor of study.

Authors order will be decided by Management Committee (co-investigators and collaborators) according to everyone's participation. First author will be the person who has taken initiative of manuscript and who will be the main writer. It will not necessarily be the principal investigator. Results will be written as well as orally presented at national and international conferences. Any publication, oral or written communication will be decided by mutual agreement between investigators.

16 BIBLIOGRAPHY

(2001). "Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS)." Lancet 357(9251): 169-175.

Aguero-Torres, H., L. Fratiglioni, et al. (1998). "Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project." Int J Geriatr Psychiatry 13(11): 755-766.

Aguero-Torres, H., B. Winblad, et al. (1999). "Epidemiology of vascular dementia: some results despite research limitations." Alzheimer Dis Assoc Disord 13 Suppl 3: S15-20.

Aharon-Peretz, J., E. Daskovski, et al. (2003). "Progression of dementia associated with lacunar infarctions." Dement Geriatr Cogn Disord 16(2): 71-77.

Aharon-Peretz, J., E. Daskovski, et al. (2002). "Natural history of dementia associated with lacunar infarctions." J Neurol Sci 203-204: 53-55.

Albert, M. S., S. T. DeKosky, et al. (2011). "The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement 7(3): 270-279.

Andreasen, N., C. Hesse, et al. (1999). "Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease." Arch Neurol 56(6): 673-680.

Andreasen, N., L. Minthon, et al. (1999). "Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample." Neurology 53(7): 1488-1494.

Andreasen, N., L. Minthon, et al. (2001). "Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice." Arch Neurol 58(3): 373-379.

Armstrong, R. A., N. J. Cairns, et al. (2000). "Beta-amyloid deposition in the temporal lobe of patients with dementia with Lewy bodies: comparison with non-demented cases and Alzheimer's disease." Dement Geriatr Cogn Disord 11(4): 187-192.

Bachy-Langedock, N. (1989). "Batterie d'examen des troubles en denomination." Editest, Bruxelles.

Barbeau, E., E. Tramoni, et al. (2004). "Évaluation de la mémoire de reconnaissance visuelle : normalisation d'une nouvelle épreuve en choix forcé et utilité en neuropsychologie clinique." Ergis AM, Gely-Nargeot MC, Van-der-Linden M (Eds) Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer, Marseille, éditions Solal: 85-101.

Barber, R., A. Gholkar, et al. (1999). "Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies." Neurology 52(6): 1153-1158.

Barkhof, F. (2003). "Guidelines for brain imaging in vascular dementia clinical trials." Int Psychogeriatr 15 Suppl 1: 273-276.

Blennow, K., A. Wallin, et al. (1995). "Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease?" Mol Chem Neuropathol 26(3): 231-245.

Boyle, P. A., R. H. Paul, et al. (2004). "Executive impairments predict functional declines in vascular dementia." Clin Neuropsychol 18(1): 75-82.

Brayne, C. (2007). "The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health." Nat Rev Neurosci 8(3): 233-239.

Bruandet, A., F. Richard, et al. (2009). "Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry 80(2): 133-139.

Brys, M., E. Pirraglia, et al. (2009). "Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment." Neurobiol Aging 30(5): 682-690.

Buerger, K., S. J. Teipel, et al. (2002). "CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects." Neurology 59(4): 627-629.

Burton, E. J., R. Barber, et al. (2009). "Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis." Brain 132(Pt 1): 195-203.

Cardebat, D., B. Doyon, et al. (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): 207-217.

Chui, H. and R. Gonthier (1999). "Natural history of vascular dementia." Alzheimer Dis Assoc Disord 13 Suppl 3: S124-130.

Clark, C. M., S. Xie, et al. (2003). "Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses?" Arch Neurol 60(12): 1696-1702.

Colliot, O., G. Chetelat, et al. (2008). "Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus." Radiology 248(1): 194-201.

Convit, A., M. J. De Leon, et al. (1997). "Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease." Neurobiol Aging 18(2): 131-138.

Costa, D. C., Z. Walker, et al. (2003). "Dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease: role of dopamine transporter imaging." Mov Disord 18 Suppl 7: S34-38.

Cummings, J. L., C. Henchcliffe, et al. (2011). "The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration." Brain 134(Pt 11): 3146-3166.

Cummings, J. L., M. Mega, et al. (1994). "The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia." Neurology 44(12): 2308-2314.

David, R., M. Koulibaly, et al. (2008). "Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction." Clin Neurol Neurosurg 110(1): 19-24.

de Leon, M. J., S. DeSanti, et al. (2006). "Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment." Neurobiol Aging 27(3): 394-401.

Debouverie, O., R. Coudroy, et al. (2010). "Accuracy of fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4- iodophenyl) nortropane datscan for the diagnosis of lewy body dementia." J Am Geriatr Soc 58(1): 209-210.

Dubois, B., H. H. Feldman, et al. (2010). "Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon." Lancet Neurol 9(11): 1118-1127.

Dubois, B., A. Slachevsky, et al. (2000). "The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside." Neurology 55(11): 1621-1626.

Fagan, A. M., M. A. Mintun, et al. (2006). "Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans." Ann Neurol 59(3): 512-519.

Fagan, A. M., C. M. Roe, et al. (2007). "Cerebrospinal Fluid tau/beta-Amyloid42 Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults." Arch Neurol.

Farid, K., L. Volpe-Gillot, et al. (2011). "[Brain SPECT in Lewy body dementia]." Presse Med 40(6): 581-586.

Feldman, H. H., B. Van Baelen, et al. (2005). "Cognition, function, and caregiving time patterns in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease: a 12-month analysis." Alzheimer Dis Assoc Disord 19(1): 29-36.

Fitzpatrick, A. L., L. H. Kuller, et al. (2005). "Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia." J Neurol Sci 229-230: 43-49.

Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res 12(3): 189-198.

Freels, S., D. L. Nyenhuis, et al. (2002). "Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia." Neurology 59(8): 1146-1153.

Gomez-Tortosa, E., I. Gonzalo, et al. (2003). "Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease." Arch Neurol 60(9): 1218-1222.

Gootjes, L., S. J. Teipel, et al. (2004). "Regional distribution of white matter hyperintensities in vascular dementia, Alzheimer's disease and healthy aging." Dement Geriatr Cogn Disord 18(2): 180-188.

Green, M. S., J. A. Kaye, et al. (2000). "The Oregon brain aging study: neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old." Neurology 54(1): 105-113.

Grober, E. and H. Buschke (1987). "Genuine memory deficits in dementia." Develop Neuropsychology 3: 13-36.

Hampel, H., K. Burger, et al. (2005). "Correlation of cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231 with rates of hippocampal atrophy in Alzheimer disease." Arch Neurol 62(5): 770-773.

Hansson, O., H. Zetterberg, et al. (2006). "Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study." Lancet Neurol 5(3): 228-234.

Hardy, J. and D. J. Selkoe (2002). "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics." Science 297(5580): 353-356.

Haroutunian, V., M. Schnaider-Beeri, et al. (2008). "Role of the neuropathology of Alzheimer disease in dementia in the oldest-old." Arch Neurol 65(9): 1211-1217.

Holmes, C., N. Cairns, et al. (1999). "Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies." Br J Psychiatry 174: 45-50.

Inzitari, D., G. Pracucci, et al. (2009). "Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort." BMJ 339: b2477.

Inzitari, D., M. Simoni, et al. (2007). "Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study." Arch Intern Med 167(1): 81-88.

Jack, C. R., Jr., M. M. Shiung, et al. (2004). "Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD." Neurology 62(4): 591-600.

Jellinger, K. A. (2005). "Understanding the pathology of vascular cognitive impairment." J Neurol Sci 229-230: 57-63.

Jellinger, K. A. and J. Attems (2008). "Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease." Acta Neuropathol 115(4): 427-436.

Kapaki, E., G. P. Paraskevas, et al. (2003). "CSF tau protein and beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal ageing and other dementias in the Greek population." Eur J Neurol 10(2): 119-128.

Kay, D. W., D. P. Forster, et al. (2000). "Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England. Follow-up after 8-12 years." Br J Psychiatry 177: 156-162.

Knopman, D. S., W. A. Rocca, et al. (2003). "Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota." Arch Neurol 60(1): 85-90.

Kraybill, M. L., E. B. Larson, et al. (2005). "Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both." Neurology 64(12): 2069-2073.

Laakso, M. P., K. Partanen, et al. (1996). "Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study." Neurology 46(3): 678-681.

Lechowski, L., M. De Stampa, et al. (2005). "Predictive factors of rate of loss of autonomy in Alzheimer's disease patients. A prospective study of the REAL.FR Cohort." J Nutr Health Aging 9(2): 100-104.

Lehericy, S., M. Baulac, et al. (1994). "Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease." AJNR Am J Neuroradiol 15(5): 929-937.

Lehericy, S., M. Marjanska, et al. (2007). "Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease." Eur Radiol 17(2): 347-362.

Mahieux-Laurent, F., C. Fabre, et al. (2009). "[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) 165(6-7): 560-567.

Marshall, G. A., L. E. Olson, et al. (2011). "Instrumental activities of daily living impairment is associated with increased amyloid burden." Dement Geriatr Cogn Disord 31(6): 443-450.

Matsuda, O. and M. Saito (2005). "Functional competency and cognitive ability in mild Alzheimer's disease: relationship between ADL assessed by a relative/ carer-rated scale and neuropsychological performance." Int Psychogeriatr 17(2): 275-288.

McDowell, I. (2001). "Alzheimer's disease: insights from epidemiology." Aging (Milano) 13(3): 143-162.

McKeith, I. G., D. W. Dickson, et al. (2005). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium." Neurology 65(12): 1863-1872.

McKhann, G. M., D. S. Knopman, et al. (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): 263-269.

Mollenhauer, B., M. Bibl, et al. (2005). "Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease." J Neural Transm 112(7): 933-948.

Nelson, P. T., H. Braak, et al. (2009). "Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship." J Neuropathol Exp Neurol 68(1): 1-14.

Nelson, P. T., G. A. Jicha, et al. (2010). "Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies." J Neurol 257(3): 359-366.

Nyenhuis, D. L., P. B. Gorelick, et al. (2002). "Cognitive and functional decline in African Americans with VaD, AD, and stroke without dementia." Neurology 58(1): 56-61.

O'Brien, J. T., T. Erkinjuntti, et al. (2003). "Vascular cognitive impairment." Lancet Neurol 2(2): 89-98.

Olichney, J. M., D. Galasko, et al. (1998). "Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease." Neurology 51(2): 351-357.

Otto, M., J. Wiltfang, et al. (1997). "Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease." Neurosci Lett 225(3): 210-212.

Pantoni, L., A. M. Basile, et al. (2005). "Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology." Neuroepidemiology 24(1-2): 51-62.

Papathanasiou, N. D., A. Boutsiadis, et al. (2011). "Diagnostic accuracy of (123)I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: A meta-analysis of published studies." Parkinsonism Relat Disord.

Parkkinen, L., T. Kauppinen, et al. (2005). "Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia." Ann Neurol 57(1): 82-91.

Pohjasvaara, T., R. Mantyla, et al. (2000). "Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences." Stroke 31(12): 2952-2957.

Prohovnik, I., D. P. Perl, et al. (2006). "Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease." Neurology 66(1): 49-55.

Rapport, L. J., S. R. Millis, et al. (1998). "Validation of the Warrington theory of visual processing and the Visual Object and Space Perception Battery." J Clin Exp Neuropsychol 20(2): 211-220.

Ravaglia, S., P. Bini, et al. (2008). "Cerebrospinal fluid levels of tau phosphorylated at threonine 181 in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia." Neurol Sci 29(6): 417-423.

Reitan, R. M. (1958). "The validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage." Perceptual and Motor Skills 8: 271-276.

Riccio, D., A. Solinas, et al. (2007). "Comprehensive geriatric assessment in female elderly patients with Alzheimer disease and other types of dementia." Arch Gerontol Geriatr 44 Suppl 1: 343-353.

Ridha, B. H., V. M. Anderson, et al. (2008). "Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease : comparison of markers of progression." J Neurol 255(4): 567-574.

Roselli, F., N. M. Pisciotta, et al. (2009). "Severity of neuropsychiatric symptoms and dopamine transporter levels in dementia with Lewy bodies: a 123I-FP-CIT SPECT study." Mov Disord 24(14): 2097-2103.

Rosen, W. G., R. C. Mohs, et al. (1984). "A new rating scale for Alzheimer's disease." Am J Psychiatry 141(11): 1356-1364.

Savva, G. M., S. B. Wharton, et al. (2009). "Age, neuropathology, and dementia." N Engl J Med 360(22): 2302-2309.

Schneider, J. A., Z. Arvanitakis, et al. (2007). "Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons." Neurology 69(24): 2197-2204.

Schneider, J. A., R. S. Wilson, et al. (2004). "Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology." Neurology 62(7): 1148-1155.

Schoenmaker, N. and W. A. Van Gool (2004). "The age gap between patients in clinical studies and in the general population: a pitfall for dementia research." Lancet Neurol 3(10): 627-630.

Snodgrass, J. G. and M. Vanderwart (1980). "A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity." J Exp Psychol Hum Learn 6(2): 174-215.

Stefani, A., A. Martorana, et al. (2006). "CSF markers in Alzheimer disease patients are not related to the different degree of cognitive impairment." J Neurol Sci 251(1-2): 124-128.

Stroop, J. R. (1935). "Studies of interference in serial verbal reactions." J Exp Psychol 18(6): 643-662.

Strozyk, D., K. Blennow, et al. (2003). "CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study." Neurology 60(4): 652-656.

Tapiola, T., I. Alafuzoff, et al. (2009). "Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain." Arch Neurol 66(3): 382-389.

Terry, R. D., E. Masliah, et al. (1991). "Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment." Ann Neurol 30(4): 572-580.

van der Vlies, A. E., N. A. Verwey, et al. (2009). "CSF biomarkers in relationship to cognitive profiles in Alzheimer disease." Neurology 72(12): 1056-1061.

Vasconcelos Lde, G., A. P. Jackowski, et al. (2011). "Voxel-based morphometry findings in Alzheimer's disease: neuropsychiatric symptoms and disability correlations - preliminary results." Clinics (Sao Paulo) 66(6): 1045-1050.

Wahlund, L. O., F. Barkhof, et al. (2001). "A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT." Stroke 32(6): 1318-1322.

Walker, Z., D. C. Costa, et al. (2002). "Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand." J Neurol Neurosurg Psychiatry 73(2): 134-140.

Wallin, A. K., K. Blennow, et al. (2010). "CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease." Neurology 74(19): 1531-1537.

Wechsler, D. A. (1981). "Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised." New York: Psychological Corporation.

Wiederkehr, S., M. Simard, et al. (2008). "Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I." J Neuropsychiatry Clin Neurosci 20(2): 150-161.

Wiltfang, J., H. Esselmann, et al. (2003). "Beta-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease." Ann Neurol 54(2): 263-267.

Wolfson, C., D. B. Wolfson, et al. (2001). "A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia." N Engl J Med 344(15): 1111-1116.

Zhan, W., Y. Zhang, et al. (2009). "Characterization of white matter degeneration in elderly subjects by magnetic resonance diffusion and FLAIR imaging correlation." Neuroimage 47 Suppl 2: T58-65.